

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

Greta Masiliūnienė

**NEPAGEIDAUJAMŲ REAKCIJŲ Į VAISTĄ
CHARAKTERISTIKŲ ANALIZĖ IR
PRANEŠIMŲ TENDENCIJŲ LIETUVOJE
VERTINIMAS**

Daktaro disertacija
Medicinos ir sveikatos mokslai,
medicina (M 001)

Kaunas, 2025

Disertacija rengta 2020–2024 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakulteto Fiziologijos ir farmakologijos institute.

Mokslinis vadovas

prof. dr. Edmundas Kaduševičius (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkas

prof. dr. Žilvinas Dambrauskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Nariai:

doc. dr. Eglė Rumbinaitė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

doc. dr. Laura Lukošienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

doc. dr. Ieva Jovaišienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Giuseppe Citerio (Milano-Bicocca universitetas (Italija), medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija bus ginama viešame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2025 m. rugpjūčio mėn. 29 d. 14 val. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto VI. Lašo auditorijoje.

Disertacijos gynimo vietos adresas: A. Mickevičiaus g. 9, LT-44307 Kaunas, Lietuva.

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Greta Masiliūnienė

**ANALYSIS OF THE CHARACTERISTICS
OF ADVERSE DRUG REACTIONS AND
ASSESSMENT OF REPORTING TRENDS
IN LITHUANIA**

Doctoral Dissertation
Medical and Health Sciences,
Medicine (M 001)

Kaunas, 2025

Dissertation has been prepared at the Institute of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Lithuanian University of Health Sciences, during the period of 2020–2024 year.

Scientific Supervisor

Prof. Dr. Edmundas Kaduševičius (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Dissertation is defended at the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences:

Chairperson

Prof. Dr. Žilvinas Dambrauskas (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Members:

Assoc. Prof. Dr. Eglė Rumbinaitė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Assoc. Prof. Dr. Laura Lukošienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Assoc. Prof. Dr. Ieva Jovaišienė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Giuseppe Citerio (University of Milano-Bicocca (Italy), Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Dissertation will be defended at the open session of the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences on the 29th of August 2025 at 2 p.m. in Vl. Lašo auditorium of the Lithuanian University of Health Sciences.

Address: A. Mickevičiaus Str. 9, LT-44307 Kaunas, Lithuania.

TURINYS

SANTRUMPOS	7
IVADAS	8
1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	10
2. TYRIMO NAUJUMAS IR PRAKTINĖ REIKŠMĖ	11
3. LITERATŪROS APŽVALGA	12
3.1. Farmakologinio budrumo terminologija	12
3.2. Epidemiologija	16
3.2.1. Epidemiologija pasaulio šalyse	16
3.2.2. Epidemiologija vyresnio amžiaus žmonių grupėse	17
3.2.3. Hospitalizacija dėl nepageidaujamų reakcijų į vaistą ir nepageidaujamos reakcijos į vaistą hospitalizacijos metu	18
3.3. Rizika nepageidaujamai reakcijai į vaistą atsirasti.....	19
3.4. Kaina ir hospitalizacijos trukmė.....	29
3.5. Anotinė terapinė cheminė klasifikavimo sistema ir paveiktos organų sistemos pagal MedDRA	32
3.6. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą intensyvioje terapijoje.....	35
3.7. Sunkios nepageidaujamos reakcijos į vaistą	41
3.8. Nepageidaujamų reakcijų į vaistą išvengiamumas.....	44
3.9. Nepageidaujamų reakcijų į vaistą pranešimų teikėjai, galimos neteikimo priemonės ir pranešimus teikti skatinančios priemonės	48
4. TYRIMO METODIKA.....	55
4.1. Nepageidaujamų reakcijų į vaistą antrinio sveikatos priežiūros lygio ligoninės intensyviosios terapijos skyriuje biomedicininis tyrimas	55
4.1.1. Tyrimo dizainas, vieta ir populiacija	55
4.1.2. Bioetika.....	55
4.1.3. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą tikėtumo vertinimas	56
4.1.4. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą išvengiamumo vertinimas	57
4.1.5. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą sunkumo vertinimas	58
4.1.6. Vaistų klasifikacija.....	58
4.1.7. Vaistų paveiktų organų sistemų ir reakcijų klasifikacija	60
4.1.8. Vaistų tarpusavio sąveikų vertinimas.....	61
4.1.9. Atvejo, susijusio su nepageidaujama reakcija į vaistą, gydymo kainos prognostavimo modelio sukūrimas	61
4.1.10. Statistinė analizė.....	62
4.2. Nepageidaujamų reakcijų į vaistą stebėsenos Lietuvoje ir kitose ES šalyse bei šalyse, kuriose farmakologinio budrumo sistema išvystyta, tyrimas	62
4.2.1. Tyrimo dizainas	62
4.2.2. Duomenų analizė	63
5. REZULTATAI.....	65
5.1. Nepageidaujamų reakcijų į vaistą antrinio sveikatos priežiūros lygio ligoninės intensyviosios terapijos skyriuje biomedicininis tyrimas	65
5.1.1. Tyrimo populiacijos charakteristikos.....	65

5.1.2. Visų nepageidaujamų reakcijų į vaistą išvengiamumo, tikėtinumą ir sunkumo vertinimas	66
5.1.3. Sąsajos tarp individualių vaistų bei vaistų derinių ir nepageidaujamų reakcijų į vaistą.....	67
5.1.4. Vaistų grupių ir nepageidaujamų reakcijų į vaistą paveiktų organų sistemų pagal MedDRA vertinimas pagal išvengiamumą.....	71
5.1.5. Pacientų su išvengiamomis ir neišvengiamomis nepageidaujamomis reakcijomis į vaistą palyginimas	73
5.1.6. Regresinis modelis atvejo su nepageidaujama reakcija į vaistą gydymo kainai prognozuoti	75
5.2. Nepageidaujamų reakcijų į vaistą stebėsenos Lietuvoje ir kitose ES šalyse bei šalyse, kuriose farmakologinio budrumo sistema išvystyta, tyrimas	79
5.2.1. Bendrosios nepageidaujamų reakcijų į vaistą pranešimų tendencijos 8 šalyse 2012–2022 m. laikotarpiu.....	79
5.2.2. Sveikatos priežiūros specialistų ir vartotojų praneštų nepageidaujamų reakcijų į vaistą santykio pokyčiai 2012–2022 m.	80
5.2.3. Sunkių ir nesunkių nepageidaujamų reakcijų į vaistą pranešimų santykio pokyčiai 2012–2022 m. laikotarpiu	82
5.2.4. Farmacininkų indėlis į nepageidaujamų reakcijų į vaistą pranešimų skaičių 2012–2022 m. laikotarpiu	84
5.2.5. Dažniausiai praneštos vaistų, sukeliančių nepageidaujamas reakcijas į vaistą, grupės	85
6. REZULTATŲ APTARIMAS	88
6.1. Nepageidaujamų reakcijų į vaistą antrinio sveikatos priežiūros lygio ligoninės intensyviosios terapijos skyriuje biomedicininis tyrimas.....	88
6.2. Nepageidaujamų reakcijų į vaistą stebėsenos Lietuvoje ir kitose ES šalyse bei šalyse, kuriose farmakologinio budrumo sistema yra išvystyta, tyrimas	91
6.3. Tyrimų pranašumai ir trūkumai	96
IŠVADOS	97
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	98
SUMMARY	100
LITERATŪROS SĄRAŠAS	129
PUBLIKUOTŲ DARBŲ SĄRAŠAS	150
PRIEDAI	151
CURRICULUM VITAE	155
PADĖKA	156

SANTRUMPOS

AKFI	– angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius
ATC	– Anatominė terapinė cheminė vaistų klasifikacija (angl. <i>Anatomical Therapeutic Chemical classification</i>)
DILI	– vaistų sukelta kepenų pažaida (angl. <i>drug-induced liver injury</i>)
EMA	– Europos vaistų agentūra (angl. <i>European Medicines Agency</i>)
ES	– Europos Sąjunga
GFG	– glomerulų filtracijos greitis
ITS	– intensyviosios terapijos skyrius
ĮNR	– įtariama nepageidaujama reakcija
KrKl	– kreatinino klirensas
MedDRA	– reguliavimo veiklos medicininis žodynas (angl. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
MPP	– metinis procentinis pokytis
NVNU	– nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo
NGAK	– ne vitamino K antagonistų geriamieji antikoagulantai
NRV	– nepageidaujama reakcija į vaistą
nNRV	– nesunki nepageidaujama reakcija į vaistą
PSO	– Pasaulio sveikatos organizacija
SAPS II	– supaprastinta ūminių fiziologinių sutrikimų skalė II (angl. <i>Simplified Acute Physiology Score</i>)
sNRV	– sunki nepageidaujama reakcija į vaistą
SPS	– sveikatos priežiūros specialistai
START	– Įspėjimo gydytojams apie tinkamą gydymą įrankis (angl. <i>Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment</i>)
STOPP	– Vyresnio amžiaus žmonių receptų patikros įrankis (angl. <i>Screening Tool of Older Person's Prescriptions</i>)
VMPP	– vidutinis metinis procentinis pokytis
USC	– Upsalos stebėsenos centras
ŪIFN	– ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas
WBIC	– svertinis Bayesian informacijos kriterijus (angl. <i>Weighted Bayesian Information Criterion</i>)

IVADAS

Daugybė tyrimų, sisteminių apžvalgų ir metaanalizių, atliktų per paskutinius tris dešimtmečius, pabrėžia, kad su vaistais susijusi žala yra didžiulė našta žmogaus sveikatai ir sveikatos priežiūros sistemoms, sukelianti didelį sergamumą, mirtingumą ir išlaidas [1–5]. Su vaistais susijusių problemų, tokių kaip nepageidaujamos reakcijos į vaistus (NRV), nepageidaujami vaistų reiškiniai (angl. *adverse drug events*, ADE) ir vaistų klaidos, apibrėžčių vartojimas tyrimuose yra labai nenuoseklus, dažnai priklauso nuo tyrėjų pasirinkimo ir apsunkina šių tyrimų palyginimą [6,7]. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) apibrėžia NRV kaip “kenksmingą ir nelauktą organizmo atsaką į vaistus, kuris pasireiškia žmonėms vartojant vaistus įprastinėmis dozėmis ligos profilaktikai, diagnostikai ar gydymui arba siekiant pakeisti fiziologines funkcijas [8]. 2010 m. Europos Sąjungos (ES) farmakologinio budrumo teisės aktai, įsigalioję 2012 m., pakeitė ankstesnę PSO nepageidaujamos reakcijos į vaistą apibrėžtį [8] ir pristatė išplėstinę jos versiją, siekiant užtikrinti, kad ji „apimtų ne tik leidžiama paskirti normaliomis dozėmis vartojamų vaistų sukeltus kenksmingus ir nelauktus poveikius, bet ir kilusius dėl gydymo vaistais klaidų bei nesilaikant leidimo prekiauti sąlygų, įskaitant klaidingą vaisto vartojimą ir piktnaudžiavimą juo“ [9].

Pasauliniai duomenys rodo, kad NRV, sąlygojančių mirtį, dažnis svyruoja nuo 0,2 proc. iki 0,5 proc. [10–12]. NRV yra laikomos viena iš 10 pagrindinių mirties priežasčių išsivysčiusiame pasaulyje [13]. 2018 m. Lazarou ir kt. atlikta metaanalizė pateikė išvadas, kad NRV gali užimti nuo ketvirtos iki šeštos vietos pagrindinių mirties priežasčių sąrašą Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) [10]. Naujausi Amerikos farmakologinio budrumo draugijos duomenys rodo, kad nepageidaujami reiškiniai į vaistus (angl. *adverse drug events*, ADE) tapo trečia pagrindine mirties priežastimi JAV [14], tuo tarpu ES, NRV pripažįstamos penkta dažniausia mirties priežastimi [15]. Skaičiuojama, kad metinės išlaidos, susijusios su NRV, viršija \$13 mlrd. Kanadoje [16], \$30 mlrd. JAV [1], \$460 mln. Australijoje [17] ir £2,2 mlrd. Jungtinėje Karalystėje (JK) [18].

Ankstesnės sisteminės apžvalgos ir metaanalizės pateikė apskaičiavimus, kad NRV yra atsakingos už 5 proc. iki 11,2 proc. visų hospitalizavimo atvejų [4,19]. Net 24 proc. iki 88 proc. visų su NRV susijusių hospitalizacijų laikomos išvengiamomis [20–23]. Sunkios NRV dažnai lemia hospitalizavimą į intensyviosios terapijos skyrius (ITS), o tai sukelia papildomą našta sveikatos priežiūros sistemai, perpildant ITS ir ribojant šių skyrių prieinamumą kritinės būklės pacientams. Remiantis viena sistematine apžvalga, kurioje buvo analizuota 11 perspektyviųjų ir retrospektyviųjų tyrimų, su nepageidaujamais reiš-

kiniais susijusių priėmimų į ITS dažnis svyravo nuo 0,37 proc. iki 27,4 proc., o išvengiami nepageidaujami reiškiniai sudarė nuo 17,5 proc. iki 85,7 proc. [24]. Tokie dideli išvengiamų su NRV susijusių hospitalizacijų ir priėmimų į ITS dažnių svyravimai gali būti paaiškinami tyrimo dizaino, vietos bei populiacijos, su vaistais susijusių reiškinų apibrėžimų ir išvengiamumo vertinimo įrankių skirtumais [21,22,25].

Tradiciškai, sveikatos priežiūros specialistai (SPS) buvo laikomi pagrindiniu spontaninių NRV pranešimų šaltiniu [26]. Tačiau nepakankamas pranešimų teikimas yra gerai žinoma problema ne tik tarp SPS [27,28], bet ir tarp pacientų [29,30]. Tokios organizacijos kaip PSO ir ES pripažino pacientų pranešimų potencialą ir reikšmę bei padėjo tvirtą pagrindą didelėms ES farmakologinio budrumo sistemų reformoms, kurios įvyko 2012 m. ES šalyse, įskaitant Lietuvą. Vienas iš šių esminių pokyčių buvo teisinio pagrindo sukūrimas ir įteisinimas, leidžiantis pacientams pranešti apie NRV tiesiogiai nacionalinėms kompetentingoms institucijoms [31]. Naujasis ES farmakologinio budrumo teisės aktas įpareigojo ES šalis skatinti pacientų pranešimus tiesiogiai nacionalinėms kompetentingoms institucijoms, vykdant informuotumo didinimo veiklą ir stiprinant pacientų žinias apie farmakologinį budrumą, taip pat sudaryti sąlygas pranešti apie NRV per nesudėtingus ir efektyvius pranešimo mechanizmus, tokius kaip tiesioginis pranešimas internetu [29]. Nuo to laiko daugelis tyrimų akivaizdžiai parodė reikšmingą pacientų indėlį didinant spontaninių NRV pranešimų skaičių [31–34].

Pacientų saugumas yra pagrindinis kiekvienos sveikatos priežiūros įstaigos dėmesio centras ir išvengiamos žalos sumažinimas yra vienas iš būdų pagerinti pacientų saugumą [35]. Todėl yra labai svarbu atskirti išvengiamas ir neišvengiamas NRV, siekiant efektyviausiai paskirstyti turimus išteklius ir pasiekti didžiausią naudą mažinant išvengiamų NRV dažnį [36]. Taip pat veiksmingos farmakologinio budrumo sistemos yra būtinos, siekiant nustatyti, įvertinti ir užkirsti kelią NRV. Mūsų žiniomis, iki šiol nebuvo paskelbta nė vieno tyrimo, kuris nagrinėtų NRV problemas Lietuvos ligoninėse bei NRV pranešimų tendencijas po naujo 2012 m. ES farmakologinio budrumo teisės akto įsigaliojimo.

1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas:

Įvertinti nepageidaujamų reakcijų į vaistus stebėseną ir jų pasekmes Lietuvoje.

Uždaviniai:

1. Nustatyti nepageidaujamų reakcijų į vaistą dažnį, priežastingumą, išvengiamumą, klinikines charakteristikas, hospitalizacijos trukmę ir kainą antrinio sveikatos priežiūros lygio ligoninės intensyviosios terapijos skyriuje.
2. Sudaryti prognozinį atvejo dėl nepageidaujamos reakcijos į vaistą gydymo kainos modelį pagal bendros hospitalizacijos ir hospitalizacijos intensyviosios terapijos skyriuje trukmę.
3. Ištirti ir įvertinti nepageidaujamų reakcijų į vaistą pranešimų tendencijas Lietuvoje ir gautus duomenis palyginti su kitomis Europos Sąjungos šalimis bei šalimis, kuriose farmakologinio budrumo stebėseną yra išvystyta.
4. Išanalizuoti su nepageidaujamomis reakcijomis į vaistą susijusias vaistų grupes pagal ATC klasifikaciją klinikinėje praktikoje antrinio sveikatos priežiūros lygio ligoninės intensyviosios terapijos skyriuje. Tarptautiniu mastu įvertinti, kurios vaistų grupės buvo dažniausiai susijusios su pranešamomis nepageidaujamomis reakcijomis į vaistą pasirinktose šalyse.

2. TYRIMO NAUJUMAS IR PRAKTINĖ REIKŠMĖ

NRV išlieka reikšmingu ir nuolatiniu iššūkiu šiuolaikinėms sveikatos priežiūros sistemoms visame pasaulyje. Jos yra susijusios su dideliu pacientų sergamumu ir mirtingumu bei sukelia didelę finansinę naštą sveikatos priežiūros įstaigoms. Apskaičiuota, kad maždaug 5 proc. visų hospitalizavimų yra susiję su NRV, o NRV yra penkta mirties priežastis Europoje [15]. 2025 m. duomenimis, tai yra trečia mirties priežastis JAV [14]. Didėjantis medicininių gydymo metodų sudėtingumas, kartu su polifarmacija ir senėjančia populiacija, tik padidino su vaistais susijusios žalos riziką.

Veiksmingos farmakologinio budrumo sistemos yra būtinos, siekiant nustatyti, įvertinti ir užkirsti kelią NRV. Tradiciškai, spontaninis NRV pranešimas daugiausia rėmėsi SPS kaip pagrindiniu informacijos šaltiniu. Tačiau nepakankamas pranešimas išlieka kritiniu šios sistemos trūkumu. Reaguojant į tai, buvo įvestos reikšmingos teisėkūros reformos, siekiant sustiprinti farmakologinio budrumo praktiką. Pažymėtina, kad ES 2012 m. įdiegė farmakologinio budrumo teisės aktų atnaujinimus, kurie oficialiai suteikė galimybę vartotojams pranešti apie įtariamas NRV. Nuo tada keletas tyrimų parodė didėjančią pacientų indėlį į NRV pranešimus, kurie prisideda prie saugaus vaistų vartojimo.

Nepaisant farmakologinio budrumo reguliavimo pažangos, išsamus supratimas, kaip NRV pranešimų tendencijos pasikeitė po teisės aktų įsigaliojimo – ypač kalbant apie SPS ir vartotojų pranešimų santykį, taip pat apie sunkias ir nesunkias NRV – išlieka ribotas.

Mūsų duomenimis Lietuvoje taip pat nėra nė vieno atlikto tyrimo analizuojančio NRV klinikinėje grandyje.

3. LITERATŪROS APŽVALGA

3.1. Farmakologinio budrumo terminologija

Tiksli ir vienodais požymiais apibrėžta terminologija yra būtinas pagrindas farmakologinio budrumo veiklai bei vystymui. Terminologijos neaiškumai gali lemti skirtingą informacijos interpretavimą. Apie tai dar 2005 m. kalbėjo Aronson ir kt., jie teigė, kad aiškūs terminai ypač aktualus klausimas vaistų saugumo srityje, kadangi nepageidaujamų reakcijų į vaistus priežiūra ir pranešimas peržengia tarptautines sienas. Nepaisant to, kad bendra kalba yra anglų, tačiau vis dėlto terminų vartojimas kelia sunkumų net ir gimtakalbiams [37]. Po dešimtmečio, 2016 m. Bailey ir kt. atliktoje sisteminėje apžvalgoje buvo pabrėžta išlikusi nevienodos terminologijos problema. Pavyzdžiui, terminas „nepageidaujamas reiškinys (NR)“ turi ne vieną interpretaciją, tokią kaip „adverse event“, „side effect“, „adverse reaction“, „incident“, „medication-related problem“ be aiškių pateikiamų apibrėžčių [38]. Tai ypač apsunkina ne tik vartotojui suprasti terminus, tačiau ir mokslininkams atlikti palyginamuosius tyrimus, siekiant aptikti naujus ir retus signalus.

Šiuo metu Europoje ir Lietuvoje yra galiojantys du terminai, kurie patvirtinti Europos Komisijos: nepageidaujama reakcija į vaistą (NRV) ir nepageidaujamas reiškinys (NR). Pagal Europos vaistų agentūrą (angl. *European Medicines Agency*, EMA) pateikiami NRV sinonimai: nepageidaujama reakcija į vaistus (NRV), įtariama nepageidaujama (vaisto) reakcija (INR), nepageidaujamas poveikis, nepageidaujamas efektas [39].

Nepageidaujama reakcija į vaistą (NRV) (angl. *adverse drug reaction*, ADR)

PSO apibrėžia NRV kaip „atsaką, kuris yra žalingas ir nepageidaujamas, ir kuris pasireiškia vartojant įprastas žmonėms dozes ligos profilaktikai, diagnozei, gydymui arba fiziologinės funkcijos modifikavimui“ [8]. Nuo 2012 metų apibrėžimas apima reakcijas, atsirandančias dėl klaidos, netinkamo vartojimo ar piktnaudžiavimo, bei įtariamas reakcijas į neregistruotus vaistus arba vaistus, vartojamus ne pagal paskirtį [9].

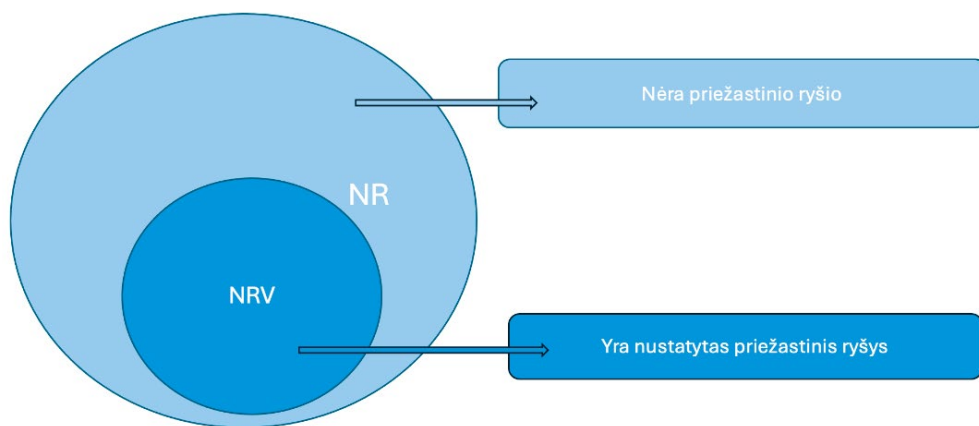
Nepageidaujamas reiškinys (NR) (angl. *adverse drug event*, ADE).

Nepageidaujamas reiškinys yra nepageidaujamas rezultatas, atsirandantis pacientui vartojant vaistą arba tam tikru metu po jo, bet kuris gali būti susijęs su juo arba ne. Visi nepageidaujami vaistų poveikiai yra nepageidaujami reiškiniai, bet ne visi nepageidaujami reiškiniai yra nepageidaujami vaistų poveikiai. Šis skirtumas yra svarbus klinikiniuose tyrimuose, kuriuose nebūtinai visi reiškiniai yra sukelti vaistų.

Nepageidaujamas reiškinys yra bet koks nenormalus požymis, simptomas, laboratorinis tyrimas, sindrominis tokių anomalijų derinys, nepageidaujamas arba neplanuotas įvykis (pvz., nelaimingas atsitikimas ar neplanuotas nėštumas) arba bet koks netikėtas gretutinės ligos pablogėjimas [37].

Skirtumas tarp NRV ir NR

Sąvoką „nepageidaujama reakcija į vaistą“, NRV (angl. *adverse drug reaction*, ADR)“ reikia skirti nuo termino „nepageidaujamas reiškinys (arba patirtis, angl. *adverse drug event*, ADE)“. Nepageidaujama reakcija į vaistą (NRV) yra neigiamas rezultatas, kuris turi priežastinį ryšį ir tam tikra tikimybe gali būti siejamas su vaistu (3.1.1 pav.).



3.1.1 pav. *Sąsajos tarp nepageidaujamos reakcijos į vaistą ir nepageidaujamo reiškinio*

Kiti terminai

Nepageidaujamas poveikis (angl. *adverse effect*), kuris gali būti supainiotas su nepageidaujama reakcija į vaistą (angl. ADR).

Skirtumas tarp nepageidaujamo poveikio ir NRV

Sąvokos „nepageidaujama reakcija“ ir „nepageidaujamas poveikis“ reiškia tą patį reiškinį, tačiau nepageidaujamas poveikis (angl., *adverse effect*) vertinamas vaisto požiūriu, o nepageidaujama reakcija (angl. *adverse reaction*) – paciento požiūriu. Vaistas sukelia „poveikį“, o pacientas turi „reakciją“.

Šalutinis poveikis (angl. *side effect*), kuris gali būti supainiotas su NR (angl. *ADE*).

Šalutinis poveikis yra nepageidaujamas poveikis, atsirandantis, kai vaistas vartojamas nepriklausomai nuo dozės. Skirtingai nuo nepageidaujamų reiškinių, šalutinį poveikį dažniausiai numato gydytojas, o pacientui nurodoma, kad jis žinotų apie poveikį, kuris gali atsirasti gydymo metu. Šalutinis poveikis skiriasi nuo nepageidaujamų reiškinių ir vėliau praeina savaime po kelių savaičių vaisto vartojimo. Kai kurie vaistai netgi naudojami dėl jų šalutinio poveikio, pavyzdžiui, mirtazapinas, vartojamas anoreksija sergantiems pacientams, nes vaistai gali sukelti svorio padidėjimą. Šalutinis poveikis yra stebimas ir plačiai tiriamas klinikinių tyrimų metu prieš patenkant į rinką.

Skirtumas tarp šalutinio poveikio ir NR

Šalutinis poveikis gali būti ne tik nepageidaujamas, bet ir teigiamas efektas.

Skirtingai nuo nepageidaujamų reiškinių, šalutinį poveikį dažniausiai numato gydytojas, o pacientui nurodoma, kad jis žinotų apie poveikį, kuris gali atsirasti gydymo metu.

Terminai, naudojami farmakologiniame budrume Europoje ir skirtingose pasaulio šalyse, yra pateikti lentelėje 3.1.1.

3.1.1 lentelė. Terminai, naudojami farmakologiniame budrume Europoje ir skirtingose pasaulio šalyse

Terminas	ES [40]	Kanada [41]	JAV [42]	JK [43]	Australija [44]
Adverse (drug) event	Nebūtinai turi priežastinį ryšį	Nebūtinai turi priežastinį ryšį	-	Nebūtinai turi priežastinį ryšį	Nebūtinai turi priežastinį ryšį
Adverse drug reaction	Turi priežastinį ryšį; Bet kokia dozė; Sinonimai: Adverse drug reaction (ADR), Suspected adverse (drug) reaction, Adverse effect, Undesirable effect	Turi priežastinį ryšį; Vartojant normaliomis dozėmis.	-	Turi priežastinį ryšį; Bet kokia dozė.	-
Adverse reaction	-	Turi priežastinį ryšį; bet kokia dozė	Nepageidaujamas poveikis; Gali turėti priežastinį ryšį; Sinonimas „Adverse reaction“	-	Turi priežastinį ryšį; Bet kokia dozė
Side effect	-	Neturi priežastinio ryšio	Nepageidaujamas poveikis; Gali turėti priežastinį ryšį; Sinonimas „Side effect“	-	-

Lietuvoje naudojamas terminas „įtariama nepageidaujama reakcija“ (INR) [45].

3.2. Epidemiologija

3.2.1. Epidemiologija pasaulio šalyse

NRV klinikinėje praktikoje gali lemti neplanuotą hospitalizaciją [46] ir yra reikšminga pacientų sergamumo ir mirtingumo dalis [47]. Prieš beveik tris dešimtmečius, JAV 1998 metais Lazarou ir kt. metaanalizė parodė, kad 6,7 proc. visų hospitalizacijų yra susiję su NRV. Panašiu laikotarpiu, 2002 m. Beijer ir kt. nustatė, kad 4,9 proc. visų hospitalizacijų buvo dėl NRV [20]. Budnitz ir kt. apskaičiavo, kad iš visų apsilankymų skubios pagalbos skyriuje 2004 ir 2005 m. daugiau nei 700 tūkst. JAV pacientų buvo priimti dėl NR, o 3487 buvo hospitalizuoti [48]. Perspektyvinis tyrimas Jungtinėje Karalystėje (2004 m.) tyręs NR parodė, kad 6,5 proc. iš 18 820 hospitalizacijų per 6 mėnesius įvyko dėl NR [49]. Kiek vėliau, 2009 m., Davies ir kt. tyrimas Jungtinėje Karalystėje paskelbė, kad hospitalizacijos dėl NR iš 3695 pacientų epizodų 545 atvejai buvo susiję su NRV ir tai sudarė 14,7 proc. [50]. Naujesniame tyrime JK, Liverpulyje buvo atliktas vieno mėnesio tyrimas skubios pagalbos skyriuje, kuris nustatė, kad hospitalizacijos dėl NRV sudarė 16,5 proc. [18]. Australijoje, kaip ir kitose šalyse, procentinė dalis susijusi su hospitalizacijomis dėl NRV yra labai panaši. Literatūros duomenimis, Australijoje 2–4 proc. visų hospitalizacijų yra susiję su NRV [51]. Apžvelgus 14 Australijos tyrimų, paskelbtų 1988–1996 m., 2,4–3,6 proc. hospitalizacijų buvo susijusios su NRV, iš kurių 32–69 proc. buvo laikomos išvengiamomis [52]. Kanados tyrime, skelbtame 2004 m., bendras 7,5 proc. NR dažnis rodo, kad iš beveik 2,5 mln. kasmetinių hospitalizavimų Kanadoje, apie 185 000 yra susiję su NR, o beveik 70 tūkst. iš jų yra potencialiai išvengiami [53].

2008 m. Europos Komisija pateikė duomenis, kad maždaug 5 proc. visų hospitalizacijos atvejų įvyksta dėl NR, ir 5 proc. hospitalizuotų pacientų patiria NRV jų buvimo ligoninėje metu. Europoje 197 tūkst. mirčių per metus buvo priskiriamos NRV [19]. Šie epidemiologiniai duomenys buvo apskaičiuoti pagal 9 epidemiologinių tyrimų duomenis, kurie buvo atlikti iki 2000 metų, kai kurie jų buvo net ne iš ES zonos [54]. Ne gana to, paskaičiuotas mirčių skaičius per metus (197 tūkst.) nėra tiesiogiai suskaičiuoti ES mirties atvejai, šis skaičius apskaičiuotas pagal JAV studijos duomenis [10]. Iki 2015 metų nebuvo apžvalgų, skirtų Europos regionui. Bouvy ir kt. atliko epidemiologinę apžvalgą kiekybiškai įvertinančią NRV Europos aplinkoje, kur buvo įvertinti 32 tyrimai iš skirtingų vietų ir 12 skirtingų ES šalių. Į apžvalgą įtrauktų tyrimų analizė parodė, kad iš visų apsilankymų ligoninėje, remiantis 22 tyrimų duomenimis 3,6 proc. lėmė hospitalizacijas dėl NRV, o NRV dažnis hospitalizavimo metu, remiantis 13 tyrimų duomenimis buvo 10,1 proc. [12]. Prancūzijos kardiologinio profilio ligoninėje (2001 m.), per 18 mėnesių iš

16 916 hospitalizuotų pacientų 336 pacientams buvo nustatytos 371 NRV, kas sudarė 2,2 proc. hospitalizacijų susijusių su NRV [55]. Panašiu laikotarpiu atliktas kitas Prancūzijos tyrimas parodė, kad NRV dažnis buvo 3,19 proc. hospitalizacijų [56]. Nyderlandai viena aktyviausiai farmakologinio budrumo sistemoje dirbančių šalių ne tik Europoje, bet ir pasaulyje. 2011 m. paskelbtas dviejų metų tyrimas (atliktas 2006–2008 m.) nustatė 349 su NRV susijusius atvejus iš 603 pacientų, kas sudarė net 58 proc. [57]. Kiek anksčiau, nedideliame Švedijoje atliktame tyrime buvo pranešta, kad 11 proc. su NRV susijusių atvejų buvo reikalinga skubi hospitalizacija [58].

Naujesni tyrimai, atlikti įvairiose pasaulio šalyse kalba apie išliekančią, hospitalizacijų susijusių su NRV problemą, bei pateikia labai panašius epidemiologinius duomenis. Rydberg ir kt. Švedijoje atliktame tyrime skelbia, kad 18 proc. hospitalizacijų susiję su NRV [59]. Afrikos žemyne, viename naujesnių tyrimų atliktų Etiopijoje 2019 m., skelbiama, kad hospitalizacijos dėl NRV sudarė 15,4 proc. [60].

3.2.2. Epidemiologija vyresnio amžiaus žmonių grupėse

Vyresnio amžiaus suaugusieji yra pagrindiniai vaistų vartotojai. Pavyzdžiui, Airijoje apskaičiuota, kad polifarmacijos paplitimas nuo 1997 m. iki 2012 m. padidėjo nuo 17,8 proc. iki 60,4 proc. tarp vyresnių nei 65 metų asmenų [61], panašios tendencijos vyrauja ir kitose šalyse [62,63]. Vertinant tyrimus, kurie atlikti su vyresnio amžiaus žmonėmis, stebime didesnę tiek hospitalizacijų dėl NRV dažnį, tiek hospitalizacijų metu įvykusių NRV dažnį. De Lemos ir kt. padarė išvadą, kad vyresniems nei 65 metų pacientams apie 15 proc. visų hospitalizacijos atvejų lemia NRV, ir net 20 proc. iš jų buvo susiję su hospitalizacija į ITS [64]. Kito tyrimo, kuriame daugiausia dėmesio buvo skiriama hospitalizacijoms, kurias sukėlė NR tarp 65 metų ir vyresnių suaugusiųjų, autoriai pastebėjo, kad beveik pusė hospitalizacijų buvo tarp 80 metų ir vyresnių suaugusiųjų (48,1 proc.), o du trečdaliai jų buvo dėl netyčių perdozavimų (65,7 proc.) [48]. Kitame tyrime ta pati mokslinė grupė paskelbė, kad 65 metų ir vyresniems pacientams NR pasireiškė du kartus dažniau nei jaunesniems pacientams ir 7 kartus dažniau buvo hospitalizuojami, vyresni pacientai (≥ 65 metų) sudarė 25,3 proc. apsilankymų skubios pagalbos skyriuje, susijusių su NR, ir 48,9 proc. atvejų, kuriems reikalinga hospitalizacija [65]. Beijer ir kt. tyrimas pateikė panašius rezultatus – vyresnio amžiaus žmonių tikimybė būti paguldytiems į ligoninę dėl su NRV susijusių problemų yra 4 kartus didesnė nei jaunesnių (16,6 proc. ir 4,1 proc.). Pogrupių analizė atskleidė, kad vyresnio amžiaus žmonėms iki 88 proc. su NRV susijusių hospitalizacijų yra išvengiamos; jaunesnio amžiaus žmonėms tai yra tik 24 proc. [20]. Naujesniuose tyrimuose, vyresnio amžiaus pacientų

hospitalizacijas susijusias su NRV tyrė ir Oscanoa ir kt., kurie savo metaanalizės duomenyse pateikia 8,7 proc. dažnį susijusių su hospitalizacijomis su NRV vyresnio amžiaus pacientams [66]. Yadesa ir kt. 2021 m. atliktos metaanalizės duomenimis NRV paplitimas tarp hospitalizuotų vyresnio amžiaus (> 60 m.) pacientų svyravo nuo 6,3 proc. iki 64,4 proc. atitinkamai (vidutiniškai 23,7 proc.) [67].

3.2.3. Hospitalizacija dėl nepageidaujamų reakcijų į vaistą ir nepageidaujamos reakcijos į vaistą hospitalizacijos metu

Nepaisant didelio tyrimų skaičiaus pasaulyje, vyrauja didelis tyrimų heterogeniškumas dėl nevienodų imčių, tyrimo objekto. Iki šiol vienintelė, specifiskai Europos zonoje Bouvy ir kt. atlikta sisteminė apžvalga parodė, kad vidutiniškai 3,6 proc. visų hospitalizacijų yra susiję su NRV ir, kad 10,1 proc. pacientų patiria NRV hospitalizacijos metu [12]. Šie rezultatai atspindi 47 tyrimų, iš kurių 12 tyrimų iš Europos šalių, skelbtus trijų dešimtmečių duomenis.

Hospitalizacija dėl NRV. Kauppila ir kt. (2021 m.) nagrinėjo atvejus, susijusius su NRV, tretinio lygio ligoninėje skubios pagalbos skyriuje, ir nustatė, kad hospitalizacijos prireikė 7,8 proc. pacientų [68]. Kiek anksčiau Oscanoa ir kt. atliktos metaanalizės (2017 m.) duomenys rodo, kad hospitalizacijos dažnis vyresnio amžiaus žmonių tarpe buvo 8,7 proc. [66].

Ankstesniais duomenimis hospitalizacijų dažnis buvo panašus, lyginat su šių dienų tyrimais. 2008 metais sisteminėje apžvalgoje buvo paskelbtas su NRV susijusių hospitalizacijų dažnis, tarp atitinkamai suaugusiųjų ir pagyvenusių pacientų, rodikliai buvo 6,3 proc. ir 10,7 proc. [4]. Tache ir kt. [69] apžvelgė nepageidaujamų reiškinių paplitimą ambulatorinėje priežiūroje ir pranešė, kad 5,1 proc. hospitalizacijų įvyko dėl NRV, remiantis 37 tyrimais, kurių dauguma buvo atlikti JAV. Kongkaew ir kt. vertindami 27 tyrimus, kurių didžioji dalis (n = 17) buvo atliktų Europoje, nustatė, kad vidutiniškai 5,3 proc. hospitalizacijų sukėlė NRV [4].

NRV hospitalizacijos metu. Daugiau nei prieš tris dešimtmečius Darchy ir kt., skelbė apie NRV susijusių atvejų skaičių, pateikdami 15,5 proc. dažnį hospitalizacijos metu [70]. Panašiu metu Lazarou ir kt. atliktos metaanalizės duomenimis, išanalizavę 30 metų laikotarpio tyrimų duomenis paskelbė kone tokį patį dažnį – 15,1 proc. su NRV susijusių atvejų įvyksta hospitalizacijos metu [10]. 2012 m. metaanalizės duomenimis, kur buvo įtraukti 22 tyrimai, Miguel ir kt., teigia, kad hospitalizacijos metu NRV gali išsivystyti 16,88 proc. pacientų [71]. Krähenbühl-Melcher ir kt. [72] nustatė, kad vidutiniškai 6,1 proc. visų hospitalizuotų pacientų patyrė NRV savo buvimo ligoninėje metu, remiantis 46 tyrimais (23 neeuropinės kilmės tyrimai). Indijoje,

2018 metais skelbtame tyrime, kur vertinti atvejai susiję su NRV hospitalizacijos metu, paskaičiavo tik 1,6 proc. dažnį. Tačiau autoriai aiškina, kad šis mažas skaičius susijęs su tuo, kad jų duomenys buvo rinkti tik iš spontanių pranešimų, kas galimai reiškia didelį nepraneštų atvejų skaičių [73].

3.3. Rizika nepageidaujamai reakcijai į vaistą atsirasti

Rizikos veiksnių išaiškinimas yra kruopštus darbas, imlus laikui ir turimoms žinioms. Farmakoterapija vaidina svarbų vaidmenį palaikant sveikatą. Daugelio būklių gydymas priklauso nuo vaistų, skirtų simptomams valdyti, ligos progresavimui lėtinti arba būsimų ligų vystymuisi prevenciškai veikti. Nors vaistai gali suteikti didelės naudos palaikant sveikatą, visi vaistai taip pat turi nepageidaujamo poveikio riziką. Saugumo klausimai kyla visada, kai reikia priimti medicininius sprendimus [74]. Rizikos ir naudos pusiausvyros įvertinimas, susijęs su konkreto vaisto vartojimu, yra esminis žingsnis priimant sprendimą dėl farmakoterapijos skyrimo [75]. Iki vaisto patekimo į rinką, su juo gali būti susidūrę tik apie 1500 pacientų. Nors vaistų gamybos procesas pasikeitė dėl šiuolaikinių technologijų, vaistų saugumo vertinimas išlieka svarbus. NRV gali pasireikšti visur, ligoninėse ir kitose sveikatos priežiūros aplinkose, tokiose kaip konsultacijų kabinetai, slaugos namai, vaistinės, bendruomenės klinikos ir pacientų namai [76]. Vyresnio amžiaus žmonių populiacija dažniausiai apibūdinama kaip asmenys, vyresni nei 65 metų, ir ji sparčiai auga modernioje visuomenėje dėl medicininio gydymo pažangos. Ilgesnė gyvenimo trukmė neišvengiamai yra lydimas medicininio reiškinio, vadinamo polifarmacija. Polifarmacija yra gerai žinomas NRV rizikos veiksnys [77]. Vyresnio amžiaus pacientai turi didelę NRV riziką dėl pablogėjusios inkstų funkcijos, pakitusio vaistų metabolizmo organizme ir gretutinių ligų. Tačiau naujausi tyrimai rodo, kad didėjantis vartojamų vaistų skaičius ir gretutinės ligos yra pagrindiniai NRV veiksniai [78-80]. Dauguma NRV atsiranda dėl didelio farmakokinetikos ir farmakodinamikos kintamumo tarp pacientų. Farmakologiniai, imunologiniai ir genetiniai veiksniai dalyvauja NRV patogenezėje [81].

Veiksnius, turinčius įtakos NRV atsiradimui, galima suskirstyti į penkias grupes: su pacientu susiję veiksniai, socialiniai veiksniai, su vaistais susiję veiksniai, su liga susiję veiksniai ir su hospitalizacija susiję veiksniai [75,81,82].

3.3.1 lentelė. Veiksniai, turintys įtakos nepageidaujamos reakcijos į vaistą atsiradimui

Veiksnių grupė	Veiksniai
Su pacientu susiję veiksniai	• Amžius (kūdikiai, maži vaikai, vyresnio amžiaus žmonės) • Lytis (moteriška) • Nėštumas ir vaisiaus vystymasis • Alergija • Kūno svoris ir riebalų pasiskirstymas • NRV anamnezėje, kritimai anamnezėje • Socioekonominis statusas
Socialiniai veiksniai	• Alkoholio vartojimas • Rūkymas • Rasė, etninės grupės
Su vaistu susiję veiksniai	• Polifarmacija (> arba = 5 vaistai) ir vaistų sąveika • Dozė ir dažnis • Konkretūs vaistai turintys riziką (antihipertenziniai, antitromboziniai/antikoagulantai, antibakteriniai, diabetiniai, psicholeptikai, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU))
Su liga susiję veiksniai	• > arba = 4 ligos • Gretutinės ligos (ŠN, PV, cukrinis diabetas, depresija, demencija, onkologinės ligos, IFN - KrKl, kepenų liga)
Su hospitalizacija susiję veiksniai	• Pakartotinė hospitalizacija • Vaistų skyrimas i/v (3–10 proc. padidėja rizika NRV su kiekvienu sekančiu paskirtu vaistu) • Ligoninės skyrius

Su pacientu susiję veiksniai. Amžius. Vyresnio amžiaus žmonės ir vaikai yra ypač pažeidžiami NRV, nes vaistai rečiau būna plačiai tiriama šiose kraštutinio amžiaus grupėse, o vaistų absorbcija ir metabolizmas yra labiau kintami ir mažiau nuspėjami abiejose šiose grupėse. Visi vaistai gali sukelti NRV, tačiau ne visiems pacientams pasireiškia vienodo lygio ir tipo NRV. Pats amžius savaime nėra svarbus NRV rizikos veiksnys. Su amžiumi susiję pokyčiai yra daugelio individualių veiksnių pasekmė, pavyzdžiui, sergamumas, susijęs su polifarmacija, inkstų ar kepenų funkcijos pablogėjimu vyresnio amžiaus žmonėms, hipoalbuminemija, sumažėjusiu kūno svoriu ir kt. [78–80]. Gurwitz ir kt. [83] atliktas tyrimas apie NRV dažnumą ir išvengiamumą vyresnio amžiaus žmonių ambulatorinėje aplinkoje padarė išvadą, kad NRV yra dažnos ir dažnai išvengiamos vyresnio amžiaus žmonių ambulatorinėje klinikinėje aplinkoje. Vyresnio amžiaus žmonės turi didelę NRV išsivystymo riziką dėl kelių priežasčių. Jie dažnai turi daug sveikatos problemų ir todėl vartoja kelis receptinius ir nereceptinius vaistus. Senstant kepenys praranda gebėjimą metabolizuoti vaistus [84]. Teigiama, kad vyresnio amžiaus žmonės daugiau nei du kartus jautresni NRV nei jaunesni [85]. Senstant mažėja vandens kiekis organizme, o riebalinio audinio kiekis, palyginti su vandeniu,

didėja. Taigi vyresnio amžiaus žmonėms vandenyje tirpūs vaistai pasiekia didesnes koncentracijas, nes yra mažiau vandens jiems praskiesti, o riebaluose tirpūs vaistai kaupiasi labiau, nes yra santykinai daugiau riebalinio audinio jiems saugoti. Be to, senstant inkstai prasčiau pašalina vaistus su šlapimu, o kepenys prasčiau metabolizuoja daugelį vaistų. Jimmy ir Padma [86] savo tyrime padarė išvadą, kad NRV dažnis tarp vyresnio amžiaus suaugusiųjų ir senyvų žmonių buvo žymiai didesnis nei kitose amžiaus grupėse. Dėl visų su amžiumi susijusių pokyčių daugelis vaistų vyresnio žmogaus organizme išlieka daug ilgiau nei jauno žmogaus organizme, pailgindami vaisto poveikį ir padidindami šalutinio poveikio riziką [87].

Kūdikiai ir maži vaikai turi didelę NRV riziką, nes jų gebėjimas metabolizuoti vaistus nėra visiškai įvertintas. Buvo aprašyti veiksniai, galintys turėti įtakos NRV vystymuisi naujagimiams [88].

Lytis. Vyrų ir moterų biologiniai skirtumai turi įtakos daugelio vaistų veikimui. Moterys, palyginti su vyrais, turi mažesnę kūno svorį ir organų dydį, daugiau kūno riebalų, skirtingą skrandžio motoriką ir mažesnę glomerulų filtracijos greitį (GFG). Šie skirtumai gali paveikti, kaip organizmas apdoroja vaistus, keisdami jų farmakokinetiką ir farmakodinamiką, įskaitant vaistų absorbciją, pasiskirstymą, metabolizmą ir pašalinimą. Kepenų fermentas CYP3A4 yra aktyvesnis moterims nei vyrams, o tai lemia skirtingą poveikį vaistų metabolizmui [89]. Buvo nustatyta, kad moteriška lytis yra didesnis kepenų toksiškumo rizikos veiksnys nei vyriškoji [90]. Taip pat žinoma, kad 17–44 metų moterys lankosi pas gydytoją ir yra hospitalizuojamos du kartus dažniau nei vyrai. Pašalinus reprodukcinės ir kitas lyties specifines būkles, nuo 45 m. amžiaus hospitalizavimo skirtumas praktiškai išnyksta [91]. Vienas dažniausiai pasitaikančių pastebėjimų sveikatos tyrimuose yra tas, kad moterys dažniau nei vyrai praneša apie fizinių negalavimų simptomus. Vis dar neaišku, ar tai lemia klinikiniai sergamumo ar ligos sunkumo skirtumai, ar elgesio ypatumai; simptomų suvokimas; arba simptomų pranešimas [92].

Nėštumas ir vaisiaus vystymasis. Nėštumo metu vyksta tam tikri fiziologiniai pokyčiai, kurie gali paveikti vaistų farmakokinetiką ir farmakodinamiką; šie pokyčiai yra: bendras kraujo tūris padidėja 30–40 proc. (1500–1800 ml), ekstravaskulinis tūris padidėja antrąjį ir trečiąjį trimestrą, o tai lemia geležies ir kai kurių vaistų koncentracijos plazmoje sumažėjimą, inkstų funkcija pagerėja, GFR padidėja 50 proc., serumo baltymų kiekis sumažėja 1–1,5 g/dl; todėl per inkstus išskiriamų vaistų išskyrimo greitis padidės, širdies ir kraujagyslių sistemos pokyčiai pasireiškia maždaug 32 proc. padidėjusiu širdies minutiniu tūriu dėl padažnėjusio širdies susitraukimų dažnio (10–15 k./min.) ir padidėjusio sistolinio tūrio, kraujospūdis išlieka santykinai pastovus. Virškinamojo trakto motorika, rūgštingumas ir tonusas nėštumo metu sumažėja, o tai gali trukdyti vaistų absorbcijai ar išskyrimui, ir

galiausiai vaistų metabolizmas tam tikrais nėštumo etapais gali būti paveiktas [93]. Vaistai nėštumo metu gali paveikti tiek motiną, tiek embrioną, tiek abu. Vaistų poveikis vaisiaus organogenezei yra labai svarbus, nes gali sukelti teratogeniškumą ir dismorfogenezę [94]. Vaistų teratogeniškumas dažniausiai pasireiškia, kai vaistai vartojami pirmojo nėštumo trimestro metu, kai formuojasi vaisiaus organai [95]. Poveikį daugiausia lemia vaistų tipas ir kiekis, ekspozicijos trukmė ir vaisiaus augimo bei vystymosi lygis, kai jis yra veikiamas vaistų. Tiek gydomieji, tiek negydomieji vaistai gali paveikti vaisių [96].

Alergija. Nuo vaisto nepriklausomi kryžmiškai reaguojantys antigenai gali sukelti sensibilizaciją, kuri gali pasireikšti kaip alergija vaistui. Tokios kryžminės reakcijos egzistavimą patvirtina medicinos literatūra [97]. Po pirminės sensibilizacijos priežastiniam vaistui, antrasis kontaktas sukelia paveiktų T ląstelių ir antikūnų patekimą į išprovokavimo fazę, atitinkančią I–IV tipo imunines reakcijas (Gell ir Coombs klasifikacija).

Kūno svoris ir riebalų pasiskirstymas. Organizme vaistai pasiskirsto iš kraujo į įvairius kūno audinius (pavyzdžiui, riebalinį, raumeninį ir smegenų audinius) ir atgal. Kai vaistas absorbuojamas į kraują, jis greitai cirkuliuoja po visą kūną. Kraujui cirkuliuojant, vaistas iš kraujo pereina į kūno audinius. Po absorbcijos dauguma vaistų pasiskirsto ne vienodai po visą kūną. Riebaluose tirpūs vaistai, tokie kaip anestetikas halotanas, linkę koncentruotis riebaliniuose audiniuose. Kiti vaistai daugiausia koncentruojasi tik vienoje mažoje kūno dalyje (pavyzdžiui, jodas daugiausia koncentruojasi skydliaukėje). Vaistai prasiskverbia į skirtingus audinius skirtingu greičiu, priklausomai nuo vaisto gebėjimo pereiti per membranas. Pavyzdžiui, anestetikas tiopen-talis, labai riebaluose tirpus vaistas, greitai patenka į smegenis, o antibiotikas penicilinas, vandenyje tirpus vaistas, ne.

Kai kurie vaistai labai lėtai palieka kraują, nes stipriai jungiasi su kraujyje cirkuliuojančiais baltymais. Kai kurie vaistai kaupiasi tam tikruose audiniuose, kurie taip pat gali veikti kaip papildomo vaisto rezervuarai. Šie audiniai lėtai išskiria vaistą į kraują, neleidami vaisto koncentracijai kraujyje greitai mažėti ir taip pailgindami vaisto poveikį. Kai kurie vaistai, tokie kaip tie, kurie kaupiasi riebaliniuose audiniuose, taip lėtai palieka audinius, kad cirkuliuoja kraujyje net ir praėjus kelioms dienoms po to, kai žmogus nustojo vartoti vaistą [98]. Tam tikro vaisto pasiskirstymas taip pat gali skirtis tarp žmonių. Pavyzdžiui, nutukę žmonės gali sukaupti didelius kiekius riebaluose tirpaus vaisto, o labai liesi žmonės – santykinai mažai. Vyresnio amžiaus žmonės, net ir būdami liesi, gali sukaupti didelius kiekius riebaluose tirpių vaistų, nes kūno riebalų dalis didėja su amžiumi [99].

NRV anamnezė. Schmid ir kt. [100] pagrindinė tyrimo išvada buvo, kad pacientams, kurie anksčiau buvo hospitalizuoti dėl NRV, pirmaisiais metais išlieka pakartotinio hospitalizavimo dėl NRV rizika didesnė daugiau nei ketu-

ris kartus. Reikšmingai padidėjusi rizika buvo stebima ir kiekvienais paskesniais metais. Šios naujos išvados parodė, kad pacientų jautrumas NRV išliko mažiausiai 5 metus, o tai žymiai ilgiau nei buvo pranešta anksčiau [101].

Griuvimai anamnezėje. Griuvimai anamnezėje ne visada laikomi tiesioginėmis NRV priežastimis. Griuvimas yra sudėtingos rizikos veiksnių sąveikos rezultatas, o vaistų vartojimas yra vienas iš labiausiai modifikuojamų veiksnių. Dėl savo veikimo mechanizmo, kai kurie vaistai gali padidinti griuvimų riziką nepriklausomai nuo kitų veiksnių [102]. Vaistai, veikiantys centrinę nervų sistemą tokie kaip psichotropiniai, antiepilepsiniai, antiparkinsoniniai ir antispazminiai, yra nurodomi kaip vaistai, didinantys griuvimų riziką. Šie vaistai gali sukelti sedaciją, hipotenziją ir sumišimą, o tai didina griuvimų riziką [102,103]. Be to kai kurie vaistai, vartojami širdies ligoms gydyti, tokie kaip diuretikai, taip pat priskiriami šiai grupei [102,103].

Socialiniai veiksniai. Alkoholio vartojimas. Alkoholis veikia daugelio vaistų metabolizmą, tokiu būdu gali padidinti riziką NRV vystymuisi. Alkoholio ir vaistų sąveika reiškia galimybę, kad alkoholis gali pakeisti NRV vystymosi intensyvumą, padarydamas jį toksiškesnį ar žalingesnį pacientui farmakokinetiniu ar farmakodinaminiu būdu [104]. Alkoholio vartojimas su tam tikrais vaistais gali sukelti daug NRV, tokių kaip pykinimas, vėmimas, galvos skausmai, mieguistumas, alpimas, koordinacijos praradimas, hipotenzija ir daugelis kitų NRV [105].

Vidinis kraujavimas gali įvykti dėl sunkios opos, jei pacientas, sergantis skrandžio ar dvylikapirštės žarnos opa arba gastritu, vartoja NVNU kartu su alkoholiu [106]. Lėtinis alkoholio vartojimas aktyvina fermentus, kurie kai kuriuos vaistus paverčia toksiškais cheminėmis medžiagomis, galinčiomis pažeisti kepenis ir kitus kūno organus. Alkoholis gali paveikti kepenų funkciją, sukeldamas kepenų cirozę ir hepatitą, o tai savo ruožtu veikia šio organo gebėjimą metabolizuoti vaistus, ypač kepenyse metabolizuojamus vaistus ir vaistus, kuriems būdingas pirmojo prasiskverbimo per kepenis metabolizmas. Pvz., beta blokatorių toksiškumas didėja esant kepenų problemoms [107].

Rūkymas. Rūkymas veikia metabolizmą, paveikdamas kepenų fermentus, būdamas stipriu kepenų citochromo P-450 (CYP) izofermentų 1A1, 1A2 ir, galbūt, 2E1 induktoriu [108]. Daugelis vaistų yra kepenų CYP1A2 substratai, o jų metabolizmas rūkaliams gali būti indukuotas, todėl kliniškai reikšmingai sumažėja farmakologinis poveikis [109]. Kadangi nikotinas stimuliuoja simpatinę nervų sistemą, jis gali slopinti kai kurių vaistų farmakologinį poveikį [110]. Daugiau pasaulinių tyrimų atskleidė rūkymo ir vaistų sąveiką, o teofilinas, flekainidas, insulinas, geriamieji kontraceptikai, beta blokatoriai, tiotiksenas ir H₂ blokatoriai yra vaistai, kurių terapinį atsaką gali paveikti rūkymas [111]. Rūkymas didina heparino klirenso greitį, galbūt dėl rūkymo

sukeltos trombozės aktyvacijos, didėjant heparino jungimuisi prie antitrombino III [109].

Rasės ir etninės grupės veiksniai. Įrodymai rodo, kad etninė grupė daro didelę įtaką atsakui į vaistus ir jų veikimui. Vaistų veikimas labai skiriasi tarp individų. Etninę grupę lemia genetiniai veiksniai, kurie sukelia tarpindividualius skirtumus dėl polimorfizmų genuose, koduojančiuose vaistus metabolizuojančius fermentus, vaistų transporterius ir receptorius [112]. Tyrimai rodo, kad NRV galima išvengti individualizuojant gydymo planą pagal genetiką [113]. David ir kt. [114] teigė, kad genetika vaidina lemiamą vaidmenį kai kurių pacientų polinkyje išvystyti NRV tam tikram vaistui, o ne kitam. Iš 2225 žmonių, dalyvavusių kohortos tyrime apie angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių (AKFI) sukeltas NRV, afrikiečiai amerikiečiai buvo labiau linkę patirti su AKFI susijusią angioneurozinę edemą nei kitos etninės grupės [115]. Intrakranijinės hemoragijos rizika yra didesnė juodaodžiams nei ne juodaodžiams pacientams [116]. HLA-B*1502 geno nešiojimas buvo susijęs su padidinta tikimybe karbamazepino sukeltam Stevens-Johnson sindromui ir toksinei epiderminei nekrolizei [117].

Su vaistais susiję veiksniai. Polifarmacija ir vaistų tarpusavio sąveika. Polifarmacija yra vieno asmens vienu metu vartojami keli vaistai. Nėra vieningo sutarimo dėl vaistų skaičiaus, kuris apibrėžia polifarmaciją. Apibrėžimai skiriasi, tačiau galbūt dažniausiai vartojamas apibrėžimas yra penkių ar daugiau reguliariai vartojamų vaistų vartojimas [118], tuo pačiu metu, yra dažnas reiškinys tarp vyresnio amžiaus suaugusiųjų [75]. Ši penkių vaistų riba yra susijusi su nepageidaujamų pasekmių, tokių kaip griuvimai, silpnumas, negalia ir mirtingumas, rizika vyresnio amžiaus suaugusiesiems [118]. Kai kuriems asmenims, sergantiems sudėtingomis ar keliomis ligomis, polifarmacija gali būti tinkama, pavyzdžiui, kai vaistų vartojimas yra individualiai optimizuotas ir paskirtas remiantis geriausiais įrodymais. Priešingai, potencialiai netinkama polifarmacija, kai žalos rizika dėl atskirų vaistų gali viršyti jų naudą visų paskirtų vaistų kontekste, yra susijusi su prastu gydymo režimo laikymusi ir sąveikų rizika bei atsiradimu NRV [119]. Tarp vyresnio amžiaus žmonių, vartojančių daug vaistų, dažnai pastebimi reiškiniai, kaip perteklinis arba nepakankamas gydymas, o gydytojams ir pacientams dažnai sunku subalansuoti naudos/žalos santykį [120]. Tai iš dalies atspindi tai, kad naudos įrodymai dažnai gaunami iš tyrimų, kurie paprastai neįtraukia vyresnio amžiaus suaugusiųjų ir žmonių, sergančių keliomis ligomis [121]. Gydymo gairės pasitvirtino ilgalaikėje klinikinėje praktikoje, tačiau jos neįvertina esamų gretutinių ligų [122]. Nepaisant to, kad gairės turi trūkumų, rekomenduojama jomis naudotis individualizuojant kiekvienam pacientui [123]. Kiti veiksniai dar labiau apsunkina vaistų gydymo naudos ir žalos prognozavimą, įskaitant mūsų ribotą supratimą apie NR ir sąveikas žmonėms, vartojantiems

didelį vaistų skaičių, bei sunkumus atskiriant pačius NR nuo esamų klinikinių būklių simptomų, o tai kelia „skyrimo kaskados“ riziką, kai daugiau vaistų vartojama jau vartojamų vaistų sukeltiems NR gydyti [124]. Polifarmacija yra susijusi su didesniu potencialiai rimtų vaistų sąveikų ir NR dažniu, nors tikėtina, kad didėjantis elektroninių receptų rašymo su automatiniu sąveikų aptikimu naudojimas laikui bėgant galėjo sumažinti šią riziką [125,126]. Guthrie ir kt. tyrė potencialiai rimtų vaistų sąveikų (angl. *drug-drug interaction*, DDI) pokyčius didelėje regioninėje populiacijoje 1995–2010 m. Jie skelbė, kad potencialiai rimtos vaistų sąveikos 2010 m. buvo daugiau nei du kartus dažnesnės nei 1995 m. (13,1 proc. ir 5,8 proc. atitinkamai), taip pat pastabėjo, kad asmenų, turinčių ≥ 2 vaistų sąveikas, dalis padidėjo daugiau nei tris kartus per tiriamąjį laikotarpį – nuo 1,5 proc. iki 5,6 proc. Viso tiriamojo laikotarpio metu, vyresnio amžiaus žmonės dažniau turėjo potencialiai rimtą vaistų sąveiką: 1995 m. bent vieną tokią sąveiką turėjo 15,2 proc. vyresnių nei 65 metų amžiaus asmenys, o 2010 m. – 34,1 proc. [119]. Aiškūs potencialiai netinkamo vaistų skyrimo (PNVS) vyresnio amžiaus žmonėms kriterijai sulaukė didelio dėmesio ir įtakos nuo pirmojo Beers kriterijų paskelbimo 1991 m. [127]. Nuo pirmojo ir antrojo STOPP/START kriterijų versijų paskelbimo atitinkamai 2008 ir 2015 m. [128,129] susidomėjimas kriterijų taikymu įprastoje praktikoje toliau augo. STOPP/START kriterijai yra skirti padėti nustatyti ir palaikyti nepageidaujamų vaistų skyrimo nutraukimą ir naudingų vaistų įvedimą (kai netinkamai neskiriami) kaip įprastos vaistų vartojimo peržiūros dalį vyresnio amžiaus žmonėms, sergantiems daugeliu ligų ir polifarmacija. STOPP kriterijai, skirti PNVS nustatymui, yra pagrįsti fiziologinėmis sistemomis, kaip ir daugumoje vaistų formulių, su papildomomis kategorijomis, susijusiomis su pacientais, kuriems yra kritimo rizika, pacientais, vartojančiais opioidinius analgetikus, ir pacientais, vartojančiais vaistus su anticholinerginėmis savybėmis. START kriterijai yra skirti nustatyti galimas skyrimo klaidas, kurios yra dar vienas itin svarbus netinkamo vaistų skyrimo aspektas, t.y., nepakankamas gydymas arba tinkamų vaistų neskirimas, nepaisant aiškių ir pagrįstų indikacijų. START kriterijuose galimos skyrimo klaidos taip pat yra suskirstytos pagal fiziologines sistemas, kad būtų lengviau naudoti, ir apima svarbesnius ir dažnesnius potencialiai naudingų vaistų, kurie gali būti netinkamai nepraleisti, atvejus. Pirmoji STOPP versija/2008 m. START apėmė 65 STOPP ir 22 START kriterijus [128]. STOPP/START antroji versija 2015 m. buvo išplėsta ir apėmė 80 STOPP PNVS kriterijų ir 34 START galimų skyrimo klaidų kriterijus [129]. Šie kriterijai negali pakeisti klinikinio sprendimo priėmimo individualiais atvejais, tačiau gali padėti gydytojams vadovautis vaistų skyrimo ir nutraukimo praktika bei sudaryti pagrindą būsimiems klinikiniais tyrimams ir intervencijoms, skirtoms pagerinti vaistų skyrimo kokybę vyresnio amžiaus žmonėms. 2023 m. išleistų

STOPP/START kriterijų (trečioji versija) padidėjęs skaičius atspindi tiek paskelbtų įrodymų augimą, tiek kelių naujų vaistų, skirtų ūminėms ir lėtinėms būklėms gydyti per pastarąjį dešimtmetį, prieinamumą [130].

Vaistų sąveika. Vaistų sąveika atsiranda, kai vieno vaisto poveikis pasikeičia dėl kartu vartojamo kito vaisto [131]. Klinikinė reakcija priklauso nuo daugelio veiksnių, įskaitant individualias paciento charakteristikas, tokias kaip amžius, gretutinės ligos ir farmakogenetika. Galimų vaistų sąveikų skaičius yra didelis, tačiau dauguma jų turi minimalų poveikį paciento rezultatams [132]. Įprastai jos skirstomos į dvi pagrindines mechanizmų klases: farmakodinamiką ir farmakokinetiką [133]. Iš tiesų, vieno ar abiejų vaistų farmakologinis poveikis gali būti sustiprintas arba nuslopintas, arba gali pasireikšti naujas ir netikėtas nepageidaujamas poveikis, galintis net sukelti mirtinų pasekmių [134]. Dėl senėjančios populiacijos, didėjančio naujų vaistų skaičiaus ir didesnio polifarmacijos poreikio, reikia dėti daugiau pastangų siekiant išvengti vaistų sąveikos. Nors modernios sprendimų palaikymo programinės įrangos pabrėžia daugybę vaistų sąveikų, gydytojai turi įvertinti galimą riziką kiekvienam individualiam pacientui [132].

Pastaruoju metu fiziologiškai pagrįsti farmakokinetikos (PBPK) modeliai plačiai taikomi kompiuteriniam vaistų sąveikos aprašymui, atsižvelgiant į vaisto metabolizmą ir vadovaujantis EMA bei JAV Maisto ir vaistų administracijos rekomendacijomis.

Vaisto dozė ir vartojimo dažnumas. Vaisto dozavimas įvairiais būdais veikia NRV atsiradimą; pvz., kai kuriuos vaistus reikia vartoti ryte, o kitus vakare, kai kuriuos prieš miegą. Bifosfonatų vartojimas prieš miegą gali sukelti ezofagitą, o aspirino antitrombocitinis poveikis, vartojant vakare, yra stipresnis nei ryte [135]. Dozavimą reikia laikyti veiksniu, kuris gali turėti tam tikrą poveikį NRV vystymuisi.

Su liga susiję veiksniai (gretutinės ligos). Zhaang ir kt. [78] rado tvirtų įrodymų, kad gretutinės lėtinės ligos, o ne senėjimas, didina pakartotinių NRV dažnį. Gretutinės ligos, kaip stazinis širdies nepakankamumas, diabetas ir periferinės kraujagyslių, lėtinės plaučių, reumatologinės, kepenų, inkstų ir piktybinės ligos buvo stiprūs pakartotinio hospitalizavimo dėl NRV prediktoriai. Jų rezultatai atitiko ir ankstesnių tyrimų rezultatus, kurie parodė, kad didesnis Charlson gretutinių ligų indekso balas [136], inkstų nepakankamumas [137] ir diabetas [138] buvo NRV rizikos veiksniai. Sikdar ir kt. patvirtino, kad gretutinės būklės, įskaitant stazinį širdies nepakankamumą, diabetą ir vėžį buvo stiprūs prediktoriai hospitalizacijai dėl NRV [139].

Inkstų funkcijos nepakankamumas, glomerulų filtracijos greitis ir kreatinino klirensas. Vaistų sukeltas nefrotoksiškumas yra dažna problema klinikinėje medicinoje, o su vaistais susijusio ūminio inkstų funkcijos nepakankamumo (ŪIFN) dažnis gali siekti net 60 proc. [140,141]. Kreatinino

klirensas (KrKl) atspindi inkstų funkciją, kurie yra atsakingi už daugelio vaistų išskyrimą. Iki aštuntojo dešimtmečio pradžios išmatuotas KrKl buvo pripažintas GFG pakaitalu ir buvo pasiūlyta keletas lygčių bei nomogramų KrKl įvertinimui, tačiau klinikinis pritaikymas vyko lėtai, kol 1976 m. nebuvo paskelbta Cockcroft ir Gault lygtis [142]. GFG paprastai nėra matuojamas įprastinėje klinikinėje praktikoje. Vietoj to, lygtys, apimančios skirtingus kinamuosius, naudoja serumo kreatinimą, kad įvertintų KrKl ml/min arba GFG ml/min/1,73 m². Cockcroft-Gault lygtis įvertina kreatinino klirensą ir įtraukia svorį į lygtį. Priešingai, „Modification of Diet in Renal Disease“ (MDRD) ir „Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration“ (CKD-EPI) lygtys įvertina GFG ir atsižvelgia į etninę priklausomybę, bet ne svorį. Dėl to individualaus paciento inkstų funkcijos įvertinimai gali labai skirtis, priklausomai nuo naudojamos lygties [143]. Svarbiausiuose klinikuose tyrimuose kreatinino klirensas buvo naudojamas kaip pacientų įtraukimo kriterijus, ir dozės koregavimas Federalinės vaistų administracijos rekomendacijos yra pagrįstos kreatinino klirensu. Tačiau klinikinės biochemijos laboratorijos pateikia GFG įvertinimus, todėl atsiranda neatitikimų tarp klinikinių tyrimų ir įprasto vaistų vartojimo [143]. Šiai dienai, klinikinėje praktikoje dažniau naudojamas KrKl dėl formulėje įtraukto kūno svorio, vaisto dozės skaičiavimo tikslumui gauti [144].

Vaistų sukulto nefrotoksiškumo patofiziologinis mechanizmas yra sudėtingas ir dažnai susijęs su intraglomerulinės hemodinamikos pokyčiais, sutrikusia kanalėlių sekrecija, uždegimu, šlapimo rūgšties nusėdimu, rabdomiolize ir trombozine mikroangiopatija [145]. Shahrbafe savo darbe [146] teigė, kad pacientai, sergantys inkstų nepakankamumu, apibrėžiamu kaip GFG mažesnis nei 60 ml/min/1,73 m², širdies nepakankamumu, sepsiu ir intravaskuliniu tūrio sumažėjimu, yra ypač pažeidžiami nefrotoksiškumui; bei apibendrina dažniausiai susijusias vaistų grupes:

- Aminoglikozidų grupės antibiotikai, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), kontrastinės medžiagos ir AKFI yra dažniausios ŪIFN priežastys hospitalizuotiems pacientams;
- Kontrasto sukulto nefropatijos rizika yra didžiausia sergantiems diabetu ir lėtine inkstų liga;
- Kai kurie vaistai, tokie kaip ampicilinas, ciprofloksacinas, sulfonamidai, acikloviras, gancikloviras, metotreksatas ir triamterenas, yra susiję su kristaline nefropatija. Kristalinė nefropatija taip pat gali atsirasti dėl chemoterapijos, nusėdant šlapimo rūgšties ir kalcio fosfato kristalams;
- Statinai ir alkoholis gali sukelti rabdomiolizę dėl toksinio poveikio miocitų funkcijai;
- Su kanalėlių ląstelių toksiškumu ir ūminiu intersticiniu nefritu susiję vaistai yra aminoglikozidai, amfotericinas B, cisplatina, beta laktamai,

chinolonai, rifampicinas, sulfonamidai, vankomicinas, acikloviras ir kontrastinės medžiagos. Šie preparatai sukelia inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimą trikdydami mitochondrijų funkciją, trukdydami kanalėlių transportui ir didindami oksidacinį stresą bei laisvuosius radikalus;

- Vaistai, dažniausiai susiję su trombine mikroangiopatija, yra antitrombocitiniai vaistai (pvz., ciklosporinas, mitomicinas C ir chininas);
- Lėtinis paracetamolio, aspirino, diuretikų ir ličio vartojimas yra susijęs su lėtiniu intersticiniu nefritu, sukeliančiu fibrozę ir inkstų randėjimą.

Sun ir kt. [147] teigė, kad vaistų transporterių, taip pat metabolinių fermentų pokyčiai pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu, gali būti atsakingi už sumažėjusį vaistų klirensą. Laville ir kt. skelbė, kad sunkių NRV dažnis buvo žymiai didesnis pacientams, kurių pradinis eGFR buvo $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, nei pacientams, kurių $\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($p < 0,001$) [148]. Taip pat jie pastebėjo, kad GFR intervale tarp 25 ir $38 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, kiekvienas pradinis eGFR sumažėjimas $1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lemia 2,8 proc. sunkių NRV rizikos padidėjimą. Bet koks inkstų funkcijos profilio pokytis gali padidinti vaisto toksiškumą arba sumažinti terapinį poveikį. Inkstų liga veikia vaistų klirensą ir metabolizmą. Venitz ir kt. [149] padarė išvadą, kad lėtinis inkstų nepakankamumas veikia tiek per inkstus išskiriamus vaistus, tiek ir kepenyse metabolizuojamus vaistus dėl uremijos, kurią sukelia inkstų nepakankamumas, poveikio. Tai savo ruožtu gali paveikti metabolizuojamo vaisto pasiskirstymą keičiantis prisijungimui prie plazmos baltymų ir kepenų metabolizmui.

Kepenų ligos. Vaistų sukeltas kepenų pažeidimas (angl. *drug-induced liver injury*, DILI) klinikiniu požiūriu pasitaiko retai [150–152]. Tačiau, kadangi jis dažnai susijęs su dideliu sergamumu ir mirtingumu, tai yra itin svarbi tema gydytojams, kitiems sveikatos priežiūros specialistams ir farmacijos pramonei [153]. DILI gali sukelti farmaciniai vaistai, žoliniai vaistai ir maisto papildai [154]. Jo dažnį sunku įvertinti, tačiau kai kurie tyrimai rodo, kad jis siekia 14–19 atvejų 100 tūkst. gyventojų [150]. DILI gali imituoti bet kokią kepenų ligą [154], simptomų ir požymių spektras yra gana platus, nuo besimptomio kepenų fermentų padidėjimo iki ūminio kepenų nepakankamumo [150]. Be to, DILI yra atsakingas už 3–5 proc. geltos atvejų, kuriems reikalinga stacionarinė priežiūra, ir už daugiau nei 50 proc. ūminio kepenų nepakankamumo atvejų [150,151,155]. DILI sukelia maždaug 10 proc. mirtingumą [155]. Be to, vaistų kūrimo metu DILI yra viena pagrindinių priežasčių, kodėl nauji vaistai nepatvirtinami klinikiniuose tyrimuose, gauna juodo trikampio įspėjimus ir yra atšaukiami iš rinkos [150,153,155]. DILI gali būti klasifikuojamas kaip tiesioginis, būtent vidinis pažeidimas, arba kaip idiosinkratinis pažeidimas [154]. Tiesioginis pažeidimas priklauso nuo dozės ir yra nuspėja-

mas [156], pasireiškia trumpu latentiniu periodu, o jo poveikį galima sukelti gyvūnų modeliuose [152]. Paradigmiškiausias šio tipo pažeidimo pavyzdys yra paracetamolio intoksikacija perdozavus [154]. Idiosinkratiniai pažeidimai, priešingai, nepriklauso nuo dozės [152,156,157], todėl yra nenuspėjami [156,157], pasižymi įvairiais latentiniais periodais, nuo kelių dienų iki kelerių metų, o jų poveikio negalima atkurti gyvūnų modeliuose [152]. Vaistų kūrimo metu vaistas gali nerodyti hepatotoksiškumo požymių dėl kelių priežasčių, tokių kaip riboti predikcinės vertės tyrimai, patvirtinto biožymens trūkumas ir kt., o kai vaistas jau yra rinkoje (IV fazė), pasireiškia DILI [158]. Todėl spontaniniai pranešimai apie NR yra būtini norint nustatyti su vaistais susijusias saugos problemas, kurių nepavyko aptikti ankstesnio vertinimo metu, ypač idiosinkratinio tipo dėl jo nuspėjamumo [158].

Su hospitalizacija susiję veiksniai. Tyrimai parodė, kad maždaug 10–20 proc. hospitalizuotų pacientų patirs NRV savo buvimo ligoninėje metu [75]. Vienas tyrimas pateikė apskaičiavimus, kad hospitalizuotiems pacientams kiekvienas papildomai paskirtas vaistas padidina NRV riziką 10 proc. [82]. Atliktų tyrimų duomenimis, dažniausiai NRV išsivysto vidaus ligų skyriuose, kuriuose pacientai dažnai stacionarizuojami sunkesnės klinikinės būklės ir su daugiau gretutinių ligų bei daugiau vartojamų vaistų, lyginant su chirurginiu, neurologiniu ir net geriatriniais skyriais [82,159].

3.4. Kaina ir hospitalizacijos trukmė

Be neigiamų pasekmių sveikatai, NRV sukelia didelį ekonominį poveikį asmenims, sveikatos priežiūros sistemai ir visai visuomenei. NRV prevencija ir ankstyvas nustatymas gali sumažinti mirtingumą ir sergamumą bei sutaupti ligoninės išlaidas. Tai sudaro beveik 1 proc. visų pasaulinių sveikatos priežiūros išlaidų [160]. 2007 m. Nacionalinė pacientų saugos agentūra paskaičiavo, kad išvengiama žala dėl vaistų Anglijoje gali kainuoti daugiau nei 750 mln. svarų sterlingų per metus [161]. 2011 m. JK Nacionalinė pacientų saugos agentūra paskelbė 6 metų tyrimo rezultatus, kad per šį laikotarpį iš viso buvo 5 437 999 su vaistais susijusių incidentų, ir kiekvienais metais atvejų skaičiai didėjo statistiškai reikšmingai daugiau nei puse procento, kas sudarė apie 17 tūkst. atvejų daugiau kiekvienais metais [162]. Klaidos svyruoja nuo nedidelių, nesukeliančių žalos, iki didelių klaidų, sukeliančių rimtą žalą ir mirtį [162], bei susijusios su didesnėmis sveikatos priežiūros išlaidomis. Elliot ir kt. 2021 m. atliko ekonominę analizę ir paskaičiavo, kad visiškai išvengiamų nepageidaujamų vaistų reiškinio išlaidos JK Nacionalinei sveikatos tarnybai (angl. *National Health Service*, NHS) siekia 98 462 582 svarų sterlingų per metus, pareikalauja 181 626 lovadienių, sukelia 712 mirčių ir prisideda prie 1708 mirčių pirminio hospitalizavimo metu, o hospita-

lizacijos trukmė prailgėja penkiomis dienomis [163]. Kartu sudėjus visiškai išvengiamų ir tikėtina išvengiamų nepageidaujamų vaistų reiškinį išlaidas suma išauga iki 728 462 837 svarų sterlingų. Australijoje metinės su vais-tais susijusių priėmimų į ligoninę išlaidos buvo įvertintos 1,2 mlrd. Austra-lijos dolerių, ir teigė, kad net 45 proc. su NRV susijusių hospitalizacijų gali būti išvengta taikant atitinkamas priemones [164]. Kiekvienais metais Kana-doje skaičiuojama apie 200 tūkst. sunkių NRV, nuo kurių miršta nuo 10 iki 22 tūkst. kanadiečių, o Kanados sveikatos priežiūros sistamai tai kainuoja nuo 13,7 iki 17,7 mlrd. Metinės išlaidos su vaistais susijusiais įvykiais Jungtinėse Valstijose, siekia nuo 30,1 iki 136,8 mlrd. JAV dolerių [55]. Atskirame tyri-me, nagrinėjusiame su vaistais susijusį sergamumą ir mirtingumą 2000 m., nustatyta, kad su NRV susijusių atvejų kaina tais metais sudarė 177,4 mlrd. JAV dolerių [165]. Kai kurie tyrimai parodė, kad esant gyvybei pavojingoms reakcijoms, jeigu pacientą reikėtų paguldyti į intensyviosios terapijos skyrių ir reikėtų daugiadisciplininės komandos pastangų, šios išlaidos gali siekti net 15–20 proc. ligoninių biudžetų [20]. Informacija apie ekonominę NRV naštą yra gyvybiškai svarbi politikos formuotojams, nes padeda planuoti išteklių paskirstymą ir valdymą. Ji taip pat yra labai svarbi siekiant paskatinti pacien-tų saugos iniciatyvų kūrimą.

Durand ir kt. savo naujausioje sisteminėje apžvalgoje teigia, kad išlaidos dėl NRV (vienam hospitalizavimui) svyravo nuo maždaug 6 iki 10 tūkst. eurų ligoninės, sveikatos draudimo ar sveikatos sistemos perspektyvos [166]. Vis dažniau yra kalbama ne tik apie su NRV atvejo kainą, susijusią su sveikatos sistemos išlaidomis, tačiau ir apie kainą šalies ekonomikai. Durand ir kt. tei-gia, kad iš analizuotų 20 tyrimų tik 4 į savo skaičiavimus įtraukė netiesiogines ir alternatyviasias išlaidas. Netiesiogines išlaidas paminėjo Maity ir kt. [167], įskaitant galimą prarastą darbo užmokestį ir produktyvumo praradimą likusį gyvenimą. Kurlė ir kt. [168] atsižvelgė į paciento ir jo/jos artimųjų prarastą darbo užmokestį, o Natanaelsson ir kt. [169] atsižvelgė į produkty-vumo ir pajamų praradimą iš paciento ir darbdavio perspektyvos. Slight ir kt. [170] buvo vienintelis tyrimas, kuriame buvo atsižvelgta į NRV generuo-jamas alternatyviasias išlaidas, įvertinant laiką ir išlaidas, skirtas reaguoti į klinikinių sprendimų paramos sistemos įspėjimus (specialistų laikas, nepa-naudotas kitoms veikloms). Ne viena sisteminė apžvalga nagrinėjusi NRV dažnį ir rizikos veiksnius, retai kalba apie metodologiniu požiūriu poveikį išlaidų įvertinimams [171]. Durand ir kt. tyrime įtrauktos dvi šalys iš Europos zonos, Švedija ir Prancūzija, kurios aktyviau tyrinėja šiuos klausimus, nei kitos ES šalys. Kiti tyrimai taip pat skaičiavo kainą NRV atvejui bei hospi-talizavimo laiką. Abu ir kt., sisteminėje apžvalgoje buvo įtraukta 12 tyrimų, 2000–2016 m., kuriame daugiausiai skubios pagalbos skyriai, vidaus ligų skyriai ir vienas tyrimas su ITS [172]. Jie pateikė su NRV susijusio atvejo

kainos vidurkį, išsiskyrė aukšto ir žemo ekonominio lygio šalių vidurkiai, kurie atitinkamai buvo 2908,77–12 129,90 dolerių ir 65,00–581,71 dolerių Indijoje. O vidutinė hospitalizacijos dėl NRV trukmė svyravo nuo 3 iki 12,8 dienų. Ir ankstesni tyrimai skaičiavo išlaidas vienam NRV atvejui bei hospitalizacijos laiką, susijusius su NRV. Pavyzdžiui, Evans ir kt. tyrimas parodė, kad NRV gali prailginti hospitalizavimą 8–12 dienų, o tai atitinka papildomas 16–24 tūkst. JAV dolerių išlaidas vienam pacientui [173]. Šios išlaidos yra kintamos priklausomai nuo sunkumo, teigė Kane-Gill ir kt., tačiau kiekviena NRV gali kainuoti 6–9 tūkst. JAV dolerių ir prailginti buvimo ligoninėje trukmę vidutiniškai 8,8 dienos [174]. Prancūzijoje, 18 mėnesių trukęs tyrimas teigia, kad atvejai susiję su NRV prailgina hospitalizacijos laiką ir padidina gydymo kainą 4150 eurų vienam atvejui [55]. 2013 m., Hug ir kt. Masačusetso valstijoje atliktame tyrime analizuoti NR, kurių galima išvengti, ir skelbė, kad kiekvieno su NR susijusio atvejo kaina padidėja 3 511 JAV dolerių ir prailgėja hospitalizavimo trukmė 3,37 dienos [171]. Įdomu tai, kad Suh ir kt. (2000 m.), skaičiavo atvejo kainą, kai yra pasireiškusi ne viena NRV, pvz.: 1–3 NRV kainuoja vidutiniškai 20 745 dolerių, jeigu 4 ir daugiau NRV – 34445 dolerių atvejui [175].

Nepaisant didelio NRV dažnio ir reikšmingo poveikio hospitalizuotiems pacientams, vis dar trūksta įrodymų apie jų ekonomines pasekmes. Be to, gairių ir standartizavimo trūkumas apsunkina tyrimų analizes. Abu ir kt. apžvalga aiškiai parodė, kad šie apribojimai lemia didelį tyrimų dizaino heterogeniškumą, kuris savo ruožtu sukelia didelius NRV išlaidų įvertinimų skirtumus. Trys pagrindinės šios apžvalgos rekomendacijos yra: 1) taikyti visuomenės perspektyvą kainodarai, 2) nustatyti ir įtraukti visas susijusias išlaidų sudedamąsias dalis ir 3) nustatant NRV taikyti gerai pripažintą klasifikaciją ir priežastinius ryšius. NRV prevencija ir ankstyvas nustatymas gali sumažinti mirtingumą ir sergamumą bei sutaupyti ligoninės išlaidas [172]. Dar 2002 m. Bordet ir kt. [55] kalbėjo apie tai, kad ligoninės turi prisiimti aktyvesnį vaidmenį vykdant NRV priežiūrą ir siūlė, prevencines priemones nukreipti į brangiausias NRV. Su NRV susijusių išlaidų vertinimas yra labai sudėtinga problema. Ataskaitų teikimas, praktikos standartizavimas turėtų būti prioritetas, siekiant optimizuoti tyrimų rezultatų homogeniškumą ir pateikti tikslesnius ekonominės naštos vertinimus. Norint kiek įmanoma tiksliau apskaičiuoti su NRV atveju susijusias išlaidas, reikia bendrų sveikatos priežiūros specialistų, politikų, tyrėjų ir galimai net pacientų pastangų. Šiuolaikinių technologijų pagalba, tokių kaip duomenų analizė, mokymų rengimo įvedimas galėtų duoti efektyvius rezultatus [166].

3.5. Anatomicinė terapinė cheminė klasifikavimo sistema ir paveiktos organų sistemos pagal MedDRA

Siekiant išvengti NRV, svarbu atidžiai apsvarstyti vaistų sąveikas, kontraindikacijas, kepenų ar inkstų nepakankamumą ir kitus apribojimus [68]. Tačiau kai kurių vaistų naudos ir rizikos pusiausvyrą kiekvienam pacientui nustatyti yra ypač sudėtinga. Esant veiksmingiems gydymo būdams su siauru terapiniu indeksu, dažnai turime prisiimti galimą NRV atsiradimo riziką, tam klinikinėje praktikoje padeda įvairios rizikos vertinimo skalės, rekomendacijos. Pagal PSO, vaistų sąveikos yra svarbi išvengiamų NRV priežastis. Identifikavimas klinikinėje praktikoje pasitaikančių NRV ir su jomis susijusių vaistų grupių yra būtinas žingsnis, siekiant sukurti veiksmingas strategijas, skirtas išvengiamoms NRV, kurios lėmė hospitalizaciją, prevencijai ar simptomų sušvelninimui.

Anatomicinė terapinė cheminė (ATC) klasifikavimo sistema yra vaistų klasifikavimo sistema, kuri klasifikuoja veikliąsias vaistų sudedamąsias dalis pagal organą ar sistemą, kuriai jos veikia, ir jų terapines, farmakologines bei chemines savybes. Jos tikslas – padėti stebėti vaistų vartojimą ir atlikti tyrimus, siekiant pagerinti kokybišką vaistų vartojimą. Ją kontroliuoja PSO bendradarbiaujantis vaistų statistikos metodologijos centras (angl. *WHO Collaborating Center*, WHOCC). Ji yra Europos farmacijos rinkos tyrimų asociacijos (angl. *European Pharmaceutical Market Research Association*, EphMRA) sistemos išplėtimas ir modifikacija. Ji pirmą kartą buvo paskelbta 1976 m. PSO sistema, turi penkis lygius, veikliosios medžiagos yra suskirstytos į skirtingas grupes pagal organą ar sistemą, kuriai jos veikia, ir jų terapines, farmakologines bei chemines savybes. Vaistinės medžiagos klasifikuojamos pagal pagrindinį jų terapinį panaudojimą, remiantis pagrindiniu principu, kad kiekvienam vaistiniam preparatui (apibrėžtam pagal vartojimo būdą ir kai kuriais atvejais stiprumą) priskiriamas tik vienas ATC kodas [176].

MedDRA. Dešimtojo dešimtmečio pabaigoje Tarptautinė techninių reikalavimų, skirtų žmonėms skirtiems vaistams, derinimo taryba (angl., *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*, ICH) sukūrė MedDRA – turtingą ir labai specifinę standartizuotą medicinos terminologiją, kad palengvintų reguliavimo informacijos tarptautinius mainus apie žmonių naudojamus medicinos produktus. Galingas ICH įrankis MedDRA yra prieinamas visiems, norint registruoti, dokumentuoti ir stebėti medicinos produktų saugumą tiek prieš, tiek po to, kai produktas buvo patvirtintas pardavimui. Produktai, kuriems taikoma MedDRA taikymo sritis, apima vaistus, biologinius vaistus, vakcinas ir vaistų bei prietaisų derinius. Šiandien jos vis didėjantis naudojimas visame pasaulyje reguliavimo institucijų, farmacijos kompanijų, klinikinių tyrimų organizacijų

ir sveikatos priežiūros specialistų leidžia geriau apsaugoti pacientų sveikatą visame pasaulyje. Ši sistema – daugiakalbė, be originalaus vertimo į anglų ir japonų kalbas, MedDRA buvo išversta ir palaikoma daugeliu papildomų kalbų. MedDRA prenumerata yra nemokama visoms reguliavimo institucijoms visame pasaulyje. Organizuojami nemokami mokymai vartotojams, siekiant toliau palengvinti MedDRA diegimą ir tinkamą naudojimą [177].

Tyrimų apžvalga. De Lemos ir kt. Kanadoje metus laiko (2016–2017 m.) tyrė išvengiamas NR ir identifikavo 33 priežastis, kurios dažniausiai lemia hospitalizaciją: ortostatinė hipotenzija, inkstų nepakankamumas, kraujavimas, INR prailgėjimas, astmos paūmėjimas, širdies nepakankamumas, hiponatremija ir kt. [64]. Ši mokslininkų grupė pateikė dažniausias išvengiamas NR, daugiausiai atvejų buvo su lėtinei obstrukcinei plaučių ligai ir astmai naudojamais medikamentais 13,3 proc., ir kraujavimu 12,5 proc., susijusiais su NVNU neteisingu vartojimu, bei pneumonijos gydymu komplikuotu *Clostridium difficile* kolitu dėl neteisingo antibiotikų vartojimo, sudarė 5 proc. atvejų. Kitos paminėtinos NRV buvo hipotenzija – 11,7 proc., širdies nepakankamumas – 10 proc., hiponatremija – 5 proc. ir kitos [64]. Klinikinės išraiškos skiriasi tarp sunkių NRV (sNRV) ir nesunkių NRV (nNRV), teigia Won ir kt. [178]. Anafilaksija ir patologiniai hematologiniai radiniai buvo žymiai dažnesni esant sNRV nei nNRV. Vaistai, susiję su sNRV, buvo antibiotikai ir antineoplastiniai vaistai, o susiję su nNRV – vaistai nuo tuberkuliozės ir antihistamininiai vaistai. Antineoplastiniai vaistai ir antibiotikai, remiantis ankstesniais tyrimais, yra žinomi kaip sNRV rizikos vaistai [2, 7, 8]. Neseniai atliktas tyrimas Ispanijoje taip pat pranešė, kad antineoplastiniai vaistai dažniausiai buvo susiję su hospitalizavimu dėl NRV [23]. Oscanova ir kt. metaanalizės duomenimis, vyresnių žmonių amžiaus grupėje, NVNU buvo pateikti, kaip pagrindinė vaistų grupė, sukelianti hospitalizacijas (2,5–33,3 proc.), kitos vaistų klasės susijusios su NRV, lėmusios hospitalizacijas buvo: beta blokatoriai (1,8–66,7 proc.), antibiotikai (1,1–22,2 proc.), antikoagulantai (3,3–55,6 proc.), digoksinas (1,6–18,8 proc.), AKFI (5,5–23,4 proc.), priešvėžiniai preparatai (1,5–9,1 proc.), kalcio kanalų blokatoriai (1,0–8,3 proc.), opioidai (1,5–18,8 proc.), antidiabetiniai (4,5–22,2 proc.) [66]. Ir kai kuriose kitose studijose NVNU nurodomi kaip pagrindinė vaistų grupė susijusi su hospitalizacijomis vyresnių žmonių tarpe [179,180]. Antibiotikai yra dažniausiai su NRV susiję vaistai Pietų Korėjoje [178], o širdies ir kraujagyslių sistemos vaistai yra dažniausi Vakarų šalyse. Alhawasi ir kt. [75] duomenimis, daugelis tyrimų nustatė, kad širdies ir kraujagyslių sistemos vaistai, ypač antihipertenziniai ir antitromboziniai vaistai, dažnai yra susiję su NRV vyresnio amžiaus žmonėms. Kiti susiję vaistai buvo antibiotikai [179,181], NVNU [179,180] ir vaistai nuo diabeto [182]. Kauppila ir kt. atliktas pusės metų tyrimas (2018 m.) Helsinkio skubios pagalbos skyriuje tarp vyresnio

amžiaus žmonių (80–89 metų) parodė, kad daugiausiai atvejų buvo susiję su antitrombotiniais (B01) ir antineoplastiniais (L01) vaistais, kurie kartu sudarė beveik pusę visų atvejų (48,1 proc.). Kiti paminėti vaistai buvo opioidai, N02 (8,1 proc.) ir imunosupresantai, L04 (5,6 proc.), kurie rikiavosi trečioje ir ketvirtoje vietoje atitinkamai [68]. Šiame tyrime dažniausiai paveiktos buvo virškinamojo trakto (30 proc.) ir kraujodaros sistemos (15 proc.), o dažniausios NRV – kraujavimas, neutropenija ir sunkios infekcijos [68]. Vokietijoje atliktoje 10-ties metų periodo metaanalizėje (2012–2021 m.) nustatyta, kad dažniausiai paveikta organų sistema taip pat buvo virškinamojo trakto ir sudarė beveik trečdalį visų NRV (28,5 proc.), antroje vietoje – elektrolitų disbalansas (16,5 proc.), kraujavimas (13,5 proc.) ir inkstų nepakankamumas (11,5 proc.) [183]. O pagal ATC antitromboziniai vaistai (B01, B03) užėmė trečią vietą sudarydami 18,0 proc. Pirmoje ir antroje vietose atitinkamai buvo N02- N07 ir C03, C07, C08, C09, C10 grupių vaistai [183]. Kinijoje, Jiang ir kolegų, dideliame dešimties metų laikotarpio retrospektyviniame tyrime (2011–2020 m.) virškinamojo trakto pažeidimas taip pat buvo dažniausiai paveikta organų sistema (30,8 proc.), antroje vietoje – odos (22,44 proc.), trečioje – kepenų ir tulžies latakų (14,19 proc.), ketvirtoje – centrinės ir periferinės nervų sistemos (6,53 proc.), kitos sistemos pasiskirstė gan tolygiai, mažesnėmis procentinėmis dalimis [184]. Šiame tyrime buvo identifikuoti konkretūs vaistai susiję su NRV, tai aspirinas, klopidogrelis, moksifloksacinas, diklofenakas, metforminas, minėti pirmieji buvo susiję ir su sunkiomis NRV [184]. Nyderlandai viena aktyviausiai farmakologinio budrumo sistemoje dirbančių šalių ne tik Europoje, bet ir pasaulyje. Ankstyvais 2011 m. paskelbtame dviejų metų tyrime (atliktas 2006–2008 m.) pateikė dažniausius vaistus pagal ATC pirmąjį lygmenį: nervų sistemą veikiantys vaistai (N) sudarė 31,5 proc., kraujodarą veikiantys (B) – 20,4 proc., širdies ir kraujagyslių sistemą veikiantys (C) – 14,8 proc. ir sistemiškai veikiantys priešinfekciniai (J) – 13,0 proc. [57]. Tai, kad nervų sistemą veikiantys vaistai yra svarbi NRV priežastis rodo ir kitas atliktas tyrimas, kuriame teigiama, kad net pusė iš 4766 nustatytų su nervų sistema susijusių NRV pranešimų buvo sunkūs, įskaitant 19 mirčių atvejų [185]. Pedros ir kt. [186] tyrimas nustatė dažniausiai pasitaikančius vaisto ir reakcijos ryšius, tai ŪIFN, susijęs su renino-angiotenzino sistemos inhibitoriais, kraujavimas iš virškinimo trakto, sukeltas antitrombozinių vaistų ir (arba) NVNU, bei intrakranijinis kraujavimas, sukeltas vitamino K antagonistų. Panašius duomenis demonstravo ir Osanlou ir kt. [18]. Mokslinė grupė iš JK Liverpulio, 2018–2019 m., analizavo NRV ir su jomis susijusius vaistus. Dažniausiai pasikartojančios NRV taip pat buvo IFN, elektrolitų disbalansas, intracerebrinis kraujavimas, kraujavimas iš virškinamojo trakto. Iš pastarųjų grupės dviem pacientams, mokslininkų grupė identifikavo kaip tiesiogines mirties priežastis. O dažniausiai susiję su NRV

vaistai, buvo antitromboziniai vaistai, kurie sudarė didžiausią grupę (antikoagulantai ir antiagregantai), neišsiskyrė kaip ir anksčiau minėtose studijose, kuriose antitromboziniai vaistai užima vieną iš trijų pirmų vietų. Tarp paminėtų dažniausių pateikiami dar ir diuretikai, protonų siurblio inhibitoriai, inhaliuojami steroidiniai preparatai bei chemoterapiniai preparatai [18]. Išsiskiria Sundaran ir kt. Indijoje atliktas 6 mėnesių tyrimas (2015–2016 m.), kuris pateikia pirmoje vietoje net 27,5 proc. užėmusius antiinfekcinius vaistus, kaip pagrindinius vaistus susijusius su NRV. Taip pat antiepileptiniai sudarė reikšmingą dalį – 21,6 proc. Antihipertenziniai ir NVNU buvo atitinkamai trečioje ir ketvirtoje vietose [73].

Apibendrinant, nepaisant tyrimų heterogeniškumo pastebime, kad pagal ATC ir paveiktas organų sistemas, tos pačios vaistų grupės pagal ATC ir tos pačios organų sistemos dalinasi pirmosiomis trimis vietomis. Iš paminėtų vaistų grupių, tai: kraujodarą veikiantys vaistai vyrauja visuose tyrimuose apimančiuose skirtingus laikotarpius; imunosupresantai ir chemoterapiniai preparatai, jeigu tai tretinio lygio ligoninės tyrimas visuomet užima reikšmingą vietą [187-189]; per dešimtmečius pozicijos neužleidžiantys analgetikai, psichotropiniai vaistai, kardiovaskuliniai vaistai bei diuretikai. Antibiotikai buvo stebimi pirmose vietose tik ankstesniuose tyrimuose (prieš 20–30 metų) [70], vėlesnių studijų duomenimis dažniau jie atsiduria kiek žemesnėje pozicijoje, tačiau nepasitraukia iš penketuko [73,189]. O iš dažniausiai paveiktų organų sistemų aukščiau minėtose studijose dominuojančiai vyrauja virškinamojo trakto sutrikimai su kraujavimu iš virškinimo trakto, pykinimu, vėmimu [68,183,184].

3.6. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą intensyvioje terapijoje

Nepageidaujami reiškiniai gali sukelti hospitalizavimą, o kai kuriais atvejais yra poreikis stacionarizuoti į ITS. Tyrimai rodo, kad per paskutiniuosius dešimtmečius, nagrinėjant NRV ir taikant prevencines priemones, su NRV susijusių atvejų dažnis nepakito, išlieka tarp 5–10 proc. [46]. Patikimai įrodyta, kad NRV intensyviosios terapijos skyriuose pasireiškia dažniau ir sunkesniu laipsniu nei įprastuose skyriuose [190]. ITS mirčių susijusių su NRV skelbiamas dažnis didelis, pvz.: Rivkin ir kt., kurie tyrė hospitalizacijas į ITS dėl NRV, nurodė 19 proc. mirčių atvejų susijusių su NRV [191], o Kane-Gill ir kt., tyrę atvejus susijusius su NRV hospitalizacijos metu skelbė dar didesnę mirčių procentą – 24 proc. [192]. Kiti rimti padariniai apima negalį, ilgesnį hospitalizavimo laiką ir padidėjusias sveikatos priežiūros išlaidas [52,165]. Kadangi poreikis kritinės priežiūros pajėgumams didėja [193], teisingas ir veiksmingas panaudojimas IT priežiūros lovų užimtumo, yra klausimas, kurį turi svarstyti visos išsivysčiusios šalys. Minėtas kontekstas rodo, kad reikėtų

dokumentuoti su vaistais susijusių hospitalizacijų į ITS dažnumą. Paciento veiksniai, aplinkos veiksniai ir vaistų klasės, susijusios su NRV, skiriasi intensyviosios terapijos skyriuje, lyginant juos su bendrosios terapijos skyriais [174]. Kritinių būklių pacientai yra pažeidžiamesni NRV atžvilgiu dėl medicininio sudėtingumo bei greit besikeičiančios organų funkcijos, lemiančios vaistų farmakokinetikos pokyčius, didelės rizikos vaistų poreikio, sudėtingo ir dažnai sunkiai dozuojamo vaistų vartojimo ir net galimybės suklysti dėl intensyviosios terapijos skyriaus išsiskiriančios aplinkos dėl blaškančių veiksnių, ir poreikio greitai sprendimų priėmimams [52,194]. Taip pat, NR sunkumas, gydymo trukmė ir su jais susijusios išlaidos yra didesnės ITS, lyginant su bendrosios priežiūros skyriais [174,190]. Tokie įvykiai gali turėti pasekmių sveikatos priežiūros sistemai, nes gali žalingai perkrauti intensyviosios terapijos skyrius ir apriboti prieigą prie ITS kitiems pacientams [192], ypač, kai literatūroje skelbiami aukšti išvengiamumo rodikliai, Rivkin ir kt. skelbia net iki 86 proc. NRV ITS yra galimai išvengiamos [191].

Dažnis. Vienas pirmųjų tyrimų, kuris vertino išvengiamas NRV, ir lygino ITS ir bendrosios praktikos skyrių NRV, gyvybei grėsmingų situacijų susijusių su NRV dažnis buvo 26 proc. ITS pacientų, lyginant su 11 proc. ne ITS pacientų ($p < 0,001$) [190]. Tuo pačiu metu, 1998 m. Vargas ir kt. skelbė 20,2 proc. NRV dažnį ITS su 2,8 lovodienio prailgėjimu susijusiu su NRV [195]. Kiek vėliau, 2007 m. JAV tyrimas, skelbė, kad per tyrimo laikotarpį į ITS buvo paguldyta 7,5 proc. pacientų dėl su NRV susijusių priežasčių [191]. Sisteminėje apžvalgoje apimančioje tris dešimtmečius hospitalizacijos į ITS susijusios su NR svyravo dideliame intervale, nuo 0,37 iki 27,4 proc. [24]. Ta pati mokslinė grupė (Jolivot ir kt.) atliko monocentrinį vienerių metų tyrimą (2013–2014 m.) tyrimą su 18-a IT lovų, kur tyrė hospitalizacijas susijusias su NR ir skelbia, kad 173 iš 570 priėmimų buvo priskirti su NR susijusiomis, ir paplitimo įvertinimas buvo 23,3 proc. [189]. Tai vienas didžiausių procentų susijusių su NR ITS skelbtų literatūroje, tačiau patys autoriai aiškina tuo, kad jie pasirinko tirti NR, kas yra daug platesnė sąvoka nei NRV, taip pat ITS buvo onkologinio ir hematologinio profilio pacientų. Kane-Gill ir kt. savo tyrime taip pat registravo atvejus susijusius su NR, greičiausiai todėl ir jų skelbiamas dažnis yra didelis. Iš 1101 atvejų buvo 367 atvejai susiję su NR. Iš viso buvo dokumentuoti 499 NR, kadangi net 27 proc. pacientų patyrė daugiau nei vieną NR.

Rizikos veiksniai. Didėjantis visuomenės susirūpinimas pacientų saugumu suteikia papildomos motyvacijos kreipti dėmesį į prevenciją, ypač didėjant praneštų sunkių NR skaičiui. Sėkmingi NR prevencijos metodai apima: farmakologo dalyvavimą reanimacijos skyriaus pacientų apžiūrose, kuris, kaip įrodyta, sumažina išvengiamus NR net 66 proc. [196]; kruopštų nenormalių laboratorinių rodiklių, pranašaujančių NR ir vadinamų su vaistais susi-

jusiomis pavojingomis būklėmis, stebėjimą, kuris galėtų užkirsti kelią žalos atsiradimui ir taip pagerinti pacientų saugumą [194]; ir technologijų naudojimą NR prevencijai [174,197]. Pacientų NR rizikos veiksnių nustatymas yra kitas svarbus žingsnis pacientų žalos prevencijos link. Kane-Gill ir kt. dar 2012 m. savo tyrime paskelbė šešis rizikos veiksnius susijusius su NRV ITS [192].

3.6.1 lentelė. *Rizikos veiksniai susiję su nepageidaujamos reakcijos į vaistą atsiradimu*

Rizikos faktoriai išsivystyti NRV ITS
Pacientai su inkstų nepakankamumu 16 kartų dažniau turėjo NR
Pacientai su trombocitopenija turėjo apie 3 kartus dažniau NR
Pacientai, kurie buvo stacionarizuoti skubos tvarka turėjo 2 kartus didesnę riziką NR
Intraveninis vaistų skyrimas yra rizikos faktorius, ir kiekvienas sekantis paskirtas vaistas 3 proc. didina riziką atsirasti NR
Pacientai tiriamojoje (NR) grupėje turėjo 7 intraveniniais vaistais daugiau, nei kontrolinėje grupėje, kas reikštų turėjo 23 proc. didesnę riziką atsirasti NR.
Aukštesnis SAPS II balas ir mažesnis albuminas buvo mažiau susietas su NRV atsiradimu ITS

Daugelis įvertintų rizikos veiksnių būtų laikomi modifikuojamais, įskaitant visus su vaistais susijusius rizikos veiksnius ir gydymo trukmę. Tokius rizikos veiksnius kaip vaistų, alergijų skaičius, kepenų pažeidimas, ŪIFN, žemas albumino kiekis ir žemas trombocitų skaičius gali būti sudėtingiau įtakoti, tačiau juos vis tiek būtų galima laikyti modifikuojamais pasitelkus pažangią kompiuterinę stebėsenos sistemą, kuri padeda aptikti su vaistais susijusias pavojingas būkles ir leidžia išvengti NR [194]. Su vaistais susijusius rizikos veiksnius būtų lengviau modifikuoti. Idealiu atveju, jeigu institucija stebėtų abu, kad optimizuotų NR prevenciją, tuomet su vaistais susijusių rizikos veiksnių įvertinimas galėtų būti lengviau pasiekiamas tikslas [192]. Evans ir kt. [173] atliko didelę retrospektyvinę hospitalizuotų pacientų rizikos veiksnių analizę. Per 10 metų trukusį tyrimą, nustatytos 4376 NR, o svarbiais NR rizikos veiksniais laikyti lytis, amžius, svoris, kreatinino klirensas, gretutinių ligų skaičius ir vaisto dozė. Vyresnis amžius buvo aprašytas kaip galimas rizikos veiksnys [198]. Tačiau kritinės būklės pacientų populiacijoje amžius ir lytis nebuvo reikšmingi rizikos veiksniai [192]. Rivkin ir kt. nustatė, kad net 57 proc. NRV lėmė vaistų sąveika, ir jie, 100 proc. buvo išvengiami, kadangi buvo neįvertinti rizikos veiksniai [191]. Intraveninis gydymas laikomas didelės rizikos veikla dėl galimų klaidų ir su tuo susijusios žalos [199]. Anksčiau buvo įrodyta, kad intraveninis skyrimas yra NR rizikos veiksnys

hospitalizuotiems pacientams [200]. Kane-Gill ir kt. tyrimas patvirtino, kad intraveninis skyrimo būdas yra NR rizikos veiksnys ir ITS pacientams [192].

Stacionarizavimo skyrius dėl įtariamų NRV yra svarbus rodiklis mirtingumo prognozei. Ankstesnėje metaanalizėje, nagrinėjusioje pacientų mirtingumą dėl NRV, sukėlusių hospitalizavimą, ir NRV, atsiradusių hospitalizavimo metu, tyrimo vieta (skyriai) ir amžiaus grupės buvo pastebėti kaip svarbūs heterogeniškumo modifikatoriai [11,201]. Pacientams, paguldytiems į terapinius bei chirurginius skyrius ir ITS, buvo nustatytos didesnės mirtingumo tikimybės įtariamų NRV grupėje bei gydėsi ligoninėje 5- iomis dienomis ilgiau, lyginant su kitais ligoninės skyriais [202]. Pacientai, paguldyti į ITS, laikomi labiausiai pažeidžiamais klaidų ir nepageidaujamų baigčių atžvilgiu [203]. Wolfe ir kt. vertino išvengiamų NRV, atsirandančių hospitalizuotiems pacientams, paplitimą. Autoriai taip pat nustatė, kad atliekamo tyrimo skyrius ir tyrimo dizainas yra svarbūs heterogeniškumo modifikatoriai [204].

Išvengiamumas. 1999 m. Darchy ir kt., savo tyrime skelbė apie išvengiamus atvejus, kurių buvo beveik pusė (35 iš 68) ir pateikė paaiškinimus: 6 atvejai buvo netinkamai paskirtas vaistas, 8 – netinkama dozė, 14 – neteisinga tęstinė terapija, 2 – nepaskirtas tinkamas profilaktinis gydymas, 3 – buvo susiję su medicininėmis procedūrom [70]. Rivkin ir kt., 2007 m. pateikė duomenis, kad net iki 86 proc. NRV galimai yra išvengiamos ITS pacientams [191]. Mercier ir kt. [187] bei Hammerman ir kt. [205] atliktuose IT tyrimuose pateikta taip pat didelė dalis išvengiamų NRV atvejų, kurie sudaro 73,8 proc. ir 64 proc. atitinkamai. Mažiausią procentinę dalį išvengiamų NRV (17,5 proc.) pateikė Nazer ir kt., bet tai greičiausiai susiję su tuo, kad tyrimas atliktas onkologiniame centre, kur naudojami vaistai turi didelę ir sunkiau išvengiamą tikimybę pasireikšti NRV [188]. Viename naujesnių tyrimų atliktų IT (2016 m.), Prancūzijoje, Jolivot ir kt. mokslinės grupės duomenimis ITS, išvengiamos NRV taip pat sudarė didelę dalį – net 59 proc. [189].

Sunkios ir mirtinos NRV ITS. Analizuojant ankstesnių tyrimų duomenis, atliktų ITS, kurie vertino NRV sunkumą stebime skirtingus pasiskirstymo duomenis pagal sunkumą. Pavyzdžiui, Trunet ir kt., 1986 m. skelbtame IT tyrime, bei po 15-kos metų Darchy ir kt. 1999 m. skelbti duomenys gan prieštaringi. Trunet ir kt. pateikė sunkias ir gyvybei grėsmingas NRV, jeigu apjungtume šias dvi dalis viso būtų 62,9 proc., o vidutinių tik 27,8 proc. Taip pat jie pranešė ir 9,3 proc. mirtinų atvejų [206]. Darchy ir kt. IT tyrime NR (įskaitant jatrogeninius įvykius, susijusius su chirurgija ar procedūromis), susijusių su gyvybei grėsmingomis situacijomis pranešė 20,59 proc. (14), palyginus daug mirties atvejų – 13,23 proc. (9), iš kurių 5 proc. buvo išvengiami, o didžiausią dalį sudarė vidutinio sunkumo – 66,18 proc. (45) [70]. Kiek vėliau atliktuose IT tyrimuose skelbiama vis dėlto didelis procentas sunkių ar gyvybei grėsmingų NRV atvejų, kurios dažniausiai sudaro bent trečdalį visų atvejų.

Rivkin, 2007 m. praneša mirtinų – 19 proc. (9), sunkių – 66,7 proc. (61), mažiausiai vidutinių – 14,3 proc. (3) [191]. Schwake ir kt., 2009 m., gyvybei grėsmingų – 37,4 proc. (37); potencialiai gyvybei grėsmingų – 62,6 proc. (62); tarp šių buvo 2 proc. (2 atvejai) mirtini [207]. Dar vienas tyrimas atliktas iš ITS duomenų, Kane-Gill ir kt., skelbtas 2012 m. (1998–2006 m.) Pitsburge. Sunkios reakcijos sudarė labai panašią dalį, 34,1 proc., o vidutinės – 55,7 proc. [192]. Kitame tyrime, atliktame Ispanijoje, ITS sunkių atvejų susijusių su NRV buvo 20,4 proc. (10) ir 2 proc. (1) mirtinų [208]. Nazer ir kt. atliktame tyrime iš visų išsiskyrė didelis mirtingumo dažnis – 28,1 proc. [188], tačiau jis greičiausiai susijęs su tuo, kad 5-ių mėnesių tyrimas buvo atliktas onkologiniame centre. Taip pat pastebime, kad ne visi tyrimai vertina NRV sunkumą, pavyzdžiui, vienas naujesnių prancūzų tyrimų NRV sunkumo nevertino [189].

ATC. MedDRA. Tyrimų tarpusavio heterogeniškumas gan didelis, dažniausiai literatūroje aiškinamas dėl pasirinktų skirtingų apibrėžimų (NR ar NRV), skirtingų, pačių pacientų charakteristikų, ligoninės profilio, ar net skyriaus ypatumų. Mažiausiai skirtumų ar galimų klaidų tarp tyrimų su vaistais susijusioje dalyje, vien dėl tarptautinės ir bendros vaistų klasifikacijos, kurios laikosi visi, palyginimas yra tikslesnis. Vaistai ITS, kurie dažniausiai sukelia NRV, yra susiję su QTc intervalo prailgėjimu, hipotenzija, trombocitopenija, provokuojančiais kvėpavimo takų ligas, provokuojančiais ūmią kepenų pažaidą, pakreatitu, nefrotoksiškumu, provokuojančiais delyro atsiradimą, ir antibiotikų grupės susijusios su nefrotoksiškumu [209]. Viena pirmųjų studijų Trunet ir kt., skelbta 1986 m. pateikė top 5 vaistų grupes, kurios dažniausiai sukelia hospitalizacijas į ITS [206]. Kas įdomu, yra tai, kad šios vaistų grupės ir toliau lyderiauja tarp dažniausių vaistų grupių, susijusių su NRV ITS. Schwake ir kt., pirmoje vietoje paskelbė net 62,6 proc. sukėlusius antikoagulantus [207], taip pat Mercier ir kt. bei Nazer ir kt. pirmoje vietoje pateikė imunosupresantus, atitinkamai sudarančius 27,8 proc. ir net 64,9 proc. [187,188]. Rivkin ir kt. 2007 m. skelbtame tyrime savo rezultatais pabrėžė, kad dažniausias vaistas susijęs su NRV ITS buvo aspirinas, vienas ar deriniuose su kitais vaistais. Taip pat kraujavimas buvo viena dažniausių NRV (kraujavimas iš VT sudarė net 33 proc. atvejų). Jie išskyrė ir vaistų kombinacijas, dažniausiai sukėlusias NRV: NVNU, aspirinas, COX-2 NVNU ir klopidogrelis [191]. Kane-Gill ir kt. Pitsburgo universitetinėje ligoninėje su 120 IT lovų, analizavo beveik dešimties metų laikotarpio (1998–2006 m.) IT pacientų duomenis, kuriems išsivystė NRV. Jie pateikė vaistų grupes, dažniausiai sukėlusias NRV: analgetikai/sedatyviniai medikamentai (23 proc.), antimikrobiniai (20,2 proc.), ir antikoagulantai (14,2 proc.). Ir įvardino konkrečius vaistus sukėlusius NRV, dažniausiai heparinas (9,2 proc.), morfinas (7,0 proc.), fentanilis (5,6 proc.), piperacilinas (3,8 proc.), fenitoinas (3,6 proc.). Dažniau-

sios reakcijos pagal organų sistemas buvo neurologinės (23,4 proc.), hematologinės (21,0 proc.), alerginės (13,0 proc.), kvėpavimo takų (8,2 proc.), kardiovaskulinės (8,0 proc.) ir inkstų kilmės (5,6 proc.) [192]. Šie duomenys yra panašūs ir daugiau nei po dešimtmečio atliktame prancūzų tyrime, kai Jolivot ir kt. paskelbė savo vienerių metų analizės duomenis (2013–2014 m.). Vaistai, dažniausiai sukėlę hospitalizacijas į ITS, pasiskirstė labai tolygiai, keturios pagrindinės vaistų grupės po 20 proc.: antineoplastiniai ir imunosupresiniai vaistai, kardiovaskuliniai vaistai, kraujodaros sistemą veikiantys vaistai ir nervų sistemą veikiantys vaistai [189].

Prailginta hospitalizacijos trukmė. Kaina. Hospitalizacija į ITS dėl NRV yra susijusi ne tik su grėsme gyvybei, tačiau ir su prailgėjusia hospitalizacijos trukme bei atitinkamai didesniais kaštais sveikatos sistemai. Remiantis Darchy ir kt. atlikto tyrimo duomenimis, 68 su NR susijusių atvejų kaina ITS buvo 688 470 dolerių, o vidutinis hospitalizacijos laikas siekė $6,9 \pm 9,3$ dienas [70]. Taip pat jie apskaičiavo ir išvengiamų atvejų kainą, kuri sudarė 275 680 dolerių, bei vidutinis hospitalizacijos laikas buvo $5,0 \pm 12,5$ dienos. 2010 m. Mercier ir kt. tyrime hospitalizacijos laikas buvo 11,1 dienos pacientams su NR, ir 7,9 dienos pacientams be NR ($p = 0,02$) [187]. Jordanijoje Nazer ir kt. atliktame tyrime vidutinė kaina už atvejį susijusį su NR intensyvios terapijos skyriuje, kur gydomi onkologiniai ligoniai, sudarė 10 388 dolerių, su mediana – 4 785 doleriais [188]. Jolivot mokslinės grupės tyrimas, vykdytas 2013–2014 m., pateikia 747 651 eurų sumą išleistą per metus 173 atvejams susijusiems su NR gydymu ITS [189]. Tos pačios mokslinės grupės Jolivot ir kolegų, sisteminėje apžvalgoje, kuri atrinko 11-ka tyrimų nuo 1982 iki 2014 metų, atvejų susijusių su NR, vidutinis hospitalizacijos laikas ITS variavo nuo 2,3 iki 6,4 dienų [24].

Priežastingumas. Vertinant, priežastingumui naudojamų metodų panašumus ir skirtumus, vis dėlto pranašumas išlieka neaiškus. Visų pirma, esami įrankiai, plačiai naudojami įvairiose šalyse, nėra pritaikyti priežastingumui ITS vertinti. Pavyzdžiui, pakartotinio skyrimo ir nutraukimo procedūros reikalavimas yra pagrindinis elementas vertinant priežastingumo tikrumą pagal Naranjo, Karcho–Lasagna ir PSO vertinimo metodus. Nors galima suprasti tokio elemento vertę griežtai kalbant apie priežastingumą, pakartotinis skyrimas dažniausiai nėra galimas pacientams, paguldytiems į ITS dėl su vaistais susijusių įvykių sunkumo ir blogos paciento sveikatos būklės. Be to, aukščiausias priežastingumo balas pagal šiuos metodus reiškia klinikinių požymių pagerėjimą po nutraukimo, o ITS pacientams pasveikimas po nutraukimo gali būti nepasiektas (negrįžtamas organų nepakankamumas, ilgalaikis NVI poveikis). Todėl intensyviosios terapijos įvykiai ir pacientai nėra gerai pritaikyti aukščiau minėtoms priežastingumo skalėms [24].

Siekis gerinti sveikatos priežiūros teikimą ITS yra visų ligoninių tikslas. Svarbus ITS veiklos apibrėžimo ir gerinimo procese yra dabartinių priežiūros teikimo sistemų ir procesų, o ne atskirų asmenų veiklos vertinimas. Garland ir kt. (10) nustatė keletą galimų ITS veiklos rodiklių, įskaitant tuos, kurie orientuoti į medicininius, ekonominius, psichosocialinius ir institucinius rezultatus. Medicininių rezultatų srityje yra nepageidaujami įvykiai, įskaitant NRV. Bet kurioje NRV stebėsenos programoje svarbu nustatyti reakcijų dažnį, pacientų charakteristikas ir sistemas ar procesų problemas, kurios prisidėjo prie reakcijų, o ne koncentruotis į kiekvieną atskirą reakciją ar incidento metu dalyvavusį sveikatos priežiūros specialistą. Heterogeniškumas tarp tyrimų pastebimas ne tik dėl pasirinktų skirtingų sunkumo, priežastingumo, išvengiamumo vertinimo skalių, tačiau ir dėl skirtingų pacientų charakteristikų, skirtingo ligoninės lygio, ne mažiau svarbu, koks skyrius įtrauktas į analizę. Tai apsunkina tyrimų sistemizavimą ir gali įtakoti išvadų tikslumą.

3.7. Sunkios nepageidaujamos reakcijos į vaistą

Terminai sunki ir rimta reakcija (angl., *severe* vs. *serious*). „Severe“ – lietuviškai „sunkus“, reiškia NR intensyvumą. „Serious“ - lietuviškai „rimtas, sunkus“, remiasi paciento ar įvykio pasekmėmis arba veiksmų kriterijais, paprastai susijusiais su įvykiais, keliančiais grėsmę paciento gyvybei ar gyvybinėms funkcijoms. Dėl tų patį reiškiančių vertinių lietuvių kalboje, toliau tekste kalbant apie „serious ADR“ bus vartojamas terminas „sunki NRV, trumpinys sNRV“. Pagal EMA apibrėžimą, sunki NRV yra nepageidaujama reakcija, kuri baigiasi mirtimi, kelia grėsmę gyvybei, reikalauja hospitalizacijos arba esamos hospitalizacijos pratęsimo, sukelia nuolatinę ar reikšmingą negalią, ar nedarbingumą, arba yra gimimo defektas [210]. Atsiradus sNRV, pažeidžiamos kelios organų sistemos, keliančios rimtą grėsmę pacientų gyvybei ir saugumui [211].

NRV sunkumo vertinimo skalės. NRV sunkumui įvertinti, plačiausiai klinikiniuose tyrimuose naudojamos skalės:

1. Hartwig ir Siegel NRV sunkumo vertinimo skalė.

Tai įrankis, skirtas įvertinti NRV sunkumą ir plačiai naudojamas klinikiniuose tyrimuose bei praktikoje [212]. Ją 1990 m. sukūrė Hartwig ir Siegel, ją sudaro 7 lygiai. Skalės vertinimo sistema apima lengvą, vidutinį, sunkų, gyvybei pavojingą ir mirtiną. NRV laikomos lengvomis, jei jos patenka į 1 arba 2 lygius, vidutinėmis, jei jos yra 3 arba 4 lygiuose, ir sunkiomis, jei jos yra 5–7 lygiuose. Septintas lygis skirtas mirtinoms reakcijoms. Davies ir kolegos modifikavo šią skalę, jos 7-tą lygmenį suskirstydami į 7a ir 7b, tam, kad galėtų atskirti mirties atvejus, kurie NRV atvejai lėmė mirtį tiesiogiai ir, kurie buvo netiesioginė

NRV priežastis [50]. Nepaisant naudingumo, Hartwig ir Siegel sunkumo vertinimo skalė turi trūkumų. Ji yra subjektyvi ir priklauso nuo gydytojo interpretacijos vertinant paciento klinikinę būklę. Todėl jai gali turėti įtakos gydytojo patirtis ir kompetencija. Be to, skalė neatsižvelgia į NRV poveikį paciento gyvenimo kokybei, kuris gali būti reikšmingas net lengvų NRV atvejais [213].

2. Modifikuota Nacionalinio vėžio instituto toksiškumo kriterijų versija.

„I sunkumo“ įvykiai reikalauja nedidelių intervencijų (pvz., įtariamo vaisto vartojimo nutraukimo arba papildomo paciento stebėjimo).

„II sunkumo“ įvykiai reikalauja vidutinio sunkumo intervencijos (pvz., priešnuodžio terapijos pradžios).

„III sunkumo“ įvykiai reikalauja neatidėliotino gyvybę palaikančio gydymo arba perkėlimo į ūmios priežiūros skyrių (pvz., vazopresorių vartojimo, širdies stebėjimo arba kvėpavimo palaikymo).

Sunkių ir mirtinų NRV apžvalga. NRV yra svarbi su vaistais susijusių skubios pagalbos vizitų priežastis, dėl kurių pacientai hospitalizuojami, arba jei jos atsiranda hospitalizacijos metu gali pailginti buvimo ligoninėje trukmę [10,50,214]. Atsiradus sNRV, tikėtina, kad ji sukels paciento pirminės ligos paūmėjimą ir liekamuosius reiškinius, kurie sunkiais atvejais gali baigtis mirtimi [184,215]. Naujausiais 2025 m. sausio mėnesį paskelbtais JAV duomenimis, teigiama, jog NRV tapo trečiąja pagal dažnumą mirties priežastimi šalyje – nusileisdamos tik širdies ir kraujagyslių bei onkologinėms ligoms [14]. Anksčiau, remiantis Lazarou ir kt. duomenimis, NRV buvo laikomos ketvirta–šešta dažniausia mirties priežastimi JAV [10]. Jie, iš 39 perspektyviųjų tyrimų nustatė, kad bendras sNRV dažnis buvo 6,7 proc., o mirtinų – 0,32 proc. tarp hospitalizuotų pacientų. Apskaičiuota, kad 1994 m. iš viso 2216 hospitalizuotų pacientų patyrė sNRV, o 106 tūkst. – mirtinas, taip šios reakcijos tapo reikšminga mirties priežastimi JAV [10]. Kanados atliktame tyrime pateikiama 20,8 proc. su NRV susijusių mirčių atvejų [53]. Davies ir kt. (2009 m.), savo tyrime skelbė, kad mirtinos NRV sudarė 2 proc. atvejų (15 pacientų), o viena iš jų buvo siejama su NRV, kaip tiesioginė mirties priežastis [50]. Hakkarainen ir kt. bei Patel ir kt. metaanalizėse skelbiama, kad NRV yra reikšminga pacientų sergamumo priežastis, ir net apie 50 proc. jų yra išvengiamos [22,23]. Australijoje, Angamo ir kt. tyrė, kiek NRV baigiasi mirtimi, išsivysčiusiose ir besivystančiose šalyse atitinkamai buvo 1,7 proc. ir 1,8 proc. [216]. Patel ir kt., 2018 m. įvertino išvengiamų mirtinų NRVad paplitimą, remdamiesi perspektyviniais su NRV hospitalizacijos metu susijusiais tyrimais, paskelbtais 2000–2016 m. Mirtinų NRV hospitalizacijos metu paplitimas svyravo nuo 0,00 proc. iki 5,19 proc., metaanalizės santraukoje

vidutinis mirtinų NRV hospitalizacijos metu paplitimas buvo 0,2 proc. [11]. Ši mokslinė grupė aktyviai nagrinėja sNRV ir mirtingumo rodiklius susijusius su NRV. Vėliau, Patel ir kt. [217], ir apskaičiavo 0,0–1,61 proc. mirtingumą tarp hospitalizuotų pacientų, su vidutiniu mirtingumo paplitimu 0,11 proc. 2022 m. Patel ir kt. apskaičiavo, kad 5,6 proc. visų mirčių sudaro mirtys susiję su NRV [218]. Dar po metų, palygino mirčių susijusių su NRV tikimybę tarp pacientų, kurie buvo stacionarizuoti dėl NRV (NRVad) ir kuriems NRV išsivystė stacionarizavimo metu (NRVin) [202]. Viena iš svarbių šios metaanalizės išvadų- pacientams, patyrusiems NRVin, visų priežasčių mirtingumo tikimybės buvo du kartus didesnės, o hospitalizavimo trukmė 7 dienomis ilgesnė nei pacientų, nepatyrusių NRVin. Pastaraisiais metais sparčiai išaugo NRV pranešimų skaičius Kinijoje. Kinijos NRV stebėjimo sistema 2020 m. gavo 1,676 mln. pranešimų (1251 atvejis mln. gyventojų), o sNRV sudarė 10 proc. šių pranešimų. sNRV padidina pacientų medicininio gydymo išlaidas, gali atidėti pacientų gydymo laiką ir rimtai paveikti pacientų gyvenimo kokybę. sNRV taip pat sukelia pacientams nepasitikėjimą gydytojais, dėl ko paastrėja įtempti gydytojo ir paciento santykiai [211]. Indijoje skelbtų tyrimų duomenimis, 2018 m., 2021 m., sunkios atitinkamai sudarė 39 proc. (4), 9,8 proc. (5) [73,219]. Gan didelis sNRV atvejų skaičius buvo skelbtas metaanalizės duomenimis 2021 m., kur buvo įtraukta 18 tyrimų, virš 80 tūkst. pacientų, tik 9 tyrimai vertino sunkumą, ir dažniausiai buvo vidutinio sunkumo NRV, kurios sudarė 69 proc. (n = 1194), o sunkios – 31 proc. (n = 544) [67]. Tai ko gero būtų galima paaiškinti tuo, kad tyrime įtrauktų pacientų vidutinis amžius buvo 77 metai. Vienas naujesnių kinų mokslinės grupės iš Henano provincijos tyrimų analizavo rizikas sNRV atsirasti ir 2021 m. pateikė savo išvadas. Analizuoti duomenys buvo paimti iš NRV medicininio stebėjimų centro, palygino visų lygmenų pranešimus (pačių pacientų, pirminės sveikatos grandies ir aukštesnių medicininių institucijų) apie NRV, nuo 2016 m. sausio mėn. iki 2020 m. gruodžio mėn. Gautuose rezultatuose skelbia, kad sunkumas nėra susijęs su lytimi, bet susijęs su kitais veiksniais. Bendrieji veiksniai, tokie kaip amžius, liga, vaisto tipas, vartojimo būdas, naujos ir pasikartojančios NRV bei daug vaistų, padidina sNRV tikimybę. Atsiradus sNRV, tikėtina, kad ji sukels pirminės paciento ligos paūmėjimą ir liekamuosius reiškinius, o sunkiais atvejais gali baigtis mirtimi. Šis tyrimas taip pat nustatė, kad aukšto lygio medicinos įstaigose yra didesnė sNRV dalis, nors žmonės paprastai mano, kad šios įstaigos yra standartizuotos ir saugios. Taip gali būti dėl to, kad aukšto lygio medicinos įstaigos dažniau naudoja daug įvairių vaistų ir naujai sukurtų vaistų. Sezonas taip pat yra veiksnys, į kurį reikėtų atkreipti dėmesį. sNRV dalis rudenį ir žiemą žymiai padidėjo. Gali būti, kad rudenį ir žiemą sezonu žmonės yra labiau linkę sirgti infekcinėmis ligomis, tokiomis kaip gripas, o paciento fizinė būklė šiuo laikotarpiu yra silpnesnė nei kitais metų laikais

[211]. Pagyvenę žmonės, sergantys keliomis ligomis, vartojantys daug vaistų, turintys aiškią NRV istoriją ir vartojantys injekcijas, bei pacientai, kurių NRV trukmė yra ilgesnė nei trys dienos, ir naujų NRV pacientai, greičiausiai turės sNRV visose medicinos įstaigose [211]. Europoje 2015 m., Bouvy ir kolegos paskelbė atliktą epidemiologinę apžvalgą kiekybiškai įvertinančią NRV Europos aplinkoje, kurioje buvo įtraukti 47 tyrimai, analizuojantys tiek hospitalizacijas dėl NRV, tiek NRV atsiradusias hospitalizacijos metu. Tyrime skelbiama, kad 23 iš 32 tyrimų, vertinę hospitalizacijas dėl NRV, pranešė apie mirtinų NRV dažnį. Didžiausias praneštas mirtinų NRV dažnis buvo 0,49 proc. visų pacientų, paguldytų dėl NRV, o 9 iš šių tyrimų mirtinų NRV atvejų neregistruota. Apie mirtinus NRV atvejus hospitalizacijos metu buvo pranešta vienuolikoje tyrimų. Keturiuose tyrimuose mirtinų NRV visai nebuvo, o didžiausias mirtinų NRV procentas buvo 0,52 proc. visų hospitalizuotų pacientų. Savo tyrime jie teigia, kad remiantis šioje apžvalgoje įtrauktais tyrimais ir jų duomenis siejant su senesniais skaičiavimais iš JAV [10] maždaug 0,25 proc. (arba 1 iš 400 hospitalizuotų pacientų), kurie nėra hospitalizuoti dėl NRV, mirs dėl NRV savo buvimo ligoninėje metu [12].

Su vaistais susijusios problemos yra svarbi mirtingumo priežastis tiek NRvad, tiek NRvin atvejams. Tyrimo vieta, įtartinų NRV tipai ir imties dydis yra heterogeniškumo modifikatoriai mirtingumo vertinimo atžvilgiu, o įtartinų NRV tipai ir skubios medicinos skyriai yra heterogeniškumo modifikatoriai hospitalizavimo trukmės atžvilgiu. Didelė dalis su vaistais susijusių mirčių stacionare yra išvengiamos. Strategijos, skirtos išvengiamoms su vaistais susijusioms problemoms spręsti, galėtų žymiai sumažinti su NRV susijusį mirtingumą.

3.8 Nepageidaujamų reakcijų į vaistą išvengiamumas

Nepageidaujami reiškiniai yra svarbi hospitalizavimo priežastis [20,50]. Išvengiami nepageidaujami reiškiniai sukelia nereikalingą sveikatos sutrikdymą, suprastėjusią gyvenimo kokybę ir bereikalingą finansų iššvaistymą [20]. Iki 50 proc. NR yra potencialiai išvengiami, dažniausiai dėl neoptimalaus vaistų skyrimo ar pacientų stebėjimo klaidų, ir pacientų savigydos klaidų (maždaug po 30 proc. atvejų kiekvienai) [64]. Taigi, pagrindinis tikslas yra išvengti reiškinio, kuris neturi įvykti.

NRV išvengiamumo vertinimo metodikos. Išvengiamumo tyrimas yra sudėtingas, o pagrindinis šį sudėtingumą lemiantis veiksnys yra visuotinai priimtinių apibrėžimų trūkumas. Tai įrodė savo sisteminėje apžvalgoje, Hakkarainen ir kt., nenuoseklią terminologiją įvardindami kaip vieną iš problemų, vartojamuose terminuose ir apibrėžimuose (pvz.: tarp NR ir NRV yra didelis skirtumas), ir tai trukdo palyginti tyrimus [23]. Neišimtis, ir išvengiamumo

vertinime, kadangi yra naudojami net keli angliški terminai, sinonimai (angl. *avoidability* ir *preventability*) [25,220]. Buvo daug bandymų sukurti įrankius ar skalės, padedančias įvertinti išvengiamumą, įskaitant Hallas [221], Schumock ir Thornton [222], Dorman ir kt. [223] bei Olivier ir kt. [224]. Beieškant aukštinio standarto skalės išvengiamumui vertinti, Benkirane ir kt. [225] pasiūlė P metodą (PM), o Bracken ir kt. [220] – Liverpulio skalę (angl. *Liverpool avoidability tool*), kuri sukurta remiantis Hallas skalės pagrindu. Dažniausiai naudojamos skalės yra Hallas [221] bei Schumock ir Thornton [222], kurios yra pagrįstos skyrimo ar gydymo pasirinkimo tinkamumu.

Schumock ir Thornton išvengiamumo vertinimo skalė yra įrankis, kurį 1992 m. sukūrė Schumock ir Thornton NRV išvengiamumui įvertinti [222]. Pradiniai Schumock ir Thornton [222] suformuluoti kriterijai nebuvo pilnai patenkinami. Todėl vėliau jie buvo modifikuoti įtraukiant ankstesnes NRV ne tik individualiems vaistams, bet ir vaistų klasėms [226]. Pagal patikslintą apibrėžimą, dažniausia priežastis vaistų sukeltą žalą priskirti prie išvengiamų buvo teigiamas atsakymas į klausimą „ar buvo dokumentuotas toksinis vaisto koncentracijos serume [ar laboratorinio tyrimo] lygis?“. Šis kriterijus atrodo pernelyg ribojantis. Dormann ir kt. [223] dar labiau modifikavo kriterijus; jei nebuvo alternatyvios gydymo formos (pvz., antineoplastiniams vaistams) arba jei priežastiniam vaistui buvo priskirtas teigiamas naudos ir rizikos santykis, NRV buvo laikomos „toleruojamomis“ [25]. Šis įrankis plačiai naudojamas klinikiniuose tyrimuose ir praktikoje. Jis susideda iš šešių kategorijų, kurios vertina NRV išvengiamumą. Šios kategorijos apima vaistų tinkamumą, dozavimą ir vartojimo trukmę, vaistų sąveiką, paciento alergijas bei jautrumą, stebėjimą ir vartojimo klaidas. Kiekvienai kategorijai priskiriamas balas, o bendras balas nustato NRV išvengiamumą. Kuo didesnis balas, tuo NRV yra labiau išvengiama. Skalė padeda SPS nustatyti tobulinimo sritis vaistų valdyme, tokias kaip vaistų pasirinkimas, dozavimas ir stebėjimas. Ji taip pat padeda įvertinti vaistų vartojimo klaidų poveikį ir įgyvendinti strategijas, skirtas ateities klaidoms išvengti. Tačiau skalė turi ir trūkumų. Jai reikia visapusiško paciento ligos istorijos ir vaistų vartojimo režimo supratimo, kuris ne visada gali būti prieinamas. Šiais laikais dažnai naudojama modifikuota išvengiamumo vertinimo įrankio forma. Ji vertina, ar NRV yra išvengiama, ir klasifikuoja ją į tris kategorijas: neabejotinai išvengiama, tikėtina, kad išvengiama, ir neišvengiama.

Hallas skalė yra keturių teiginių seka, susijusi su vaistų sukeltų NRV išvengiamumo įvertinimu. Apribojimas: stacionarizuotiems pacientams ir terapinėms procedūroms, kurių sąlygos yra labai kintamos ir lėtinės, Hallas skalė negali būti taikoma. Norint atitikti dinamiškai besikeičiančius kriterijų standartus, reikalingos išsamios žinios apie gydymo procedūras su nuolatinio atnaujinimu. Dėl to Hallas skalė tampa mažiau patikima [227].

Benkirane ir kt. remdamiesi esamais įrankiais, sukūrė išvengiamumo vertinimo metodą: „P metodą“ (PM). PM buvo išbandytas daugiacentriame tyrime, kuriame dalyvavo devyni nacionaliniai farmakologinio budrumo centrai. Kiekviename dalyvaujančiame centre du patyrę recenzentai nepriklausomai analizavo 183 NRV išvengiamumą, taikydami PM. PM apima 20 aiškių kriterijų NRV išvengiamumui įvertinti. Šis požiūris yra pagrįstas bet kokio potencialiai išvengiamo rizikos veiksnio, didinančio NRV atsiradimo tikimybę, nustatymu. Išvengiamumo vertinimo rezultatas bus vienas iš trijų galimų balų: „išvengiama“, „neišvengiama“ arba „neįvertinama“. Kai atitinkamas vienas ar daugiau kritinių kriterijų, tai reiškia, kad rizikos veiksnys ar veiksniai prisidėjo prie NRV tikimybės, todėl NRV yra priskiriama kategorijai „išvengiama“. NRV laikoma „neišvengiama“, jei individualiame saugumo pranešime nenustatomas nė vienas kritinis kriterijus. Atvejis priskiriamas kategorijai „neįvertinama“, jei nėra duomenų arba jų nepakanka vertinimui (pvz., anafilaksinė reakcija į peniciliną laikoma „neįvertinama“, jei paciento ankstesnė vaistų alergijos istorija nėra dokumentuota) arba jei situacija yra prieštaringa (pvz., vaisto, kuris neturi pediatriinės indikacijos, bet dažnai vartojamas vaikams, vartojimas) [225].

Tyrimų apžvalga. Nors literatūra rodo, kad tik nedidelė dalis mirčių liginėje gali būti išvengtos, su vaistais susiję įvykiai, atrodo, yra išimtis [5]. Iki pusės su vaistais susijusių nepageidaujamų įvykių stacionare yra išvengiami [228]. Panašiai, beveik pusė ambulatorinėje aplinkoje įvykusių NRV ir NRV, lėmusių paguldymą į ligoninę, yra išvengiamos [22,23]. Panašiai, Jolivot ir kt. sisteminėje apžvalgoje pastebėjo, kad išvengiami NR sudaro apie trečdalį visų NR tarp ITS pacientų [24]. Išvengiamų nepageidaujamų vaistų įvykių paplitimas chirurginiams pacientams svyruoja nuo 18 iki 54 proc. [229]. Angamo ir kt. savo metaanalizėje nurodė, kad išvengiamų NRV išsivysčiusiose ir besivystančiose šalyse buvo 71,7 proc. ir 59,6 proc., atitinkamai [216]. Kita metaanalizė, kurioje buvo įtraukta 18 tyrimų ir virš 80 tūkst. vyresnio amžiaus pacientų, nurodė, kad išvengiami NR taip pat sudarė didelę dalį (60 proc.) [67]. Vokietijos mokslininkų atliktoje metaanalizėje išvengiamumas svyravo tarp 44,7–70,1 proc., atitinkamai studijos su dideliu ir mažu heterogeniškumu [183]. Literatūros apžvalgoje mažiausią išvengiamų su NRV atvejų skaičių pademonstravo Kauppila ir kt. Helsinkio skubios pagalbos skyriuje 2018 m. atliktas tyrimas. Per tiriamąjį laikotarpį apsilankė 1600 pacientų, buvo atrinkti 125 atvejai susiję su NRV, dauguma buvo vyresnio amžiaus (80–89 metų). Šios studijos išvengiamų NRV atvejų buvo labai mažas procentas, tik 9 atvejai. Patys autoriai aiškina, kad ne tik nuo vertinimo skalių priklauso išvengiamų atvejų skaičius, tačiau ir nuo pacientų charakteristikų bei vartojamų vaistų. Jų studijoje daugiausiai atvejų buvo susiję su antitromboziniais ir anti-neoplastiniais vaistais, ir kaip autoriai teigia, šios vaistų grupės yra skiriamos

ypač atsargiai, nepaisant to vis tiek buvo keletas išvengiamų atvejų [68]. Kanadoje, vienoje seniausių farmakologinio budrumo sistemų, 2004 m. skelbtame tyrime teigiama, kad daugiau nei trečdalis hospitalizacijų yra išvengiamos (36,9 proc.) [53]. Hakkarainen ir kt. atlikta metaanalizė, remiantis 16 tyrimų (1994–2008 m.), nustatė, kad NRV išvengiamumo dažnis yra 52 proc. [23], o Patel ir kt. atlikta metaanalizė, remiantis 22 tyrimais (2001–2015 m.), nustatė, kad išvengiamumo dažnis yra 45 proc. [22]. Palyginimui, kitos metaanalizės duomenimis nustatytas NRV išvengiamumo dažnis buvo 44,7 proc., remiantis keturiais tyrimais, paskelbtais 2014–2021 m. [183]. 2018 m. paskelbtoje sisteminių apžvalgų sisteminėje apžvalgoje nepaisant didelio tyrimų heterogeniškumo, išvengiamų NRV nustatytas dažnis 0,59/100 pacientų, tai reikštų 59 proc. [204]. Pastaraisiais metais, daugėja atliktų tyrimų NRV tematika ir Azijos šalyse. Dviejų metų Indijoje atliktas retrospektyvinis tyrimas, vykdytas 2016–2018 m., naujai įsteigtame farmakologijos institute, pagal SPS pranešimus buvo identifikuotos 288 NRV iš kurių apie 26 procentai buvo išvengiamos [219]. Kitas Indijoje atliktas tyrimas, 2018 m., parodė, kad beveik 30 proc. atvejų buvo tikrai išvengiami, ir dar beveik 40 proc. galimai išvengiami, kas bendrai sudarytų beveik 70 proc. atvejų [73]. Kinijoje dešimties metų laikotarpio retrospektyviniame tyrime (2011–2020 m.), Jiang ir kolegos išvengiamų NRV nustatė taip pat daugiau pusę visų NRV – 53,97 proc. [184]. Patel ir kt. mokslinė grupė analizuodami išvengiamas NRV, pastebėjo didelį tyrimų heterogeniškumą, todėl bandė susisteminti dažniausiai naudojamas išvengiamumo vertinimo skales. Buvo pastebėtas vidutinis heterogeniškumas Schumock ir Thornton algoritmo grupėje, jų charakteristikos buvo panašios: Europos žemynas, naudotas PSO apibrėžimas, tyrimo trukmė > 12 mėnesių ir šioje grupėje išvengiamų NRV buvo nustatyta 35,25 proc. [22]. De Lemos ir kolegos (2021 m.), atliko tyrimą, kuriame apklausė 120 pacientų ir jų šeimų, bei 61 šeimos gydytoją, ir išsikėlė sau užduotį nustatyti pagrindines priežastis, išvengiamoms NRV dėl kurių įvyksta hospitalizacija – paslaugų teikėjams bei visuomenei buvo suformuluotos pagrindinės žinutės, su tikslu mažinti išvengiamų NRV dažnį [64].

Išvengiamumas yra labai svarbi sąvoka kalbant apie NRV. Ferner ir kt. rašė, kad žala niekada nėra visiškai išvengiama, nors bet kokia intervencija, mažinanti žalos tikimybę, gali būti laikoma prisidėjusia prie prevencijos [25]. Dar 1994 m., Bates ir kt. teigė, kad išvengiamumas, susijęs su informacinėmis technologijomis [230]. Bobb ir kt., 2004 m. pažymėjo, kad receptų rašymo klaidos, susijusios su neįskaitomu raštu, vaistų ir alergijų sąveika, neteisinga vaisto forma ir nepilnai užpildyti paskyrimai beveik visais atvejais buvo laikomos išvengiamomis“ [231]. Woo ir kt. analizavo tris pagrindinius literatūroje sutinkamus NR išvengiamumo vertinimo metodus: 1) geriausia medicinos praktika pagrįstą metodą; 2) metodą pagrįstą klaidų vengimu ir

modifikuojamų rizikos veiksnių nustatymu; ir 3) algoritmu pagrįstą metodą [232]. Autoriai palygino šiuos metodus ir nustatė, kad šie metodai tarpusavyje turėjo gerą atitikmenį (išvengiamų NRV buvo nustatyta 64,1 proc., 64,3 proc. ir 68,8 proc., atitinkamai). Vis dėlto klinicistai pirmenybę teikė geriausia medicinos praktika pagrįstam metodui [232].

Praėjus beveik trims dešimtmečiams, išvengiamos mirtys yra ne mažiau aktuali tema. Net ir šiandieninėje medicinoje, didelė išvengiamų mirčių našta gali būti susijusi su netinkamu vaisto vartojimu atsižvelgiant į paciento būklę ar amžių, vaistų sąveika, terapinio vaistų ar laboratorinio stebėjimo trūkumu arba neatitikimu gydymo režimo, kaip pranešama įtrauktuose metaanalizės tyrimuose [5]. Sundaran ir kt. darė išvadas, kad siekiant užkirsti kelią išvengiamoms NRV, ligoninėse reikėtų taikyti kitose šalyse sėkmingai veikiančias intervencijas, tokias kaip klinikinių sprendimų pagalbos sistemų, kompiuterizuoto vaistų įvedimo ir skaitmeninių medicininių įrašų sistemų diegimas, klinikinių farmakologų įtraukimas į medicinos komandą ir vaistų tarpusavio sąveikos tikrinimo sistemų įdiegimas. Yra daug paskelbtų NRV rizikos prognozavimo įrankių, tačiau nė vienas iš jų nėra visuotinai pripažintas ir rutiniškai naudojamas klinikinėje praktikoje. Ateityje reikalingas patikimas, plačiai pripažintas ir validuotas NRV rizikos prognozavimo įrankis, siekiant sumažinti NRV riziką [73].

3.9. Nepageidaujamų reakcijų į vaistą pranešimų teikėjai, galimos neteikimo priežastys ir pranešimus teikti skatinančios priemonės

Nors farmakologinis budrumas funkcionuoja jau daugiau kaip pusšimtį metų, tačiau vienas pagrindinių šios sistemos trūkumų yra nepakankamas pranešimų teikimas [233,234], kuris, kaip apskaičiuota, siekia apie 94 proc. [235]. Tai atitolina įspėjamuosius signalus ir neigiamai veikia visuomenės sveikatą [236]. Įvairiose sveikatos priežiūros įstaigose, įskaitant ligonines, NRV atvejus vertina ir farmakologinio budrumo institucijoms praneša SPS, įskaitant gydytojus, vaistininkus ir slaugytojus [237-239]. Pranešimo praktika dažniausiai yra savanoriška, vadinama „spontaniniu pranešimu“. Įrodyta, kad tai yra ekonomiškai efektyvus būdas aptikti naujus ir svarbius NRV signalus [185].

SPS gali atlikti svarbų vaidmenį gerinant visuomenės sveikatą, laikydami pranešimą apie NRV savo profesinę pareigą [240]. 1976 m. britų gydytojas Inman pirmasis paskelbė SPS nepakankamo pranešimų teikimo priežastis, įskaitant: i) pasitenkinimą (tikėjimą, kad rimtos NRV yra gerai dokumentuotos, kai vaistas pateikiamas į rinką); ii) baimę būti įtrauktam į teismo procesą; iii) kaltės jausmą dėl atsakomybės už paciento patirtą žalą; iv) norą publikuoti atvejų seriją arba finansinę naudą; v) informacijos apie pranešimo

proceso trūkumą; vi) nesaugumą dėl įtarimų apie NRV pranešimą; bei vii) abejingumą [241]. Vienoje sisteminėje apžvalgoje nustatyta, kad pagrindinės nepakankamo pranešimų apie NRV teikimo priežastys buvo nežinojimas ir nesaugumas, nustatyta, kad nepakankamas pranešimų teikimas stipriai koreliuoja su žemomis SPS žiniomis apie farmakologinį budrumą [242]. Kaip ir Nisa ir kt. tyrime, dauguma SPS nurodė teigiamą požiūrį į pranešimą apie NRV, tačiau turėjo prastų žinių apie NRV pranešimų teikimą [243]. Kita sisteminė apžvalga rodo, kad ir šiais laikais žinios bei požiūris tebėra pagrindiniai nepakankamo pranešimų teikimo veiksniai, nors jie yra lengvai modifikuojami [244]. Ypač aktyviai NRV nepakankamas pranešimų teikimas per pastaruosius 30 metų buvo tirtas Šiaurės šalyse, tačiau galutinio sprendimo, kaip sumažinti nepakankamą pranešimų teikimą kol kas nebuvo rasta, tačiau ankstesni tyrimai paruošę pagrindą pokyčių link. Remiantis Šiaurės šalių tyrimais, nepakankamo pranešimų teikimo rodiklis išlieka aukštas, 2016 metų skelbto vieno tyrimo duomenimis net iki 99 proc. [59]. Dar 2004 m. Bäckström ir kolegijos skelbė apie nepranešamus su NRV susijusius atvejus su vidurkiu 86 proc. (nuo 25 proc. iki 100 proc., kai kuriose ligoninėse) [244]. Nepakankamo pranešimų teikimo priežastys ir veiksniai, lemiantys paskatą pranešti, aktyviausiai buvo tiriami Švedijoje. NRV neatpažinimas, pamiršimas pranešti ir laiko trūkumas buvo pagrindinės priežastys, kodėl gydytojai nepranešė apie įtariamą NRV [245,246]. Neatpažinimas NRV buvo pagrindinė priežastis ir slaugytojams, taip pat žinių trūkumas, kaip pranešti ir ką pranešti, buvo kitos dažniausios priežastys nepranešti apie NRV [247]. Atitinkamai, tiek gydytojams, tiek slaugytojams svarbiausi veiksniai, lemiantys norą pranešti, kuomet yra sunki, nauja ir netikėta NRV [246,247]. Pažymėtina, kad vaistinių pranešimai apie NRV Šiaurės šalyse buvo mažai tirti. Viename Norvegijos tyrime buvo nustatyta, kad vaistinininkams laiko, pasitikėjimo ir žinių trūkumas buvo pagrindiniai veiksniai, kurie sąlygojo nepranešimą apie NRV [248]. Vienas naujesnių tyrimų, skelbtas 2022 m, kur Suomijoje, Helsinkio universitete atliktame tyrime, buvo apklausti bendruomenės nariai: gydytojai, slaugytojai ir vaistinininkai apie NRV pranešimus. Rezultatai rodo, kad didelė SPS dalis nė karto nėra pranešę apie NRV (30–61 proc.). Tai, kad NRV jau žinoma buvo pagrindinė nepranešimo priežastis, kitos nurodytos priežastys buvo laiko ir žinių trūkumas. Reakcijos sunkumas (76 proc.) ir netikėtumas (64 proc.) buvo svarbiausi veiksniai, paskatinę SPS pranešti apie NRV. Šio tyrimo duomenys paantrina jau prieš tai atliktų tyrimų duomenis, nepaisant visų sisteminių priemonių problema išlieka aktuali. Pažymėtina, kad šiame tyrime, 52 proc. SPS buvo dalyvavę NRV pranešimų teikimo mokymuose ir tai buvo vertinta, kaip labai maža SPS dalis [249].

Buvo įgyvendintos kelios strategijos, skirtos skatinti SPS pranešti apie NRV. Sisteminės apžvalgos parodė, kad sistemų, padedančių SPS pildyti

ti NRV pranešimus elektroniniuose sveikatos įrašų dokumentuose, kūrimas [250] ir elektroninių sveikatos duomenų taikymas kartu su kitais metodais gali padėti pagerinti pranešimą apie NRV [251]. Didelė sisteminė apžvalga parodė, kad įvairios intervencijos, skirtos NRV pranešimų teikimui gerinti, yra veiksmingos, pagerėjimas 1,2–3,9 karto. Veiksmingiausios intervencijos apėmė švietimą, informacijos valdymo sistemas ir kompiuterizuotą registraciją kartu su kitomis intervencijomis, tokiomis kaip apdovanojimų ir finansinių paskatų teikimas, lengvesnio pranešimo kanalo sukūrimas, priminimų ir (arba) grįžtamojo ryšio siuntimas, pranešimo formos ir proceso supaprastinimas, vaistininkų ir SPS bendradarbiavimas, daugiadisciplininiai metodai, SPS skatinimas, farmakologinio budrumo centro įsteigimas, laboratorinių rodiklių naudojimas, griežtų taisyklių įvedimas, pranešimų apie sunkias NRV teikimas ir NRV pranešimų tinklo gydytojams sukūrimas. SPS turi būti tinkamai paaiškintos farmakologinio budrumo sąvokos ir praktika, taip pat turi būti išaiškintas teisingas formų pildymas. Be to, farmakologinio budrumo mokymui turėtų būti taikomi pakartotiniai klinikiniai mokymai, kurie didina vidinę motyvaciją ir gerina mokymosi rezultatus [59]. Kita veiksminga intervencija buvo paskatų strategija ir apdovanojimų teikimas SPS, siekiant paskatinti dažnesnį pranešimą apie NRV [252]. Rydberg ir kt. kalbėjo apie biurokratinės mažinimą ir skatinimą palengvinti NRV pranešimų teikimą, elektroninis pranešimas tiesiai iš elektroninio paciento įrašo taip pat galėtų palengvinti oficialų pranešimą [59]. JK ir Kanada naudoja kodavimo sistemas, sukurtas elektroninėse sveikatos sistemose, SPS darbui lengvinti [253,254]. Dar vienas iš bandymų, skatinti SPS pranešti apie NRV, buvo Kanados 2014 m. „Vanesos įstatymo“ pavyzdys, kuris įstatymo tvarka numatė, kad visos gydymo įstaigos privalo pranešti apie sunkias NRV. Tyrimo duomenimis, vis dėlto, norimo rezultato negauta – sNRV pranešimų padidėjimo nebuvo nustatyta [255]. Apie prievolę SPS pranešti apie visas NRV kalbama ir EMA įsteigtose rekomendacijose [256].

Nepaisant pranešimų teikimo formų skirtumų, nepakankamas pranešimų teikimas apie NRV pastebimas visose šalyse. Mokymai visų pirma turėtų padėti atpažinti NRV, mokyti, kaip pranešti, ir skatinti pranešimų teikimo kultūrą tarp SPS. Indijoje po mokymų ir programos įgyvendinimo, stebėtas teigiamas efektas NRV pranešimų didėjimo tendencija [257]. Japonai, vertindami mokymų apie NRV pranešimų teikimą efektyvumą teigia, kad po mokymų buvo žymiai didesnis procentas SPS, supratusių apie NRV ir pranešimo teikimą, nei prieš mokymus [258]. Švietėjiškos intervencijos, tiek atskiros, tiek derinamos su kitomis intervencijomis turi didelį teigiamą poveikį pranešimams apie NRV ir rodo, kad daugialypės švietimo technikos yra veiksmingesnės nei pavienės strategijos [259]. 2025 m. sisteminės apžvalgos ir metaanalizės, kurioje nagrinėjamos SPS nepakankamo pranešimo teikimo priežastys, du-

menys rodo, kad įtraukiant SPS į įvairias švietimo programas apie NRV, statistiškai reikšmingai didėja ne tik NRV pranešimų skaičius, bet ir jų kokybė. Taip pat autoriai pabrėžia, kad tiesioginiai praktiniai seminarai yra pati geriausia priemonė šiam tikslui pasiekti, o priemonės, tokios kaip elektroninio pašto žinutės bei priminimai, yra mažiau efektyvios [260].

Farmacininkų rolė sveikatos priežiūros sistemoje taip pat užima svarbų vaidmenį [239]. Farmacininkų vaidmens įvairovę farmakologinio budrumo veikloje galima paaiškinti pačių farmacininkų vaidmens įvairovę sveikatos priežiūros sistemose visame pasaulyje – nuo paprasto „vaistų išdavėjo“ iki vaistų saugumo ir pacientų sveikatos rezultatų sergėtojo. Vis labiau vystantis farmacininkų vaidmeniui sveikatos priežiūros sistemose, pripažįstamas ir jų vaidmuo pranešant apie NRV. Tyrimų duomenys rodo, kad farmacininkų įdarbinimas viešosiose ligoninėse gali ne tik nustatyti ir pranešti apie NRV, bet ir užkirsti joms kelią bei sumažinti su jomis susijusias humanistines ir finansines išlaidas [261]. Be to, ligoninių farmacininkai praneša apie NRV dažniau nei vaistinių farmacininkai [239]. Tai galima paaiškinti tuo, kad klinikinių išsilavinimą turintys farmacininkai geriau žino apie NRV pranešimų sistemą ir dažnai bendrauja su vaistus skiriančiais gydytojais [262]. Be to, reguliarius kontaktas su pacientais ir prieiga prie pacientų medicininių įrašų leidžia ligoninių klinikiniams farmacininkams geriau suprasti įtariamą NRV [263]. Vis dėlto, būdami labiausiai prieinami sveikatos priežiūros specialistai, vaistinių farmacininkai taip pat atlieka svarbų vaidmenį užtikrinant vaistų saugumą, nustatydami ir pranešdami apie NRV, ypač vietovėse, kuriose ribota prieiga prie bendrosios praktikos gydytojų / pirminės sveikatos priežiūros gydytojų. Strategijos, gerinti klinikinių farmakologų įgūdžius apima ne tik farmakologinio išsilavinimo programos pokyčius, tačiau ir sisteminius sveikatos sistemos pokyčius. Įrodymais pagrįsta, kad mokymai gerina žinias ir didina NRV pranešimų skaičių. Būtina užtikrinti, kad farmacijos studentai, būsimieji vaistininkai, būtų gerai apmokyti ir turėtų pakankamai žinių apie NRV pranešimo procedūras ir svarbą [264]. Jie turėtų gebėti atpažinti, užkirsti kelią NRV ir apie jas pranešti [265]. Vis dėlto, farmacininkai demonstruoja ribotas žinias apie NRV ir labai paplitusį nepakankamą NRV pranešimą. Siekiant padidinti pranešimų apie NRV skaičių, būtinos švietimo programos [266].

Slaugytojų vaidmuo. Faktas, kad slaugos specialistai yra svarbi suinteresuota šalis pranešant apie NRV, remiamasi tuo, kad slaugytojai yra sveikatos priežiūros specialistai, glaudžiausiai susiję su tiesiogine pacientų priežiūra ir praleidžiantys daugiausiai laiko su pacientais. Be to, slaugytojai ruošia ir skiria daugumą vaistų, todėl jie yra unikaloje padėtyje įtar ti, nustatyti ir pranešti apie NRV. Nustatyta, kad jų žinios apie NRV yra nepakankamos, o pranešimų kiekis mažas [267]. 2007 m. kovo mėn. Švedijoje buvo priimtas teisės akto pakeitimas, įpareigojantis slaugytojus pranešti apie visas įtariamąs NRV

nacionalinei farmakologinio budrumo sistemai. Atlikus 5 metų trukmės tyrimą, bendras slaugytojų pranešimų apie NRV skaičius po pranešimų teikimo teisės aktų pakeitimo reikšmingai nepadidėjo [268]. Indijoje atliktas tyrimas parodė, kad slaugos specialistai turėjo ribotą informuotumą kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas į vaistus, net jei dirbo universitetinėje ligoninėje [269]. Norvegijos atliktame tyrime apie slaugytojų žinias apie NRV pranešimus buvo išaiškinta, kad farmakologijos žinių trūkumas, norint nustatyti NRV, nebūtinai yra ribojantis veiksnys. Pagrindinė problema – daugelis slaugytojų neturėjo žinių apie NRV pranešimų sistemą. Tyrime buvo palyginti slaugytojų ir gydytojų pranešimai apie NRV prieš ir po informacinės programos apie NRV, įgyvendinimą, stebėtas bendro NRV pranešimų skaičiaus padidėjimas ir ypač slaugytojų pranešimų padidėjimas, nepaisant to, kad prieš programos įgyvendinimą buvo tipiškas slaugytojų pastebėjimas „Kaip aš tam rasiu laiko?“ [238].

Pacientai, tai kita, ne mažiau svarbi visuomenės dalis, kuri gali pranešti apie NRV, kadangi jie dažniausiai gerai žino apie savo sveikatos būklę ir gydymą, todėl jų pozicija ypač svarbi, gerinant vaistų saugumą [270]. Pastaraisiais metais vis didesnis pacientų įsitraukimas į NRV pranešimo procesą daugelyje šalių lėmė padidėjusį bendrą NRV pranešimų skaičių [271]. Vienoje sisteminėje apžvalgoje padaryta išvada, kad tiesioginiai pacientų pranešimai gali būti vienas iš būdų sumažinti nepakankamo pranešimų teikimo rodiklius [235]. Anksčiau, pagrindiniu NRV pranešimų šaltiniu buvo laikomi SPS. Po 2012 m. Europos komisijos išleistų naujų farmakologinio budrumo teisės aktų (Direktyva 2010/84/ES), kurie įsigaliojo nuo 2012 m., įvyko didelis pokytis – pacientams suteikta teisė tiesiogiai pranešti apie įtariamą NRV [9]. Nuo to laiko, visoje Europos zonoje tiek SPS, tiek patys pacientai gali pranešti apie NRV. Nyderlandai, Danija, Švedija ir JK buvo vieni pirmųjų Europoje, kurie buvo sudarę sąlygas ne tik SPS, bet ir pacientams pranešti apie NRV dar iki 2012 m. naujų teisinių aktų. Analizuodami pacientų pranešimus, tyrimai įrodė, kad paciento ir SPS pranešimai skiriasi [185,272–274], todėl buvo padaryta išvada, kad pacientų indėlis farmakologinio budrumo sistemoje yra ne mažiau svarbus. Keli tyrimai parodė, kad vartotojų pranešimai pateikia unikalius, informatyvius ir ankstyvus saugos signalus [31,273,275]. Vartotojai taip pat dažniau nei SPS praneša informaciją apie simptomus ir į pacientą orientuotus aspektus, tokius kaip emocinės, profesinės ar socialinės NRV pasekmės [276].

Naujausiais duomenimis, pacientų pranešimų apie NRV svarba išlieka aktuali farmakologinio budrumo tema [277]. Didelėje sisteminėje apžvalgoje Suomijos mokslininkų grupė skelbia, kad nėra didelio kokybinio skirtumo tarp pacientų ir SPS pranešimų, kad ir pacientai pateikia kokybiškus, išsamius NRV pranešimus ir kad jie gali duoti naudos formuojant saugią vaistų

vartojimo sistemą. Patvirtinti jau anksčiau skelbti faktai, kad pacientai praneša lengvesnes reakcijas, dažniau su gyvenimo kokybe susijusius faktus bei praneša kitokias NRV nei SPS, atžymi kitas vaistų kategorijas [31]. Kanada, kaip ir JAV, Naujoji Zelandija bei Australija buvo pirmosios šalys pasaulyje, kurios istoriškai nuo pat farmakologinio budrumo sistemos pradžios leido ne tik SPS, bet ir pacientams pranešti apie NRV (maždaug nuo 1964 m.). JAV mokslininkų grupė atliko palyginamąjį tyrimą tarp vartotojų ir SPS pranešimų ir teigia, kad tiek kiekybiniu, tiek kokybiniu mastu vartotojų pranešimai nenusileidžia SPS pranešimams [278]. Gan plačiai pacientų pranešimus tyrinėjusi mokslinė grupė Kanadoje, Al Dweik ir kt., sisteminėje apžvalgoje išsamiai išanalizavo galimus motyvus ir barjerus, kodėl pacientai praneša/nepraneša apie NRV. Buvo nurodyti šie barjerai: sąmoningumo trūkumas, žinių apie tai, kaip ir kam pranešti, trūkumas, sunkumai dėl formos pasiekiamumo, tikėjimas, kad problema susijusi su NRV išsispres savaime, atgalinio ryšio nebuvimas, popierinės formos siuntimo išlaidų kaina ir kiti. Motyvai – stengiasi pranešti, kad kiti galėtų išvengti su NRV susijusios problemos, nori prisidėti prie vaistų saugumo kūrimo, linkę pranešti sunkias arba retas NRV ir kt. [279]. Visai neseniai skelbtoje 2023 m. sisteminėje apžvalgoje nurodoma, kad vyresnio amžiaus grupės ir asmenys, turintys aukštesnį išsilavinimo lygį, dažniau pranešdavo apie NRV. Taip pat, ši apžvalga įvertino kliūtis, darančias įtaką pacientų pranešimams apie NRV: ignoravimas (apie NRV atpažinimą/nustatymą, galimybę ir svarbą apie jas pranešti, taip pat reikiamų pranešimo pateikimo reikalavimų nežinojimą), letargija (kai pacientai užmiršta ar ignoruoja NRV pranešimo svarbą) ir pasitikėjimas (dažniausiai susijęs su įsitikinimu, kad rinkoje yra tik saugūs vaistai ir kad rimtos NRV yra gerai dokumentuotos iki vaisto pateikimo į rinką) [30]. Munoz ir kt., 2024 m. įrodė, kad vis dėlto sociodemografinis kontekstas yra svarbus veiksnys ir kad > 65 m. amžiaus vartotojai, moterys bei turintys didesnės mėnesines pajamas yra labiau linkę pranešti apie NRV [280].

Remiantis tyrimų rezultatais, galima daryti išvadą, kad reikia gerinti švietimą ir mokymus apie NRV pranešimus bei šalinti pranešimo barjerus, tokius kaip informuotumo apie pranešimo procedūras trūkumas ir teisinių pasekmių baimės mažinimas. Įrodyta, kad nuolatinės intervencinės programos įgyvendinimas ir palaikymas, kurį vykdytų farmakologinio budrumo specialistas, pagerina pranešimų apie NRV dažnumą [281].

Iniciatyvos pasaulio mastu. Nors farmakologinio budrumo programos tampa vis sėkmingesnės gerinant vaistų vartojimo modelius, nepakankamas pranešimų apie NRV teikimas tebėra didelė problema [260]. NRV pranešimą veikia daugelis veiksnių, įskaitant informuotumo trūkumą, neaiškumą dėl to, kas turėtų pranešti, sunkumus dėl pranešimo procedūrų, grįžtamojo ryšio trūkumą apie pateiktus pranešimus, greitą nepageidaujamų įvykių išnykimą

ir baimę sulaukti neigiamų pasekmių, nes tai gali atskleisti vaistų skyrimo klaidas [208,279]. Būtina didinti SPS informuotumą apie NRV prevenciją, nustatymą ir pranešimą.

Remiantis kitų šalių praktika, visuomenės informavimas įvairiais kanalais apie NRV, taip pat turi reikšmingų rezultatų [282]. Šios priemonės apima radijo ir televizijos reklamas ir laidas bei įvairias sveikatos sistemos skatinimo programas. Pasaulio mastu sąmoningumui apie NRV skatinanti buvo įkurta ne viena programa. Europos ekonominei zonai priklausančių šalių farmakologinio budrumo agentūroms apmokymo, pagalbos ir švietimo tikslais 2008 m. įkurta SCOPE, kuri turėjo ir vėlesnius veiklų atnaujinimus [283]. 2010 m. su nauja Europos farmakologinio budrumo direktyva, sistema buvo dar labiau sustiprinta, įdiegiant naujus teisės aktų pakeitimus, kurie įsigaliojo Europos regionui nuo 2012 m. Iš SCOPE programos kilo nauja iniciatyva #MedSafetyWeek – „Medicininio saugumo savaitė“, kuri savo pradžią atžymi 2016 m., kai Upsalos stebėsenos centras kartu su farmakologinio budrumo ir pacientų saugos suinteresuotaisiais subjektais visame pasaulyje pradėjo šią kampaniją, skirtą pacientams ir sveikatos priežiūros specialistams, siekiant didinti įtarimų NRV atpažinimą ir pranešimų skaičių [284]. Kiekvienais metais šios kampanijos turėjo naujus tikslus: šalutinių poveikių prevencijai (2024 m.), kas gali pranešti (2023 m.), kaip pacientai ir sveikatos priežiūros specialistai užtikrina saugumą (2022 m.), vakcinoms (2021 m.), naujiems ar eksperimentiniams gydymo būdams (2020 m.), polifarmacijai (2019 m.), vaikams ir nėštumui (2018 m.) bei nereceptiniams produktams (2017 m.). Upsalos stebėsenos centras pranešė, kad ši kampanija davė efektą ir padidino pranešimų kiekį 11 proc. Buvo sukurtos „animacinės brošiūros“, kurios buvo adaptuotos 19 Europos šalių ir Naujajai Zelandijai [285].

PSO iniciatyvos pavyzdžiu pasėkė ir Lietuva – šios akcijos skelbiamos oficialiame Valstybės vaistų kontrolės tarnybos puslapyje. Taip pat, LSMU Kauno klinikos, nuo 2020 m. pradėjo kampaniją „Pacientų saugos mėnuo“.

4. TYRIMO METODIKA

4.1. Nepageidaujamų reakcijų į vaistą antrinio sveikatos priežiūros lygio liginės intensyviosios terapijos skyriuje biomedicininis tyrimas

4.1.1. Tyrimo dizainas, vieta ir populiacija

Perspektyvusis, stebėjimo klinikinis tyrimas buvo atliktas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno liginės 18 lovų ITS. Ši daugiaprofilinė gydymo įstaiga teikia antrinio lygio sveikatos priežiūros paslaugas chirurgijos, geriatrijos, infekcinių ligų, kardiologijos, vidaus ligų, neurologijos, ginekologijos ir akušerijos, urologijos srityse, išskyrus traumas. Tyrimas vykdytas nuo 2021 m. rugsėjo 1 d. iki 2023 m. rugpjūčio 31 d. Pacientai buvo įtraukti į tyrimą, jei jie buvo vyresni nei 18 metų ir jei jie, ar kiti sutikimą duoti turintys teisę asmenys, pasirašė informuoto sutikimo. Visi pacientai, paguldyti į ITS šiuo laikotarpiu, buvo vertinami dėl galimų NRV, taikant Naranjo algoritmą [286]. Taip pat, visi ITS pacientai buvo perspektyviai sekami dėl NRV, kurios galėjo įvykti jau gulint ITS. Du tyrėjai, gydytoja anesteziologė–reanimatologė (G.M.) ir klinikinis farmakologas (G.G.), dalyvavo visų įtariamų NRV atrinkime ir vertinime. Išsiskyrus nuomonėms, sutarimas pasiektas diskusijų būdu.

Surinkti šie pacientų duomenys ir suvesti į duomenų bazę: lytis, amžius, guldymo į ITS priežastys, vartoti receptiniai vaistai ir jų skaičius, KrKl, greutinės ligos ir jų skaičius, trukmė nuo paguldymo į liginę iki priėmimo į ITS, hospitalizacijos ITS trukmė, bendra hospitalizacijos trukmė, paciento išeitis išrašant iš ITS.

ITS pacientų mirties rizika buvo vertinta supaprastinta ūminių fiziologinių sutrikimų skale II (angl. *Simplified Acute Physiology Score II*, SAPS II) 24 val. laikotarpyje po paguldymo į ITS [287]. Tiesioginės kiekvieno paciento hospitalizavimo ir gydymo išlaidos buvo paimtos iš liginės duomenų bazės. Buvo apskaičiuota išlaidų suma euraiš vienam pacientui.

Analizės tikslais, pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: išvengiamų ir neišvengiamų NRV. Pacientų charakteristikos ir klinikiniai duomenys buvo lyginami tarp šių grupių. Jei pacientas turėjo keletą NRV ir jei bent viena iš jų buvo neišvengiama, jis/ji buvo priskiriamas/a neišvengiamų NRV grupei.

4.1.2. Bioetika

Tyrimui gautas Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas (Nr. BE-2-60, 2021-08-18) (priedas 1). Visi pacientai buvo įtraukti

į tyrimą po to, kai jie ar jų įstatyminiai atstovai pasirašė informuotą asmens sutikimą. Tyrimas atliktas laikantis 1964 m. Helsinkio deklaracijos principų.

4.1.3. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą tikėtinumo vertinimas

NRV tikėtinumas (angl. *causality*) buvo vertinamas remiantis Naranjo algoritmu bei PSO-USC sistema. Šis įrankis yra sudarytas iš 10 klausimų, į kuriuos atsakoma pasirenkant vieną iš trijų galimų atsakymų: „taip“, „ne“ ir „nežinau“. Kiekvienas klausimas vertinamas skirtingu balu, t.y. –1, 0, +1, ar +2. Bendras balas svyruoja nuo –4 iki +13, o bendro balo interpretacija atliekama taip: NRV laikoma neabejotina, jei balas yra 9 arba didesnis; tikėtina, jei balas yra nuo 5 iki 8; galima, jei balas yra nuo 1 iki 4; ir abejotina, jei 0 arba mažiau [286].

4.1.3.1 lentelė. Naranjo nepageidaujamos reakcijos į vaistą tikėtinumo vertinimo algoritmas

Norėdami įvertinti nepageidaujamą reakciją į vaistą, atsakykite į šį klausimyną ir nurodykite atitinkamą balą				
	Taip	Ne	Nežinau	Balas
1. Ar yra ankstesnių įtikinamų pranešimų apie šią reakciją	+1	0	0	
2. Ar nepageidaujamas reakcija pasireiškė pavartojus įtariamą vaistą?	+2	–1	0	
3. Ar nepageidaujama reakcija pagerėjo nutraukus vaisto vartojimą arba pavartojus specifinio antagonistą?	+1	0	0	
4. Ar nepageidaujama reakcija atsinaujino pakartotinai pavartojus vaisto?	+2	–1	0	
5. Ar yra alternatyvių priežasčių (išskyrus vaistą), kurios pačios galėjo sukelti reakciją?	–1	+2	0	
6. Ar reakcija atsinaujino, kai buvo duotas placebas	–1	+1	0	
7. Ar vaisto koncentracija kraujyje (ar kituose skysčiuose) buvo aptikta toksiškomis žinomomis koncentracijomis?	+1	0	0	
8. Ar reakcija buvo sunkesnė padidinus dozę, ar lengvesnė – sumažinus dozę?	+1	0	0	
9. Ar pacientui pasireiškė panaši reakcija į tą patį ar panašius vaistus bet kokio ankstesnio poveikio metu?	+1	0	0	
10. Ar nepageidaujamas reiškinys buvo patvirtintas kokiais nors objektyviais įrodymais?	+1	0	0	
	Bendras balas			

PSO-USC sistema, globaliai pripažintas tikėtinumo vertinimo metodas, atsižvelgia į klinikinius ir farmakologinius atvejo istorijos aspektus ir klasifikuoja NRV į 6 kategorijas: tikra, tikėtina/labai tikėtina, galima, mažai tikėtina, sąlyginė/neklasifikuota ir neįvertinama/neklasifikuojama [288].

4.1.3.2 lentelė. PSO-USC nepageidaujamos reakcijos į vaistą tikėtinumo vertinimo skalė

Tikėtinumo kategorija	Vertinimo kriterijai*
Tikra	• Įvykis arba laboratorinio tyrimo pakitimas, turintis patikimą laiko ryšį su vaisto vartojimu. • Negali būti paaiškinta liga ar kitais vaistais • Atsakas į vaisto nutraukimą tikėtinas (farmakologiškai, patologiškai). • Įvykis yra apibrėžtas farmakologiškai arba fenomenologiškai (t. y. objektyvus ir specifinis medicininis sutrikimas arba atpažintas farmakologinis reiškinys). • Pakartotinis vartojimas patenkinamas, jei būtina
Tikėtina/labai tikėtina	• Įvykis arba laboratorinio tyrimo pakitimas, turintis pagrįstą laiko ryšį su vaisto vartojimu • Mažai tikėtina, kad tai būtų susiję su liga ar kitais vaistais. • Atsakas į vaisto nutraukimą kliniškai pagrįstas • Pakartotinis vartojimas nereikalingas
Galima	• Įvykis arba laboratorinio tyrimo pakitimas, turintis pagrįstą laiko ryšį su vaisto vartojimu • Galėtų būti paaiškinta liga ar kitais vaistais. • Informacija apie vaisto nutraukimą gali būti nepakankama arba neaiški
Mažai tikėtina	• Įvykis arba laboratorinio tyrimo pakitimas, kurio laiko ryšys su vaisto vartojimu yra mažai tikėtinas (bet ne neįmanomas) • Liga ar kiti vaistai pateikia patikimus paaiškinimus
Sąlyginė/neklasifikuota	• Įvykis arba laboratorinio tyrimo pakitimas • Reikia daugiau duomenų tinkamam įvertinimui, arba • Papildomi duomenys nagrinėjami
Neįvertinama/neklasifikuojama	• Pranešimas, nurodantis nepageidaujamą reakciją, negali būti įvertintas, nes trūksta informacijos arba ji yra prieštaringa • Duomenų negalima papildyti ar patvirtinti

4.1.4. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą išvengiamumo vertinimas

NRV išvengiamumas (angl. *preventability*) buvo vertinimas pagal modifikuotą Schumock ir Thornton skalę [213]. Šis įrankis vertina ar NRV yra išvengiama ir priskiria ją prie vienos iš trijų kategorijų: neabejotinai išvengiama, galimai išvengiama, ir neišvengiama NRV. Vertinimo skalė yra sudaryta ir dviejų dalių: A dalies su penkiais klausimais ir B dalies su keturiais klausimais. Galimi atsakymai yra „taip“ arba „ne“. Jei bet kuris atsakymas A dalyje yra „taip“, NRV yra klasifikuojama kaip neabejotinai išvengiama. Jei visi atsakymai į klausimus A dalyje yra „ne“, tada yra naudojama B dalis. Jei bet kuris atsakymas B dalyje yra „taip“, NRV yra klasifikuojama kaip galimai išvengiama. Jei visi atsakymai B dalyje yra „ne“, tada naudojama C dalis ir

NRV yra klasifikuojama kaip neišvengiama. Vertinimo skalė su visų trijų dalių klausimais yra pateikta 4.1.4.1 lentelėje.

4.1.4.1 lentelė. *Modifikuota Schumock ir Thornton nepageidaujamos reakcijos į vaistą išvengiamumo vertinimo skalė [213]*

A dalis (atsakymas „taip“ arba „ne“)
Ar buvo alergijos istorija arba ankstesnė reakcija į vaistą?
Ar vartojamas vaistas buvo netinkamas paciento klinicinei būklei?
Ar vaisto dozė, jo vartojimo būdas ir dažnumas buvo netinkami paciento amžiui, svoriui ir ligos būklei?
Ar buvo dokumentuota toksiška vaisto koncentracija serume (arba laboratorinio stebėjimo tyrimas)?
Ar buvo koks žinomas NRV gydymas?
Dalis B (atsakymas „taip“ arba „ne“)
Ar nebuvo atliktas privalomas gydomojo vaisto koncentracijos kraujyje stebėjimas ar kitas būtinas laboratorinis tyrimas?
Ar vaistų sąveika buvo susijusi su NRV?
Ar su NRV su susijusi su blogu vaisto vartojimo laikymusi?
Ar pacientui nebuvo paskirtos prevencinės priemonės?
Dalis C
Jei visi aukščiau paminėti kriterijai nebuvo išpildyti

4.1.5. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą sunkumo vertinimas

Nepageidaujamos reakcijos į vaistą sunkumas (angl. *severity*) buvo vertinimas pagal modifikuotą Hartwig skalę [212,213]. Ši skalė suskirsto NRV į 7 lygius pagal sunkumą: lengvą (1 ar 2 lygis), vidutinio sunkumo (3 ar 4 lygis) ir sunkios (5, 6 ar 7 lygis) [213]. Lengvos NRV buvo apibrėžiamos kaip savaime praeinančios ir laikui bėgant išnykstančios be gydymo. Vidutinio sunkumo NRV buvo apibrėžiamos kaip reikalaujančios gydymo arba prailginančios buvimo ligoninėje trukmę bent viena diena. Sunkios NRV buvo apibrėžiamos kaip gyvybei pavojingos arba sukeliančios nuolatinę žalą ar mirtį.

4.1.6. Vaistų klasifikacija

Visi vaistai, susiję su NRV, buvo suskirstyti į grupes remiantis anatominine terapine klasifikacijos (ATC) sistema [176]. Ši sistema suskirsto aktyviausias vaistų medžiagas pagal organą ar organų sistemą, kurią jos paveikia, bei pagal terapines, farmakologines bei chemines savybes.

Vaistai yra klasifikuojami į grupes penkiais lygiais:

Pirminis ATC lygis – sistema turi 14 pagrindinių anatominių ir farmakologinių grupių. Pirminiai ATC lygiai yra nurodyti 4.1.6.1 lentelėje.

Antrinis ATC lygis – farmakologinis ar terapinis pogrupis;

Tretinis ir ketvirtinis ATC lygis – cheminis, farmakologinis ar terapinis pogrupis;

Penktinis ATC lygis – cheminė medžiaga.

4.1.6.1 lentelė. Pirminiai 14 ATC lygiai

Sim-bolis	Pirminis ATC lygis
A	Virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistai (angl. <i>alimentary tract and metabolism</i>)
B	Kraują ir kraujodarą veikiantys vaistai (angl. <i>blood and blood forming organs</i>)
C	Širdies ir kraujagyslių sistemą veikiantys vaistai (angl. <i>cardiovascular system</i>)
D	Dermatologiniai vaistai (angl. <i>dermatologicals</i>)
G	Urogenitalinę sistemą veikiantys vaistai ir lytiniai hormonai (angl. <i>genito urinary system and sex hormones</i>)
H	Sistemiškai veikiantys hormonų preparatai, išskyrus lytinius hormonus ir insulinius (angl. <i>systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins</i>)
J	Sistemiškai veikiantys priešinfekciniai vaistai (angl. <i>antiinfectives for systemic use</i>)
L	Antinavikiniai vaistai ir imunomodulatoriai (angl. <i>antineoplastic and immunomodulating agents</i>)
M	Raumenų ir skeleto sistemą veikiantys vaistai (angl. <i>musculo-skeletal system</i>)
N	Nervų sistemą veikiantys vaistai (angl. <i>nervous system</i>)
P	Antiparazitiniai, antiinsekticidiniai vaistai (angl. <i>antiparasitic products, insecticides and repellents</i>)
R	Kvėpavimo sistemą veikiantys vaistai (angl. <i>respiratory system</i>)
S	Jutimo organus veikiantys vaistai (angl. <i>sensory organs</i>)
V	Kiti preparatai (angl. <i>various</i>)

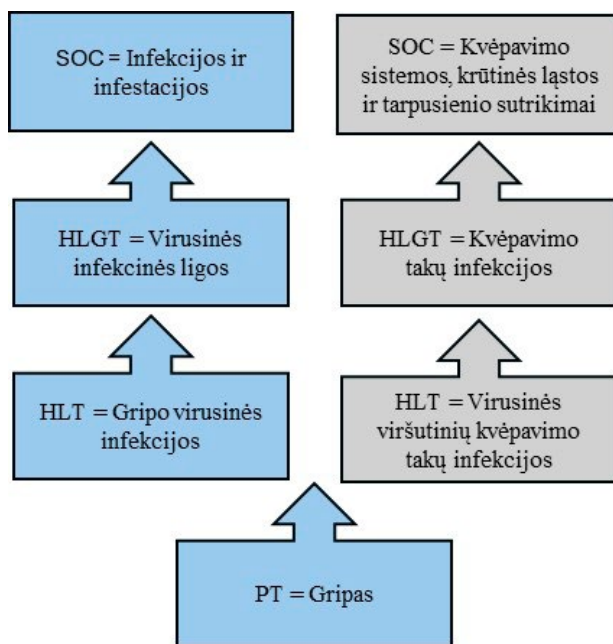
Kaip pavyzdys žemiau pateikta pilna metformino klasifikacija:

- A Virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistai (pirminis lygis, pagrindinė anatomicinė grupė)
- A10 Vaistai vartojami diabeto gydyme (antrinis lygis, terapinis pogrupis)
- A10B Gliukozės kiekį kraujuje mažinantys vaistai, išskyrus insulinius (tretinis lygis, farmakologinis pogrupis)
- A10BA Biguanidai (ketvirtinis lygis, cheminis pogrupis)
- A10BA02 Metforminas (penktinis lygis, cheminė medžiaga)

ATC sistemoje visiems paprastiems metformino preparatams suteikiamas kodas A10BA02

4.1.7. Vaistų paveiktų organų sistemų ir reakcijų klasifikacija

Tyrimo metu nustatytos NRV buvo apibūdintos naudojant reguliavimo veiklos medicininį žodyną (angl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA), kuris yra turtinga ir labai specifinė standartizuota medicinos terminija, skirta palengvinti tarptautinį keitimąsi reglamentavimo informacija apie žmonių naudojamus medicinos produktus. NRV buvo suklasifikuotos naudojant kodus pagal 27 organus ir jų sistemas (organų sistemų klasės, angl. *System Organ Classes*, SOC) [177]. 27 SOC yra lygiagrečios kryptys. Ši sąvokė, vadinama „daugiakryptiškumu“ (angl. *multiaxiality*), leidžia terminą priskirti daugiau nei vienai SOC ir grupuoti pagal skirtingas klasifikacijas (pvz., pagal etiologiją ar pasireiškimo vietą), [289]. Pvz., pirmenybinis terminas „gripas“ yra svarbi kvėpavimo takų problema, tačiau taip pat ir infekcija. Dėl šios priežasties kiekvienas pirmenybinis terminas priskiriamas pirminiam SOC, tačiau taip pat gali būti priskirtas vienam ar keliems antriniam SOC. „Gripas“ yra pirminis SOC „Infekcijos ir infestacijos“, tačiau šis pirmenybinis terminas taip pat yra antrinis SOC „Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpusienio sutrikimai“ (4.1.7.1 pav.).



4.1.7.1 pav. Pirmenybinio termino „gripas“ priskyrimas dviem sisteminėms organų klasėms

SOC – organų sistemų klasės (angl. *System Organ Classes*); HLGT – aukšto lygio grupės terminas (angl. *High-Level Group Term*); HLT – aukšto lygio terminas (angl. *High-Level Term*); PT – pirmenybinis terminas.

Mūsų tyrime NRV buvo klasifikuojamos pagal pasireiškimo vietą.

4.1.8. Vaistų tarpusavio sąveikų vertinimas

Galimų vaistų tarpusavio sąveikų (angl. *drug-drug interaction*, DDI) vertinimui buvo naudota internetinė Merative Micromedex® versija [290]. Vaistų, registruotų ES, tarpusavio sąveikoms vertinimui buvo naudojama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos oficialiame tinklalapyje pateikta informacija apie preparatą [291].

4.1.9. Atvejo, susijusio su nepageidaujama reakcija į vaistą, gydymo kainos prognozavimo modelio sukūrimas

Atvejo gydymo kainos, susijusios su NRV, prognozavimui pagal bendrą hospitalizacijos trukmę ir hospitalizacijos ITS trukmę naudoti šie pagrindiniai požymiai: gydymo kaina eurai, bendros hospitalizacijos trukmė dienomis ir hospitalizacijos ITS trukmė dienomis. Išvengiamumo kintamasis į modelį nebuvo įtrauktas. Modelio sukūrimui buvo panaudoti duomenys tų pacientų, kurie buvo paguldyti į ITS dėl NRV ($n = 86$).

Duomenų analizei pasirinktas daugianarės regresijos modelis, paremtas logaritmiškai transformuotu priklausomu kintamuoju (gydymo kaina eurai). Pirminė priklausomo kintamojo forma transformuota taikant natūrinį logaritmą ($\ln$), t. y., naudojamas $\ln(\text{kaina})$. Nepriklausomi kintamieji buvo bendra hospitalizacijos trukmė dienomis ($\text{Hosp}_{\text{bendra}}$), hospitalizacijos ITS trukmė dienomis (Hosp_{ITS}), ir sąveika (transformuota reikšmė santykis įtraukta kaip papildomas aiškinamasis prediktorius: santykis = $\text{Hosp}_{\text{ITS}} / (\text{Hosp}_{\text{bendra}} + 1)$). Papildomas kintamasis – Hosp_{ITS} ir $\text{Hosp}_{\text{bendra}}$ sąveika – į modelį įtrauktas siekiant įvertinti, ar hospitalizacijos ITS dienų poveikis kainai priklauso nuo bendros hospitalizacijos ligoninėje trukmės (ir atvirkščiai). Tai leidžia užfiksuoti sudėtingesnius, netiesinius ryšius tarp kintamųjų, kurių neapima vien tik atskiri regresoriai.

Modelyje taikyta tiesinė regresija su natūriniu logaritmu ($\ln$) transformuota kaina kaip priklausomu kintamuoju, t.y. siekiant sumažinti išsibarstymą ir suvaldyti ekstremalias vertes, buvo taikytos šios logaritminės transformacijos: $\ln(1 + \text{bendra hospitalizacijos trukmė})$, $\ln(1 + \text{hospitalizacijos ITS trukmė})$, $\ln(1 + \text{faktinė kaina})$.

$$\ln(1 + \text{kaina}) = \beta_0 + \beta_1 \times \ln(\text{Hosp}_{\text{bendra}}) + \beta_2 \times \ln(\text{Hosp}_{\text{ITS}}) + \beta_3 \times \text{Sąveika} + \varepsilon$$

kur

β_1 – pagrindinis hospitalizacijos ligoninėje poveikis kainai, kai $\text{Hosp}_{\text{ITS}} = 0$;

β_2 – pagrindinis hospitalizacijos ITS poveikis kainai, kai $\text{Hosp}_{\text{bendra}} = 0$;

β_3 – papildomas poveikis, kai $\text{Hosp}_{\text{ITS}} / (\text{Hosp}_{\text{bendra}} + 1) \neq 0$.

Modeliuojant $\ln(1 + \text{kaina})$ rezultatą eurais, buvo taikoma atvirkštinė transformacija – $\exp(\ln_kaina) - 1$. Regresinis modelis prognozuoja kainą su geresniu tikslumu nei bazinė regresija (be $\ln$ funkcijos). Modelio koeficientai rodo bendros hospitalizacijos ir hospitalizacijos ITS dienų skaičiaus poveikį kainai (kiekviena papildoma bendros hospitalizacijos ir hospitalizacijos ITS diena padidina (ar sumažina) $\ln_kainą$ pagal β_1 ir β_2). Sąveikos koeficientas β_3 parodo, kai proporcingai keičiasi $\ln_kaina$, kai paciento hospitalizacijos ITS trukmė sudaro didesnę dalį viso gydymo laiko.

4.1.10. Statistinė analizė

Tyrimo statistinei analizei buvo naudojama SPSS programinė įranga (IBM SPSS Statistics, versija 30, Čikaga, IL, JAV) ir Excel (Microsoft® Excel® for Microsoft 365 MSO, versija 2503, Redmondas, WA, JAV). Naudoti aprašomosios ir analitinės statistikos metodai. Kiekybinių duomenų pasiskirstymas buvo tikrinamas *Shapiro-Wilks* testu, kai imtis buvo mažesnė nei 50 atvejų, ar *Kolmogorov-Smirnov* testu. Jei kiekybiniai duomenys buvo pasiskirstę ne pagal Gauso kreivę, jie buvo išreikšti kaip medianos su ribomis. Nenormaliai pasiskirsčiusių kiekybinių duomenų grupių palyginimui buvo naudojamas *Mann-Whitney* testas. Jei kiekybiniai duomenys buvo pasiskirstę pagal Gauso kreivę, jie buvo išreikšti kaip vidurkiai su standartiniu nuokrypiu (SN). Normaliai pasiskirsčiusių kiekybinių duomenų grupės buvo lyginamos dvipusiu *Student t* kriterijumi. Kategoriniai duomenys išreikšti absoliučiais skaičiais su procentais. Šie duomenys buvo lyginami *chi* kvadrato (χ^2) testu. Buvo pasirinktas $p < 0,05$ statistinio reikšmingumo lygmuo.

4.2. Nepageidaujamų reakcijų į vaistą stebėsenos Lietuvoje ir kitose ES šalyse bei šalyse, kuriose farmakologinio budrumo sistema išvystyta, tyrimas

4.2.1. Tyrimo dizainas

Pirmasis tyrimas buvo atliktas nuo 2023 m. vasario mėn. iki 2024 m. kovo mėn. Kiekvienos pasirinktos šalies nacionalinei kompetentingai farmakologinio budrumo institucijai buvo nusiųstas el. laiškas su klausimynu bei tyrimo tikslu. Pasirinktos šalys ($n = 15$) apėmė kelias ne ES šalis bei ES valstybes nares, kurios iki 2012 m. turėjo sukurtas NRV pranešimų sistemas, skirtas pacientams (Australija, Kanada, JAV, JK (šiuo metu buvusi ES šalis narė), Nyderlandų Karalystė, Danija, Prancūzija, Italija ir Švedija) ir taip pat kai kurias ES šalis, kuriose NRV pranešimo sistemos pacientams buvo įdiegtos po naujų ES farmakologinio budrumo teisės aktų priėmimo (Portugalija, Suomija, Belgija, Estija, Latvija ir Lietuva). Kontaktinė informacija buvo paimta

iš kiekvienos šalies oficialių kompetentingų institucijų interneto svetainių. Jei atsakymas nebuvo gautas, po 4–8 savaitių el. laiškas su klausimynu buvo išsiųstas dar kartą. Iš 15 pasirinktų šalių, 8 šalių, tokių kaip Belgija, Kanada, Suomija, Lietuva, Nyderlandų Karalystė, Portugalija, Švedija ir JK, atsakingos nacionalinės agentūros atsakė ir suteikė prašomą informaciją. Duomenys, susiję su COVID-19 vakcinacija Kanadoje, buvo papildomai surinkti iš Kanados nepageidaujamų reiškinių po imunizacijos priežiūros sistemos internetinio puslapio [292]. Keturių dalių klausimynu buvo prašoma pateikti tokią informaciją kiekvieniems metais laikotarpiui nuo 2012 m. iki 2022 m.: bendrą NRV pranešimų skaičių; NRV pranešimų skaičių, praneštų SPS ir vartotojų atskirai; sunkių ir nesunkių NRV pranešimų skaičius ir 5 dažniausiai su NRV susijusias vaistų grupes pagal ATC klasifikavimo sistemą [176]. Ši sistema klasifikuoja veikliąsias medžiagas, naudojant penkių lygių hierarchinę sistemą. Yra 14 pagrindinių anatominių/farmakologinių grupių, kurios toliau skirstomos į antrinį lygį (farmakologinis ar terapinis pogrupis), tretinį ir ketvirtinį lygius (cheminis, farmakologinis ar terapinis pogrupis) ir penktinį lygį (cheminė medžiaga) [176]. Šiame mūsų tyrime 5 dažniausiai praneštos vaistų, sukeliančių NRV, grupės buvo analizuojamos ir pateikiamos kiekvienai šaliai pagal antrinį lygį (terapinį pogrupį).

SPS buvo apibrėžiami asmenys, turintys licenciją, registraciją ar sertifikata pagal konkrečios šalies įstatymus ar reglamentus teikti sveikatos priežiūros paslaugas (gydytojai, farmacininkai ir slaugės). Vartotojai apibrėžiami kaip asmenys, kurie nebuvo SPS (pacientai ar jų artimieji). Sunki NRV – tokia nepageidaujama reakcija, kuri baigiasi mirtimi, yra pavojinga gyvybei, reikalauja hospitalizacijos ar hospitalizacijos pratęsimo, sukelia nuolatinį ar reikšmingą neįgalumą/nedarbingumą, įgimtą anomaliją/apsigimimą, t.y. yra įvykis, reikalaujantis intervencijos siekiant išvengti pakenkimo/žalos [293].

4.2.2. Duomenų analizė

Bendras NRV skaičius buvo perskaičiuotas į dažnius 100 tūkst. gyventojų, panaudojant kiekvienos pasirinktos šalies nacionalinių statistikos institucijų pateikiamus gyventojų skaičius. SPS ir vartotojų NRV pranešimų santykis bei sunkių ir nesunkių NRV pranešimų santykis buvo apskaičiuoti kiekvienai šaliai kiekvieniems metams.

Tendencijų pokyčių analizė atlikta ir lūžio taškai nustatyti lūžio taškų regresinės analizės metodu. Buvo naudota Joinpoint regresijos programa (*Joinpoint Regression Program*, versija 5.0, Division of Cancer Control and Population Sciences, National Cancer Institute, Information Management Services, Inc., Calverton, MD). NRV pranešimų dažniai, SPS ir vartotojų NRV pranešimų santykis bei sunkių ir nesunkių NRV pranešimų santykis buvo naudojami

kaip įvesties duomenys. Lūžio taškų regresinės analizės modeliai panaudoja sujungtus linijinius segmentus logaritminėje skalėje siekiant nustatyti metus kada įvyko reikšmingi tendencijų pokyčiai, t.y. nurodo laikotarpius, kurie gali būti atskirti taip vadinamais lūžio taškais, ir nustato tendencijos pobūdį (didėjanti, mažėjanti ar stacionari). Lūžio taškų skaičius yra gaunamas taikant permutacijos testą su *Monte Carlo* pakartotiniu atrinkimu. Tik vienas lūžio taškas yra galimas, kai duomenų taškų skaičius yra tarp 7 ir 11 (mūsų tyrime buvo analizuoti 11 metų laikotarpio duomenys). Kuris modelis yra geresnis – ar su vienu lūžio tašku, ar be lūžio taško – nusprendžiama remiantis svertiniu Bayesian informacijos kriterijumi (angl. *Weighted Bayesian Information Criterion*, WBIC). Modelis su mažesne WBIC reikšme yra geresnis.

Kai tik pokyčių segmentai yra nustatomi, apskaičiuotas metinis procentinis pokytis (MPP) (angl. *annual percent change*, APC) buvo naudotas apibūdinti NRV pranešimų skaičiaus, SPS ir vartotojų praneštų NRV santykio bei sunkių ir nesunkių NRV pranešimų santykio tendencijų apimtį ir kryptį. Hipotezės (dvipusė p reikšmė = 0,05) tikrinimas, kad MPP yra lygus nuliui, prilygsta hipotezės tikrinimui, kad tendencija nei didėja, nei mažėja. Viso laikotarpio tendencijų palyginimui buvo apskaičiuojamas vidutinis metinis procentinis pokytis (VMPP) (angl. *average annual percent change*, AAPC). Kai lūžio taškų nėra, MPP yra pastovus ir atitinka VMPP. MPP ir VMPP 95 proc. pasikliautiniai intervalai (95 proc. PI) buvo apskaičiuoti naudojant parametrinį metodą. MPP ar VMPP buvo statistiškai reikšmingi, kai jų 95 proc. PI neapėmė nulio.

Vertinant dažniausiai pranešamų vaistų, sukeliančių NRV, terapinius pogrupius pagal ATC klasifikacijos sistemą (antrinis ATC lygmuo) tyrimo laikotarpiu kiekvienoje šalyje, nustatėme penkis dažniausiai pranešamus terapinius pogrupius. Terapinių pogrupių duomenys pagal ATC klasifikavimo sistemą buvo reitinguojami taip: pirma vieta, antra vieta ir t.t. Reitingų informacija buvo konvertuota į skaitmeninį formatą pagal 5 balų skalę: pirma vieta gavo 5 balus, o penkta vieta – vieną balą. Jei kuris nors terapinis pogrupis konkrečiais metais nepateko į dažniausiai pranešamų penketuką, jam balai nebuvo skiriami. Balai per visą laikotarpį buvo sumuojami, siekiant gauti bendrą rezultatą, pagal kurį kiekvienai šaliai buvo nustatytos penkios dažniausiai pranešami terapiniai pogrupiai. Vėliau nustatėme dešimt dažniausiai pranešamų terapinių pogrupių pagal bendrą balą visose šalyse. Reitingų stabilumas kiekvienai šaliai buvo tikrinamas *Friedman* testu; skirtumai rangų pasiskirstyme buvo nereikšmingi jei $p > 0,05$. Duomenų analizė atlikta su SPSS programine įranga (IBM SPSS Statistics, versija 30, Čikaga, IL, JAV) ir Excel (Microsoft® Excel® for Microsoft 365 MSO, versija 2503, Redmondas, WA, JAV).

5. REZULTATAI

5.1. Nepageidaujamų reakcijų į vaistą antrinio sveikatos priežiūros lygio liginės intensyviosios terapijos skyriuje biomedicininis tyrimas

5.1.1. Tyrimo populiacijos charakteristikos

Tyrimo laikotarpiu 1778 pacientai buvo paguldyti į ITS tyrimo laikotarpį. Iš jų, 154 (8,7 proc.) pacientai patyrė mažiausiai vieną NRV ir buvo įtraukti į tyrimą. Vyrų ir moterų amžiaus mediana buvo 76,3 metai (ribos 18–96) ir 80,7 metai (ribos, 45–97), atitinkamai. Pagrindinės tyrimo populiacijos charakteristikos yra pateiktos 5.1.1.1 lentelėje.

5.1.1.1 lentelė. Tyrimo populiacijos charakteristikos (n = 154)

Charakteristika	Reikšmė
Lytis, n (%)	
Vyras	73 (47,4)
Moteris	81 (52,6)
Amžius, metai, mediana (ribos)	78,81 (18–97)
Amžiaus grupė, n (proc.)	
18–44 metai	6 (3,9)
45–64 metai	18 (11,7)
> 65 metai	130 (84,4)
NRV skaičius vienam pacientui, mediana (ribos)	1 (1–4)
NRV skaičius, n (proc.)	
1	84 (54,5)
2	44 (28,6)
3	20 (13,0)
4	6 (3,9)
Gretutinių ligų skaičius, mediana (ribos)*	2 (0–5)
Gretutinių ligų skaičius, n (proc.)*	
0	7 (4,5)
1	32 (20,8)
2	44 (28,6)
3	42 (27,3)
> 3	26 (16,9)
Gretutinės ligos, n (proc.)*	
Širdies ir kraujagyslių rizikos veiksniai	134 (80,7)
Lėtinis širdies nepakankamumas	79 (51,3)
Lėtinis inkstų nepakankamumas	35 (22,7)
Lėtinė kvėpavimo sistemos liga	38 (24,7)
Neurologinės ligos	55 (35,7)
Psichiatrinės ligos	20 (13,0)

5.1.1.1 lentelės tęsinys

Charakteristika	Reikšmė
Kreatinino klirensas, n (proc.)	
> 50 ml/min	56 (36,4)
30–50 ml/min	30 (19,5)
10–29 ml/min	39 (25,3)
< 10 ml/min ar hemodializė	24 (18,8)
Pagrindinės paguldymo ITS priežastys, n (proc.)	
Kardiologinė	26 (16,9)
Ūminis kvėpavimo nepakankamumas	46 (29,9)
Metabolinė	15 (9,7)
Neurologinė	14 (9,1)
Šokas	53 (34,4)
SAPS II balas, vidurkis (SN)	35,47 (12,4)
SAPS II balas, n (proc.)	
< 30	53 (34,4)
30–65	99 (64,3)
> 65	2 (1,3)
Mirė, n (proc.)	
Ne	92 (59,7)
Taip	62 (40,3)
Trukmė nuo paguldymo į ligoninę iki priėmimo į ITS, dienos, mediana (ribos)	0 (0–43)
Hospitalizacijos ITS trukmė, dienos, mediana (ribos)	3 (0–92)
Bendra hospitalizacijos trukmė, dienos, mediana (ribos)	12 (0–142)
Kaina vienam pacientui, eurai, mediana (ribos)	2918 (164–25344)
Vartotų vaistų skaičius, n (proc.)*	
0	2 (1,3)
1	4 (2,6)
2–3	15 (9,7)
4–5	21 (13,6)
> 5	109 (70,8)
Trūksta	3 (1,9)
COVID-19	
Taip	46 (29,9)
Ne	108 (70,1)

*Trūko duomenų trims pacientams.

5.1.2. Visų nepageidaujamų reakcijų į vaistą išvengiamumo, tikėtino ir sunkumo vertinimas

Tyrimo metu, nustatytos 255 NRV. Beveik pusė (45,5 proc.) pacientų turėjo daugiau nei vieną NRV (ribos nuo 1 iki 4). 5.1.2.1 lentelė rodo NRV pasiskirstymą pagal išvengiamumą, priežastingumą ir sunkumą.

5.1.2.1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų į vaistą išvengiamumo, tikėtinumo ir sunkumo vertinimas

Rodiklis	NRV N (proc.)	Statistika
Išvengiamumas pagal Schumock ir Thornton skalę Neabejotinai išvengiama Galimai išvengiama Neišvengiama	174 (68,2) 49 (19,2) 32 (12,5)	$\chi^2 = 141,48$ lls = 2 $p < 0,001$
Tikėtinumas pagal Naranjo skalę Galima NRV (1 iki 4) Labai tikėtina NRV (5 iki 8) Neabejotina NRV (≥ 9)	23 (9,0) 183 (71,8) 49 (19,2)	$\chi^2 = 173,46$ lls = 2 $p < 0,001$
Tikėtinumas pagal PSO-UMC skalę Akivaizdus Galimas /Tikėtinas Įmanoma	164 (64,3) 73 (28,6) 18 (7,1)	$\chi^2 = 127,93$ lls = 2 $p < 0,001$
Sunkumas pagal Hartwig skalę Vidutinio sunkumo (3–4 balai) Sunki (5–7 balai)	163 (63,9) 92 (36,1)	$\chi^2 = 19,77$ lls = 1, $p < 0,001$

NRV – nepageidaujama reakcija į vaistą; PSO-USC – Pasaulio sveikatos organizacijos bei Upsalos stebėsenos centro skalė.

Neabejotinai išvengiamos NRV sudarė didžiausią procentinę dalį, kuri statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo galimai išvengiamų ir neišvengiamų NRV procentinių dalių ($n = 174$, 68,2 proc. palyginti su $n = 49$, 19,2 proc. ir $n = 32$, 12,5 proc., atitinkamai; $\chi^2 = 141,48$, $p < 0,001$). Tikėtinumo vertinimas pagal Naranjo skalę parodė, kad dauguma NRV buvo vertinamos kaip labai tikėtinos ($n = 183$, 71,8 proc.), neabejotinos ($n = 49$, 19,2 proc.) ir galimos ($n = 23$, 9 proc.) NRV sudarė mažesnes procentines dalis ($\chi^2 = 173,46$, $p < 0,001$). Akivaizdžios, galimos/tikėtinios ir įmanomos NRV pagal PSO-USC skalę sudarė 64,3 proc. ($n = 164$), 28,6 proc. ($n = 73$) ir 7,1 proc. ($n = 18$), atitinkamai ($\chi^2 = 127,93$, $p < 0,001$). Vidutinio sunkumo NRV buvo beveik dvigubai daugiau nei sunkių NRV (63,9 proc. ($n = 163$) palyginti su 36,1 proc. ($n = 92$); $\chi^2 = 19,77$, $p < 0,001$).

Pagal Rawlins ir Thompson klasifikaciją, 4 NRV buvo B tipo (trys išbėrimų atvejai ir vienas inkstų funkcijos nepakankamumo atvejis, susiję su antibiotikų vartojimu).

5.1.3. Sąsajos tarp individualių vaistų bei vaistų derinių ir nepageidaujamų reakcijų į vaistą

Vaistų deriniai dažnai lėmė nepageidaujamąs reakcijas, kai buvo vartojami keli nefrotoksiški vaistai, antikoagulantai ar psichotropinių vaistų deriniai, diuretikai, antibiotikai. Kai kurių reakcijų priežastis buvo ne pavieniai vaistai,

o jų deriniai, todėl būtina itin atsargiai vertinti vaistų sąveikas, ypač gydant vyresnio amžiaus ar multimorbidiskus pacientus. Pastebėti pavojingi šie deriniai:

- NVNU ir AKFI, ar antibiotikai (vankomicinas) → inkstų pažeidimo rizika.
- Antikoagulantų (pvz., nadroparino, rivaroksabano) deriniai su anti-trombocitininiais vaistais ar NVNU → kraujavimo rizika.
- Psichotropinių vaistų deriniai (benzodiazepinai, antidepresantai) ir diuretikai (spironolaktonas, torazemidas) → dezorientacija dėl hiponatremijos, ar koma.
- Beta blokatoriai ir amiodaronas → bradikardija, laidumo sutrikimai.
- Ilgalaikis antibiotikų vartojimas → viduriavimas.

5.1.3.1 lentelė. *Sąsajos tarp nepageidaujamų reakcijų į vaistą paveiktų organų sistemų klasių pagal MedDRA bei individualių vaistų ir jų derinių*

Paveikta organų sistema ir reakcija pagal MedDRA (n)	Individualūs vaistai ir jų deriniai (n)
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai (87)	
Inkstų nepakankamumas (43)	Vankomicinas (5), ibuprofenas (6), piperacilinas/tazobaktamas (1), amoksicilinas/klavulano rūgštis (1), cefazolino (1), digoksinas (4), acikloviras (1), diklofenakas (1), remdesiviras (1), voluvenas (1), ketoprofenas (4), perindoprilis + ketoprofenas (1), ibuprofenas + diklofenakas + deksketoprofenas (1), ibuprofenas + kaptoprilis (1), ibuprofenas + zofenoprilis (1), ibuprofenas + ketoprofenas (4), vankomicinas + kolistinas (1), vankomicinas + remdesiviras (1), ramiprilis + ketoprofenas (1), ketoprofenas + remdesiviras (2), *vankomicinas + kaptoprilis + zofenoprilis + ketoprofenas (1), diklofenakas + ketoprofenas + kaptoprilis (1), **ketoprofenas + remdesiviras + vankomicinas + piperacilinas / tazobaktamas (1)
Homeostazės sutrikimas (40)	Natrio chlorido tirpalas 0,9 proc. (40)
Kraujavimas iš šlapimo takų (4)	Nadroparinas (3), rivaroksabanas (1)

5.1.3.1 lentelės tęsinys

Paveikta organų sistema ir reakcija pagal MedDRA (n)	Individualūs vaistai ir jų deriniai (n)
Virškinimo trakto sutrikimai (57)	
Kraujavimas iš virškinimo trakto (34)	Nadroparinas (6), ibuprofenas (7), rivaroksabanas (4), varfarinas (4), ibuprofenas + rivaroksabanas (1), nadroparinas → aspirinas + klopidoogrelis + heparinas (1), aspirinas (1), apiksabanas + diklofenakas + ketorolakas (1), aspirinas + ketoprofenas (1), nadroparinas + ibuprofenas + ketoprofenas (1), apiksabanas (1), deksketoprofenas (1), bemiparinas (1), ibuprofenas + aspirinas (1), diklofenakas (1), nadroparinas + diklofenakas (1)
Viduriavimas (23)	Cefuroksimas (8), cefuroksimas + omeprazolis (3), amoksicilinas / klavulano rūgštis → cefuroksimas → piperacilinas/tazobaktamas (1), cefuroksimas → ampicilinas/sulbaktamas (1), cefuroksimas → ceftriaksonas (1), amoksicilinas / klavulano rūgštis → cefuroksimas → meropenemas + kolistinas (1), cefuroksimas + omeprazolis → kolistinas + meropenemas + linezolidas (1), klaritromicinas → ampicilinas/sulbaktamas (1), cefuroksimas + omeprazolis → ampicilinas/sulbaktamas (1), ceftriaksonas (2), amoksicilinas / klavulano rūgštis → ceftriaksonas (1), omeprazolis + ceftriaksonas (2)
Nervų sistemos sutrikimai (46)	
Dezorientacija (34)	Bromazepamas (1), torazemidas (1), mirtazepinas (2), klonazepamas (1), alprazolamas (2), spironolaktonas (4), vinpocetinas (2), progesteronas (1), kvetiapienas + diazepamas + natrio valproatas + escitalopramas (1), kvetiapienas + levodopa (2), kvetiapienas + tiapridalis + sertralinas (1), kvetiapienas + bromazepamas + mirtazepinas (1), diazepamas + mirtazepinas (1), bromazepamas + spironolaktonas + lorazepamas (1), bromazepamas + vinpocetinas (1), torazemidas + klonazepamas + spironolaktonas + vinpocetinas (1), torazemidas + alprazolamas (1), torazemidas + alprazolamas + spironolaktonas (1), torazemidas + spironolaktonas (2), torazemidas + medrol + alprazolamas (1), mirtazepinas + lorazepamas + haloperidolis (1), karbamazepinas + natrio valproatas (1), alprazolamas + lorazepamas + tiapridalis (1), SSRI (1), haloperidolis + citalopramas (1)
Intrakranijinis kraujavimas (9)	Nadroparinas (6), rivaroksabanas (2), varfarinas (1)
Koma (2)	Kvetiapienas + diazepamas (1), bromazepamas + alprazolamas (1)
Sujaudinimas (1)	Chininas (1)

5.1.3.1 lentelės tęsinys

Paveikta organų sistema ir reakcija pagal MedDRA (n)	Individualūs vaistai ir jų deriniai (n)
Širdies sutrikimai (22)	
Bradikardija (20)	Metoprololis + amiodaronas (4), metoprololis + rilmenidinas (2), metoprololis (2) verapamilis (2), digoksinas + bisoprololis (2), amiodaronas (1), amiodaronas + bisoprololis (1), amiodaronas + propafenonas (1), metoprololis + moksonidinas (1), bisoprololis + rilmenidinas (1), bisoprololis (1), moksonidinas (1), metoprololis + rilmenidinas (1)
Asistolija (1)	Amiodaronas (1)
QTC intervalo pailgėjimas (1)	Rilmenidinas (1)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai (21)	
Kraujavimas iš kvėpavimo takų (16)	Nadroparinas (11), ibuprofenas + varfarinas (1), aspirinas + klopidoogrelis + heparinas (1), bemiparinas (2)
Plaučių edema (4)	0,9 proc. natrio chlorido tirpalas (4)
Kvėpavimo funkcijos nepakankamumas (1)	Morfinas (1)
Kraujagyslių sutrikimai (7)	
Ekstravazacija (6)	Nadroparinas (3), varfarinas (1), nadroparinas + klopidoogrelis (1), aspirinas + klopidoogrelis (1)
Antinksčių žievės nepakankamumas (1)	Deksametazonas (1)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai (6)	
Krešėjimo faktorių sutrikimas (6)	Varfarinas (6)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai (5)	
Išbėrimas (3)	Meropenemas (1), linezolidas (1), amoksisicilinas/klavulano rūgštis + piperacilinas/tazobaktamas (1)
Poodinė hematoma (2)	Apiksabanas (1), rivaroksabanas (1)
Endokrininiai sutrikimai (2)	
Hipoglikemija (2)	Insulinas (2)
Kepenų ir tulžies takų sutrikimai (2)	
Kepenų nepakankamumas (2)	Meropenemas, paracetamolis (1), paracetamolis (1)

Skiausteliuose nurodytas atvejų skaičius. *vankomicinas + ketoprofenas, kaptoprilis + ketoprofenas, zofenoprilis + ketoprofenas; **vankomicinas + ketoprofenas, vankomicinas + remdesiviras, ketoprofenas + remdesiviras, vankomicinas + piperacilinas / tazobaktamas, remdesiviras + piperacilinas / tazobaktamas.

Iš 255 NRV, 53 buvo susijusios su vaistų tarpusavio sąveikomis. Daugiau nei dvi tarpusavio vaistų sąveikos buvo nustatytos 15 NRV atvejų. Iš viso buvo 81 tarpusavio vaistų sąveika: 4 lengvo sunkumo, 52 – vidutinio ir 25 – sunkaus.

5.1.4. Vaistų grupių ir nepageidaujamų reakcijų į vaistą paveiktų organų sistemų pagal MedDRA vertinimas pagal išvengiamumą

Iš viso 68 vaistai, priklausantys 22 terapiniams vaistų pogrupiams pagal antrinę ATC lygį, buvo susiję su 255 NRV. Toliau mes analizavome top 10 terapinių pogrupių pagal antrinę ATC lygį ir individualių vaistų, dažniausiai susijusių su NRV, pasiskirstymą išvengiamų ir neišvengiamų NRV grupėse (5.1.4.1 lentelė). Šiam tikslui, neabejotinai išvengiamos ir galimai išvengiamos NRV buvo apjungtos į vieną grupę, t.y. išvengiamų NRV grupę (n = 223, 87,5 proc.). Trys dažniausi terapiniai vaistų, sukėlusių išvengiamas NRV, pogrupiai buvo antitromboziniai vaistai (B01) (26,5 proc.), priešūždegiminiai ir priešreumatiniai vaistai (M01) (22,0 proc.) ir kraujo pakaitalai ir perfuzijos tirpalai (B05) (20,2 proc.). Tuo tarpu neišvengiamų NRV grupėje, dažniausiai su NRV susiję terapiniai vaistų pogrupiai buvo sistemiškai veikiantys antibakteriniai vaistai (J01) ir antitromboziniai vaistai (B01) (62,5 proc. ir 46,9 proc., atitinkamai).

5.1.4.1 lentelė. Top 10 vaistų pogrupių pagal antrinę ATC lygį ir individualūs vaistai, dažniausiai susiję su nepageidaujamomis reakcijomis į vaistą pagal išvengiamumą*

Vaistų klasė pagal ATC ir individualūs vaistai	Išvengiamos NRV, n (proc.) (n = 223)	Neišvengiamos NRV, n (proc.) (n = 32)
Antitromboziniai vaistai (B01)	59 (26,5)	15 (46,9)
Nadroparinas	23 (10,3)	10 (31,3)
Varfarinas	13 (5,8)	0 (0,0)
Aspirinas	7 (3,1)	0 (0,0)
Rivaroksabanas	4 (1,8)	5 (15,6)
Kraujo pakaitalai ir perfuzijos tirpalai (B05)	45 (20,2)	0 (0,0)
0,9 proc. natrio chloridas	44 (19,7)	0 (0,0)
Poli(O-2-hidroksietil) krakmolas	1 (0,4)	0 (0,0)
Širdį veikiantys vaistai (C01)	15 (6,7)	0 (0,0)
Amiodaronas	8 (3,6)	0 (0,0)
Digoksinas	6 (2,7)	0 (0,0)
Propafenonas	1 (0,4)	0 (0,0)
Diuretikai (C03)	16 (7,2)	0 (0,0)
Spirolaktonas	9 (4,0)	0 (0,0)
Torazemidas	7 (3,1)	0 (0,0)
Beta adrenoblokatoriai (C07)	14 (6,3)	0 (0,0)
Metoprololis	10 (4,5)	0 (0,0)
Bisoprololis	4 (1,8)	0 (0,0)
Renino-angiotenzino sistemą veikiantys vaistai (C09)	7 (3,1)	0 (0,0)
Kaptoprilis	3 (1,3)	0 (0,0)
Zofenoprilis	2 (0,9)	0 (0,0)

5.1.4.1 lentelės tęsinys

Vaistų klasė pagal ATC ir individualūs vaistai	Išvengiamos NRV, n (proc.) (n = 223)	Neišvengiamos NRV, n (proc.) (n = 32)
Sistemiškai veikiantys antibakteriniai vaistai (J01)	34 (15,2)	20 (62,5)
Vankomicinas	10 (4,5)	0 (0,0)
Cefuroksimas	8 (3,6)	9 (28,1)
Ceftriaksonas	4 (1,8)	2 (6,3)
Priešuždegiminiai ir priešreumatiniai vaistai (M01)	49 (22,0)	0 (0,0)
Ibuprofenas	22 (9,9)	0 (0,0)
Ketoprofenas	18 (8,1)	0 (0,0)
Diklofenakas	7 (3,1)	0 (0,0)
Psicholeptikai (N05)	28 (12,6)	0 (0,0)
Alprazolamas	7 (3,1)	0 (0,0)
Kvetiapinas	6 (2,7)	0 (0,0)
Bromazepamas	5 (2,2)	0 (0,0)
Psichoanaleptikai (N06)	13 (5,8)	0 (0,0)
Mirtazepinas	5 (2,2)	0 (0,0)
Vinpocetinas	4 (1,8)	0 (0,0)

*Dažniausiai su nepageidaujamomis reakcijomis į vaistą susijusių vaistų pogrupių pagal antrinę ATC lygį ir individualių vaistų procentinės dalys buvo apskaičiuotos nuo atitinkamo išvengiamų (n = 223) ir neišvengiamų (n = 32) nepageidaujamų reakcijų į vaistą skaičiaus.

Mūsų tyrime, NRV paveikė 10 iš 27 organų sistemų klasių pagal MedDRA. 5.1.4.2 lentelė pateikia sąsajas tarp pagal MedDRA suklasifikuotų organų sistemų klasių ir NRV išvengiamumo. Neišvengiamos NRV dažniau nei išvengiamos NRV buvo susiję su virškinamojo trakto sutrikimais (56,3 proc. palyginti su 17,5 proc., $p < 0,05$) bei odos ir poodinio audinio sutrikimais (12,5 proc. palyginti 0,4 proc., $p < 0,05$). Tuo tarpu, inkstų ir šlapimo takų sutrikimai statistiškai reikšmingai dažniau įvyko dėl išvengiamų NRV (38,1 proc. palyginti su 6,3 proc., $p < 0,05$).

5.1.4.2 lentelė. Išvengiamų ir neišvengiamų nepageidaujamų reakcijų į vaistą paveiktos organų sistemų klasės pagal MedDRA bei nepageidaujamos reakcijos pagal pasireiškimo vietą

Organų sistemų grupės pagal MedDRA ir nepageidaujamos reakcijos	Išvengiamos NRV (n = 223)	Neišvengiamos NRV (n = 32)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	6 (2,7)	0 (0,0)
Krešėjimo veiksnių sutrikimas	6 (2,7)	0 (0,0)
Širdies sutrikimai	22 (9,9)	0 (0,0)
Bradikardija	20 (7,8)	0 (0,0)
Asistolija	1 (0,4)	0 (0,0)
QT intervalo pailgėjimas	1 (0,4)	0 (0,0)
Endokrininiai sutrikimai	2 (0,9)	0 (0,0)
Hipoglikemija	2 (0,9)	0 (0,0)

5.1.4.2 lentelės tęsinys

Organų sistemų grupės pagal MedDRA ir nepageidaujamos reakcijos	Išvengiamos NRV (n = 223)	Neišvengiamos NRV (n = 32)
Virškinamojo trakto sutrikimai	39 (17,5)*	18 (56,3)*
Kraujavimas iš virškinamojo trakto	27 (12,1)	7 (21,9)
Viduriavimas	12 (5,4)	11 (34,4)
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	2 (0,9)	0 (0,0)
Kepenų nepakankamumas	2 (0,9)	0 (0,0)
Nervų sistemos sutrikimai	42 (18,8)	4 (12,5)
Dezorientacija	34 (13,3)	0 (0,0)
Intrakranijinis kraujavimas	6 (2,7)	3 (9,4)
Koma	2 (0,8)	0 (0,0)
Sužadudinimas	0 (0,0)	1 (0,4)
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	85 (38,1)*	2 (6,3)*
Inkstų nepakankamumas	41 (18,4)	2 (6,3)
Homeostazės sutrikimas	40 (17,9)	0 (0,0)
Kraujavimas iš šlapimo takų	4 (1,8)	0 (0,0)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	18 (8,1)	3 (9,4)
Kraujavimas iš kvėpavimo organų sistemos	13 (5,8)	3 (9,4)
Plaučių edema	4 (1,8)	0 (0,0)
Kvėpavimo funkcijos nepakankamumas	1 (0,4)	0 (0,0)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	1 (0,4)*	4 (12,5)*
Poodinė hematoma	1 (0,4)	1 (3,1)
Išbėrimas	0 (0,0)	3 (9,4)
Kraujagyslių sutrikimai	6 (2,7)	1 (3,1)
Ekstravazacija	5 (2,2)	1 (3,1)
Antinksčių žievės nepakankamumas	1 (0,4)	0 (0,0)

Reikšmės yra absoliutus skaičius (procentas). Procentai apskaičiuoti nuo bendro NRV skaičiaus atitinkamoje grupėje. $\chi^2 = 42,45$; IIs = 9; $p < 0,001$. *Žymi statistiškai reikšmingą skirtumą tarp išvengiamų ir neišvengiamų NRV grupių ($p < 0,05$).

5.1.5. Pacientų su išvengiamomis ir neišvengiamomis nepageidaujamomis reakcijomis į vaistą palyginimas

Pacientų su išvengiamomis ir neišvengiamomis NRV grupių palyginimas pateiktas 5.1.5.1 lentelėje. Pacientų su išvengiamomis ir neišvengiamomis NRV grupės nesiskyrė nei pagal amžių, nei pagal lytį. NRV skaičiaus vienam pacientui mediana buvo statistiškai reikšmingai didesnė pacientų su neišvengiamomis NRV grupėje (2, ribos 1–4, palyginti su 1, ribos 1–4; $p = 0,006$). Taip pat pacientų, kurie patyrė 3 ir 4 NRV, procentinės dalys buvo statistiškai reikšmingai didesnės neišvengiamų NRV grupėje palyginti su išvengiamų NRV grupe (25,0 proc. palyginti su 10,3 proc., $p < 0,05$ ir 10,7 proc. palyginti su 2,4 proc., $p < 0,05$, atitinkamai). Neurologinės ligos buvo statistiškai reikšmingai dažnesnė guldymo į ITS priežastis pacientų su neišvengiamomis NRV

tarpe (21,4 proc. palyginti su 6,3 proc., $p < 0,05$). Bendros hospitalizacijos trukmės mediana buvo statistiškai reikšmingai didesnė pacientų, kurie patyrė neišvengiamas NRV, grupėje (18,5 dienos palyginti su 11 dienų, $p = 0,014$).

5.1.5.1 lentelė. Pacientų charakteristikos pagal nepageidaujamų reakcijų į vaistą išvengiamumo grupes

Charakteristika	Išvengiamų NRV grupė (n = 126)	Neišvengiamų NRV grupė (n = 28)	p
Lytis, n (%)			0,342
Vyras	62 (49,2)	11 (39,3)	
Moteris	64 (50,8)	17 (60,7)	
Amžius, metai, mediana (ribos)	79,53 (18–96)	75,55 (27–97)	0,143
Amžiaus grupė, n (proc.)			0,301
18–44 metai	4 (3,2)	2 (7,1)	
45–64 metai	13 (10,3)	5 (17,9)	
> 65 metai	109 (86,5)	21 (75,0)	
NRV skaičius vienam pacientui, mediana (ribos)	1 (1–4)	2 (1–4)	0,006
NRV skaičius, n (proc.)			0,018
1	74 (58,7)	10 (35,7)	< 0,05
2	36 (28,6)	8 (28,6)	> 0,05
3	13 (10,3)	7 (25,0)	< 0,05
4	3 (2,4)	3 (10,7)	< 0,05
Gretutinių ligų skaičius, mediana (ribos)*	3 (0–6)	2 (0–6)	0,189
Gretutinių ligų skaičius, n (proc.)*			0,728
0	5 (4,1)	2 (7,1)	
1	25 (20,3)	7 (25,0)	
2	35 (28,5)	9 (32,1)	
3	37 (30,1)	5 (17,9)	
> 3	21 (17,1)	5 (17,9)	
Kreatinino klirensas, n (proc.)			0,294
> 50 ml/min	44 (34,9)	12 (42,9)	
30–50 ml/min	28 (22,2)	2 (7,1)	
10–29 ml/min	30 (23,8)	9 (32,1)	
< 10 ml/min ar hemodializė	24 (19,0)	5 (17,9)	
Pagrindinės paguldymo į ITS priežastis, n (proc.)			0,017
Kardiologinė	26 (20,6)	0 (0,0)	< 0,05
Ūminis kvėpavimo nepakankamumas	36 (28,6)	10 (35,7)	> 0,05
Metabolinė	12 (9,5)	3 (10,7)	> 0,05
Neurologinė	8 (6,3)	6 (21,4)	< 0,05
Šokas	44 (34,9)	9 (32,1)	> 0,05
SAPS II balas, vidurkis (SN)	36,17 (12,70)	32,54 (9,18)	0,154

5.1.5.1 lentelės tęsinys

Charakteristika	Išvengiamų NRV grupė (n = 126)	Neišvengiamų NRV grupė (n = 28)	p
SAPS II balas, n (proc.)			0,491
< 30	41 (32,5)	12 (42,9)	
30–65	83 (65,9)	16 (57,1)	
> 65	2 (1,6)	0 (0,0)	
Mirė, n (proc.)			0,588
Ne	74 (58,7)	18 (64,3)	
Taip	52 (41,3)	10 (35,7)	
Trukmė nuo paguldymo į ligoninę iki priėmimo į ITS, dienos, mediana (ribos)	0 (0–43)	1,5 (0–18)	0,146
Hospitalizacijos ITS trukmė, dienos, mediana (ribos)	3 (0–92)	6 (0–42)	0,251
Bendra hospitalizacijos trukmė, dienos, mediana (ribos)	11 (0–142)	18,5 (2–70)	0,014
Kaina vienam pacientui, eurai, mediana (ribos)	2586 (164–25344)	5296 (430–13111)	0,75
Receptinių vaistų skaičius, n (proc.)*			0,026
0	0 (0,0)	2 (7,1)	< 0,05
1	3 (2,4)	1 (3,6)	> 0,05
2–3	10 (8,1)	5 (17,9)	> 0,05
4–5	19 (15,4)	2 (7,1)	> 0,05
> 5	91 (74,0)	18 (64,3)	> 0,05
COVID-19			0,87
Taip	38 (30,2)	8 (28,6)	
Ne	88 (69,8)	20 (71,4)	

*Duomenų trims pacientams su išvengiamomis NRV nėra.

Nors išlaidų eurai vienam pacientui bei stacionarizavimo ITS trukmės medianos buvo didesnės neišvengiamų nei išvengiamų NRV grupėje, skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi (5 296 eurai palyginti su 2 586 eurai, $p = 0,75$; ir 6 dienos palyginti su 3 dienomis, $p = 0,251$, atitinkamai).

5.1.6. Regresinis modelis atvejo su nepageidaujama reakcija į vaistą gydymo kainai prognozuoti

Pradinis regresinis modelis gydymo kainai prognozuoti buvo sudarytas įtraukiant tris nepriklausomus kintamuosius (regresorius): bendrą hospitalizacijos ligoninėje trukmę ($Hosp_{bendra}$), hospitalizacijos ITS trukmę ($Hosp_{ITS}$) bei šių kintamųjų sąveiką (hospitalizacijos ITS trukmės ir bendros hospitalizacijos ligoninėje trukmės + 1 santykis; $Hosp_{ITS} / (Hosp_{bendra} + 1)$). Gauti rezultatai parodė reikšmingą dviejų nepriklausomų kintamųjų – $Hosp_{bendra}$ ir kintamųjų sąveikos – įtaką kainos prognozavimui (koeficientas $B = 0,657$,

$t = 3,740$, $p < 0,001$ ir koeficientas $B = 1,616$, $t = 2,391$, $p = 0,019$, atitinkamai). Regresorius $Hosp_{ITS}$ buvo nereikšmingas (koeficientas $B = -0,030$, $t = -0,119$, $p = 0,906$), todėl jį pašalinome iš modelio ir įvertinome naujo regresinio modelio pokyčius.

Pašalinus statistiškai nereikšmingą kintamąjį $Hosp_{ITS}$, modelis pagerėjo (5.1.6.1 lentelė).

5.1.6.1 lentelė. Koreguotas gydymo kainos prognozės regresinis modelis

Regresoriai	Nestandardizuoti koeficientai		β	t	p	95 proc. PI	Kolinearumo statistika	
	B	SP					Leisti- numas	VIF
Konstanta	5,745	0,249		23,048	$< 0,001$	5,25– 6,24		
$Hosp_{bendra}$	0,639	0,088	0,585	7,258	$< 0,001$	0,46–0,81	0,985	1,015
Sąveika	1,543	0,278	0,448	5,547	$< 0,001$	0,99–2,10	0,985	1,015
$R = 0,693$; $R^2 = 0,480$; koreguotas $R^2 = 0,467$; $F = 37,410$ ($p < 0,001$); <i>Durbin-Watson</i> = 2,078								

SP – standartinė paklaida; β – koeficientas beta; VIF – dispersijos mažėjimo daugiklis (angl. *variance inflation factor*).

Koreguoto regresinio modelio statistiniai rodikliai rodo, kad modelis turi vidutinį tikslumą ir daugiau nei pusė kainos variacijos vis dar lieka nepaaiškinta ($R^2 = 0,480$). Kiekviena papildoma bendros hospitalizacijos diena padidina ($\ln$) kainą vidutiniškai 0,639 vieneto. Tai atitinka apie 90 proc. kainos augimo kiekvienai dienai ($e^{0,639} \approx 1,894$). Kiekvienas vieneto padidėjimas sąveikoje (t.y., daugiau reanimacijos laiko palyginti su hospitalizacija) padidina ($\ln$) kainą 1,543 vieneto – tai daugiau nei 4,678 karto ($e^{1,543} \approx 4,678$). Apibendrinant galima teigti, kad koreguotas regresinis modelis yra statistiškai reikšmingas, turi gerą paaiškinamąją galią, nėra autokoreliacijos ar kolinearumo problemų ir kad abu kintamieji ($Hosp_{bendra}$ ir sąveika) turi stiprų poveikį $\ln(\text{kainai})$. Be to, koeficientai yra nepriklausomi, todėl modelis stabilus. Tiek ilgesnė bendros hospitalizacijos trukmė, tiek sąveika reikšmingai didina kainą.

Siekiant nustatyti, kokią gydymo kainą modelis prognozuoja tiksliausiai, kainą suskirstyta į tris grupes pagal kvartilius į žemos, vidutinės ir aukštos kainos grupes (5.1.6.2 lentelė).

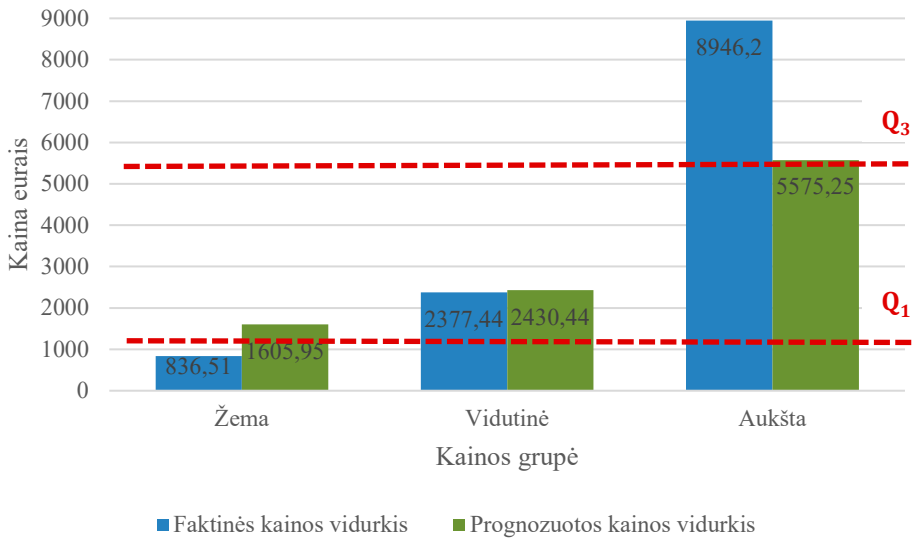
5.1.6.2 lentelė. Kainos grupių charakteristikos pagal kvartilius

Kainos grupė	Apibrėžimas	Ribos €	Faktinės kainos vidurkis €	Prognozuo- tos kainos vidurkis €	Skirtu- mas €	Atvejų skai- čius*
Žema	Kaina $\leq$ Q1 (25 proc.)	$\leq 1285,81$	836,51	1605,95	+769,43	21
Vidutinė	Tarp Q1 ir Q3 (50 proc.)	1285,82– 5547,12	2377,44	2430,44	+52,99	42
Aukšta	Kaina $\geq$ Q3 (25 proc.)	$\geq 5547,13$	8946,20	5575,25	–3370,96	21

*Du atvejai buvo pašalinti iš modelio dėl ekstremalių reikšmių.

Analizuojant 5.1.6.2 lentelės duomenis, galima teigti, kad vidutinė kainos grupės ($n = 42$) modelis prognozuoja tiksliausiai, nes skirtumas tarp faktinės ir prognozuotos kainos yra tik ~ 53 €. Tai rodo, kad modelis efektyviausiai veikia vidutinių kainų atvejų diapazone. Aukštos kainos grupės ($n = 21$) modelis nuvertina kainą, t.y. kaina vidutiniškai apie $3\,371$ € mažesnė nei faktinė. Tai gali būti susiję su ribotu aukštų verčių kiekiu realiuose duomenyse arba modelio nesugebėjimu apdoroti ekstremalių atvejų. Žemos kainos grupės ($n = 21$) modelis pervertina kainą – prognozuoja beveik dvigubai daugiau nei faktinė. Tai gali reikšti, kad modelis nėra pakankamai jautrus mažoms kainoms.

Interpretuojant žemos kainos klasę ($\leq Q1$), galima teigti, kad faktinė vidutinė kaina ~ 836 eurai, prognozuota kaina $\sim 1\,606$ eurai (5.1.6.1 pav.). Viršytas Q1 slenkstis ($\sim 1\,259$ eurai), todėl regresinis modelis iškraipo žemų kainų prognozes, dažnai priskirdamas jas arčiau vidutinės klasės. Ši prognozavimo paklaida rodo, kad modelis nepakankamai gerai atpažįsta labai žemų kaštų atvejus.



5.1.6.1 pav. Faktinės ir prognozuotos kainos vidurkio pasiskirstymas pagal kainų grupes

Vidutinės kainos grupės ($Q_1 < \text{kaina} < Q_3$) faktinė vidutinė kaina yra ~2 377 eurai, o prognozuota kaina – ~2 430 eurų. Tai labiausiai atitinkanti realybę grupė, nes prognozės praktiškai sutampa su faktu ir rodo, kad modelis geriausiai veikia vidutinių kaštų intervalo ribose. Aukštos kainos grupės ($\geq Q_3$) faktinė vidutinė kaina yra ~8 946 eurai, prognozuota kaina – ~5 575 eurai. Pastebimas ženklus nuokrypis žemyn, nes prognozuota reikšmė yra gerokai žemesnė nei reali reikšmė, nors ir viršija Q_3 ribą (~5 547 eurai). Todėl regresinis modelis sunkiai prognozuoja ekstremalias ar labai aukštas kainas.

Žemiau pateikiamas pavyzdys, kaip apskaičiuoti preliminarį gydymo kainą pacientui su NRV, kurio bendra hospitalizacijos trukmė 14 dienų, o hospitalizacijos trukmė ITS – 4 dienos:

- $\ln(\text{Kaina} + 1) = 5,745 + 0,639 \times \ln(\text{Hosp}_{\text{bendra}} + 1) + 1,543 \times \text{Hosp}_{\text{ITS}} / (\text{Hosp}_{\text{bendra}} + 1)$
- $\ln(\text{Hosp}_{\text{bendra}} + 1) = \ln(14 + 1) = \ln(15) \approx 2,708$
- $\text{Hosp}_{\text{ITS}} / (\text{Hosp}_{\text{bendra}} + 1) = 4 / 15 \approx 0,267$
- $\ln(\text{Kaina} + 1) = 5,745 + 0,639 \times 2,708 + 1,543 \times 0,267 = 5,745 + 1,729 + 0,412 \approx 7,886$
- $\text{Kaina} = \exp(7,886) - 1 \approx 2\,659\text{€}$

Tai būtų prognozuojama gydymo kaina pacientui, kuris ligoninėje gulėjo 14 dienų, iš jų 4 – ITS.

5.2. Nepageidaujamų reakcijų į vaistą stebėsenos Lietuvoje ir kitose ES šalyse bei šalyse, kuriose farmakologinio budrumo sistema išvystyta, tyrimas

5.2.1. Bendrosios nepageidaujamų reakcijų į vaistą pranešimų tendencijos 8 šalyse 2012–2022 m. laikotarpiu

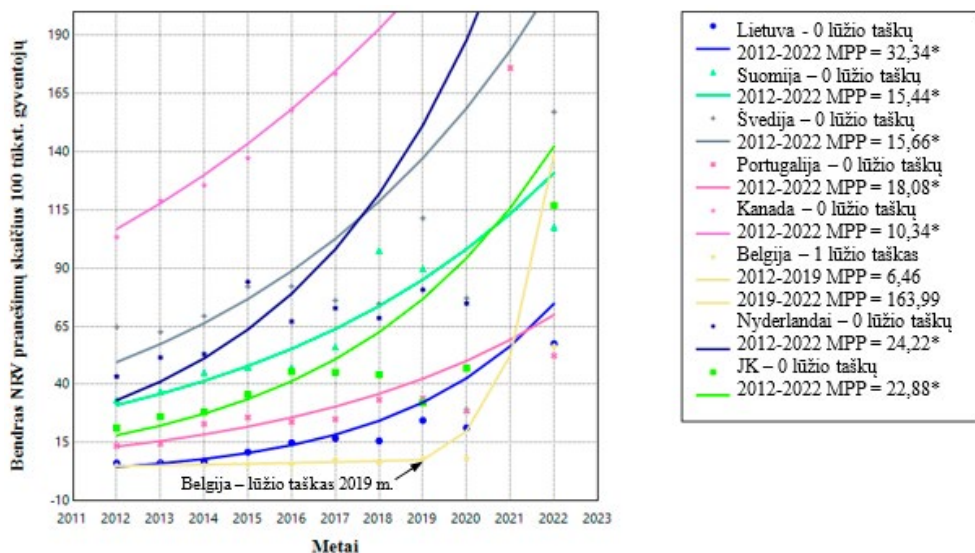
NRV pranešimų pasirinktose 8 šalyse tendencijos 2012–2022 m. laikotarpiu yra pateiktos 5.2.1.1 lentelėje ir 5.2.1.1 pav. (pranešimų atvejų skaičius 100 tūkst. gyventojų kiekvienai šaliai yra pateiktas 2 priede). Analizė parodė, kad NRV pranešimų rodikliai reikšmingai padidėjo 11 metų laikotarpiu visose šalyse išskyrus Belgiją. Didžiausias VMPP buvo stebimas Lietuvoje (32,34; 95 proc. PI, 16,8 iki 50,0), Nyderlandų Karalystėje (24,2; 95 proc. PI, 6,8 iki 44,5) ir Jungtinėje Karalystėje (22,9; 95 proc. PI, 5,6 iki 43,0), tuo tarpu mažiausias VMPP buvo stebimas Kanadoje (10,3; 95 proc. PI, 7,4 iki 13,3).

5.2.1.1 lentelė. *Nepageidaujamų reakcijų į vaistus pranešimų tendencijos 8 šalyse 2012–2022 m. laikotarpiu*

Šalis	Laikotarpis	MPP (95 proc. PI)	VMPP (95 proc. PI)
Belgija	2012–2019	6,5 (–29,7; 61,3)	39,8 (–10,0; 117,1)
	2019–2022	164,0 (–44,2; 1149,7)	
Kanada	2012–2022	10,3* (7,4; 13,3)	10,3* (7,4; 13,3)
Suomija	2012–2022	15,4* (1,8; 31,0)	15,4* (1,8; 31,0)
Lietuva	2012–2022	32,34* (16,8; 50,0)	32,34* (16,8; 50,0)
Nyderlandų Karalystė	2012–2022	24,2* (6,8; 44,5)	24,2* (6,8; 44,5)
Portugalija	2012–2022	18,0* (7,3; 29,9)	18,0* (7,3; 29,9)
Švedija	2012–2022	15,7* (0,9; 32,6)	15,7* (0,9; 32,6)
Jungtinė Karalystė	2012–2022	22,9* (5,6; 43,0)	22,9* (5,6; 43,0)

MPP, metinis procentinis pokytis; VMPP, vidutinis metinis procentinis pokytis.

*Statistiškai reikšmingas MPP ir VMPP ($p < 0,05$).



5.2.1.1 pav. Nepageidaujamų reakcijų į vaistus pranešimų tendencijos 8 šalyse 2012–2022 m. laikotarpiu

Simboliai žymi reikšmes konkrečiais metais. Tendencijos pavaizduotos regresijos tiesės. Siekiant geriau vizualizuoti atskirą tendenciją kiekvienai šaliai, ekstremaliosios reikšmės (susi Jusios su COVID-19 pandemijos metais) nėra pateiktos, sutrumpinus y ašies reikšmių skalę. *Nurodo statistiškai reikšmingus metinius procentinius pokyčius ($p < 0,05$).

Vienas lūžio taškas stebimas Belgijoje 2019 m. Tačiau išskyrus du pokyčių segmentus, didėjanti NRV pranešimų tendencija Belgijoje abiem segmentams buvo statistiškai nereikšminga ($MPP_{2012-2019} = 6,5$; 95 proc. PI, -29,7 iki 61,3 ir $MPP_{2019-2022} = 164,0$; 95 proc. PI, -44,2 iki 1149,7). Kitose šalyse, lūžio taškų regresinė analizė nenustatė nei vieno lūžio taško, todėl MPP sutampa su VMPP.

5.2.2. Sveikatos priežiūros specialistų ir vartotojų praneštų nepageidaujamų reakcijų į vaistą santykio pokyčiai 2012–2022 m.

Tiriamuoju laikotarpiu, SPS ir vartotojų praneštų NRV santykis reikšmingai mažėjo visose šalyse (VMPP nuo -43,7 iki -24,9) išskyrus Kanadą, kur buvo stebima priešinga reikšminga tendencija, rodanti didėjantį SPS pranešimų skaičių 2012–2020 laikotarpiu (VMPP 3,9; 95 proc. PI, 0,5 iki 7,4) (5.2.2.1 lentelė, 5.2.2.1 pav. ir 3 priedas). Didžiausi neigiami VMPP stebimi Lietuvoje (-43,7; 95 proc. PI, -60,4 iki -19,9) Suomijoje (-34,1; 95 proc. PI, -43,7 iki -22,9) ir Belgijoje (-32,4; 95 proc. PI, -38,3 iki -25,9).

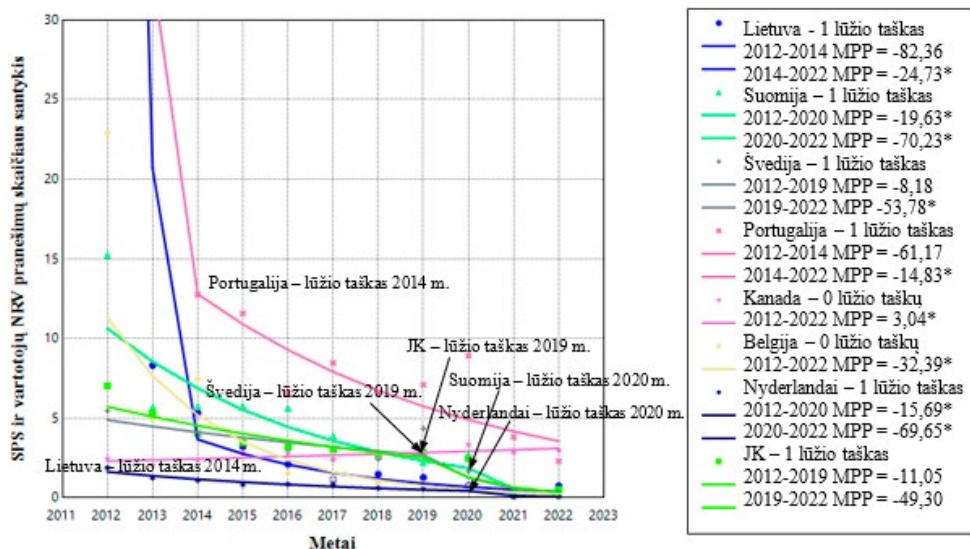
5.2.2.1 lentelė. Sveikatos priežiūros specialistų ir vartotojų praneštų nepadidėjusių reakcijų į vaistų santykio tendencijos 2012–2022 m. ^a

Šalis	Laikotarpis	MPP (95 proc. PI)	VMPP (95 proc. PI)
Belgija	2012–2022	–32,4* (–38,3; –25,9)	–32,4* (–38,3; –25,9)
Kanada ^a	2012–2020	3,9* (0,5; 7,4)	3,9* (0,5; 7,4)
Suomija	2012–2020	–19,6* (–27,1; –11,4)	–34,1* (–43,7; –22,9)
	2020–2022	–70,2* (–87,9; –26,9)	
Lietuva	2012–2014	–82,4 (–97,7; 32,9)	–43,7* (–60,4; –19,9)
	2014–2022	–24,7* (–39,6; –6,2)	
Nyderlandų Karalystė	2012–2020	–15,7* (–19,7; –11,4)	–31,3* (–36,2; –25,6)
	2020–2022	–69,7* (–80,7; –52,3)	
Portugalija	2012–2014	–61,2 (–88,5; 30,8)	–27,2* (–41,1; –10,0)
	2014–2022	–14,8* (–25,4; –2,8)	
Švedija	2012–2019	–8,2 (–20,9; 6,6)	–25,3* (–36,2; –12,5)
	2019–2022	–53,8* (–73,5; –19,3)	
Jungtinė Karalystė	2012–2019	–11,1 (–30,2; 13,3)	–24,9* (–41,8; –2,9)
	2019–2022	–49,3 (–79,5; 25,3)	

MPP, metinis procentinis pokytis; VMPP, vidutinis metinis procentinis pokytis.

*Statistiškai reikšmingas MPP ir VMPP ($p < 0,05$).

^aTendencijos Kanadai apskaičiuotos 2012–2020 laikotarpiui dėl trūkstamų duomenų 2021 ir 2022 metais.



5.2.2.1 pav. Sveikatos priežiūros specialistų ir vartotojų praneštų nepageidaujamų reakcijų į vaistą santykio tendencijos 8 šalyse 2012–2022 m. ^a

Simboliai žymi reikšmes konkrečiais metais. Tendencijos pavaizduotos regresijos tiesės. Siekiant geriau vizualizuoti atskirą tendenciją kiekvienai šaliai, ekstremaliosios reikšmės (susišusios su COVID-19 pandemijos metais) nėra pateiktos, sutrumpinus y ašies reikšmių skalę. *Nurodo statistškai reikšmingus metinius procentinius pokyčius ($p < 0,05$). ^aTendencijos Kanadai apskaičiuotos 2012–2020 laikotarpiui dėl trūkstamų duomenų 2021 ir 2022 metais.

Atlikta analizė neaptiko lūžio taškų Belgijai ir Kanadai, o tai rodo, kad šiose šalyse tiriamuoju laikotarpiu SPS ir vartotojų NRV pranešimų santykio tendencijos buvo nekintančios. Kalbant apie tendencijas šalyse su vienu lūžio tašku, Suomijoje 2020 m., Švedijoje 2019 m. ir Nyderlandų Karalystėje 2020 m. buvo pastebėti lūžio taškai, rodantys SPS ir vartotojų NRV pranešimų santykio mažėjimą, t.y. padidėjusį vartotojų pranešimų skaičių. Lūžio taškas, rodantis santykio padidėjimą, buvo stebimas Lietuvai ir Portugalijai 2014 m., tačiau verta paminėti, kad abiejų šalių 2012–2014 m. laikotarpio MPP taip pat nebuvo statistškai reikšmingas.

5.2.3. Sunkių ir nesunkių nepageidaujamų reakcijų į vaistą pranešimų santykio pokyčiai 2012–2022 m. laikotarpiu

Tyrimo laikotarpiu, sunkių ir nesunkių NRV pranešimų santykis mažėjo reikšmingai daugiau nei pusė šalių: Kanadoje, Suomijoje, Lietuvoje, Nyderlandų Karalystėje ir Portugalijoje (5.2.3.1 lentelė, 5.2.3.1 pav. ir 4 priedas). Didžiausias neigiamas VMPP stebimas Lietuvoje (–32,9; 95 proc. PI, –38,4

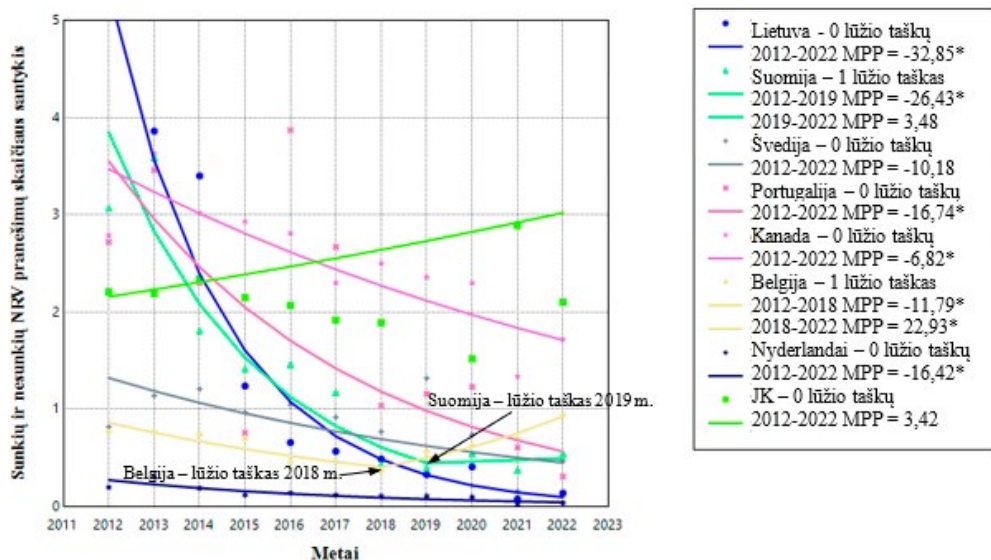
iki–26,9), o mažiausias – Kanadoje (–6,8; 95 proc. PI, –9,9 iki –3,7). Nors VMPP Belgijoje nebuvo statistiškai reikšmingas, lūžio taškas buvo nustatytas 2019 m.: pirmajame segmente, t.y. 2012–2019 laikotarpiu, stebima reikšmingai mažėjanti sunkių ir nesunkių NRV pranešimų santykio tendencija (MPP = –11,8; 95 proc. PI, –17,4 iki –5,7), o antrajame, t.y. 2019–2022 laikotarpiu – reikšmingai didėjanti tendencija (MPP = 22,9; 95 proc. PI, 8,6 iki 39,2). Nei MPP, nei VMPP nebuvo statistiškai reikšmingi Švedijoje ir JK.

5.2.3.1 lentelė. *Sunkių ir nesunkių nepageidaujamų reakcijų į vaistą pranešimų santykio tendencijos 8 šalyse 2012–2022 m.*

Šalis	Laikotarpis	MPP (95 proc. PI)	VMPP (95 proc. PI)
Belgija	2012–2019	–11,8* (–17,4; –5,7)	0,7 (–4,3; 6,0)
	2019–2022	22,9* (8,6; 39,2)	
Kanada	2012–2022	–6,8* (–9,9; –3,7)	–6,8* (–9,9; –3,7)
Suomija	2012–2019	–26,4* (–35,8; –15,7)	–18,5* (–29,4; –5,9)
	2019–2022	3,5 (–37,7; 72,0)	
Lietuva	2012–2022	–32,9* (–38,4; –26,9)	–32,9* (–38,4; –26,9)
Nyderlandų Karalystė	2012–2022	–16,4* (–22,2; –10,2)	–16,4* (–22,2; –10,2)
Portugalija	2012–2022	–16,7* (–26,1; –6,2)	–16,7* (–26,1; –6,2)
Švedija	2012–2022	–10,2 (–19,4; 0,1)	–10,2 (–19,4; 0,1)
Jungtinė Karalystė	2012–2022	–3,4 (–10,9; 20,0)	–3,4 (–10,9; 20,0)

MPP, metinis procentinis pokytis; VMPP, vidutinis metinis procentinis pokytis.

*Statistiškai reikšmingas MPP ir VMPP ($p < 0,05$).



5.2.3.1 pav. Sunkių ir nesunkių nepageidaujamų reakcijų į vaistą pranešimų santykio tendencijos 8 šalyse, 2012–2022 m.

Simboliai žymi reikšmes konkrečiais metais. Tendencijos pavaizduotos regresijos tiesės. Siekiant geriau vizualizuoti atskirą tendenciją kiekvienai šaliai, ekstremaliosios reikšmės (susišusios su COVID-19 pandemijos metais) nėra pateiktos, sutrumpinus y ašies reikšmių skalę. *Nurodo statistiškai reikšmingus metinius procentinius pokyčius ($p < 0,05$).

5.2.4. Farmacininkų indėlis į nepageidaujamų reakcijų į vaistą pranešimų skaičių 2012–2022 m. laikotarpiu

Šioje disertacinio darbo dalyje mes vertinome 6 šalių duomenis (į analizę nebuvo įtraukti Belgijos ir Suomijos duomenys, nes šių šalių nacionalinės kompetentingos institucijos nepateikė jų). 5.2.4.1 lentelėje pateiktas farmacininkų praneštų NRV pranešimų procentinis pasiskirstymas 6 šalyse kiekvienais metais.

5.2.4.1 lentelė. Farmacininkų praneštų nepageidaujamų reakcijų į vaistą pranešimų procentinis pasiskirstymas 6 šalyse pagal metus

Šalis	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Kanada	17,5	16,5	15,6	14,6	12,0	11,8	10,6	9,9	10,7	10,7	9,7
Lietuva	10,8	3,6	6,5	17,7	14,7	2,7	7,3	4,2	3,5	0,3	0,6
Nyderlandai	34,1	34,7	36,2	28,1	28,0	23,8	22,2	19,3	14,5	8,8	16,2
Portugalija	46,1	36,0	32,7	36,4	35,9	37,7	32,8	30,6	37,9	31,7	35,1
Švedija	1,7	3,1	5,3	6,2	6,8	7,9	8,0	3,4	5,3	3,0	3,2
JK	21,3	22,6	22,8	24,9	29,5	30,0	29,9	29,7	31,3	15,8	25,5

Reikšmės lentelėje yra procentai, apskaičiuoti nuo visų sveikatos priežiūros specialistų pranešimų.

Mūsų turimi duomenys rodo, kad farmacininkų indėlis pranešant apie NRV skiriasi tarp šalių. Didžiausia procentinė farmacininkų pranešimų dalis, svyruojanti nuo 30,6 iki 46,1 proc. buvo nustatyta Portugalijai (vidutiniškai 35,7 proc. per metus). Mažiausia procentinė farmacininkų pranešimų dalis, svyruojanti nuo 1,7 iki 8,9 proc. buvo nustatyta Švedijai (vidutiniškai 4,9 proc. per metus). Lietuvoje farmacininkų pranešimų dalis vidutiniškai sudarė 6,5 proc. per metus.

5.2.5. Dažniausiai praneštos vaistų, sukeliančių nepageidaujamas reakcijas į vaistą, grupės

Šioje disertacinio darbo dalyje mes vertinome 7 šalių duomenis (į analizę nebuvo įtraukti Belgijos duomenys, nes Belgijos nacionalinė kompetentinga institucija nepateikė jų). 5.2.5.1 lentelėje pateiktos 5 dažniausiai praneštos vaistų grupės pagal ATC klasifikavimo sistemą kiekvienoje šalyje.

5.2.5.1 lentelė. 5 dažniausiai pranešti terapiniai pogrupiai (antrasis ATC lygis) pagal bendrą balą 7 šalyse (išskyrus Belgiją)

Šalis	TOP rangas	ATC terapinis pogrupis (antrasis lygis)	Bendras balas ^a
Kanada	1	Imunosupresantai (L04)	54
	2	Antineoplastiniai vaistai (L01)	42
	3	Psicholeptikai (N05)	16
	4	Analgetikai (N02)	15
	5	Obstrukcinėms kvėpavimo takų ligoms gydyti (R03)	15
Suomija	1	Vakcinos (J07)	54
	2	Kiti vaistai ginekologinėms ligoms gydyti (G02)	29
	3	Psicholeptikai (N05)	21
	4	Antitromboziniai vaistai (B01)	20
	5	Imunosupresantai (L04)	12
Lietuva ^b	1	Antineoplastiniai vaistai (L01)	35
	2	Vakcinos (J07)	34
	3	Psicholeptikai (N05)	16
	4	Antitromboziniai vaistai (B01)	8
	5	Imunosupresantai (L04)	7
Nyderlandų Karalystė	1	Vakcinos (J07)	54
	2	Sistemiškai veikiantys antibakteriniai vaistai (J01)	35
	3	Psichoanaleptikai (N06)	30
	4	Imunosupresantai (L04)	18
	5	Antitromboziniai vaistai (B01)	6

5.2.5.1 lentelės tęsinys

Šalis	TOP rangas	ATC terapinis pogrupis (antrasis lygis)	Bendras balas ^a
Portugalija	1	Antineoplastiniai vaistai (L01)	48
	2	Imunosupresantai (L04)	42
	3	Sistemiškai veikiantys antibakteriniai vaistai (J01)	28
	4	Vakcinos (J07)	26
	5	Sistemiškai veikiantys antivirusiniai vaistai (J05)	17
Švedija	1	Vakcinos (J07)	48
	2	Antitromboziniai vaistai (B01)	33
	3	Kiti vaistai ginekologinėms ligoms gydyti (G02)	21
	4	Imunosupresantai (L04)	12
	5	Psichoanaleptikai (N06)	12
Jungtinė Karalystė	1	Vakcinos (J07)	51
	2	Sistemiškai veikiantys antibakteriniai vaistai (J01)	45
	3	Antitromboziniai vaistai (B01)	26
	4	Kiti nervų sistemą veikiantys vaistai (N07)	11
	5	Psichoanaleptikai (N06)	11

^aDažniausiai pranešami penki terapiniai vaistų, sukėlusių NRV, pogrupiai, pagal ATC klasifikacijos sistemą (antrinis ATC lygmuo) buvo reitinguojami 5 balų skalėje kiekvienais metais: 5 balai buvo skiriami dažniausiai praneštam terapiniam pogrupiui, o 1 balas – rečiausiai praneštam terapiniam pogrupiui. Jei tam tikras terapinis pogrupis nepateko į dažniausiai pranešamų penketuką konkrečiais metais, balai jam nebuvo skiriami. Viso laikotarpio balai buvo sumuojami, siekiant gauti bendrą rezultatą, pagal kurį kiekvienai šaliai buvo nustatyti penki dažniausiai pranešti terapiniai pogrupiai.

^bLietuvai pateikiamas penkių dažniausiai pranešamų terapinių pogrupių reitingas už 2015–2022 m. laikotarpį.

Atliekant tyrimą, 5 dažniausiai pranešami terapiniai vaistų pogrupiai pagal ATC klasifikacijos sistemą statistiškai reikšmingai nesiskyrė kiekvienoje šalyje. Vakcinos (J07) buvo dažniausiai pranešamas terapinis pogrupis pagal ATC klasifikacijos sistemą keturiose šalyse: Suomijoje, Nyderlanduose, Švedijoje ir JK. Lietuvoje šis terapinis pogrupis užėmė antrąją vietą, o Portugalijoje – ketvirtą. Tuo tarpu Kanadoje vakcinos nepateko tarp 5 dažniausiai pranešamų terapinių pogrupių.

Imunosupresantai (L04) buvo dažniausiai pranešamas terapinis pogrupis Kanadoje; Portugalijoje šis pogrupis užėmė antrąją vietą, Švedijoje ir Nyderlanduose – ketvirtąją, o Suomijoje ir Lietuvoje – penktąją. Antineoplastiniai vaistai (L01) užėmė pirmąją vietą Portugalijoje ir Lietuvoje, o Kanadoje – antrąją. Nyderlanduose, Suomijoje, Švedijoje ir JK šie vaistai nebuvo tarp 5 dažniausiai pranešamų terapinių pogrupių.

Psicholeptikai (N05) užėmė trečiąją vietą Kanadoje, Suomijoje ir Lietuvoje; Nyderlanduose, Portugalijoje, Švedijoje ir Jungtinėje Karalystėje jie nebu-

vo tarp 5 dažniausiai pranešamų terapinių pogrupių. Antitromboziniai vaistai (B01) užėmė antrąją vietą Švedijoje, trečiąją – JK, ketvirtąją – Suomijoje ir Lietuvoje, penktąją – Nyderlanduose, o likusiose šalyse jie nepateko tarp 5 dažniausiai pranešamų terapinių pogrupių.

Sistemiškai veikiantys antibakteriniai vaistai (J01) užėmė antrąją vietą Nyderlanduose ir Jungtinėje Karalystėje, o Portugalijoje – trečiąją. Kiti vaistai ginekologinėms ligoms gydyti (G02) pateko tarp 5 dažniausiai pranešamų terapinių pogrupių tik dviejose šalyse: Suomijoje (antroji vieta) ir Švedijoje (trečioji vieta).

5.2.5.2 lentelė rodo 10 dažniausiai praneštus terapinius vaistų pogrupius pagal bendrą balą visose šalyse. Vakcinos (J07) užėmė pirmą vietą, po to sekė imunosupresantai (L04), antineoplastiniai vaistai (L01), sistemiškai veikiantys antibakteriniai vaistai (J01) ir antitromboziniai vaistai (B01).

5.2.5.2 lentelė. 10 dažniausiai pranešti terapiniai vaistų, susijusių su nepageidaujamos reakcijos į vaistą, pogrupiai (antrinis ATC lygis) visose šalyse (išskyrus Belgiją) pagal bendrą balų sumą

Terapinis ATC pogrupis	Bendras balas ^a	Top rangas
Vakcinos (J07)	276	1
Imunosupresantai (L04)	148	2
Antineoplastiniai vaistai (L01)	136	3
Sistemiškai veikiantys antibakteriniai vaistai (J01)	113	4
Antitromboziniai vaistai (B01)	94	5
Psicholeptikai (N05)	58	6
Psichoanaleptikai (N06)	56	7
Kiti vaistai ginekologinėms ligoms gydyti (G02)	50	8
Analgetikai (N02)	24	9
Sistemiškai veikiantys antivirusiniai vaistai (J05)	18	10

^aIš pradžių buvo nustatyta penki dažniausiai pranešti terapiniai vaistų, susijusių su nepageidaujamos reakcijos į vaistą, pogrupiai pagal ATC klasifikacijos sistemą (antrinis ATC lygis) kaip aprašyta paaiškinimuose po 5.1.4.1 lentelę. Vėliau buvo nustatyti 10 dažniausiai pranešti terapinių vaistų pogrupiai pagal bendrą visose šalyse.

6. REZULTATŲ APTARIMAS

6.1. Nepageidaujamų reakcijų į vaistą antrinio sveikatos priežiūros lygio ligoninės intensyviosios terapijos skyriuje biomedicininis tyrimas

Mūsų tyrimas parodė, kad per dvejus metus mažiausiai vieną NRV patyrė 8,7 proc. pacientų.

Nepageidaujamų su vaistais susijusių įvykių paplitimo palyginimas įvairiuose tyrimuose yra sudėtingas dėl didelio metodų, naudojamų išvengiamumui įvertinti, skirtumų [232]. Mūsų tyrime, kuriame Schumock ir Thornton skalė buvo naudojama išvengiamumui įvertinti, 87,5 proc. iš 255 NRV buvo nustatytos kaip išvengiamos. Šis išvengiamų įvykių rodiklis yra vienas didžiausių tarp kituose tyrimuose praneštų ir sutampa su kai kuriais kitais tyrimais. Rivkin ir kt. atliktame tyrime, medicininės 12 lovų intensyviosios terapijos skyriuje, dauguma NRV (86 proc.) taip pat buvo įvertintos kaip išvengiamos [191]. Kitas tyrimas, atliktas bendruose 5 JK ligoninių ITS, nustatė, kad 77 proc. jatrogeninių įvykių buvo išvengiami [294]. Hammerman ir Kapeliovich pranešė, kad 64 proc. jatrogeninių įvykių kardiologijos ITS buvo laikomi išvengiamais [205]. Jolivot ir kt. tyrime išvengiamos NRV sudarė 59 proc. priėmimų į ITS [189]. Tačiau kiti tyrimai pranešė apie daug mažesnę išvengiamų su vaistais susijusių įvykių dažnumą. Grenouillet-Delacre ir kt. tyrimas medicinos ITS nustatė, kad 48 proc. atvejų NRV buvo išvengiamos [295]; Lehmann et al. įvertino, kad 34 proc. atvejų buvo išvengiami. Kai kurie tyrimai pranešė apie labai mažą su vaistais susijusių išvengiamų įvykių dažnumą. Retrospektyvinis Park ir kt. tyrimas dviejuose tretinio lygio mokyklos ligoninės ITS pranešė, kad 20 proc. NRV buvo išvengiamos [296]. Nazer ir kt. savo tyrime, apimančiame mokyklos vėžio centro medicinos/chirurgijos ITS, nustatė, kad tik 17,5 proc. buvo išvengiamos [188]. Verta paminėti, kad analizuodami išvengiamų įvykių dažnumą įvairiuose tyrimuose, pastebėjome tendenciją, kad mažesnis dažnumas pranešamas tretinio lygio ligoninėse, kuriose gydomi sunkesni ir sudėtingesni atvejai specializuotuose, tokiuose kaip onkologijos ar hematologijos, skyriuose.

Howard ir kt. 2006 m. atliktoje sisteminėje apžvalgoje apibendrinti duomenys iš 9 tyrimų parodė, kad antiagregantai (16 proc.), diuretikai (16 proc.), NVNU (11 proc.) ir antikoagulantai (8 proc.) buvo vaistų grupės, dažniausiai susijusios su išvengiamu su vaistais susijusiu hospitalizavimu [297]. Tuo tarpu Grenouillet-Delacre ir kt. atliktame tyrime psichotropiniai vaistai (22,5 proc.), imunosupresiniai vaistai (21,6 proc.) ir antikoagulantai (13,5 proc.) buvo trys dažniausiai su hospitalizavimu į ITS susijusiomis NRV susijusios vaistų klasės [295]. Taivano Chen ir kt. tyrime, atliktame tretinio lygio konsultacinio centro skubiosios medicinos skyriuje, širdies ir krauj-

gyslių sistemos vaistai buvo siejami su didžiausia išvengiamų NRV dalimi (32,2 proc.) [298]. Tai atitinka Jolivot ir kt. tyrimo rezultatus, kuriame širdies ir kraujagyslių sistemos vaistai taip pat buvo dažniausi vaistai, susiję su išvengiamomis NRV (30 proc.) [189]. Mūsų tyrime širdies ir kraujagyslių sistemos vaistai užėmė antrą vietą, o jų procentinė dalis buvo panaši (31,2 proc.). Dažniausiai su išvengiamomis NRV susijusi vaistų klasė mūsų tyrime buvo vaistai, veikiantys kraują ir kraujodaros organus (47,1 proc. visų išvengiamų NRV). Čia antitromboziniai vaistai (B01) ir kraujo pakaitalai bei perfuziniai tirpalai (B05) sudarė atitinkamai 26,5 proc. ir 20,2 proc. Jolivot ir kt. tyrimas parodė, kad vaistai, veikiantys kraują ir kraujodaros organus (17 proc.), buvo treči dažniausiai susiję su išvengiamomis NRV, tačiau autoriai nenurodė, kaip šie vaistai pasiskirstė pagal antrinę ATC lygmenį [189]. Mūsų žiniomis, Trunet ir kt. atliktas tyrimas, vienas iš ankstyviausių tyrimų apie su vaistais susijusias reakcijas ITS, yra vienintelis, kuriame intraveniniai tirpalai nurodomi kaip treči dažniausiai pasitaikantys. Jie sudarė 12,4 proc. visų vaistų klasių, susijusių su vaistų sukeltomis ligomis, o prieš juos buvo psichotropiniai vaistai (17,5 proc.) ir antikoagulantai (13,4 proc.) [206]. Tačiau autoriai nepateikė jokios informacijos, ar šie intraveniniai tirpalai buvo susiję su išvengiamomis ar neišvengiamomis NRV. Mūsų tyrime toks didelis 0,9 proc. natrio chlorido tirpalo (19,7 proc.) procentas, susijęs su išvengiamomis NRV, rodo jo netinkamą vartojimą. Poreikis infuzuoti didesnius izotoninio tirpalo kiekius per dieną gali padidinti natrio kiekį virš fiziologinio lygio ir sukelti hipernatremiją [299]. Kritinių ligonių, kuriems skiriami didesni fiziologinio tirpalo kiekiai, stebėjimas yra būtinas dėl elektrolitų disbalanso [299]. Šiandien kaip fiziologinio tirpalo alternatyva naudojami subalansuoti kristaloidiniai tirpalai, kuriuose natrio, kalio ir chlorido kiekis yra artimesnis ekstraląstelinio skysčio sudėčiai [300].

Kalbant apie neišvengiamas NRV, informacijos apie vaistus, sukėlusius neišvengiamas NRV, yra mažai. Jolivot ir kt. tyrime priešnavikiniai ir imunomoduliuojantys vaistai sudarė 41 proc. neišvengiamų su vaistais susijusių NRV, toliau sekė vaistai, veikiantys kraują ir kraujodaros organus (23 proc.) bei nervų sistemą (13 proc.). [189]. Mūsų tyrimo analizė parodė, kad su neišvengiamomis NRV susijusios vaistų klasės skiriasi, lyginant su minėtu tyrimu. Sisteminio veikimo antibakteriniai vaistai ir antitromboziniai preparatai buvo susiję su didžiąja dalimi neišvengiamų NRV (atitinkamai 62,5 proc. ir 46,9 proc.). Šis skirtumas tarp dažniausiai NRV sukeliančių vaistų galėjo būti paaiškinamas tuo, kad minėtame tyrime ligoninėje buvo onkologijos, hematologijos ir hepatologijos skyriai, kurie galėjo būti reikšmingi pacientų su neišvengiamomis NRV šaltiniai [189]. Tačiau mūsų išvados atitinka Bates ir kt. tyrimo rezultatus, kurie taip pat nustatė, kad antibiotikai (30 proc.) kartu

su analgetikais (30 proc.) yra pagrindiniai neišvengiamų NRV pasireiškimo veiksniai [301].

Mūsų tyrime, vertinant visas NRV pagal paveiktas organų sistemas, inkstų ir šlapimo takų (34,1 proc.), virškinimo trakto (22,4 proc.) ir nervų sistemos (18,0 proc.) sutrikimai buvo dažniausi. Tas pačias paveiktas organų sistemas, patenkančias į dažniausiai pranešamų sistemų trejetuką, galima rasti ir kituose tyrimuose. Jolivot ir kt. pranešė, kad dažniausi buvo inkstų ir šlapimo takų sutrikimai (17 proc.), nervų sistemos sutrikimai (15 proc.) ir infekcijos bei užsikrėtimai (14 proc.) [189]. Tuo tarpu Bates ir kt. tyrime dažniausiai pasitaikė centrinės nervų sistemos sutrikimai (18 proc.), virškinimo trakto sutrikimai (18 proc.), alerginės/odos sutrikimai (16 proc.) ir širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai (16 proc.) [301]. Australijos Li ir kt. atliktame tyrime buvo įvertinti su NRV susiję hospitalizavimai ir pranešta, kad pagal MedDRA sistemą trys dažniausiai pranešami NRV tipai buvo virškinimo sistemos sutrikimai (16 proc.), sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrinės komplikacijos (16 proc.) bei inkstų ir šlapimo takų sistemos sutrikimai (13,2 proc.) [302].

Daugybė tyrimų patvirtino, kad NRV yra susijusios su ilgesne hospitalizavimo trukme ir padidėjusiomis ligoninės išlaidomis [1,3,55,171,230]. Be to, intensyviosios terapijos skyriuose NRV ekonominis poveikis išlaidoms ir buvimo trukmei yra reikšmingesnis. Cullen ir kt. savo tyrime pranešė, kad buvimo trukmė po NRV intensyviosios terapijos skyriuose buvo 1,6 dienos ilgesnė, o bendros išlaidos po NRV buvo 5691 JAV dolerių didesnės nei ne intensyviosios terapijos skyriuose [190]. Tačiau duomenys apie NRV kaštus ir buvimo trukmę, susijusius su išvengiamomis ir neišvengiamomis NRV ITS, yra labai riboti. Jolivot ir kt. tyrime vidutinė hospitalizacijos ITS trukmė buvo panaši tarp išvengiamų ir neišvengiamų NRV grupių (4 dienos, IQR 2–7, palyginti su 4 dienomis, IQR 2–9), tačiau vidutinė hospitalizacijos trukmė reikšmingai skyrėsi tarp šių grupių (13 dienų, IQR 5–28, palyginti su 23 dienomis, IQR 9–48) [189]. Mūsų tyrimo rezultatai atitinka anksčiau minėtus: nors vidutinė buvimo ITS trukmė pacientams, patyrusiems neišvengiamas NRV, buvo ilgesnė nei tiems, kurie patyrė išvengiamas NRV, skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (6 dienos, ribos 0–42, palyginti su 3 dienomis, ribos 0–92). Tačiau pacientai, patyrę neišvengiamas NRV, mūsų tyrime žymiai ilgiau gulėjo ligoninėje nei tie, kurie patyrė išvengiamas NRV (vidutiniškai 18,5 dienos, ribos 2–70, palyginti su 11 dienų, ribos 0–142). Mūsų tyrimo išlaidų analizė atskleidė, kad kaina vienam pacientui reikšmingai nesiskyrė tarp neišvengiamų ir išvengiamų NRV grupių, nors neišvengiamų NRV atveju ji buvo didesnė (mediana 2586 eurai, ribos 164–25344, palyginti su 5296 eurai, ribos 430–13111). Jolivot ir kt. tyrimas parodė panašią tendenciją be reikšmingo skirtumo (mediana 5802 eurai, IQR 2425–13460, palyginti su 3688 eurai, IQR 2562–8705) [189].

6.2. Nepageidaujamų reakcijų į vaistą stebėsenos Lietuvoje ir kitose ES šalyse bei šalyse, kuriose farmakologinio budrumo sistema yra išvystyta, tyrimas

Tyrimas parodė, kad bendras NRV pranešimų dažnis per 11 metų laikotarpį reikšmingai padidėjo visose šalyse, išskyrus Belgiją; didžiausias VMPP buvo Lietuvoje, o mažiausias – Kanadoje. Lyginant ES šalis, kurios įdiegė vartotojų pranešimų apie NRV sistemas po 2012 m. ES farmakologinio budrumo teisės pakeitimo, su tomis, kurios vartotojų pranešimų sistemas turėjo iki 2012 m., jokių akivaizdžių tendencijų skirtumų tarp šių dviejų šalių grupių nepastebėta. SPS ir vartotojų NRV pranešimų santykis visose šalyse reikšmingai mažėjo (kas rodo padidėjusį vartotojų pranešimų skaičių), išskyrus Kanadą, kur 2012–2020 m. buvo stebima priešinga reikšminga tendencija – didėjo SPS skaičius. Iš šalių grupės, įdiegusios vartotojų NRV pranešimo sistemas po 2012 m. ES farmakologinio budrumo teisės aktų įsigaliojimo, trys šalys – Belgija, Suomija ir Lietuva – turėjo didžiausią reikšmingą neigiamą VMPP. Sunkių ir nesunkių NRV pranešimų santykio analizė parodė, kad Suomija, Lietuva ir Portugalija (šalys, įdiegusios vartotojų NRV pranešimo sistemas po 2012 m. ES teisės aktų įsigaliojimo) turėjo didžiausią neigiamą VMPP, o Kanada – mažiausią neigiamą VMPP tarp visų šalių.

NRV yra siejamos su didesniu mirtingumu, didesniu hospitalizavimo dažniu, ilgesne hospitalizacijos trukme ir padidėjusiomis sveikatos priežiūros išlaidomis. 2006 m. Howard ir kt. atlikta sisteminė apžvalga parodė, kad su vaistais susiję hospitalizavimai JAV sudarė 4,2–9,6 proc. visų hospitalizavimų, Kanadoje – 30,7 proc., Australijoje – 5,7–18,8 proc., o Europoje – 2,5–12,5 proc. [297]. Apie pusę su NRV susijusių hospitalizavimų laikomi išvengiamais [17]. Atsižvelgiant į visus šiuos vertinimus, nepakankamas NRV pranešimų dažnis gali siekti net 95 proc. [13,16]. Nors Švedija yra viena iš pirmaujančių pasaulio šalių pagal NRV pranešimų skaičių, Bäckströmo ir kt. 2004 m. atliktas tyrimas penkiose ligoninėse parodė, kad bendras sunkių NRV nepakankamo pranešimo dažnis buvo 86 proc., o vienoje ligoninėje šis dažnis siekė net 100 proc. [244]. NRV nepakankamo pranešimo priežastys, susijusios su SPS ir vartotojais, yra sudėtingos [30,303], tačiau greičiausiai siejamos su laiko apribojimais pranešimams, žinių trūkumu kaip ir kur pranešti, sunkumais atpažinti NRV, nes tiesioginį NRV priežastinį ryšį nustatyti sunku [13]. Beveik prieš 50 metų britų gydytojas Inman pirmasis nurodė vadinamąsias „septynias mirtinas nuodėmes“ – nežinojimą, nedrąsumą, abejingumą, ambicijas, savimi pasitenkinimą, kaltę ir baimę – kaip nepakankamo NRV pranešimo priežastis SPS tarpe [241]. Vėliau šios priežastys buvo atnaujintos ir papildytos apatija, nesaugumu bei pranešimo formos nebuvimu. Atnaujinta García-Abeijon sisteminė apžvalga, atlikta 2023 m., siekė nusta-

tyti su nepakankamu SPS pranešimu susijusius veiksnius, remiantis Inman „septynių mirtinų nuodėmių“ modeliu [303]. Ši apžvalga parodė, kad nežinojimas ir apatija yra pagrindiniai nepakankamo pranešimo veiksniai (atitinkamai 86 proc. ir 85 proc.), po kurių seka savimi pasitenkinimas (46 proc.), nedrąsumas (45 proc.) ir nesaugumas (34 proc.). Buvo padaryta išvada, kad nuo 2009 m. labai mažai kas pasikeitė, nepaisant to, kad visi šie veiksniai laikomi potencialiai keistinais švietimo intervencijų pagalba [303]. 2022 m. Suomijoje atlikta apklausa parodė, kad pagrindinė priežastis, dėl kurios SPS nepranešė apie NRV, buvo ta, kad NRV jau buvo žinoma, po jos seka laiko trūkumas ir žinių, kaip pranešti, stoka [249]. Tie SPS, kurie pranešė apie NRV daugiau nei 5 kartus, sudarė tik 8 proc., o tie, kurie per savo karjerą nebuvo pranešę apie jokiais NRV, sudarė net 42 proc. NRV sunkumas ir netikėtumas buvo pagrindiniai motyvuojantys veiksniai pranešti [249]. Li ir kt. tyrime, nagrinėjančiame, kodėl ligoninėse dirbantys SPS nepranešė apie NRV, nustatyta, kad žinojimas, kaip pranešti apie NRV, apmokymas apie NRV pranešimą ir susidūrimas su NRV klinikinėje praktikoje buvo reikšmingi pranešimo apie NRV veiksniai [304]. Remiantis vienu iš naujesnių tyrimų, būtina įdiegti strategijas, skirtas atpažinti, pranešti ir stebėti NRV ligoninėse [305]. Nespecifiniai NRV pasireiškimai dažnai sukelia sunkumų gydytojams atpažinti NRV ir atskirti jas nuo pagrindinių ligų [306]. Gautron ir kt. tyrimas padarė išvadą, kad suteikus SPS aiškias gaires, kaip nustatyti praneštiną įtariamą sunkias NRV ir įvertinti priežastinio ryšio tikimybę, galima pagerinti vaistų saugumą [307]. Be to, kai kuriose šalyse pacientų pranešimų sistemos, skatinančios pacientų atsakingumą pranešti apie NRV, buvo skatinamos per SPS ir buvo vykdomos veiklos, skirtos šviesti visuomenę apie NRV pranešimo svarbą [308].

Visų SPS, įskaitant gydytojus, odontologus, slaugytojus ir farmacijos specialistų, indėlis yra būtinas siekiant pagerinti vaistų saugumą. Daugelį metų gydytojai buvo laikomi pagrindiniu NRV pranešimo šaltiniu [309], tačiau kitų SPS vaidmens negalima nuvertinti. Bendruomenės ir ligoninių vaistininkai yra labai vertinami už jų vaidmenį pranešant apie NRV kasdienėje praktikoje, nes tai yra jų pagrindinės pareigos [265,310]. Be to, slaugytojai turi unikalią galimybę stebėti paciento atsaką į vartojamus vaistus ir, atitinkamai, pranešti apie galimas NRV, jei reikia [268,311]. Deja, mes negalėjome atlikti analizės, rodančios konkrečių SPS grupių indėlį į pranešimus apie NRV, nes ne visos šalys, kurias įtraukėme į savo tyrimą, atsiuntė atskirus NRV skaičius kiekvienai SPS grupei. Tačiau, mūsų turimi duomenys rodo, kad farmacininkų indėlis pranešant apie NRV skiriasi tarp šalių. Portugalijoje, per 11 metų laikotarpį, farmacininkų NRV pranešimų procentinė dalis svyravo nuo 30 proc. iki 50 proc. Lietuvoje farmacininkai pranešė tik nuo 0,3 proc. iki 17,7 proc. visų NRV. Kalbant apie slaugytojų NRV pranešimus, nustatėme, kad Portugalijoje slaugytojų NRV pranešimų procentas skirtingais metais sudarė nuo 10 proc.

iki 27 proc. visų NRV pranešimų. Švedijoje šis procentas buvo panašus, svyruojantis nuo 9 proc. iki 17 proc. (su viena išimtimi – 42 proc. 2021 metais), nepaisant to, kad 2007 m. kovo mėnesį Švedija išleido teisės akto pakeitimą, kuris įpareigojo slaugytojus pranešti nacionalinei farmakologinio budrumo institucijai apie visas NRV (duomenys neparodyti) [268].

Nepakankamo NRV pranešimo lygis galėtų būti sumažintas tiesioginiu pacientų pranešimu [235], ir potenciali pacientų pranešimo nauda buvo dokumentuota ankstesniuose tyrimuose. Blenkinsopp ir kt. apibendrinę, kad pacientai gali būti labiau linkę identifikuoti simptomą kaip įtariamą NRV nei SPS, gali pranešti apie kitokias NRV nei tas, apie kurias pranešė SPS, ir gali nurodyti naujas, anksčiau nežinomas NRV [312]. Vėliau „Health Action International Europe“ patvirtino, kad pacientų pranešimai buvo labiau tiesioginiai, nes juos teikė asmenys, patyrę poveikį, juose buvo daugiau detalių bei jie buvo aiškesni nei SPS pranešimai [313]. Todėl svarbu nustatyti veiksnius, turinčius įtakos savanoriškam pacientų pranešimui apie NRV, siekiant įgyvendinti strategijas, skirtas pagerinti šį procesą [279]. Prastas informuotumas, painiava dėl to, kas turėtų pranešti apie NRV, sunkumai dėl pranešimo procedūrų ir atsiliepimų trūkumas apie pateiktus pranešimus buvo įvardinti kaip pagrindinės kliūtys pacientams pateikti pranešimus apie NRV [279]. Kiti veiksniai taip pat gali turėti įtakos nepakankamam vartotojų pranešimui apie NRV. NRV internetinės registracijos formos skiriasi tarp šalių, renkami skirtingi duomenys [308,314,315], o paspaudimų, reikalingų norint pasiekti internetinę pranešimo formą, skaičius svyruoja nuo vieno iki penkių [308]. Atrodo, kad šalys, kuriose yra lengviausiai pasiekiamą internetinę NRV pranešimo formą, turi didžiausią NRV skaičių.

SARS-CoV-2 sukelta COVID-19 pandemija tapo didžiuliu iššūkiu sveikatos priežiūros sistemoms. Šis beprecedentis pandemijos laikotarpis paskatino sparčią ir sėkmingą daugelio vakcinų kūrimą, patvirtinimą ir gamybą per vienerius metus, o tai lėmė masines skiepavimo kampanijas [316,317]. Daugiau nei 13 mlrd. vakcinų dozių, suleistų per pirmuosius dvejus skiepavimo metus [318] paveikė pranešimų apie NRV, pateiktų farmakologinio budrumo sistemoms įvairiose šalyse, skaičių. 2022 m. birželio mėn. duomenimis, pranešimai, susiję su COVID-19 vakcinomis, sudarė 14 proc. (apie 2 mln. pranešimų) visų NRV pranešimų, pateiktų „EudraVigilance“ sistemai [319], atspindėdami skiepavimo kampanijų mastą. Mūsų analizė patvirtino didėjančias bendrų pranešimų apie NRV tendencijas 2021 ir 2022 metais, ypač 2021 metais, kai pasirinktose šalyse buvo stebimas 1–39 kartus didesnis NRV pranešimų dažnis 100 tūkst. gyventojų. Verta paminėti, kad Kanadoje buvo mažiausias bendrojo pranešimų dažnio pokytis ir VMPP – 10,3 (95 proc. PI, nuo 7,4 iki 13,3). Be to, Kanadoje buvo pastebėta kitokia tendencija, lyginant su kitomis šalimis, kalbant apie NRV pranešimus, teikiamus SPS ir vartoto-

jų: nors negalėjome gauti šių duomenų Kanadai už 2021 ir 2022 metus, SPS ir vartotojų teikiamų NRV pranešimų santykio tendencija 2012–2020 metų laikotarpiu buvo priešinga (VMPP 3,9; 95 proc. PI, nuo 0,5 iki 7,4), lyginant su kitomis į mūsų tyrimą įtrauktomis šalimis. Tai gali būti susiję su visuomenės sąmoningumu, nes Kanada buvo pirmoji šalis, kuri anksti pradėjo rinkti vartotojų pranešimus, tikėtina apie 1965 metus, kai buvo pradėta Kanados farmakologinio budrumo programa [320]. Tarp šalių, įtrauktų į mūsų tyrimą, trys ES šalys turėjo įdiegtas pacientų pranešimų sistemas iki 2012 m.: Švedija nuo 1978 m. (per KILEN sistemą), Nyderlandai nuo 2003 m. ir JK nuo 2005 m. [312]. Vis dėlto, mūsų tyrimas negalėjo nustatyti skirtingų SPS ir vartotojų pranešamų NRV santykio tendencijų šiose šalyse, lyginant su tomis ES šalimis, kurios neturėjo įdiegtų pacientų pranešimų sistemų iki 2012 m. Kalbant apie sunkių ir nesunkių NRV pranešimų santykį, Kanada taip pat išsiskyrė iš kitų šalių reikšmingais pokyčiais: tarp šalių, kuriose sunkių ir nesunkių NRV pranešimų santykis reikšmingai mažėjo, būtent Suomijoje, Lietuvoje, Nyderlanduose ir Portugalijoje, mažiausias neigiamas VMPP rodiklis (–6,8) buvo užfiksuotas Kanadoje.

Tyrimo laikotarpiu buvo pradėtos ir kitos su farmakologiniu budrumu susijusios iniciatyvos, kurios galėjo paveikti SPS ir vartotojų teikiamus pranešimus apie NRV. Kanadoje 2014 m. priimtas įstatymas „Dėl Kanados piliečių apsaugos nuo nesaugių vaistų“ („Vanesos įstatymas“) įvedė tam tikrus pakeitimus Kanados maisto ir vaistų įstatyme. Jis apėmė reikalavimus, kad sveikatos priežiūros įstaigos privalomai praneštų apie sunkias NRV ir medicinos prietaisų įvykius, kurie įsigaliojo 2019 m. gruodžio mėn. [255]. Tačiau šis įstatymas įpareigoja ligonines, o ne pačius SPS, pranešti apie sunkias NRV ir nuo pat pradžių buvo susirūpinimas, kad dėl SPS subjektyvumo nustatant sunkias NRV, sveikatos priežiūros įstaigos gali susidurti su sunkumais laikydamosi šio įstatymo [307]. Tyrimų, vertinančių šio įstatymo poveikį pranešimams apie sunkias NRV, yra nedaug. Džiokeng ir kt. tyrimo tikslas buvo nustatyti, ar „Vanesos įstatymo“ priėmimas lėmė padidėjusį sunkių NRV, atsiradusių po antitrombocitinių vaistų vartojimo vienoje Kvebeko tretinio lygio akademinėje ligoninėje, pranešimų skaičių. Atrodo, kad šis įstatymas turėjo mažai įtakos sunkių NRV pranešimų skaičiui šiame tyrime [321]. Kitame Lavallée ir kt. tyrime buvo peržiūrėta iš viso 500 elektroninių medicininių įrašų iš tos pačios Kvebeko sveikatos priežiūros įstaigos nuo 2018 m. sausio 1 d. iki 2021 m. gruodžio 31 d. [322]. Tyrimas parodė, kad net po „Vanesos įstatymo“ įgyvendinimo Kanados farmakologinio budrumo kompetentingai įstaigai nebuvo pranešta apie jokiais sunkias NRV. Turėdami mūsų tyrimo duomenis ir jų analizę, negalime nei patvirtinti, nei paneigti „Vanesos įstatymo“ poveikio NRV pranešimams, nes neatlikome jokios analizės pagal NRV sunkumą ir pranešėjo tipą.

Verta paminėti, kad Europos reguliavimo institucijų komanda inicijavo SCOPE jungtinę veiklą (angl. *Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe (SCOPE) Joint Action*), kurios tikslas buvo stiprinti farmakologinio budrumo tinklą Europoje ir gerinti farmakologinio budrumo vykdymo galimybes bei bendradarbiavimą [283]. Šis jungtinė veikla, bendradarbiaujant su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis ir kitomis organizacijomis, vykdė papildomas veiklas, tokias kaip socialinės žiniasklaidos informuotumo kampanijos [283]. Buvo pranešta, kad 2017 m. kampanijos pagalba socialinėje žiniasklaidoje buvo pasiekta 2,3 mln. žmonių, o tai lėmė 11 proc. padidėjusį NRV pranešimų skaičių [285]. Nors mūsų tyrimas parodė didėjančias NRV pranešimų tendencijas ir mažėjančias SPS ir vartotojų NRV pranešimų santykio tendencijas ES šalyse, vėlgi buvo neįmanoma nustatyti individualaus kiekvienos iniciatyvos poveikio NRV pranešimų dažniui.

Nepaisant COVID-19 pandemijos nulemtos vakcinacijos visose šalyse 2021 m. ir su ja susijusių NRV pranešimų, pagrindinių veikliųjų vaistų medžiagų grupių, suskirstytų pagal ATC klasifikacijos sistemą, analizė atskleidė, kad tyrimo laikotarpiu išliko tos pačios vaistų klasės (tik apsikeitė vietomis). Su vakcinomis susijusios NRV net nuo 2012 m. (kitų vakcinų) buvo tarp penkių pagrindinių veikliųjų medžiagų grupių, sukeliančių NRV visose šalyse, išskyrus Kanadą. Vokietijoje atliktas tyrimas, kurio metu buvo įvertinti visi įtariamų NRV pranešimai iš Vokietijos Federalinio vaistų ir medicinos prietaisų instituto NRV duomenų bazės, apimančios pranešimus nuo 1978 m., nustatė, kad penkios dažniausiai pranešami terapiniai vaistų pogrupiai buvo antitromboziniai vaistai (B01), sistemiskai veikiantys antibakteriniai vaistai (J01), psicholeptikai (N05), psichoanaleptikai (N06) ir priešnavikiniai vaistai (L01) [323]. Šie terapiniai pogrupiai mūsų tyrime taip pat buvo įtraukti į 10 dažniausiai pranešamų vaistų pogrupių sąrašą. Suomijoje atliktame registru pagrįstame tyrime, nagrinėjusiame priėmimus į ligoninės skubios pagalbos skyrių tretinio lygio ligoninėje, dažniausiai su NRV susiję ATC terapiniai pogrupiai buvo antitromboziniai vaistai (B01) ir priešnavikiniai vaistai (L01), po jų sekė analgetikai (N02), imunosupresantai (L04) ir lytiniai hormonai ir lytinę sistemą veikiantys vaistai (G03) [68]. Du terapiniai pogrupiai, būtent B01 ir L04, yra matomi mūsų tyrimo 10 dažniausiai pranešamų vaistų pogrupių sąraše visose šalyse. Dvejų metų duomenys, apimantys daugiau nei 16 tūkst. individualių atvejų saugumo pranešimų iš Izraelio, parodė, kad imunosupresantai (L04A), priešnavikiniai vaistai (L01X) ir prieskydinės liaukos hormonai bei analogai (H05A) sudarė apie 40 proc. visų NRV pranešimų, po jų sekė antitromboziniai vaistai (B01A) ir kraujo gliukozės lygį mažinantys vaistai, išskyrus insuliną (A10B) (apie 5 proc. kiekviena grupė) [324]. Mūsų

tyrime terapiniai pogrupiai, tokie kaip L04, L01 ir B01, buvo tarp 5 dažniausiai pranešamų vaistų pogrupių visose šalyse.

6.3. Tyrimų pranašumai ir trūkumai

Keli mūsų abiejų tyrimų trūkumai turi būti pripažinti. Biomedicininio tyrimo dėl NRV trūkumas yra tai, kad tyrimas buvo atliktas tik vienoje antrinio lygio ligoninėje, todėl, remiantis gautais rezultatais, negalima apibendrinti NRV dažnio ir jų savybių kitų ligoninių ITS sąlygomis. Galimi dideli skirtumai tarp ligoninių, kurios gydo skirtingas pacientų populiacijas ir specializuojasi įvairiose srityse. Taip pat, mūsų tyrime NRV neklasifikavome pagal Rawlins ir Thompson 1977 m. pasiūlytą klasifikaciją. Galėjo egzistuoti atrankos šališkumas, nes du tyrėjai tikrino visus galimus NRV atvejus. Galiausiai, šis tyrimas buvo pradėtas COVID-19 pandemijos metu, o jos įtaka atvejų sudėtingumui išlieka neaiški.

Pagrindinis NRV pranešimų stebėsenos Lietuvoje ir kitose šalyse tyrimo trūkumas buvo tas, kad į analizę galėjome įtraukti tik 8 atsakiusių į užklausą šalių duomenis. Be to, kai kurių šalių nacionalinės institucijos negalėjo pateikti visų mūsų prašomų duomenų. Analizė buvo apsunkinta vieningos duomenų rinkimo sistemos tarp ES nepriklausančių ir ES šalių nebuvimu. Ateityje turėtų būti atliekama analizė, įtraukiant daugiau šalių, siekiant geriau suprasti NRV pranešimų pokyčius laikui bėgant. Siekiant išvengti būsimų NRV ir atitinkamai sumažinti naštą sveikatos priežiūrai, reikalingi didesnio masto vartotojų ir sveikatos priežiūros specialistų NRV pranešimo modelių tyrimai. Tačiau reikia pabrėžti, kad mūsų žiniomis, tokio pobūdžio tyrimai Lietuvoje iki šiol nebuvo atlikti.

IŠVADOS

1. Intensyviosios terapijos skyriuje 8,7 proc. pacientų patyrė mažiausiai vieną nepageidaujamą reakciją į vaistą; net 87,5 proc. nepageidaujamų reakcijų į vaistą buvo nustatytos kaip išvengiamos. Neišvengiamos nepageidaujamos reakcijos į vaistą statistiškai reikšmingai dažniau sukėlė virškinamojo trakto bei odos ir poodinio audinio sutrikimus, o išvengiamos – inkstų ir šlapimo takų sutrikimus. Pacientai, patyrę neišvengiamas nepageidaujamas reakcijas į vaistą, mūsų tyrime statistiškai reikšmingai ilgiau gulėjo ligoninėje ir jų gydymas kainavo brangiau, nors statistinio patikimumo negauta.
2. Sudarytas regresinis modelis pagrįstai prognozuoja atvejo su nepageidaujama reakcija į vaistą gydymo kainas, ypač vidutinių kainų grupėje. Modelis statistiškai patikimai veikia, kai bendros hospitalizacijos trukmė yra nuo 3 iki 8 dienų, hospitalizacijos intensyviosios terapijos skyriuje trukmė – nuo mažiau nei 1 dienos iki 2 dienų, o santykis $\text{Hosp}_{\text{ITS}} / (\text{Hosp}_{\text{bendra}} + 1)$ – nuo 0 iki 0,25.
3. Per 11 metų laikotarpį bendras nepageidaujamų reakcijų į vaistą pranešimų skaičius reikšmingai išaugo Lietuvoje ir kitose tyrimo šalyse, išskyrus Belgiją. Lyginant su kitomis šalimis, didžiausias vidutinis metinis procentinis pokytis buvo Lietuvoje, tačiau farmacininkų aktyvumas pranešant apie NRV yra nepalyginamai mažas lyginant su kitomis tyrimo šalimis, išskyrus Švediją. Po 2012 m. ES farmakologinio budrumo teisės aktų, sveikatos priežiūros specialistų ir vartotojų nepageidaujamų reakcijų į vaistą pranešimų santykis reikšmingai mažėjo (kas rodo padidėjusį vartotojų pranešimų skaičių) visose ES šalyse.
4. Antrinio sveikatos priežiūros lygio ligoninės intensyviosios terapijos skyriuje antitromboziniai vaistai, priešūždegiminiai ir priešreumatiniai vaistai bei kraujo pakaitalai ir perfuzijos tirpalai buvo dažniausiai su išvengiamomis nepageidaujamomis reakcijomis į vaistą susiję terapiniai vaistų pogrupiai. Tuo tarpu neišvengiamos nepageidaujamos reakcijos į vaistą buvo dažniausiai susijusios su sistemiškai veikiančiais antibakteriniais vaistais ir taip pat antitromboziniais vaistais. Lietuvos ir tarptautiniu mastu vakcinos, imunosupresantai, antineoplastiniai vaistai, sistemiškai veikiantys antibakteriniai vaistai ir antitromboziniai vaistai buvo penki dažniausiai pranešti terapiniai vaistų, susijusių su nepageidaujamomis reakcijomis į vaistą, pogrupiai visose šalyse.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Tyrimo rezultatai rodo, kad NRV prisideda prie papildomos ir dažnai išvengiamos pacientų hospitalizacijos bei didesnių gydymo kaštų sveikatos sistemai. Net 87,5 proc. nustatytų reakcijų ITS buvo įvertintos kaip išvengiamos, todėl svarbu didinti klinikinį budrumą ir prevencines priemones. Rekomenduojama nuosekliai tikrinti vaistinių preparatų charakteristikas naudojantis oficialiu Lietuvos Respublikos vaistinių preparatų registru [291]. Siekiant mažinti vaistų sąveikų riziką ir užtikrinti saugesnį gydymą, rekomenduojama naudotis vaistų duomenų baze Micromedex [290].
2. Sudarytas regresinis modelis pagrįstai prognozuoja atvejo, susijusio su NRV, gydymo kainas, ypač vidutinių kainų grupėje. Modelis statistiškai patikimai veikia, kai bendros hospitalizacijos trukmė yra nuo 3 iki 8 dienų, hospitalizacijos ITS trukmė – nuo mažiau nei 1 dienos iki 2 dienų. Nors modelis yra labiau tinkamas naudoti sveikatos priežiūros įstaigoje, kurioje buvo atliktas tyrimas, tačiau kitų ligoninių ar skyrių vadovai taip pat gali preliminarai įvertinti prognozuojamą gydymo kainą remdamiesi šiuo modeliu.
3. **Didinti SPS informuotumą ir įsitraukimą.** Pastebėta, kad Lietuvoje, kaip ir kitose Europos šalyse, NRV pranešimų skaičius auga daugiausia pacientų sąskaita, tuo tarpu SPS aktyvumas mažėja. Siekiant paskatinti SPS dalyvavimą farmakologinio budrumo sistemoje, rekomenduojama nuosekliai šviesti specialistus apie NRV dažnumą, klinikinės išraiškas, pasekmes ir jų pranešimo svarbą. Taip pat rekomenduojama tobulinti Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos interneto svetainės funkcionalumą, kad NRV pranešimų pateikimas būtų lengvai pasiekiamas ir patogus naudoti.
Detalizuoti renkamus duomenis apie NRV pranešėjus. Atsižvelgiant į tai, kad kitų šalių nacionalinės agentūros renka detalesnius duomenis apie NRV pranešimus, rekomenduojama Lietuvos nacionalinei agentūrai rinkti detalesnę statistiką pagal pranešėjų profesines grupes, t.y. atskirai nurodyti slaugytojų, odontologų, farmacininkų ir kitų SPS grupių pateiktus pranešimus. Toks duomenų detalizavimas leistų tiksliau analizuoti pranešimų struktūrą, identifikuoti mažiau aktyvias grupes bei formuoti tikslines priemones jų įtraukimui gerinant vaistų saugą.
4. **Skirti ypatingą dėmesį vaistams, dažniausiai susijusiems su išvengiamomis NRV.** Atsižvelgiant į tai, kad antitromboziniai vaistai, priešuždegiminiai ir priešreumatiniai vaistai bei kraujo pakaitalai ir perfuzi-

jos tirpalai buvo dažniausiai susiję su išvengiamomis NRV ITS, rekomenduojama stiprinti šių vaistų skyrimo priežiūrą klinikinėje praktikoje. Tai gali apimti papildomą rizikos vertinimą, indikacijų peržiūrą ir klinikinių gairių taikymą.

Gerinti vaistų, susijusių su neišvengiamomis NRV, saugumo priežiūrą. Neišvengiamos NRV ITS dažniausiai buvo susijusios su sistemškai veikiančiais antibakteriniais ir antitromboziniais vaistais, todėl rekomenduojama diegti saugesnius šių vaistų vartojimo algoritmus, optimizuoti dozes pagal individualią paciento klinikinę būklę ir taikyti atsargumo priemones.

Gydytojo klinikinio farmakologo įtraukimas į daugiadisciplininę gydymo komandą klinikinėje praktikoje galėtų reikšmingai prisidėti prie pacientų saugos didinimo ir bendro sveikatos sistemos saugumo užtikrinimo.

SUMMARY

ABBREVIATIONS

AAPC	– average annual percent change
ADE	– adverse drug event
ADR	– adverse drug reaction
APC	– annual percent change
ATC	– anatomical
EU	– European Union
HCP	– health care professional
ICU	– intensive care unit
MedDRA	– Medical Dictionary for Regulatory Activities
UK	– United Kingdom
UMC	– Uppsala Monitoring Centre
WHO	– World Health Organization

INTRODUCTION

Numerous studies, systematic reviews, and meta-analyses carried out during the last three decades have emphasized drug-related issues as being a huge burden on human health and healthcare systems, leading to considerable morbidity, mortality, and costs [1–5]. The use of definitions for these drug-related issues such as adverse drug reactions (ADRs), adverse drug events (ADEs), and medication errors in studies is very inconsistent, often depends on researchers' preference, and makes the comparison of these studies difficult [6,7]. The World Health Organization (WHO) defines an ADR as “a response which is noxious and unintended, and which occurs at doses normally used in humans for the prophylaxis, diagnosis, or therapy of disease, or for the modification of physiological function” [8]. The 2010 European Union (EU) legislation on pharmacovigilance, which came into force in 2012, amended the previous definition of an ADR by the WHO [8] and introduced its extended version “to ensure that it covers noxious and unintended effects resulting not only from the authorised use of a medicinal product at normal doses, but also from medication errors and uses outside the terms of the marketing authorisation, including the misuse and abuse of the medicinal product” [9].

Global data show that the incidence of fatal ADRs ranges from 0.2% to 0.5% [10–12]. ADRs are considered as one of the top 10 causes of all deaths in the developed world [13]. A meta-analysis by Lazarou et al. in 1998

concluded that ADRs might rank from the fourth to sixth leading cause of death in the USA [10]. The most recent data by the American Society of Pharmacovigilance show that ADEs have become the third leading cause of death in the United States [14], while in the EU, ADRs are recognized as the fifth most common cause of death [15]. It is estimated that the annual costs of ADRs are more than \$13 billion in Canada [16], \$30 billion in the USA [1], \$460 million in Australia [17], and £2.2 billion in the UK [18].

Previous systematic reviews and meta-analyses have provided estimates that ADRs are responsible for 5% to 11.2% of all hospital admissions [4,19]. As much as 24% to 88% of ADR-related hospital admissions are considered preventable [20–23]. Serious ADRs frequently lead to admissions to intensive care units (ICUs) posing an additional burden on healthcare by overloading ICUs and limiting the accessibility of ICUs to critically ill patients. Based on one systematic review that analyzed 11 prospective and retrospective studies, the incidence of ADE-related ICU admissions ranged from 0.37% to 27.4%, and preventable ADEs made up 17.5% to 85.7% [24]. This great variation in the preventable ADR-related hospital and ICU admissions could be explained by differences in the study design, setting, and population, definitions of drug-related events, and tools used to assess preventability [21,22,25].

Traditionally, health care professionals (HCPs) have been considered as a key source of spontaneous ADR reporting [26]. However, underreporting is a well-recognized issue not only among HCPs [27,28], but also among patients [29,30]. The organizations such as the WHO and the European Union (EU) have acknowledged the potential and value of patient reporting and have laid a sound foundation for major reforms in the EU pharmacovigilance system that took place in 2012 in the EU countries including Lithuania. The introduction of the legal basis for the patient to report ADRs to national competent authorities was one of these major changes [31]. The new EU pharmacovigilance legislation mandated EU countries to encourage patient reporting directly to competent national authorities through awareness-raising activities and strengthening patient's knowledge about pharmacovigilance as well as to enable ADR reporting through easy and effective reporting mechanisms such as direct online reporting [29]. Since then, many studies have clearly shown considerable patients' contributions to spontaneous ADR reporting [31–34].

Patient safety is the primary focus of every healthcare institution, and the reduction of avoidable harm is one of ways to improve patient safety [35]. Therefore, it is important to distinguish between preventable and nonpreventable ADRs to allocate available resources to achieve the greatest benefit in reducing the incidence of preventable ADRs [36]. Also, effective

pharmacovigilance systems are essential to identify, assess, and prevent ADRs. To our knowledge, no study has yet been published that examines ADR problems in Lithuanian hospitals and ADR reporting trends after the implementation of the new 2012 EU pharmacovigilance legislation.

AIM AND OBJECTIVES OF THE WORK

Aim:

To assess the monitoring of adverse drug reactions and their consequences in Lithuania.

Objectives:

1. To determine the incidence, causality, and preventability, clinical characteristics, length of stay, and costs of adverse drug reactions in the intensive care unit of a secondary care hospital.
2. To develop a regression model to predict treatment costs for a case with an adverse drug reaction based on the overall length of hospital stay and length of stay in an intensive care unit
3. To investigate and evaluate trends in adverse drug reaction reporting in Lithuania and compare the obtained data with other European Union countries and countries where pharmacovigilance monitoring is well-developed.
4. To analyze drug groups associated with adverse drug reactions according to the ATC classification in the intensive care unit of a secondary healthcare level hospital. At an international level, to evaluate which drug groups were most frequently associated with reported adverse drug reactions in the selected countries.

NOVELTY AND PRACTICAL RELEVANCE

ADRs remain a significant and persistent challenge for modern healthcare systems worldwide, and the increasing complexity of medical treatments, coupled with polypharmacy and an aging population, has only heightened the risk of drug-related harm.

Effective pharmacovigilance systems are essential for identifying, assessing, and preventing ADRs. Traditionally, spontaneous ADR reporting primarily relied on HCPs as the main source of information. However, underreporting remains a critical shortcoming of this system. In response, significant legislative reforms were introduced to strengthen pharmacovigilance practices. Notably, the EU implemented updates to pharmacovigilance legislation in 2012, which formally empowered consumers to report suspected ADRs. Since then,

several studies have demonstrated an increasing contribution of patients to ADR reporting, contributing to safer drug use.

Despite advancements in pharmacovigilance regulation, a comprehensive understanding of how ADR reporting trends have changed since the legislation implementation – especially concerning HCP and consumer reporting as well as serious and non-serious ADR reporting –remains limited. While international trends are crucial for policy formulation, there is a parallel need to investigate ADRs in specific clinical contexts, particularly in high-risk environments such as ICUs. ICU patients are among the most vulnerable to ADRs due to the severity of their condition, exposure to multiple high-risk medications, and the nature of intensive care. However, there is a lack of prospective studies in ICU settings, especially in Lithuania, where pharmacovigilance data at the institutional level remains underreported and under-analyzed. To our knowledge, there have been no studies conducted in Lithuania analyzing ADRs at the clinical level.

This dissertation aims to fill these gaps by investigating ADRs at both macro and micro levels. At the macro level, it examines international ADR reporting trends in 8 selected countries following the 2012 EU pharmacovigilance legislation, highlighting changes in tendencies by the reporter types and reaction severity. At the micro level, it presents original clinical data on the incidence, preventability, and costs of ADRs in the ICU of the Lithuanian hospital, offering a contextual understanding of pharmacovigilance at the patient care level. By integrating these perspectives, this dissertation contributes to a more comprehensive and practical understanding of ADRs, aiming to develop future strategies for improving drug safety, optimizing reporting systems, and reducing preventable harm in healthcare.

METHODOLOGY

Biomedical study of adverse drug reactions in the Intensive Care Unit of a secondary care hospital

Study design, setting, and population

This prospective observational study was conducted in an 18-bed ICU of Kaunas Hospital of the Lithuanian University of Health Sciences (Kaunas, Lithuania). It is a secondary care multiprofile hospital providing health care in surgery, geriatrics, infectious diseases, cardiology, internal medicine, neurology, gynecology and obstetrics, urology, except traumas. The study took place between September 1, 2021, and August 31, 2023. All patients newly admitted to the ICU during this period were screened for possible ADRs by employing the Naranjo algorithm [286]. Additionally, all ICU

patients were followed prospectively for ADRs that could occur during ICU stay. Two researchers, an ICU physician (G.M.) and a clinical pharmacologist (G.G.), were involved in screening and assessing all suspected ADR cases. In case of disagreements, the consensus was reached by discussions.

The study was approved by Kaunas Regional Biomedical Research Ethics Committee (approval no. BE-2-60, dated August 18, 2021). All the patients or their legal representative signed the informed consent form before enrollment into the study.

The following data of patients were collected and entered into a database: sex, age, reasons for ICU admission, prescription drugs used, creatinine clearance, underlying diseases, number of underlying diseases, duration from hospital to ICU admission, length of ICU stay, and overall length of stay, outcome at discharge from the ICU were recorded.

The Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) was used to estimate the risk of death in ICU patients within 24 h after admission [287]. The direct costs of each patient's hospitalization were extracted from the hospital database. For analysis, the mean cost per patient in euros was calculated.

For analysis, patients were stratified into two groups – preventable and nonpreventable – and their characteristics and clinical data were compared. If a patient had several ADRs and if at least one of them was nonpreventable, he/she was assigned to the nonpreventable group for analysis.

Assessment of adverse drug reactions

Preventability. Preventability was assessed by the modified Schumock and Thornton criteria [213,222]. All ADRs based on these criteria were classified into three categories: definitely preventable, probably preventable, and nonpreventable. At the beginning for ADR analysis, the distribution of ADRs by 3 categories was analyzed. For further analysis, definitely and probably preventable ADRs were combined into one category “preventable”.

Causality. The Naranjo algorithm [286] and the World Health Organization-Uppsala Monitoring Center (WHO-UMC) scale [288] were employed to determine the causality of ADRs. The Naranjo algorithm for causality assessment consists of 10 questions with “yes”, “no”, and “do not know” as possible answers. A different score, i.e. –1, 0, +1, or +2, can be assigned to each question. The total score ranges from –4 to +13, and interpretation of the total score is done as follows: an ADR is considered as definite if a score was 9 or higher; probable, if 5 to 8; possible, if 1 to 4; and doubtful, if 0 or less [286]. The WHO-UMC system, a globally accepted method for causality assessment, considers clinical-pharmacological aspects of a case history and

classifies ADRs into 6 categories: certain, probable/likely, possible, unlikely, conditional/unclassified, and unassessable/unclassifiable [288].

Severity. The level of ADR severity was assessed by the modified Hartwig scale [212,213]. ADRs were classified as mild (level 1 or 2), moderate (level 3 or 4), and severe (level 5, 6, or 7) [213].

The Anatomical Therapeutic and Chemical (ATC) classification system was employed to code the classes of drugs being involved in an ADR [176]. This system classifies active substances by using a hierarchy with 5 different levels. In our analysis, ADR-related drugs were classified by the 1st level (anatomical or pharmacological group) and the 2nd level (therapeutic subgroup) [176].

ADRs were examined by the organ system affected according to the 27 System Organ Classes (SOCs) using the codes of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) [177]. These 27 SOCs represent parallel axes, a characteristic known as “multiaxiality” that allows a term represented in more than one SOC to be grouped by different classifications, such as etiology or manifestation site [289]. In our study, ADRs were grouped by a manifestation site.

Development of a prognostic model for treatment costs associated with adverse drug reactions

For predicting the cost of the treatment of an ADR-related case, the following key features were used: cost of treatment in euros, overall length of hospital stay in days, and length of ICU stay in days. Preventability as a variable was not included in the model. Data from patients who were admitted to the ICU due to ADRs ($n = 86$) were used to develop the model.

For data analysis, we chose a multiple regression model that uses a logarithmically transformed dependent variable (treatment cost in euros). Specifically, we applied the natural logarithm ($\ln$) to the cost, i.e., $\ln(\text{cost})$. The independent variables were as follows: overall length of hospital stay in days ($\text{Hosp}_{\text{overall}}$), length of ICU stay in days (Hosp_{ICU}) and their ratio ($\text{Hosp}_{\text{ICU}} / (\text{Hosp}_{\text{overall}} + 1)$). An additional variable – the ratio of Hosp_{ICU} and $\text{Hosp}_{\text{overall}}$ – was included in the model to assess whether the impact of the length of ICU stay on cost depends on the overall length of hospital stay (and vice versa). This approach helps capture more complex, nonlinear relationships between variables that simple individual regressors would not reveal.

In our model, we employed linear regression with the natural logarithm ($\ln$) of the cost as the dependent variable. This transformation was applied to reduce data dispersion and manage extreme values (outliers). Specifically,

the following logarithmic transformations were used: $\ln(1 + \text{overall length of hospital stay})$, $\ln(1 + \text{length of ICU stay})$, and $\ln(1 + \text{actual cost})$.

$$\ln(1 + \text{cost}) = \beta_0 + \beta_1 \times \ln(\text{Hosp}_{\text{overall}}) + \beta_2 \times \ln(\text{Hosp}_{\text{ICU}}) + \beta_3 \times \text{ratio} + \varepsilon$$

where β_1 – the main impact of overall length of hospital stay on cost, when $\text{Hosp}_{\text{ICU}} = 0$,

β_2 – the main impact of length of ICU stay on cost, when $\text{Hosp}_{\text{overall}} = 0$,

β_3 – additional impact, when $\text{Hosp}_{\text{ICU}} / (\text{Hosp}_{\text{overall}} + 1) \neq 0$.

The coefficients of the model indicate the impact of overall length of hospital stay and length of ICU stay on cost. Each additional day of the overall length of hospital stay and length of ICU stay increases (or decreases) $\ln_cost$ based on β_1 and β_2 , respectively). The interaction coefficient β_3 shows how $\ln_cost$ proportionally changes when the patient's length of ICU hospitalization duration makes up a larger proportion of the total treatment time.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with the SPSS statistical package (IBM SPSS Statistics, version 30, Chicago, IL, USA) and Excel (Microsoft® Excel® for Microsoft 365 MSO, Version 2503, Redmond, WA, USA). The distribution of continuous data was checked with the Shapiro–Wilks test (in case, when the sample size was less than 50) or the Kolmogorov–Smirnov test. If data were found to be nonnormally distributed, they were expressed as medians with ranges and the groups of nonnormally distributed continuous data were compared with the Mann-Whitney test. If continuous data were normally distributed, means with standard deviations were reported, and they were compared with the two-tailed Student's t test. Categorical data were expressed as numbers with percentages. The chi-square test was employed to compare categorical data. The level of significance was set at $p < 0.05$.

Study of adverse drug reaction reporting in Lithuania as well as other EU countries and countries with the developed pharmacovigilance system

Study design

This study was carried out from February 2023 to March 2024. A questionnaire along with the study purpose was sent to the national competent authorities of the selected countries via e-mail. The selected countries ($n = 15$) included several non-EU countries and the member states of the EU that had the established systems for ADR reporting by patients before 2012 (Australia,

Canada, the USA, the UK (now former EU country), the Netherlands, Denmark, France, Italy, and Sweden) as well as some EU countries where patient reporting became available after the adoption of the new EU pharmacovigilance legislation (Portugal, Finland, Belgium, Estonia, Latvia, and Lithuania). The contact information was taken from the official websites of the national competent authorities. If the response was not received, the questionnaire was resent repeatedly within the period of 4–8 weeks. Of the 15 countries selected, the national competent authorities of 8 countries, namely Belgium, Canada, Finland, Lithuania, the Netherlands, Portugal, Sweden, and the UK, answered and provided the information requested. For Canada, the data related to COVID-19 vaccination were additionally collected from the Canadian Adverse Events Following Immunization Surveillance System webpage [292]. The 4-item questionnaire asked to provide the following data by year for the period from 2012 until 2022: the total number of ADR reports; the numbers of ADRs reported separately by HCPs and consumers; the numbers of serious and non-serious ADRs; and top 5 medication groups, causing ADRs, by the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system [176]. This system classifies active substances in a hierarchical manner with 5 different levels. There are 14 main anatomical/pharmacological groups that are further divided into the 2nd level (pharmacological or therapeutic subgroup), 3rd and 4th levels (chemical, pharmacological or therapeutic subgroup), and 5th level (chemical substance) [176]. We analyzed top 5 medication groups, causing ADRs, by the 2nd level (therapeutic subgroup).

HCPs were considered individuals licensed, registered, or certified under the laws or regulations of a particular country to provide health care services (physicians, pharmacists, and nurses). Consumers were defined as individuals that were not HCPs (patients or their relatives). A serious ADR was defined as an adverse reaction that results in death, is life-threatening, requires hospitalization or prolongation of existing hospitalization, results in persistent or significant disability/incapacity, congenital abnormality/birth defect, being an event that requires intervention to prevent impairment/damage [293]

Data analysis

The overall numbers of ADRs were converted to incidence rates per 100 000 population using the data on the total population obtained for the national statistics authorities of each selected country. The ratios of HCP-to-consumer ADR reporting and the ratios of serious-to-nonserious ADR reporting were calculated for each country by year.

The Joinpoint Regression Program version 5.0 (Division of Cancer Control and Population Sciences, National Cancer Institute, Information Management

Services, Inc., Calverton, MD) was used to perform the analysis of trends. We used ADR reporting rates, ratio of HCP-to-consumer ADR reporting, and ratio of serious-to-nonserious ADR reporting as inputs. The join point regression models employ joined linear segments on a logarithmic scale to define the year(s) when significant changes in trends occurred, i.e. identifies the periods that can be separated by inflexion points so-called joinpoints and determines the pattern of a trend (upward, downward, or stationery). The number of joinpoints is obtained using permutation test via Monte Carlo resampling. For the number of data points between 7 and 11, the only one join point is available (in our study we analyzed data for the 11-year period). Which model is better – with one or no joinpoint – is determined based on the Weighted Bayesian Information Criterion (WBIC). The model with a smaller WBIC is better.

Once the line segments have been established, the estimated annual percent change (APC) is used to describe the magnitude and direction of trends in the ADR reporting rate, ratio of HCP-to-consumer ADR reporting, or ratio of serious-to-nonserious ADR reporting. Testing the hypothesis (two-sided p value = 0.05) that the APC is equal to zero is equivalent to testing the hypothesis that the trend is neither increasing nor decreasing. To compare trends over the whole period the average annual percent change (AAPC) is estimated. When there are no joinpoints, the APC is constant and equals the AAPC. The 95% confidence intervals (95% CI) for APC and AAPC were calculated using the parametric method. The APC or the AAPC is statistically significant when its 95% CI does not include zero.

For the evaluation of the most common medications causing ADRs over the study period in each country, we determined the top 5 most frequently reported medication groups classified according to the ATC classification system (ATC second level). The data on the therapeutic groups according to the ATC system were ranked as follows: the first place, the second place, and so on. The rank information was converted into a numerical format based on a 5-point scale: the first place got 5 points, while the fifth place got one point. If any therapeutic subgroup did not appear on top 5 in a particular year, no points were given. The points over the whole period were added up to obtain a total score based on which the top 5 most frequently reported therapeutic subgroups were identified for each country. Later, we determined the top 10 most frequently reported therapeutic subgroups by the total score across all countries. The stability of ranks over the years for each country was tested by the Friedman's test; differences in the distributions of ranks were not significant if $p > 0.05$.

Data analysis was carried out using MS Excel and SPSS version 29 programs.

RESULTS

Biomedical study of adverse drug reactions in the Intensive Care Unit of a secondary care hospital

Characteristics of the subjects

During the study period, a total of 1778 patients were admitted to the ICU. Of them, 154 (8.7%) patients with a median age of 78.8 years (range, 18–97) who experienced at least one ADR were enrolled into this study. There were 73 men (47.4%) and 81 women (52.6%). The median age for men and women was 76.3 years (range, 18–96) and 80.7 years (45–97), respectively. The characteristics of the study population are shown in Table 1.

Table 1. *Characteristics of the study population (n = 154)*

Characteristic	Values
Sex, n (%)	
Men	73 (47.4)
Women	81 (52.6)
Age, years, median (range)	78.81 (18–97)
Age groups, n (%)	
18–44 years	6 (3.9)
45–64 years	18 (11.7)
> 65 years	130 (84.4)
Number of ADRs per patient, median (range)	1 (1–4)
Number of ADRs, n (%)	
1	84 (54.5)
2	44 (28.6)
3	20 (13.0)
4	6 (3.9)
Number of underlying diseases, median (range)*	2 (0–5)
Number of underlying diseases, n (%)*	
0	7 (4.5)
1	32 (20.8)
2	44 (28.6)
3	42 (27.3)
>3	26 (16.9)
Underlying diseases, n (%)*	
Cardiovascular risk factors	134 (80.7)
Chronic heart failure	79 (51.3)
Chronic renal failure	35 (22.7)
Chronic respiratory disease	38 (24.7)
Neurological disease	55 (35.7)
Psychiatric disease	20 (13.0)

Table 1 cont.

Characteristic	Values
Creatinine clearance, n (%)	
> 50 ml/min	56 (36.4)
30–50 ml/min	30 (19.5)
10–29 ml/min	39 (25.3)
< 10 ml/min or hemodialysis	24 (18.8)
Main causes for ICU admission, n (%)	
Cardiological	26 (16.9)
Acute respiratory insufficiency	46 (29.9)
Metabolic	15 (9.7)
Neurological	14 (9.1)
Shock	53 (34.4)
SAPS II score, mean (SD)	35.47 (12.4)
SAPS II score, n (%)	
< 30	53 (34.4)
30–65	99 (64.3)
> 65	2 (1.3)
Death, n (%)	
No	92 (59.7)
Yes	62 (40.3)
Duration from hospital admission to ICU admission, days, median (range)	0 (0–43)
Length of ICU stay, days, median (range)	3 (0–92)
Overall length of stay, days, median (range)	12 (0–142)
Cost per patient, euros, median (range)	2918 (164–25344)
Number of medicines used, n (%)*	
0	2 (1.3)
1	4 (2.6)
2–3	15 (9.7)
4–5	21 (13.6)
> 5	109 (70.8)
Missing	3 (1.9)
COVID-19	
Yes	46 (29.9)
No	108 (70.1)

*There were 3 missing cases. ADR, adverse drug reaction; ICU, intensive care unit, SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II.

Preventability, causality, and severity assessment of all adverse drug reactions

During the study, there were 255 ADRs identified with 45.5% of the patients having more than one ADR (range 1–4). Definitely preventable ADRs accounted for the greatest percentage that significantly differed from the percentages of probably preventable and nonpreventable ADRs (n = 174, 68.2% vs. n = 49,

19.2% and n = 32, 12.5%, respectively; $\chi^2 = 141.48$, $p < 0.001$). The causality assessment by the Naranjo scale showed that the majority of the ADRs were rated as probable (n = 183, 71.8%) followed by definite (n = 49, 19.2%) and possible (n = 23, 9%) ($\chi^2 = 173.46$, $p < 0.001$). Certain, probable/likely, and possible ADRs by the WHO-UMC scale accounted for 64.3% (n = 164), 28.6% (n = 73), and 7.1% (n = 18), respectively ($\chi^2 = 127.93$, $p < 0.001$). The ADRs of moderate severity made up 63.9% (n = 163) as compared to severe ADRs accounting for 36.1% (n = 92) ($\chi^2 = 19.77$, $p < 0.001$).

Assessment of ATC drug classes and MedDRA-classified organ systems implicated in adverse drug reactions by preventability

A total of 68 drugs belonging to 22 ATC drug classes by the second ATC level were related to 255 ADRs. Further, we analyzed the distribution of top 10 therapeutical groups (second ATC level) and the individual drugs most frequently related to ADRs by preventable and nonpreventable (Table 2). For this purpose, definitely preventable and probably preventable ADRs were combined into one group (preventable ADRs, n = 223, 87.5%). The top 3 therapeutic subgroups among the preventable ADRs were antithrombotic agents (26.5%), anti-inflammatory and antirheumatic products (22.0%), and blood substitutes and perfusion solutions (20.2%), while among nonpreventable ADRs, antibacterials for systemic use and antithrombotic agents were two most common therapeutic groups (62.5% and 46.9%, respectively).

Table 2. Top 10 drug classes by the second ATC level and individual drugs most commonly related to ADRs by preventability*

Drug class by ATC and individual drug	Preventable ADRs, n (%) (n = 223)	Nonpreventable ADRs, n (%) (n = 32)
Antithrombotic agents (B01)	59 (26.5)	15 (46.9)
Nadroparin	23 (10.3)	10 (31.3)
Warfarin	13 (5.8)	0 (0.0)
Aspirin	7 (3.1)	0 (0.0)
Rivaroxaban	4 (1.8)	5 (15.6)
Blood substitutes and perfusion solutions (B05)	45 (20.2)	0 (0.0)
0.9% sodium chloride	44 (19.7)	0 (0.0)
Poly(O-2-hydroxyethyl) starch	1 (0.4)	0 (0.0)
Cardiac therapy (C01)	15 (6.7)	0 (0.0)
Amiodarone	8 (3.6)	0 (0.0)
Digoxin	6 (2.7)	0 (0.0)
Propafenone	1 (0.4)	0 (0.0)
Diuretics (C03)	16 (7.2)	0 (0.0)
Spironolactone	9 (4.0)	0 (0.0)
Torsemide	7 (3.1)	0 (0.0)

Table 2 cont.

Drug class by ATC and individual drug	Preventable ADRs, n (%) (n = 223)	Nonpreventable ADRs, n (%) (n = 32)
Beta blocking agents (C07)	14 (6.3)	0 (0.0)
Metoprolol	10 (4.5)	0 (0.0)
Bisoprolol	4 (1.8)	0 (0.0)
Agents acting on the renin-angiotensin system (C09)	7 (3.1)	0 (0.0)
Captopril	3 (1.3)	0 (0.0)
Zofenopril	2 (0.9)	0 (0.0)
Antibacterials for systemic use (J01)	34 (15.2)	20 (62.5)
Vancomycin	10 (4.5)	0 (0.0)
Cefuroxime	8 (3.6)	9 (28.1)
Ceftriaxone	4 (1.8)	2 (6.3)
Anti-inflammatory and antirheumatic products (M01)	49 (22.0)	0 (0.0)
Ibuprofen	22 (9.9)	0 (0.0)
Ketoprofen	18 (8.1)	0 (0.0)
Diclofenac	7 (3.1)	0 (0.0)
Psycholeptics (N05)	28 (12.6)	0 (0.0)
Alprazolam	7 (3.1)	0 (0.0)
Quetiapine	6 (2.7)	0 (0.0)
Bromazepam	5 (2.2)	0 (0.0)
Psychoanaleptics (N06)	13 (5.8)	0 (0.0)
Mirtazapine	5 (2.2)	0 (0.0)
Vinpocetine	4 (1.8)	0 (0.0)

*Percentages of top 10 drug classes and most frequently implicated ADR-related drugs were calculated from the respective numbers of preventable (n = 223) and nonpreventable (n = 32) ADRs.

Table 3 shows associations between MedDRA-classified organ systems and preventability of ADRs. Nonpreventable ADRs more frequently than preventable ADRs were associated with gastrointestinal disorders (56.3% vs. 17.5%, $p < 0.05$) and skin and subcutaneous tissues disorders (12.5% vs. 0.4%, $p < 0.05$), while renal and urinary disorders were more likely to occur due to preventable ADRs (38.1% vs. 6.3%, $p < 0.05$).

Table 3. MedDRA-classified organ systems and reactions associated with preventable and nonpreventable ADRs

MedDRA-classified organ system affected by ADRs	No. (%) of preventable ADRs (n = 223)	No. (%) of nonpreventable ADRs (n = 32)
Blood and lymphatic system disorders	6 (2.7)	0 (0.0)
Coagulation factors disorder	6 (2.7)	0 (0.0)
Cardiac disorders	22 (9.9)	0 (0.0)
Bradycardia	20 (7.8)	0 (0.0)
Asystole	1 (0.4)	0 (0.0)
Prolongation of QTC	1 (0.4)	0 (0.0)
Endocrine disorders	2 (0.9)	0 (0.0)
Hypoglycemia	2 (0.9)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders*	39 (17.5)	18 (56.3)
Gastrointestinal bleeding	27 (12.1)	7 (21.9)
Diarrhea	12 (5.4)	11 (34.4)
Hepatobiliary disorders	2 (0.9)	0 (0.0)
Liver failure	2 (0.9)	0 (0.0)
Nervous system disorders	42 (18.8)	4 (12.5)
Disorientation	34 (13.3)	0 (0.0)
Intracranial bleeding	6 (2.7)	3 (9.4)
Coma	2 (0.8)	0 (0.0)
Agitation	0 (0.0)	1 (0.4)
Renal and urinary disorders*	85 (38.1)	2 (6.3)
Renal insufficiency	41 (18.4)	2 (6.3)
Homeostasis disorder	40 (17.9)	0 (0.0)
Urinary tract bleeding	4 (1.8)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	18 (8.1)	3 (9.4)
Respiratory tract bleeding	13 (5.8)	3 (9.4)
Pulmonary oedema	4 (1.8)	0 (0.0)
Respiratory function insufficiency	1 (0.4)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders*	1 (0.4)	4 (12.5)
Subcutaneous hematoma	1 (0.4)	1 (3.1)
Rash	0 (0.0)	3 (9.4)
Vascular disorders	6 (2.7)	1 (3.1)
Extravasation	5 (2.2)	1 (3.1)
Adrenal cortex insufficiency	1 (0.4)	0 (0.0)

Values are number (percentage). $\chi^2 = 42.45$; $df = 9$; $p < 0.001$. *Indicates a statistical difference between the preventable and nonpreventable ADRs groups ($p < 0.05$).

Comparison of patients with preventable and nonpreventable adverse drug reactions

Table 4 shows the comparison of patients with preventable and nonpreventable ADRs. The groups were matched for age and sex. The median number of ADRs per patient was significantly greater in the nonpreventable than the preventable ADR group (2, range 1–4, vs. 1, range 1–4; $p = 0.006$). Moreover, the percentages of patients who experienced 3 or 4 ADRs were significantly greater in the nonpreventable than in the preventable ADR group. Neurological diseases were a significantly more common cause for admission among the patients in the nonpreventable ADR group (21.4% and 6.3%, $p < 0.05$). The overall median length of hospital stay was significantly greater in the nonpreventable than preventable group (18.5 vs. 11 days, $p = 0.014$).

Table 4. *Characteristics of patients by preventability groups*

Characteristic	Preventable ADR group (n = 126)	Nonpreventable ADR group (n = 28)	P
Sex, n (%)			0.342
Men	62 (49.2)	11 (39.3)	
Women	64 (50.8)	17 (60.7)	
Age, years, median (range)	79.53 (18–96)	75.55 (27–97)	0.143
Age groups, n (%)			0.301
18–44 years	4 (3.2)	2 (7.1)	
45–64 years	13 (10.3)	5 (17.9)	
> 65 years	109 (86.5)	21 (75.0)	
Number of ADRs per patient, median (range)	1 (1–4)	2 (1–4)	0.006
Number of ADRs, n (%)			0.018
1	74 (58.7)	10 (35.7)	< 0.05
2	36 (28.6)	8 (28.6)	> 0.05
3	13 (10.3)	7 (25.0)	< 0.05
4	3 (2.4)	3 (10.7)	< 0.05
Number of underlying diseases, median (range)*	3 (0–6)	2 (0–6)	0.189
Number of underlying diseases, n (%)*			0.728
0	5 (4.1)	2 (7.1)	
1	25 (20.3)	7 (25.0)	
2	35 (28.5)	9 (32.1)	
3	37 (30.1)	5 (17.9)	
>3	21 (17.1)	5 (17.9)	

Table 4 cont.

Characteristic	Preventable ADR group (n = 126)	Nonpreventable ADR group (n = 28)	P
Creatinine clearance, n (%)			0.294
> 50 ml/min	44 (34.9)	12 (42.9)	
30–50 ml/min	28(22.2)	2 (7.1)	
10–29 ml/min	30 (23.8)	9 (32.1)	
< 10 ml/min or HD	24 (19.0)	5 (17.9)	
Main causes for ICU admission, n (%)			0.017
Cardiological	26 (20.6)	0 (0.0)	< 0.05
Acute respiratory insufficiency	36 (28.6)	10 (35.7)	> 0.05
Metabolic	12 (9.5)	3 (10.7)	> 0.05
Neurological	8 (6.3)	6 (21.4)	< 0.05
Shock	44 (34.9)	9 (32.1)	> 0.05
SAPS II score, mean (SD)	36.17 (12.70)	32.54 (9.18)	0.154
SAPS II score, n (%)			0.491
< 30	41 (32.5)	12 (42.9)	
30–65	83 (65.9)	16 (57.1)	
> 65	2 (1.6)	0 (0.0)	
Death, n (%)			0.588
No	74 (58.7)	18 (64.3)	
Yes	52 (41.3)	10 (35.7)	
Duration from hospital admission to ICU admission, days, median (range)	0 (0–43)	1.5 (0–18)	0.146
Length of ICU stay, days, median (range)	3 (0–92)	6 (0–42)	0.251
Overall length of hospital stay, days, median (range)	11 (0–142)	18.5 (2–70)	0.014
Cost per patient, euros, median (range)	2586 (164–25344)	5296 (430–13111)	0.75
Number of prescription medicines used, n (%)*			0.026
0	0 (0.0)	2 (7.1)	< 0.05
1	3 (2.4)	1 (3.6)	> 0.05
2–3	10 (8.1)	5 (17.9)	> 0.05
4–5	19 (15.4)	2 (7.1)	> 0.05
> 5	91 (74.0)	18 (64.3)	> 0.05
COVID-19			0.87
Yes	38 (30.2)	8 (28.6)	
No	88 (69.8)	20 (71.4)	

*There were 3 missing cases in the preventable group. HD, hemodialysis.

The median cost per patient in euros and the median length of ICU stay were greater in the nonpreventable than the preventable group, but the differences were not statistically different (5296 vs. 2586 euros, $p = 0.75$; and 6 vs. 3 days, $p = 0.251$, respectively).

Regression model for predicting treatment costs of a case with an adverse drug reaction

The initial regression model for predicting treatment costs was developed by including three independent variables (regressors): overall length of hospital stay ($\text{Hosp}_{\text{overall}}$), length of ICU stay (Hosp_{ICU}), and their interaction (ratio $\text{Hosp}_{\text{ICU}} / (\text{Hosp}_{\text{overall}} + 1)$). Two independent regressors – $\text{Hosp}_{\text{overall}}$ and their interaction – were found to be statistically significant (coefficient $B = 0.657$, $t = 3.740$, $p < 0.001$ and $B = 1.616$, $t = 2.391$, $p = 0.019$, respectively). As the regressor Hosp_{ICU} was statistically insignificant (coefficient $B = -0.030$, $t = -0.119$, $p = 0.906$), it was removed from the model. After the removal of Hosp_{ICU} , the model improved (Table 5).

Table 5. Characteristics of corrected model for predicting treatment cost

Regressor	B	SE	β	T	p	95% CI	Collinearity statistics	
							Tolerance	VIF
Constant	5.745	0.249		23.048	< 0.001	5.25–6.24		
$\text{Hosp}_{\text{total}}$	0.639	0.088	0.585	7.258	< 0.001	0.46–0.81	0.985	1.015
Interaction	1.543	0.278	0.448	5.547	< 0.001	0.99–2.10	0.985	1.015
$R = 0.693$; $R^2 = 0.480$; corrected $R^2 = 0.467$; $F = 37.410$ ($p < 0.001$); Durbin-Watson = 2.078								

SE – standard error; B – unstandardized coefficient; β – standardized coefficient beta; VIF – variance inflation factor.

The treatment cost was divided into three groups based on quartiles to determine which treatment cost the model predicts most accurately: low-cost (≤ 1285.81 €), medium-cost (1285.82–5547.12 €), and high-cost (≥ 5547.13 €) groups (Fig. 1).

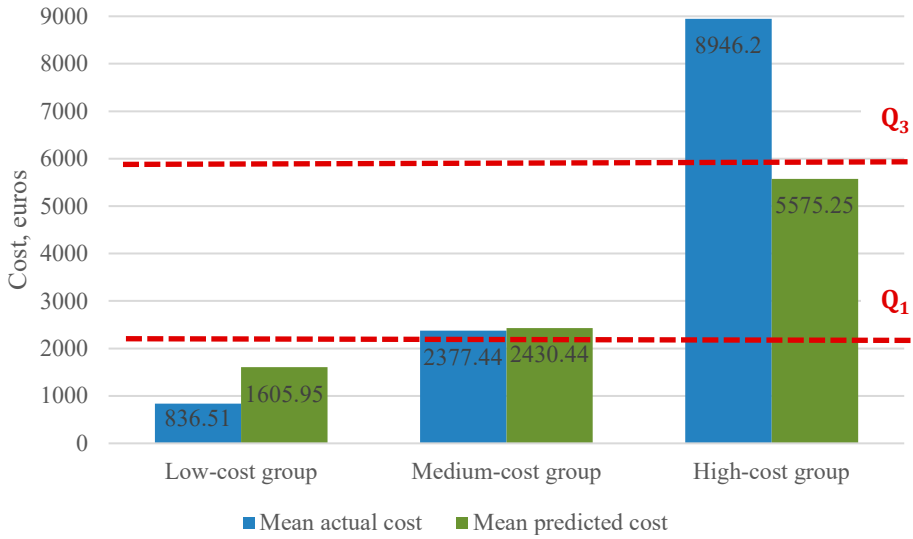


Fig. 1. Distribution of mean actual and predicted cost by cost groups

Low-cost group (n = 21), medium-cost group (n = 42), high-cost group (n = 21); two cases with the extreme values were removed from the model.

As one can see from Fig. 1, The model predicts most accurately for the medium-cost group, as the difference between the actual and predicted cost is only approximately €53. For the high-cost group, the model underestimates the cost. On average, the predicted cost is approximately €3 371 lower than the actual cost. For the low-cost group, the model overestimates the cost, predicting almost double the actual price.

The example below shows how to calculate the preliminary cost for a patient with an ADR, who stayed in the hospital for 14 days and in the ICU, for 4 days:

- $\ln(\text{cost} + 1) = 5.745 + 0.639 \times \ln(\text{Hosp}_{\text{overall}} + 1) + 1.543 \times \text{Hosp}_{\text{ICU}} / (\text{Hosp}_{\text{overall}} + 1)$
- $\ln(\text{Hosp}_{\text{overall}} + 1) = \ln(14 + 1) = \ln(15) \approx 2.708$
- $\text{Hosp}_{\text{ICU}} / (\text{Hosp}_{\text{overall}} + 1) = 4 / 15 \approx 0.267$
- $\ln(\text{cost} + 1) = 5.745 + 0.639 \times 2.708 + 1.543 \times 0.267 = 5.745 + 1.729 + 0.412 \approx 7.886$
- $\text{Cost} = \exp(7.886) - 1 \approx \text{€}2\,659$

Study of adverse drug reaction reporting in Lithuania as well as other EU countries and countries with the developed pharmacovigilance system

Overall trends in ADR reporting in 8 countries, 2012–2022

Trends in ADR reporting in 8 selected countries during the study period of 2012–2022 are shown in Table 6 and Fig. 2 (incidence rates per 100 000 population for each country can be seen in Annex 2). The analysis revealed that ADR reporting rates during the 11-year period increased significantly in all the countries except for Belgium. The greatest AAPC was observed for Lithuania (32.34; 95% CI, 16.8 to 50.0), followed by the Netherlands (24.2; 95% CI, 6.8 to 44.5) and the UK (22.9; 95% CI, 5.6 to 43.0), while the lowest, in Canada (10.3; 95% CI, 7.4 to 13.3).

Table 6. Trends in adverse drug reaction reporting in 8 countries, 2012–2022

Country	Period	APC (95% CI)	AAPC (95% CI)
Belgium	2012–2019	6.5 (–29.7; 61.3)	39.8 (–10.0; 117.1)
	2019–2022	164.0 (–44.2; 1149.7)	
Canada	2012–2022	10.3* (7.4; 13.3)	10.3* (7.4; 13.3)
Finland	2012–2022	15.4* (1.8; 31.0)	15.4* (1.8; 31.0)
Lithuania	2012–2022	32.34* (16.8; 50.0)	32.34* (16.8; 50.0)
Netherlands	2012–2022	24.2* (6.8; 44.5)	24.2* (6.8; 44.5)
Portugal	2012–2022	18.0* (7.3; 29.9)	18.0* (7.3; 29.9)
Sweden	2012–2022	15.7* (0.9; 32.6)	15.7* (0.9; 32.6)
United Kingdom	2012–2022	22.9* (5.6; 43.0)	22.9* (5.6; 43.0)

APC, annual percent change; AAPC, average annual percent change.

*Indicates that the APC or the AAPC is significantly different from zero ($p < 0.05$).

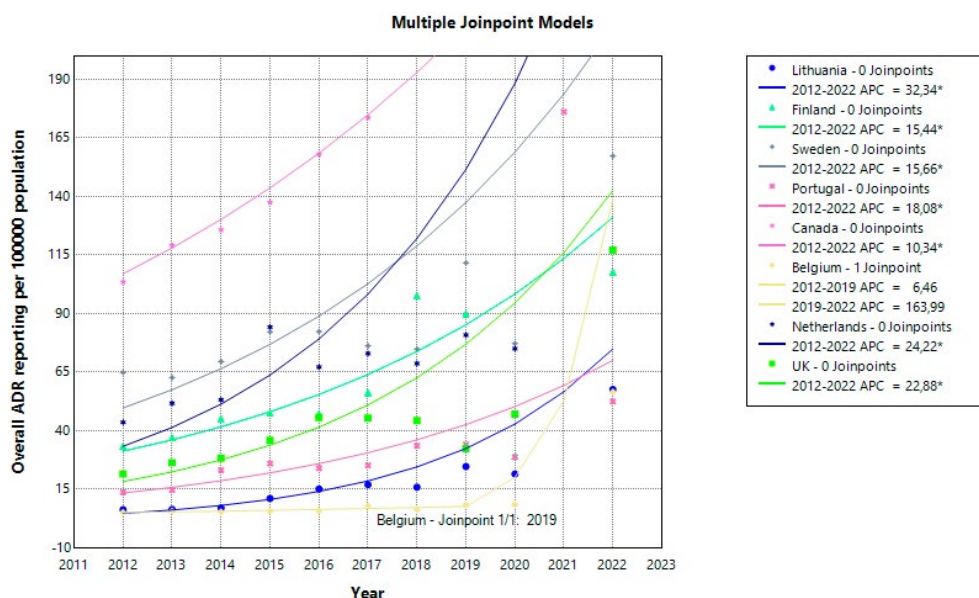


Fig. 2. Trends in adverse drug reaction reporting in 8 countries, 2012–2022

The dots represent the values for a particular year. Trends are depicted with a regression line. To better visualize a separate trend for each country, the extreme values (related to the years of the COVID-19 pandemic) are not shown by shortening the scale on the y axis. *Indicates that the APC is significantly different from zero ($p < 0.05$).

One joinpoint was identified only in Belgium in 2019. However, in Belgium, an upward trend for both periods was insignificant ($APC_{2012-2019} = 6.5$; 95% CI, -29.7 to 61.3) and $APC_{2019-2022} = 164.0$; 95% CI, -44.2 to 1149.7). In other countries, the joinpoint regression analysis showed no joinpoint; therefore, the APC is the same as the AAPC.

Changes in the ratio of ADRs reported by HCPs and consumers, 2012–2022

During the study period, the ratios of HCP-to-consumer ADR reporting were significantly decreasing in all the countries (AAPC range, -43.7 to -24.9) except for Canada where an opposite significant trend towards an increasing HCP reporting rate (AAPC of 3.9 ; 95% CI, 0.5 to 7.4) was observed for 2012–2020 (Table 7, Fig. 3 and Annex 3). The greatest negative AAPC was documented for Lithuania (-43.7 ; 95% CI, -60.4 to -19.9) followed by Finland (-34.1 ; 95% CI, -43.7 to -22.9) and Belgium (-32.4 ; 95% CI, -38.3 to -25.9).

Table 7. Trends in the ratio of adverse drug reactions reported by health care professionals and consumers in 8 countries, 2012–2022^a

Country	Period	APC (95% CI)	AAPC (95% CI)
Belgium	2012–2022	–32.4* (–38.3; –25.9)	–32.4* (–38.3; –25.9)
Canada ^a	2012–2020	3.9* (0.5; 7.4)	3.9* (0.5; 7.4)
Finland	2012–2020	–19.6* (–27.1; –11.4)	–34.1* (–43.7; –22.9)
	2020–2022	–70.2* (–87.9; –26.9)	
Lithuania	2012–2014	–82.4 (–97.7; 32.9)	–43.7* (–60.4; –19.9)
	2014–2022	–24.7* (–39.6; –6.2)	
Netherlands	2012–2020	–15.7* (–19.7; –11.4)	–31.3* (–36.2; –25.6)
	2020–2022	–69.7* (–80.7; –52.3)	
Portugal	2012–2014	–61.2 (–88.5; 30.8)	–27.2* (–41.1; –10.0)
	2014–2022	–14.8* (–25.4; –2.8)	
Sweden	2012–2019	–8.2 (–20.9; 6.6)	–25.3* (–36.2; –12.5)
	2019–2022	–53.8* (–73.5; –19.3)	
United Kingdom	2012–2019	–11.1 (–30.2; 13.3)	–24.9* (–41.8; –2.9)
	2019–2022	–49.3 (–79.5; 25.3)	

APC, annual percent change; AAPC, average annual percent change.

*Indicates that the APC or the AAPC is significantly different from zero ($p < 0.05$). ^aThe trend for Canada was calculated for period of 2012–2020 due to missing data for 2021 and 2022.

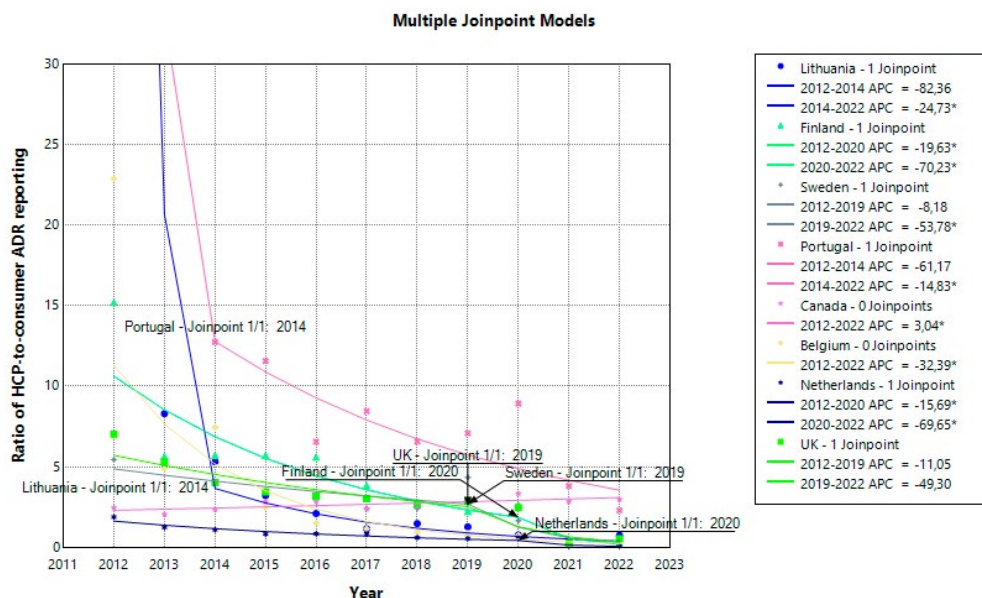


Fig. 3. Trends in the ratio of adverse drug reactions reported by health care professionals and consumers in 8 countries, 2012–2022^a

The dots represent the values for a particular year. Trends are depicted with a regression line. To better visualize a separate trend for each country, the extreme values (related to the years of the COVID-19 pandemic) are not shown by shortening the scale on the y axis. *Indicates that the APC is significantly different from zero ($p < 0.05$). ^aThe trend for Canada was calculated for period of 2012–2020 due to missing data for 2021 and 2022.

The analysis found no joinpoints for Belgium and Canada, indicating stationary trends in the ratios of HCP-to-consumer ADR reporting over the study period in these countries. Regarding changes in trends in the one-joinpoint countries, joinpoints toward an accelerated decrease in the ratios, indicating increased reporting rates by consumers, were observed for Finland in 2020, Sweden in 2019, and the Netherlands in 2020. For Lithuania and Portugal, a joinpoint toward an accelerated increase in the ratios was recorded in 2014 for both countries, but it is worth noting that the APCs for the period of 2012–2014 were not statistically significant for both countries as well.

Changes in the ratio of serious-to-nonserious ADR reporting, 2012–2022

During the study period, the ratios of serious-to-nonserious ADR reporting were significantly decreasing in more than half of the countries, namely Canada, Finland, Lithuania, the Netherlands, and Portugal (Table 8, Fig. 4, and Annex 4). The greatest negative AAPC was documented for Lithuania (−32.9; 95% CI, −38.4 to −26.9), and the smallest, for Canada (−6.8; 95% CI, −9.9 to −3.7). Despite the AAPC for Belgium was not significant, analysis found a joinpoint in 2019 showing a significant downward trend for 2012–2019 (APC = −11.8; 95% CI, −17.4 to −5.7) and a significant upward trend for 2019–2022 (APC = 22.9; 95% CI, 8.6 to 39.2). Neither the APCs nor the AAPC were found to be significant for Sweden and the UK.

Table 8. Trends in the ratio of serious-to-nonserious adverse drug reaction reporting in 8 countries, 2012–2022

Country	Period	APC (95% CI)	AAPC (95% CI)
Belgium	2012–2019	−11.8* (−17.4; −5.7)	0.7 (−4.3; 6.0)
	2019–2022	22.9* (8.6; 39.2)	
Canada	2012–2022	−6.8* (−9.9; −3.7)	−6.8* (−9.9; −3.7)
Finland	2012–2019	−26.4* (−35.8; −15.7)	−18.5* (−29.4; −5.9)
	2019–2022	3.5 (−37.7; 72.0)	
Lithuania	2012–2022	−32.9* (−38.4; −26.9)	−32.9* (−38.4; −26.9)
Netherlands	2012–2022	−16.4* (−22.2; −10.2)	−16.4* (−22.2; −10.2)
Portugal	2012–2022	−16.7* (−26.1; −6.2)	−16.7* (−26.1; −6.2)
Sweden	2012–2022	−10.2 (−19.4; 0.1)	−10.2 (−19.4; 0.1)
United Kingdom	2012–2022	−3.4 (−10.9; 20.0)	−3.4 (−10.9; 20.0)

APC, annual percent change; AAPC, average annual percent change.

*Indicates that the APC or the AAPC is significantly different from zero ($p < 0.05$).

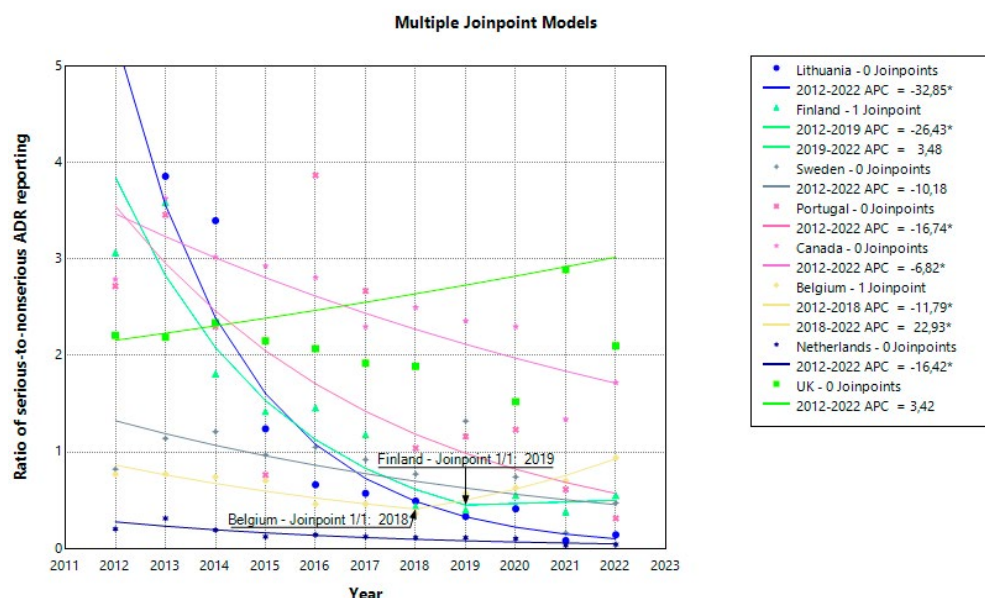


Fig. 4. Trends in the ratio of serious-to-nonserious adverse drug reaction reporting in 8 countries, 2012–2022

The dots represent the values for a particular year. Trends are depicted with a regression line. To better visualize a separate trend for each country, the extreme values (related to the years of the COVID-19 pandemic) are not shown by shortening the scale on the y axis. *Indicates that the APC is significantly different from zero ($p < 0.05$).

Pharmacists' contribution to ADR reporting, 2012–2022

In this part of the dissertation work, we evaluated the data of 6 countries (no data from Belgium and Finland were included into analysis as the national competent authorities of these countries did not provide these data). Table 9 shows the percentage distribution of ADR reports by pharmacists by country and year.

Table 9. The percentage distribution of adverse drug reaction reports by pharmacists in 6 countries by year

Country	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Canada	17.5	16.5	15.6	14.6	12.0	11.8	10.6	9.9	10.7	10.7	9.7
Lithuania	10.8	3.6	6.5	17.7	14.7	2.7	7.3	4.2	3.5	0.3	0.6
Netherlands	34.1	34.7	36.2	28.1	28.0	23.8	22.2	19.3	14.5	8.8	16.2
Portugal	46.1	36.0	32.7	36.4	35.9	37.7	32.8	30.6	37.9	31.7	35.1
Sweden	1.7	3.1	5.3	6.2	6.8	7.9	8.0	3.4	5.3	3.0	3.2
UK	21.3	22.6	22.8	24.9	29.5	30.0	29.9	29.7	31.3	15.8	25.5

The values are percentages calculated from all reports by all health care professionals.

Table 9 shows that the contribution of pharmacists to ADR reporting varied significantly across countries. The highest percentage of reports submitted by pharmacists, ranging from 30.6% to 46.1%, was observed in Portugal (35.7% on average per year). The lowest percentage, ranging from 1.7% to 8%, was documented for Sweden (4.9% on average per year). In Lithuania, the mean percentage per year was 6.5%.

The most frequently reported drugs causing adverse drug reactions

In this part of our study, we evaluated data from 7 countries. Table 10 shows the top 5 most frequently reported drugs groups classified according to the ATC classification system. Unfortunately, we could not include the data from Belgium as no information on this was provided.

The top 5 most frequently reported ATC drugs groups did not differ statistically significantly in every country over the study period. Vaccines (J07) were the most frequently reported ATC group in four countries, namely Finland, the Netherlands, Sweden and the UK. In Lithuania the second, in Portugal, reported as the fourth most common group. Meanwhile in Canada were not found to be present among the top 5 most.

Immunosuppressants (L04) were the most frequently reported ATC group in Canada; in Portugal, second; in Sweden and the Netherlands, fourth; and in Finland and Lithuania, fifth. Antineoplastic agents (L01) ranked first in Portugal and Lithuania and second, in Canada. In the Netherlands, Finland, Sweden, and the UK, these drugs were not among the top 5 most frequently reported therapeutic groups.

Psycholeptics (N05) ranked third in Canada, Finland, and Lithuania; in the Netherlands Portugal, Sweden, and the UK they were not among the top 5 most frequently reported therapeutic groups. Antithrombotic agents (B01) ranked second in Sweden; in the UK, third; in Finland and Lithuania, fourth; in the Netherlands, fifth; and in the remaining countries they were not among the top 5 most frequently reported therapeutic groups.

Antibacterials for systemic use (J01) ranked second in the Netherlands and the UK; third, in Portugal. Other gynecologicals (G02) were among the top 5 most frequently reported therapeutic groups only in two countries: Finland (second place) and Sweden (third place).

Table 10. The top 5 most frequently reported therapeutic subgroups (ATC second level) by the total score in 7 selected countries (excluding Belgium)

Country	TOP rank	ATC therapeutic subgroup	Total score ^a
Canada	1	Immunosuppressants (L04)	54
	2	Antineoplastic agents (L01)	42
	3	Psycholeptics (N05)	16
	4	Analgesics (N02)	15
	5	Drugs for obstructive airway diseases (R03)	15
Finland	1	Vaccines (J07)	54
	2	Other gynecologicals (G02)	29
	3	Psycholeptics (N05)	21
	4	Antithrombotic agents (B01)	20
	5	Immunosuppressants (L04)	12
Lithuania ^b	1	Antineoplastic agents (L01)	35
	2	Vaccines (J07)	34
	3	Psycholeptics (N05)	16
	4	Antithrombotic agents (B01)	8
	5	Immunosuppressants (L04)	7
Netherlands	1	Vaccines (J07)	54
	2	Antibacterials for systemic use (J01)	35
	3	Psychoanaleptics (N06)	30
	4	Immunosuppressants (L04)	18
	5	Antithrombotic agents (B01)	6
Portugal	1	Antineoplastic agents (L01)	48
	2	Immunosuppressants (L04)	42
	3	Antibacterials for systemic use (J01)	28
	4	Vaccines (J07)	26
	5	Antivirals for systemic use (J05)	17
Sweden	1	Vaccines (J07)	48
	2	Antithrombotic agents (B01)	33
	3	Other gynecologicals (G02)	21
	4	Immunosuppressants (L04)	12
	5	Psychoanaleptics (N06)	12
United Kingdom	1	Vaccines (J07)	51
	2	Antibacterials for systemic use (J01)	45
	3	Antithrombotic agents (B01)	26
	4	Other nervous system drugs (N07)	11
	5	Psychoanaleptics (N06)	11

^aThe top 5 most frequently reported therapeutic groups according to the ATC classification system (ATC second level) causing ADRs were ranked on a 5-point scale for every year by giving 5 points to the most frequently reported therapeutic group, and 1 point, to the least frequently reported therapeutic group. If a certain therapeutic group did not appear on top 5

in a particular year, no points were given. The points over the whole period were added up to obtain a total score based on which the top 5 most frequently reported therapeutic groups were identified for each country.

^bFor Lithuania, the top 5 ATC rank is shown for the period of 2015–2022.

The top 10 most frequently reported therapeutic groups by the total score across all countries are displayed in Table 11. Vaccines (J07) ranked first followed by immunosuppressants (L04), antineoplastic agents (L01), antibacterials for systemic use (J01), and antithrombotic agents (B01).

Table 11. *The top 10 most frequently reported therapeutic groups (ATC second level) causing adverse drug reactions by the total score across all countries (excluding Belgium)*

ATC therapeutic subgroup	Total score ^a	Top rank
Vaccines (J07)	276	1
Immunosuppressants (L04)	148	2
Antineoplastic agents (L01)	136	3
Antibacterials for systemic use (J01)	113	4
Antithrombotic agents (B01)	94	5
Psycholeptics (N05)	58	6
Psychoanaleptics (N06)	56	7
Other gynecologicals (G02)	50	8
Analgesics (N02)	24	9
Antivirals for systemic use (J05)	18	10

^aFirst, the top 5 most frequently reported therapeutic groups according to the ATC classification system (ATC second level) causing ADRs were determined as described in the footnotes of Table 4. Later, the top 10 most frequently reported therapeutic groups by the total score across all countries were determined.

CONCLUSIONS

1. As many as 8.7% of intensive care patients experienced at least one adverse drug reaction; 87.5% of adverse drug reactions were identified as preventable. The gastrointestinal as well as the skin and subcutaneous tissue organ systems were more likely to be affected by nonpreventable adverse drug reactions, while the renal and urinary organ systems, by preventable adverse drug reactions. Patients with nonpreventable adverse drug reactions stayed in the hospital statistically significantly longer and the cost of their treatment was statistically insignificantly greater.

2. The developed regression model reasonably predicts treatment costs associated with ADRs, particularly within the medium-cost group. The model performs statistically significantly when the overall length of hospital stay is between 3 and 8 days, the length of stay in the Intensive Care Unit is from less than 1 day up to 2 days, and the ratio of $\text{Hosp}_{\text{ICU}} / (\text{Hosp}_{\text{overall}} + 1)$ is between 0 and 0.25.
3. The rates of overall adverse drug reaction reporting during the 11-year period increased significantly in all the countries except for Belgium. The greatest average annual percent change was determined in Lithuania, but pharmacists' activity in adverse drug reaction reporting was considerably lower as compared to other investigated countries except Sweden. After the implementation of the 2012 EU pharmacovigilance legislation the ratios of health care professional-to-consumer adverse drug reaction reporting were significantly decreasing (indicating the increased rates of consumer reporting) in all the EU countries.
4. In the Intensive Care Unit of the secondary care hospital, antithrombotic agents, anti-inflammatory and antirheumatic products, as well as blood substitutes and perfusion solutions were the top 3 therapeutic subgroups most frequently involved in preventable adverse drug reactions. Meanwhile, antibacterials for systemic use and antithrombotic agents were two therapeutic groups most commonly implicated in nonpreventable adverse drug reactions. Both in Lithuania and at an international level, vaccines, immunosuppressants, antineoplastic agents, antibacterials for systemic use, and antithrombotic agents were found to be the top 5 most frequently reported therapeutic subgroups.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

1. The research findings indicate that ADRs contribute to additional and often preventable patient hospitalizations, as well as higher treatment costs for the healthcare system. As many as 87.5% of ADRs identified in the ICU were assessed as preventable, highlighting the importance of increasing clinical vigilance and preventive measures. It is recommended to consistently verify drug characteristics using the official Lithuanian Register of Medicinal Products [291]. To reduce the risk of drug-drug interactions and ensure safer treatment, it is recommended to use the Micromedex drug database [290].
2. A developed regression model reliably predicts the costs of treating cases related to ADRs, especially within the medium cost range. The model performs statistically reliably when the total hospitalization du-

ration is between 3 and 8 days, and the ICU hospitalization duration is from less than 1 day to 2 days. While the model is more suitable for use in the healthcare facility where this study was conducted, managers of other hospitals or departments can also preliminarily estimate the projected treatment cost based on this model.

3. It has been observed that in Lithuania, as in other European countries, the number of ADR reports is increasing mainly due to patients, while the activity of HCPs is decreasing. To encourage HCP participation in the pharmacovigilance system, it is recommended to consistently educate specialists about the frequency of ADRs, their clinical manifestations, consequences, and the importance of reporting them. It is also recommended to improve the functionality of the website of the State Medicines Control Agency under the Ministry of Health of the Republic of Lithuania to make ADR reporting easily accessible and convenient to use. Given that national agencies in other countries collect more detailed data on ADR reports, it is recommended that the Lithuanian national agency begin systematically collecting and publicly presenting more detailed statistics by professional groups of reporters. This means separately indicating reports submitted by nurses, dentists, pharmacists, and other HCP groups. Such data detailing would allow for a more precise analysis of the reporting structure, identification of less active groups, and the formulation of targeted measures to improve their involvement in enhancing drug safety
4. **Focusing on drugs most frequently associated with preventable ADRs.** Considering that antithrombotic drugs, anti-inflammatory and anti-rheumatic drugs, and blood substitutes and perfusion solutions were most frequently associated with preventable ADRs in the ICU, it is recommended to strengthen the supervision of the prescription of these drugs in clinical practice. This may include additional risk assessment, review of indications, and application of clinical guidelines.
Improving safety surveillance for drugs associated with nonpreventable ADRs. Nonpreventable ADRs in the ICU were most frequently associated with systemic antibacterial and antithrombotic drugs. Therefore, it is recommended to implement safer algorithms for the use of these drugs, optimize dosages according to the individual patient's clinical condition, and apply precautionary measures.
Integrating clinical pharmacologists into healthcare teams. The inclusion of a clinical pharmacologist in a multidisciplinary treatment team in clinical practice could significantly contribute to increasing patient safety and ensuring the overall safety of the healthcare system.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Sultana, J.; Cutroneo, P.; Trifirò, G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics* 2013, 4, S73–S77, DOI 10.4103/0976-500X.120957. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24347988>.
2. Watanabe, J.H.; McInnis, T.; Hirsch, J.D. Cost of Prescription Drug–Related Morbidity and Mortality. *Ann Pharmacother* 2018, 52, 829–837, DOI 10.1177/1060028018765159. Available online: <https://doi.org/10.1177/1060028018765159>.
3. Classen, D.C.; Pestotnik, S.L.; Evans, R.S.; Lloyd, J.F.; Burke, J.P. Adverse Drug Events in Hospitalized Patients: Excess Length of Stay, Extra Costs, and Attributable Mortality. *JAMA* 1997, 277, 301–306, DOI 10.1001/jama.1997.03540280039031. Available online: <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540280039031> (accessed on 4/13/2025).
4. Kongkaew, C.; Noyce, P.R.; Ashcroft, D.M. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008, 42, 1017–1025, DOI 10.1345/aph.1L037.
5. Montané, E.; Castells, X. Epidemiology of drug-related deaths in European hospitals: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Brit Jnl Clinical Pharma* 2021, 87, 3659–3671, DOI 10.1111/bcp.14799. Available online: <https://doi.org/10.1111/bcp.14799>.
6. Schatz, S.N.; Weber, &. Robert J. Adverse Drug Reactions. In *CNS/Pharmacy Practice*; Lee, &. Mary Wun-Len; Murphy, J.E., Eds.; American College of Clinical Pharmacy: Lenexa, 2015; pp. 5–26.
7. Lisby, M.; Nielsen, L.P.; Brock, B.; Mainz, J. How are medication errors defined? A systematic literature review of definitions and characteristics. *Int J Qual Health Care* 2010, 22, 507–518, DOI 10.1093/intqhc/mzq059. Available online: <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzq059> (accessed on 4/13/2025).
8. International Drug Monitoring: The Role of National Centres.
9. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. (Accessed on 24 March 2025).
10. Lazarou, J.; Pomeranz, B.H.; Corey, P.N. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1998, 279, 1200–1205, DOI 10.1001/jama.279.15.1200. Available online: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.279.15.1200>.
11. Patel, T.K.; Patel, P.B. Mortality among patients due to adverse drug reactions that lead to hospitalization: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2018, 74, 819–832, DOI 10.1007/s00228-018-2441-5.
12. Bouvy, J.C.; De Bruin, M.L.; Koopmanschap, M.A. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf* 2015, 38, 437–453, DOI 10.1007/s40264-015-0281-0.
13. Carleton, B.C.; Smith, M.A. Drug safety: Side effects and mistakes or adverse reactions and deadly errors? *BCM J* 2006, 48, 329–333.
14. Predicting Adverse Drug Event Prevalence: A Data-Driven Approach. (Accessed on 2 April 2025).
15. Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines. (Accessed on 2 April 2025).
16. Adverse Drug Reactions. (Accessed on 5 November 2023).

17. Ehsani, J.P.; Jackson, T.; Duckett, S.J. The incidence and cost of adverse events in Victorian hospitals 2003-04. *Medical journal of Australia* 2006, *184*, 551–555, DOI 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00378.x. Available online: <https://search.informit.org/documentSummary;res=IELAPA;dn=200606144>.
18. Osanlou, R.; Walker, L.; Hughes, D.A.; Burnside, G.; Pirmohamed, M. Adverse drug reactions, multimorbidity and polypharmacy: a prospective analysis of 1 month of medical admissions. *BMJ Open* 2022, *12*, DOI 10.1136/bmjopen-2021-055551.
19. Proposal for a regulation amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use. Regulation (EC) No 726/2004. Impact assessment.
20. Beijer, H.J.M.; de Blaey, C.J. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002, *24*, 46–54, DOI 10.1023/a:1015570104121.
21. Almut, G.W.; Brian, C.S.; Charles, D.H.; Poole, C. Preventable Drug-Related Hospital Admissions. *Ann Pharmacother* 2002, *36*, 1238–1248, DOI 10.1345/aph.1A225. Available online: <https://doi.org/10.1345/aph.1A225>.
22. Patel, N.S.; Patel, T.K.; Patel, P.B.; Naik, V.N.; Tripathi, C.B. Hospitalizations due to preventable adverse reactions—a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2017, *73*, 385–398, DOI 10.1007/s00228-016-2170-6. Available online: <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2170-6>.
23. Hakkarainen, K.M.; Hedna, K.; Petzold, M.; Hägg, S. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions—a meta-analysis. *PLoS One* 2012, *7*, e33236, DOI 10.1371/journal.pone.0033236.
24. Jolivot, P.; Hindlet, P.; Pichereau, C.; Fernandez, C.; Maury, E.; Guidet, B.; Hejblum, G. A systematic review of adult admissions to ICUs related to adverse drug events. *Crit Care* 2014, *18*, 643–5, DOI 10.1186/s13054-014-0643-5.
25. Ferner, R.E.; Aronson, J.K. Preventability of Drug-Related Harms — Part I. *Drug Safety* 2010, *33*, 985–994, DOI 10.2165/11538270-000000000-00000. Available online: <https://doi.org/10.2165/11538270-000000000-00000>.
26. Safety monitoring of medical products: reporting system for the general public.
27. Herdeiro, M.T.; Figueiras, A.; Polónia, J.; Gestal-Otero, J.J. Physicians' attitudes and adverse drug reaction reporting : a case-control study in Portugal. *Drug Saf* 2005, *28*, 825–833, DOI 10.2165/00002018-200528090-00007.
28. Lopez-Gonzalez, E.; Herdeiro, M.T.; Figueiras, A. Determinants of Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience* 2009, *32*, 19–31, DOI 10.2165/00002018-200932010-00002.
29. Ancel, I. Santos Direct Patient Reporting in the European Union. A Snapshot of Reporting Systems in Seven Member States. 2015 Available online: <https://haiweb.org/wp-content/uploads/2015/09/Direct-Patient-Reporting-in-the-EU.pdf>.
30. Costa, C.; Abeijon, P.; Rodrigues, D.A.; Figueiras, A.; Herdeiro, M.T.; Torre, C. Factors associated with underreporting of adverse drug reactions by patients: a systematic review. *Int J Clin Pharm* 2023, *45*, 1349–1358, DOI 10.1007/s11096-023-01592-y.
31. Inácio, P.; Cavaco, A.; Airaksinen, M. The value of patient reporting to the pharmacovigilance system: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2017, *83*, 227–246, DOI 10.1111/bcp.13098.
32. Banovac, M.; Candore, G.; Slattey, J.; Houyez, F.; Haerry, D.; Genov, G.; Arlett, P. Patient Reporting in the EU: Analysis of EudraVigilance Data. *Drug Saf* 2017, *40*, 629–645, DOI 10.1007/s40264-017-0534-1.
33. Margraff, F.; Bertram, D. Adverse drug reaction reporting by patients: an overview of fifty countries. *Drug Saf* 2014, *37*, 409–419, DOI 10.1007/s40264-014-0162-y.
34. van Hunsel, F.; Härmark, L.; Pal, S.; Olsson, S.; van Grootheest, K. Experiences with Adverse Drug Reaction Reporting by Patients. *Drug Saf* 2012, *35*, 45–60, DOI

- 10.2165/11594320-000000000-00000. Available online: <https://link.springer.com/article/10.2165/11594320-000000000-00000>.
35. Patient safety. (Accessed on 24 March 2025).
 36. Hodkinson, A.; Tyler, N.; Ashcroft, D.M.; Keers, R.N.; Khan, K.; Phipps, D.; Abuzour, A.; Bower, P.; Avery, A.; Campbell, S.; Panagioti, M. Preventable medication harm across health care settings: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2020, *18*, 313, DOI 10.1186/s12916-020-01774-9. Available online: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01774-9>.
 37. Aronson, J.K.; Ferner, R.E. Clarification of terminology in drug safety. *Drug Saf* 2005, *28*, 851–870, DOI 10.2165/00002018-200528100-00003.
 38. Bailey, C.; Peddie, D.; Wickham, M.E.; Badke, K.; Small, S.S.; Doyle-Waters, M.M.; Balka, E.; Hohl, C.M. Adverse drug event reporting systems: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2016, *82*, 17–29, DOI 10.1111/bcp.12944.
 39. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). (Accessed on 2 April 2025).
 40. Glossary of regulatory terms. (Accessed on 2 April 2025).
 41. Reporting adverse reactions to marketed health products - Guidance document for industry. (Accessed on 2 April 2025).
 42. Finding and Learning about Side Effects (adverse reactions). (Accessed on 2 April 2025).
 43. Glossary. (Accessed on 2 April 2025).
 44. Pharmacovigilance responsibilities of medicine sponsors. Australian recommendations and requirements. (Accessed on 2 April 2025).
 45. Farmakologinis budrumas. (Accessed on 2 April 2025).
 46. Coleman, J.J.; Pontefract, S.K. Adverse drug reactions. *Clin Med (Lond)* 2016, *16*, 481–485, DOI 10.7861/clinmedicine.16-5-481.
 47. Le Louët, H.; Pitts, P.J. Twenty-First Century Global ADR Management: A Need for Clarification, Redesign, and Coordinated Action. *Ther Innov Regul Sci* 2023, *57*, 100–103, DOI 10.1007/s43441-022-00443-8.
 48. Budnitz, D.S.; Lovegrove, M.C.; Shehab, N.; Richards, C.L. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011, *365*, 2002–2012, DOI 10.1056/NEJMsa1103053.
 49. Pirmohamed, M.; James, S.; Meakin, S.; Green, C.; Scott, A.K.; Walley, T.J.; Farrar, K.; Park, B.K.; Breckenridge, A.M. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004, *329*, 15–19, DOI 10.1136/bmj.329.7456.15.
 50. Davies, E.C.; Green, C.F.; Taylor, S.; Williamson, P.R.; Mottram, D.R.; Pirmohamed, M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One* 2009, *4*, e4439, DOI 10.1371/journal.pone.0004439.
 51. Patients under-reporting adverse drug reactions: Study. (Accessed on 2 April 2025).
 52. Roughead, E.E.; Gilbert, A.L.; Primrose, J.G.; Sansom, L.N. Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. *Med J Aust* 1998, *168*, 405–408, DOI 10.5694/j.1326-5377.1998.tb138996.x.
 53. Baker, G.R.; Norton, P.G.; Flintoft, V.; Blais, R.; Brown, A.; Cox, J.; Etchells, E.; Ghali, W.A.; Hébert, P.; Majumdar, S.R.; O'Beirne, M.; Palacios-Derflingher, L.; Reid, R.J.; Sheps, S.; Tamblyn, R. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. *CMAJ* 2004, *170*, 1678–1686, DOI 10.1503/cmaj.1040498.
 54. Lundkvist, J.; Jönsson, B. Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. *Fundam Clin Pharmacol* 2004, *18*, 275–280, DOI 10.1111/j.1472-8206.2004.00239.x.

55. Bordet, R.; Gautier, S.; Le Louet, H.; Dupuis, B.; Caron, J. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2001, *56*, 935–941, DOI 10.1007/s002280000260.
56. Pouyanne, P.; Haramburu, F.; Imbs, J.L.; Bégaud, B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. *BMJ* 2000, *320*, 1036, DOI 10.1136/bmj.320.7241.1036.
57. Dequito, A.B.; Mol, P.G.M.; van Doormaal, J.E.; Zaal, R.J.; van den Bemt, Patricia M L A; Haaijer-Ruskamp, F.M.; Kosterink, J.G.W. Preventable and non-preventable adverse drug events in hospitalized patients: a prospective chart review in the Netherlands. *Drug Saf* 2011, *34*, 1089–1100, DOI 10.2165/11592030-000000000-00000.
58. von Euler, M.; Eliasson, E.; Ohlén, G.; Bergman, U. Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006, *15*, 179–184, DOI 10.1002/pds.1154.
59. Rydberg, D.M.; Holm, L.; Engqvist, I.; Fryckstedt, J.; Lindh, J.D.; Stiller, C.; Asker-Hagelberg, C. Adverse Drug Reactions in a Tertiary Care Emergency Medicine Ward - Prevalence, Preventability and Reporting. *PLoS One* 2016, *11*, e0162948, DOI 10.1371/journal.pone.0162948.
60. Ayalew, M.B.; Tegegn, H.G.; Abdela, O.A. Drug Related Hospital Admissions; A Systematic Review of the Recent Literatures. *Bull Emerg Trauma* 2019, *7*, 339–346, DOI 10.29252/beat-070401.
61. Moriarty, F.; Hardy, C.; Bennett, K.; Smith, S.M.; Fahey, T. Trends and interaction of polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in primary care over 15 years in Ireland: a repeated cross-sectional study. *BMJ Open* 2015, *5*, e008656–008656, DOI 10.1136/bmjopen-2015-008656.
62. Kantor, E.D.; Rehm, C.D.; Haas, J.S.; Chan, A.T.; Giovannucci, E.L. Trends in Prescription Drug Use Among Adults in the United States From 1999-2012. *JAMA* 2015, *314*, 1818–1831, DOI 10.1001/jama.2015.13766.
63. Onder, G.; Liperoti, R.; Fialova, D.; Topinkova, E.; Tosato, M.; Danese, P.; Gallo, P.F.; Carpenter, I.; Finne-Soveri, H.; Gindin, J.; Bernabei, R.; Landi, F.; SHELTER Project Polypharmacy in nursing home in Europe: results from the SHELTER study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012, *67*, 698–704, DOI 10.1093/gerona/gle233.
64. de Lemos, J.; Loewen, P.; Nagle, C.; McKenzie, R.; You, Y.D.; Dabu, A.; Zed, P.; Ling, P.; Chan, R. Preventable adverse drug events causing hospitalisation: identifying root causes and developing a surveillance and learning system at an urban community hospital, a cross-sectional observational study. *BMJ Open Qual* 2021, *10*, e001161. doi: 10.1136/bmjopen-2020-001161, DOI 10.1136/bmjopen-2020-001161.
65. Budnitz, D.S.; Pollock, D.A.; Weidenbach, K.N.; Mendelsohn, A.B.; Schroeder, T.J.; Anest, J.L. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA* 2006, *296*, 1858–1866, DOI 10.1001/jama.296.15.1858.
66. Oscanoa, T.J.; Lizaraso, F.; Carvajal, A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2017, *73*, 759–770, DOI 10.1007/s00228-017-2225-3.
67. Yadesa, T.M.; Kitutu, F.E.; Deyno, S.; Ogwang, P.E.; Tamukong, R.; Alele, P.E. Prevalence, characteristics and predicting risk factors of adverse drug reactions among hospitalized older adults: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med* 2021, *9*, 20503121211039099, DOI 10.1177/20503121211039099.
68. Kauppila, M.; Backman, J.T.; Niemi, M.; Lapatto-Reiniluoto, O. Incidence, preventability, and causality of adverse drug reactions at a university hospital emergency department. *Eur J Clin Pharmacol* 2021, *77*, 643–650, DOI 10.1007/s00228-020-03043-3.

69. Taché, S.V.; Sönnichsen, A.; Ashcroft, D.M. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2011, *45*, 977–989, DOI 10.1345/aph.1P627.
70. Darchy, B.; Le Mièr, E.; Figuéredo, B.; Bavoux, E.; Domart, Y. Iatrogenic diseases as a reason for admission to the intensive care unit: incidence, causes, and consequences. *Arch Intern Med* 1999, *159*, 71–78, DOI 10.1001/archinte.159.1.71.
71. Miguel, A.; Azevedo, L.F.; Araújo, M.; Pereira, A.C. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012, *21*, 1139–1154, DOI 10.1002/pds.3309.
72. Krähenbühl-Melcher, A.; Schlienger, R.; Lampert, M.; Haschke, M.; Drewe, J.; Krähenbühl, S. Drug-Related Problems in Hospitals. *Drug Safety* 2007, *30*, 379–407, DOI 10.2165/00002018-200730050-00003. Available online: <https://doi.org/10.2165/00002018-200730050-00003>.
73. Sundaran, S.; Udayan, A.; Hareendranath, K.; Eliyas, B.; Ganesan, B.; Hassan, A.; Subash, R.; Palakkal, V.; Salahudeen, M.S. Study on the Classification, Causality, Preventability and Severity of Adverse Drug Reaction Using Spontaneous Reporting System in Hospitalized Patients. *Pharmacy (Basel)* 2018, *6*, 108. doi: 10.3390/pharmacy6040108, DOI 10.3390/pharmacy6040108.
74. Bauer, P. Adaptive designs: looking for a needle in the haystack—a new challenge in medical research. *Stat Med* 2008, *27*, 1565–1580, DOI 10.1002/sim.3090.
75. Alhawassi, T.M.; Krass, I.; Bajorek, B.V.; Pont, L.G. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging* 2014, *9*, 2079–2086, DOI 10.2147/CIA.S71178.
76. Handler, S.M.; Hanlon, J.T.; Perera, S.; Roumani, Y.F.; Nace, D.A.; Fridsma, D.B.; Saul, M.I.; Castle, N.G.; Studenski, S.A. Consensus list of signals to detect potential adverse drug reactions in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 2008, *56*, 808–815, DOI 10.1111/j.1532-5415.2008.01665.x.
77. Kim, H.; Shin, J.; Kim, M.; Park, B. Prevalence and predictors of polypharmacy among Korean elderly. *PLoS One* 2014, *9*, e98043, DOI 10.1371/journal.pone.0098043.
78. Zhang, M.; Holman, C.D.J.; Price, S.D.; Sanfilippo, F.M.; Preen, D.B.; Bulsara, M.K. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ* 2009, *338*, a2752, DOI 10.1136/bmj.a2752.
79. Ventura, M.T.; Laddaga, R.; Cavallera, P.; Pugliese, P.; Tummolo, R.A.; Buquicchio, R.; Pierucci, P.; Passalacqua, G. Adverse drug reactions as the cause of emergency department admission: focus on the elderly. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2010, *32*, 426–429, DOI 10.3109/08923970903468847.
80. Hoigné, R.; Lawson, D.H.; Weber, E. Risk factors for adverse drug reactions—epidemiological approaches. *Eur J Clin Pharmacol* 1990, *39*, 321–325, DOI 10.1007/BF00315403.
81. Alomar, M.J. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharm J* 2014, *22*, 83–94, DOI 10.1016/j.jsps.2013.02.003.
82. Ribeiro, M.R.; Motta, A.A.; Marcondes-Fonseca, L.A.; 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, DOI 10.6061/clinics/2018/e185.
83. Gurwitz, J.H.; Field, T.S.; Harrold, L.R.; Rothschild, J.; Debellis, K.; Seger, A.C.; Cadoret, C.; Fish, L.S.; Garber, L.; Kelleher, M.; Bates, D.W. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003, *289*, 1107–1116, DOI 10.1001/jama.289.9.1107.

84. Budnitz, D.S.; Shehab, N.; Kegler, S.R.; Richards, C.L. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med* 2007, *147*, 755–765, DOI 10.7326/0003-4819-147-11-200712040-00006.
85. Hajjar, E.R.; Hanlon, J.T.; Artz, M.B.; Lindblad, C.I.; Pieper, C.F.; Sloane, R.J.; Ruby, C.M.; Schmader, K.E. Adverse drug reaction risk factors in older outpatients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2003, *1*, 82–89, DOI 10.1016/s1543-5946(03)90004-3.
86. Jose, J.; Rao, P.G.M. Pattern of adverse drug reactions notified by spontaneous reporting in an Indian tertiary care teaching hospital. *Pharmacol Res* 2006, *54*, 226–233, DOI 10.1016/j.phrs.2006.05.003.
87. Klotz, U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009, *41*, 67–76, DOI 10.1080/03602530902722679.
88. Clavenna, A.; Bonati, M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child* 2009, *94*, 724–728, DOI 10.1136/adc.2008.154377.
89. El-Eraky, H.; Thomas, S.H.L. Effects of sex on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of quinidine. *Br J Clin Pharmacol* 2003, *56*, 198–204, DOI 10.1046/j.1365-2125.2003.01865.x.
90. Shakya, R.; Rao, B.S.; Shrestha, B. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors. *Ann Pharmacother* 2004, *38*, 1074–1079, DOI 10.1345/aph.1D525.
91. Ensom, M.H. Gender-based differences and menstrual cycle-related changes in specific diseases: implications for pharmacotherapy. *Pharmacotherapy* 2000, *20*, 523–539, DOI 10.1592/phco.20.6.523.35161.
92. Verbrugge, L.M. Gender and health: an update on hypotheses and evidence. *J Health Soc Behav* 1985, *26*, 156–182.
93. Duncombe, D.; Wertheim, E.H.; Skouteris, H.; Paxton, S.J.; Kelly, L. How well do women adapt to changes in their body size and shape across the course of pregnancy? *J Health Psychol* 2008, *13*, 503–515, DOI 10.1177/1359105308088521.
94. Pack, A.M.; Davis, A.R.; Kritzer, J.; Yoon, A.; Camus, A. Antiepileptic drugs: are women aware of interactions with oral contraceptives and potential teratogenicity? *Epilepsy Behav* 2009, *14*, 640–644, DOI 10.1016/j.yebeh.2009.01.024.
95. Holmes, L.B.; Harvey, E.A.; Coull, B.A.; Huntington, K.B.; Khoshbin, S.; Hayes, A.M.; Ryan, L.M. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001, *344*, 1132–1138, DOI 10.1056/NEJM200104123441504.
96. Meloni, P.; D'Angeli, I.; Piazzè, J.; Cerekya, A.; Simari, T.; Pala, A.; Anceschi, M.M.; Guglietta, M.; Izzo, P.; Izzo, L. First trimester PAPP-A levels associated with early prediction of pregnancy induced hypertension. *Hypertens Pregnancy* 2009, *28*, 361–368, DOI 10.3109/10641950802601211.
97. Chung, C.H.; Mirakhur, B.; Chan, E.; Le, Q.; Berlin, J.; Morse, M.; Murphy, B.A.; Satinover, S.M.; Hosen, J.; Mauro, D.; Slebos, R.J.; Zhou, Q.; Gold, D.; Hatley, T.; Hicklin, D.J.; Platts-Mills, T.A.E. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008, *358*, 1109–1117, DOI 10.1056/NEJMoa074943.
98. Zhao, W.; Elie, V.; Roussey, G.; Brochard, K.; Niaudet, P.; Leroy, V.; Loirat, C.; Cochat, P.; Cloarec, S.; André, J.L.; Garaix, F.; Bensman, A.; Fakhoury, M.; Jacqz-Aigrain, E. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of tacrolimus in de novo pediatric kidney transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2009, *86*, 609–618, DOI 10.1038/clpt.2009.210.
99. Rhodin, M.M.; Anderson, B.J.; Peters, A.M.; Coulthard, M.G.; Wilkins, B.; Cole, M.; Chatelut, E.; Grubb, A.; Veal, G.J.; Keir, M.J.; Holford, N.H.G. Human renal function

- maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatr Nephrol* 2009, 24, 67–76, DOI 10.1007/s00467-008-0997-5.
100. Schmid, O.; Bereznicki, B.; Peterson, G.M.; Stankovich, J.; Bereznicki, L. Persistence of Adverse Drug Reaction-Related Hospitalization Risk Following Discharge. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2022, 19, DOI 10.3390/ijerph19095585.
 101. Algenae, F.A.; Steinke, D.; Keers, R.N. Prevalence and Nature of Medication Errors and Medication-Related Harm Following Discharge from Hospital to Community Settings: A Systematic Review. *Drug Saf* 2020, 43, 517–537, DOI 10.1007/s40264-020-00918-3.
 102. Elliott, T.R.; Westneat, S.; Karanth, S.D.; Abner, E.L.; Kucharska-Newton, A.M.; Moga, D.C. An evaluation of injurious falls and Fall-Risk-Increasing-Drug (FRID) prescribing in ambulatory care in older adults. *BMC Geriatr* 2022, 22, 190–z, DOI 10.1186/s12877-022-02877-z.
 103. Huang, A.R.; Mallet, L.; Rochefort, C.M.; Eguale, T.; Buckeridge, D.L.; Tamblyn, R. Medication-related falls in the elderly: causative factors and preventive strategies. *Drugs Aging* 2012, 29, 359–376, DOI 10.2165/11599460-000000000-00000.
 104. Bruce, R.D.; Altice, F.L.; Friedland, G.H. Pharmacokinetic drug interactions between drugs of abuse and antiretroviral medications: implications and management for clinical practice. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2008, 1, 115–127, DOI 10.1586/17512433.1.1.115.
 105. Krupski, A.; Campbell, K.; Joesch, J.M.; Lucenko, B.A.; Roy-Byrne, P. Impact of Access to Recovery services on alcohol/drug treatment outcomes. *J Subst Abuse Treat* 2009, 37, 435–442, DOI 10.1016/j.jsat.2009.05.007.
 106. Kim, B.; Yi, S.; Kim, J.; Lim, K.S.; Kim, K.; Lee, B.; Shin, S.; Jang, I.; Yu, K. Influence of alcohol on the hemodynamic effects and pharmacokinetic properties of mirodenafil: a single-dose, randomized-sequence, open-label, crossover study in healthy male volunteers in Korea. *Clin Ther* 2009, 31, 1234–1243, DOI 10.1016/j.clinthera.2009.06.008.
 107. Reuben, A. Alcohol and the liver. *Curr Opin Gastroenterol* 2006, 22, 263–271, DOI 10.1097/01.mog.0000218963.93806.d3.
 108. Tomlinson, J.E.M.; McMahon, A.D.; Chaudhuri, R.; Thompson, J.M.; Wood, S.F.; Thomson, N.C. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax* 2005, 60, 282–287, DOI 10.1136/thx.2004.033688.
 109. Faber, M.S.; Fuhr, U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther* 2004, 76, 178–184, DOI 10.1016/j.clpt.2004.04.003.
 110. Hukkanen, J.; Jacob, P.3.; Benowitz, N.L. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev* 2005, 57, 79–115, DOI 10.1124/pr.57.1.3.
 111. Himmelmann, A.; Jendle, J.; Mellén, A.; Petersen, A.H.; Dahl, U.L.; Wollmer, P. The impact of smoking on inhaled insulin. *Diabetes Care* 2003, 26, 677–682, DOI 10.2337/diacare.26.3.677.
 112. Sexton, J.B.; Thomas, E.J.; Helmreich, R.L. Error, stress, and teamwork in medicine and aviation: cross sectional surveys. *BMJ* 2000, 320, 745–749, DOI 10.1136/bmj.320.7237.745.
 113. Meigs, J.B.; Shrader, P.; Sullivan, L.M.; McAteer, J.B.; Fox, C.S.; Dupuis, J.; Manning, A.K.; Florez, J.C.; Wilson, P.W.F.; D’Agostino, R.B.S.; Cupples, L.A. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008, 359, 2208–2219, DOI 10.1056/NEJMoa0804742.

114. Phillips, K.A.; Veenstra, D.L.; Oren, E.; Lee, J.K.; Sadee, W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA* 2001, *286*, 2270–2279, DOI 10.1001/jama.286.18.2270.
115. Morimoto, T.; Gandhi, T.K.; Fiskio, J.M.; Seger, A.C.; So, J.W.; Cook, E.F.; Fukui, T.; Bates, D.W. Development and validation of a clinical prediction rule for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *J Gen Intern Med* 2004, *19*, 684–691, DOI 10.1111/j.1525-1497.2004.30016.x.
116. McDowell, S.E.; Coleman, J.J.; Ferner, R.E. Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. *BMJ* 2006, *332*, 1177–1181, DOI 10.1136/bmj.38803.528113.55.
117. Yip, V.L.; Marson, A.G.; Jorgensen, A.L.; Pirmohamed, M.; Alfirevic, A. HLA genotype and carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther* 2012, *92*, 757–765, DOI 10.1038/clpt.2012.189.
118. Masnoon, N.; Shakib, S.; Kalisch-Ellett, L.; Caughey, G.E. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 2017, *17*, 230–2, DOI 10.1186/s12877-017-0621-2.
119. Guthrie, B.; Makubate, B.; Hernandez-Santiago, V.; Dreischulte, T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med* 2015, *13*, 74–7, DOI 10.1186/s12916-015-0322-7.
120. Steinman, M.A.; Hanlon, J.T. Managing medications in clinically complex elders: “There’s got to be a happy medium”. *JAMA* 2010, *304*, 1592–1601, DOI 10.1001/jama.2010.1482.
121. Van Spall, H.G.C.; Toren, A.; Kiss, A.; Fowler, R.A. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review. *JAMA* 2007, *297*, 1233–1240, DOI 10.1001/jama.297.11.1233.
122. Hughes, L.D.; McMurdo, M.E.T.; Guthrie, B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing* 2013, *42*, 62–69, DOI 10.1093/ageing/afs100.
123. Guthrie, B.; Payne, K.; Alderson, P.; McMurdo, M.E.T.; Mercer, S.W. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity. *BMJ* 2012, *345*, e6341, DOI 10.1136/bmj.e6341.
124. Shah, B.M.; Hajjar, E.R. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med* 2012, *28*, 173–186, DOI 10.1016/j.cger.2012.01.002.
125. Guthrie, B.; McCowan, C.; Davey, P.; Simpson, C.R.; Dreischulte, T.; Barnett, K. High risk prescribing in primary care patients particularly vulnerable to adverse drug events: cross sectional population database analysis in Scottish general practice. *BMJ* 2011, *342*, d3514, DOI 10.1136/bmj.d3514.
126. Johnell, K.; Klarin, I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf* 2007, *30*, 911–918, DOI 10.2165/00002018-200730100-00009.
127. Beers, M.H.; Ouslander, J.G.; Rollingher, I.; Reuben, D.B.; Brooks, J.; Beck, J.C. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med* 1991, *151*, 1825–1832.
128. Gallagher, P.; Ryan, C.; Byrne, S.; Kennedy, J.; O’Mahony, D. STOPP (Screening Tool of Older Person’s Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008, *46*, 72–83, DOI 10.5414/cpp46072.
129. O’Mahony, D.; O’Sullivan, D.; Byrne, S.; O’Connor, M.N.; Ryan, C.; Gallagher, P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015, *44*, 213–218, DOI 10.1093/ageing/afu145.

130. O'Mahony, D.; Cherubini, A.; Guiteras, A.R.; Denking, M.; Beuscart, J.; Onder, G.; Gudmundsson, A.; Cruz-Jentoft, A.J.; Knol, W.; Bahat, G.; van der Velde, N.; Petrovic, M.; Curtin, D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med* 2023, *14*, 625–632, DOI 10.1007/s41999-023-00777-y.
131. Molenaar-Kuijsten, L.; Van Balen, D.E.M.; Beijnen, J.H.; Steeghs, N.; Huitema, A.D.R. A Review of CYP3A Drug-Drug Interaction Studies: Practical Guidelines for Patients Using Targeted Oral Anticancer Drugs. *Front Pharmacol* 2021, *12*, 670862, DOI 10.3389/fphar.2021.670862.
132. Kennedy, C.; Brewer, L.; Williams, D. Drug interactions. *Medicine* 2020, *48*, 450–455, DOI 10.1016/j.mpmed.2020.04.001. Available online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357303920300761>.
133. Nguyen, T.; Liu, X.; Abuhashem, W.; Bussing, R.; Winterstein, A.G. Quality of Evidence Supporting Major Psychotropic Drug-Drug Interaction Warnings: A Systematic Literature Review. *Pharmacotherapy* 2020, *40*, 455–468, DOI 10.1002/phar.2382.
134. Barbera, N.; Busardò, F.P.; Indorato, F.; Romano, G. The pathogenetic role of adulterants in 5 cases of drug addicts with a fatal outcome. *Forensic Sci Int* 2013, *227*, 74–76, DOI 10.1016/j.forsciint.2012.08.041.
135. Hermida, R.C.; Ayala, D.E.; Calvo, C.; López, J.E. Aspirin administered at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2005, *46*, 975–983, DOI 10.1016/j.jacc.2004.08.071.
136. Onder, G.; Pedone, C.; Landi, F.; Cesari, M.; Della Vedova, C.; Bernabei, R.; Gambassi, G. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 2002, *50*, 1962–1968, DOI 10.1046/j.1532-5415.2002.50607.x.
137. Corsonello, A.; Pedone, C.; Corica, F.; Mussi, C.; Carbonin, P.; Antonelli Incalzi, R.; Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano (GIFA) Investigators Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2005, *165*, 790–795, DOI 10.1001/archinte.165.7.790.
138. Corsonello, A.; Pedone, C.; Corica, F.; Mazzei, B.; Di Iorio, A.; Carbonin, P.; Incalzi, R.A.; Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano (GIFA) Concealed renal failure and adverse drug reactions in older patients with type 2 diabetes mellitus. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005, *60*, 1147–1151, DOI 10.1093/gerona/60.9.1147.
139. Sikdar, K.C.; Dowden, J.; Alaghebandan, R.; MacDonald, D.; Peter, P.; Gadag, V. Adverse drug reactions in elderly hospitalized patients: a 12-year population-based retrospective cohort study. *Ann Pharmacother* 2012, *46*, 960–971, DOI 10.1345/aph.1Q529.
140. Schetz, M.; Dasta, J.; Goldstein, S.; Golper, T. Drug-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2005, *11*, 555–565, DOI 10.1097/01.ccx.0000184300.68383.95.
141. Nash, K.; Hafeez, A.; Hou, S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002, *39*, 930–936, DOI 10.1053/ajkd.2002.32766.
142. Cockcroft, D.W.; Gault, H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron* 2008, *16*, 31–41, DOI 10.1159/000180580. Available online: <https://doi.org/10.1159/000180580> (accessed on 5/23/2025).
143. Fernandez-Prado, R.; Castillo-Rodriguez, E.; Velez-Arribas, F.J.; Gracia-Iguacel, C.; Ortiz, A. Creatinine Clearance Is Not Equal to Glomerular Filtration Rate and Cockcroft-Gault Equation Is Not Equal to CKD-EPI Collaboration Equation. *Am J Med* 2016, *129*, 1259–1263, DOI 10.1016/j.amjmed.2016.08.019.
144. Watanabe, K.; Hasegawa, H.; Katoh, J.; Hayashi, Y.; Saku, I.; Ohshima, K.; Hishida, A.; Seki, G.; Ikegaya, N. Estimated glomerular filtration rate versus creatinine clearance to

- determine anticoagulant dosage after lower-limb orthopedic surgery. *Clin Exp Nephrol* 2025, 29, 405–413, DOI 10.1007/s10157-024-02580-w.
145. Basile, D.P.; Anderson, M.D.; Sutton, T.A. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol* 2012, 2, 1303–1353, DOI 10.1002/cphy.c110041.
 146. Ghane Shahrabaf, F.; Assadi, F. Drug-induced renal disorders. *J Renal Inj Prev* 2015, 4, 57–60, DOI 10.12861/jrip.2015.12.
 147. Sun, H.; Frassetto, L.; Benet, L.Z. Effects of renal failure on drug transport and metabolism. *Pharmacol Ther* 2006, 109, 1–11, DOI 10.1016/j.pharmthera.2005.05.010.
 148. Laville, S.M.; Gras-Champel, V.; Hamroun, A.; Moragny, J.; Lambert, O.; Metzger, M.; Jacquelinet, C.; Combe, C.; Fouque, D.; Laville, M.; Frimat, L.; Robinson, B.M.; Bieber, B.; Stengel, B.; Alencar De Pinho, N.; Massy, Z.A.; Liabeuf, S.; CKD-REIN Study Group Kidney Function Decline and Serious Adverse Drug Reactions in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis* 2024, 83, 601–614.e1, DOI 10.1053/j.ajkd.2023.09.012.
 149. Yuan, R.; Venitz, J. Effect of chronic renal failure on the disposition of highly hepatically metabolized drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000, 38, 245–253, DOI 10.5414/cpp38245.
 150. Katarey, D.; Verma, S. Drug-induced liver injury. *Clin Med (Lond)* 2016, 16, s104–s109, DOI 10.7861/clinmedicine.16-6-s104.
 151. Drug-induced liver injury (DILI): Current status and future directions for drug development and the post-market setting. A consensus by a CIOMS Working Group. (Accessed on 24 March 2025).
 152. Hoofnagle, J.H.; Einar S. Björnsson Drug-Induced Liver Injury — Types and Phenotypes. *N Engl J Med* 2019, 381, 264–273, DOI 10.1056/NEJMra1816149. Available online: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1816149>.
 153. Tolosa, L.; Jiménez, N.; Pelechá, M.; Castell, J.V.; Gómez-Lechón, M.J.; Donato, M.T. Long-term and mechanistic evaluation of drug-induced liver injury in Upcyte human hepatocytes. *Arch Toxicol* 2019, 93, 519–532, DOI 10.1007/s00204-018-2349-y.
 154. Chalasani, N.P.; Hayashi, P.H.; Bonkovsky, H.L.; Navarro, V.J.; Lee, W.M.; Fontana, R.J.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014, 109, 950–66; quiz 967, DOI 10.1038/ajg.2014.131.
 155. Singh, D.; Cho, W.C.; Upadhyay, G. Drug-Induced Liver Toxicity and Prevention by Herbal Antioxidants: An Overview. *Front Physiol* 2016, 6, 363, DOI 10.3389/fphys.2015.00363.
 156. Kuna, L.; Bozic, I.; Kizivat, T.; Bojanic, K.; Mrso, M.; Kralj, E.; Smolic, R.; Wu, G.Y.; Smolic, M. Models of Drug Induced Liver Injury (DILI) - Current Issues and Future Perspectives. *Curr Drug Metab* 2018, 19, 830–838, DOI 10.2174/1389200219666180523095355.
 157. Teschke, R. Idiosyncratic DILI: Analysis of 46,266 Cases Assessed for Causality by RUCAM and Published From 2014 to Early 2019. *Front Pharmacol* 2019, 10, 730, DOI 10.3389/fphar.2019.00730.
 158. Raschi, E.; De Ponti, F. Drug- and herb-induced liver injury: Progress, current challenges and emerging signals of post-marketing risk. *World J Hepatol* 2015, 7, 1761–1771, DOI 10.4254/wjh.v7.i13.1761.
 159. Giardina, C.; Cutroneo, P.M.; Mocciano, E.; Russo, G.T.; Mandraffino, G.; Basile, G.; Rapisarda, F.; Ferrara, R.; Spina, E.; Arcoraci, V. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: Results of the FORWARD (Facilitation of Reporting in Hospital Ward) Study. *Front Pharmacol* 2018, 9, 350, DOI 10.3389/fphar.2018.00350.
 160. WHO launches global effort to halve medication-related errors in 5 years. (Accessed on 24 March 2025).

161. Safety in doses: medication safety incidents in the NHS. The fourth report from the Patient Safety Observatory. (Accessed on 24 March 2025).
162. Cousins, D.H.; Gerrett, D.; Warner, B. A review of medication incidents reported to the National Reporting and Learning System in England and Wales over 6 years (2005-2010). *Br J Clin Pharmacol* 2012, *74*, 597–604, DOI 10.1111/j.1365-2125.2011.04166.x.
163. Elliott, R.A.; Camacho, E.; Jankovic, D.; Sculpher, M.J.; Faria, R. Economic analysis of the prevalence and clinical and economic burden of medication error in England. *BMJ Qual Saf* 2021, *30*, 96–105, DOI 10.1136/bmjqs-2019-010206.
164. Roughead, E.E.; Semple, S.J.; Rosenfeld, E. The extent of medication errors and adverse drug reactions throughout the patient journey in acute care in Australia. *Int J Evid Based Healthc* 2016, *14*, 113–122, DOI 10.1097/XEB.0000000000000075.
165. Johnson, J.A.; Bootman, J.L. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med* 1995, *155*, 1949–1956.
166. Durand, M.; Castelli, C.; Roux-Marson, C.; Kinowski, J.; Leguelinel-Blache, G. Evaluating the costs of adverse drug events in hospitalized patients: a systematic review. *Health Econ Rev* 2024, *14*, 11–y, DOI 10.1186/s13561-024-00481-y.
167. Maity, T.; Longo, C. Pragmatic pharmaco-economic analyses by using post-market adverse drug reaction reports: an illustration using infliximab, adalimumab, and the Canada vigilance adverse reaction database. *BMC Health Services Research* 2021, *21*, 1231, DOI 10.1186/s12913-021-07260-z. Available online: <https://doi.org/10.1186/s12913-021-07260-z>.
168. Kurl; DG, Jalgaonkar SV, Daberao VN, Chikhalkar SB, Raut SB Study of clinical and histopathological pattern, severity, causality and cost analysis in hospitalized patients with cutaneous adverse drug reactions in a tertiary care hospital. *IJPSR* 2018, *9*, 1857–64.
169. Natanaelsson, J.; Hakkarainen, K.M.; Hägg, S.; Andersson Sundell, K.; Petzold, M.; Rehnberg, C.; Jönsson, A.K.; Gyllenstein, H. Direct and indirect costs for adverse drug events identified in medical records across care levels, and their distribution among payers. *Res Social Adm Pharm* 2017, *13*, 1151–1158, DOI 10.1016/j.sapharm.2016.11.008.
170. Slight, S.P.; Seger, D.L.; Franz, C.; Wong, A.; Bates, D.W. The national cost of adverse drug events resulting from inappropriate medication-related alert overrides in the United States. *J Am Med Inform Assoc* 2018, *25*, 1183–1188, DOI 10.1093/jamia/ocy066.
171. Hug, B.L.; Keohane, C.; Seger, D.L.; Yoon, C.; Bates, D.W. The costs of adverse drug events in community hospitals. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2012, *38*, 120–126, DOI 10.1016/s1553-7250(12)38016-1.
172. Abu, S.F.; Shafie, A.A.; Chandriah, H. Cost Estimations of Managing Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Systematic Review of Study Methods and Their Influences. *Pharmacoepidemiology* 2023, *2*, 139, DOI 10.3390/pharma2020012.
173. Evans, R.S.; Pestotnik, S.L.; Classen, D.C.; Bass, S.B.; Burke, J.P. Prevention of adverse drug events through computerized surveillance. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care* 1992, 437–441.
174. Kane-Gill, S.L.; Kowiatek, J.G.; Weber, R.J. A comparison of voluntarily reported medication errors in intensive care and general care units. *Qual Saf Health Care* 2010, *19*, 55–59, DOI 10.1136/qshc.2008.027961.
175. Dong-Churl Suh; Betsy, S.W.; Soung-Kook Shin; Evelyn R Hermes-De Santis Clinical and Economic Impact of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *Ann Pharmacother* 2000, *34*, 1373–1379, DOI 10.1345/aph.10094. Available online: <https://doi.org/10.1345/aph.10094>.
176. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification. (Accessed on 24 March 2025).
177. Medical Dictionary for Regulatory Activities. (Accessed on 26 March 2025).

178. Won, S.; Suh, S.; Yim, E.; Ahn, H. Risk Factors Related to Serious Adverse Drug Reactions Reported through Electronic Submission during Hospitalization in Elderly Patients. *Korean J Fam Med* 2022, *43*, 125–131, DOI 10.4082/kjfm.21.0086.
179. Ma, J.; Wang, Y.; Gao, M.; Meng, Q.; Liu, J. Adverse drug reactions as the cause of emergency department admission of patients aged 80 years and older. *Eur J Intern Med* 2012, *23*, 162, DOI 10.1016/j.ejim.2012.05.004.
180. Franceschi, M.; Scarcelli, C.; Niro, V.; Seripa, D.; Pazienza, A.M.; Pepe, G.; Colusso, A.M.; Pacilli, L.; Pilotto, A. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf* 2008, *31*, 545–556, DOI 10.2165/00002018-200831060-00009.
181. Olivier, P.; Bertrand, L.; Tubery, M.; Lauque, D.; Montastruc, J.; Lapeyre-Mestre, M. Hospitalizations because of adverse drug reactions in elderly patients admitted through the emergency department: a prospective survey. *Drugs Aging* 2009, *26*, 475–482, DOI 10.2165/00002512-200926060-00004.
182. Tangiisuran, B.; Davies, J.G.; Wright, J.E.; Rajkumar, C. Adverse drug reactions in a population of hospitalized very elderly patients. *Drugs Aging* 2012, *29*, 669–679, DOI 10.1007/BF03262282.
183. Haerdtlein, A.; Debold, E.; Rottenkolber, M.; Boehmer, A.M.; Pudritz, Y.M.; Shahid, F.; Gensichen, J.; Dreischulte, T. Which Adverse Events and Which Drugs Are Implicated in Drug-Related Hospital Admissions? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2023, *12*, 1320. doi: 10.3390/jcm12041320, DOI 10.3390/jcm12041320.
184. Jiang, H.; Lin, Y.; Ren, W.; Fang, Z.; Liu, Y.; Tan, X.; Lv, X.; Zhang, N. Adverse drug reactions and correlations with drug-drug interactions: A retrospective study of reports from 2011 to 2020. *Front Pharmacol* 2022, *13*, 923939, DOI 10.3389/fphar.2022.923939.
185. Aagaard, L.; Nielsen, L.H.; Hansen, E.H. Consumer reporting of adverse drug reactions: a retrospective analysis of the Danish adverse drug reaction database from 2004 to 2006. *Drug Saf* 2009, *32*, 1067–1074, DOI 10.2165/11316680-000000000-00000.
186. Pedrós, C.; Formiga, F.; Corbella, X.; Arnau, J.M. Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features. *Eur J Clin Pharmacol* 2016, *72*, 219–226, DOI 10.1007/s00228-015-1974-0.
187. Mercier, E.; Giraudeau, B.; Giniès, G.; Perrotin, D.; Dequin, P. Iatrogenic events contributing to ICU admission: a prospective study. *Intensive Care Med* 2010, *36*, 1033–1037, DOI 10.1007/s00134-010-1793-9.
188. Nazer, L.H.; Eljaber, R.; Rimawi, D.; Hawari, F.I. Adverse drug events resulting in admission to the intensive care unit in oncology patients: Incidence, characteristics and associated cost. *J Oncol Pharm Pract* 2013, *19*, 298–304, DOI 10.1177/1078155212465995.
189. Jolivot, P.; Pichereau, C.; Hindlet, P.; Hejblum, G.; Bigé, N.; Maury, E.; Guidet, B.; Fernandez, C. An observational study of adult admissions to a medical ICU due to adverse drug events. *Ann Intensive Care* 2016, *6*, 9–9. Epub 2016 Feb 2, DOI 10.1186/s13613-016-0109-9.
190. Cullen, D.J.; Sweitzer, B.J.; Bates, D.W.; Burdick, E.; Edmondson, A.; Leape, L.L. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. *Crit Care Med* 1997, *25*, 1289–1297, DOI 10.1097/00003246-199708000-00014.
191. Rivkin, A. Admissions to a medical intensive care unit related to adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm* 2007, *64*, 1840–1843, DOI 10.2146/ajhp060641.
192. Kane-Gill, S.L.; Kirisci, L.; Verrico, M.M.; Rothschild, J.M. Analysis of risk factors for adverse drug events in critically ill patients*. *Crit Care Med* 2012, *40*, 823–828, DOI 10.1097/CCM.0b013e318236f473.

193. Rhodes, A.; Ferdinande, P.; Flaatten, H.; Guidet, B.; Metnitz, P.G.; Moreno, R.P. The variability of critical care bed numbers in Europe. *Intensive Care Med* 2012, *38*, 1647–1653, DOI 10.1007/s00134-012-2627-8.
194. Kane-Gill, S.L.; Kirisci, L.; Pathak, D.S. Are the Naranjo criteria reliable and valid for determination of adverse drug reactions in the intensive care unit? *Ann Pharmacother* 2005, *39*, 1823–1827, DOI 10.1345/aph.1G177.
195. Vargas, E.; Simón, J.; Martín, J.C.; Puerro, M.; Gonzalez-Callejo, M.A.; Jaime, M.; Gomez-Mayoral, B.; Duque, F.; Gomez-Delgado, A.; Moreno, A. Effect of adverse drug reactions on length of stay in intensive care units. *Clin Drug Investig* 1998, *15*, 353–360, DOI 10.2165/00044011-199815040-00011.
196. Leape, L.L.; Cullen, D.J.; Clapp, M.D.; Burdick, E.; Demonaco, H.J.; Erickson, J.I.; Bates, D.W. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999, *282*, 267–270, DOI 10.1001/jama.282.3.267.
197. Stockwell, D.C.; Kane-Gill, S.L. Developing a patient safety surveillance system to identify adverse events in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010, *38*, 117, DOI 10.1097/CCM.0b013e3181dde2d9.
198. Kane-Gill, S.L.; Van Den Bos, J.; Handler, S.M. Adverse drug reactions in hospital and ambulatory care settings identified using a large administrative database. *Ann Pharmacother* 2010, *44*, 983–993, DOI 10.1345/aph.1M726.
199. Valentin, A.; Capuzzo, M.; Guidet, B.; Moreno, R.; Metnitz, B.; Bauer, P.; Metnitz, P.; Research Group on Quality Improvement of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM); Sentinel Events Evaluation (SEE) Study Investigators. Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: multinational prospective study. *BMJ* 2009, *338*, b814, DOI 10.1136/bmj.b814.
200. Evans, R.S.; Lloyd, J.F.; Stoddard, G.J.; Nebeker, J.R.; Samore, M.H. Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. *Ann Pharmacother* 2005, *39*, 1161–1168, DOI 10.1345/aph.1E642.
201. Panagioti, M.; Khan, K.; Keers, R.N.; Abuzour, A.; Phipps, D.; Kontopantelis, E.; Bower, P.; Campbell, S.; Haneef, R.; Avery, A.J.; Ashcroft, D.M. Prevalence, severity, and nature of preventable patient harm across medical care settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019, *366*, l4185, DOI 10.1136/bmj.l4185.
202. Patel, T.K.; Patel, P.B.; Bhalla, H.L.; Dwivedi, P.; Bajpai, V.; Kishore, S. Impact of suspected adverse drug reactions on mortality and length of hospital stay in the hospitalised patients: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2023, *79*, 99–116, DOI 10.1007/s00228-022-03419-7.
203. Prgomet, M.; Li, L.; Niazkhani, Z.; Georgiou, A.; Westbrook, J.I. Impact of commercial computerized provider order entry (CPOE) and clinical decision support systems (CDSSs) on medication errors, length of stay, and mortality in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Inform Assoc* 2017, *24*, 413–422, DOI 10.1093/jamia/ocw145.
204. Wolfe, D.; Yazdi, F.; Kanji, S.; Burry, L.; Beck, A.; Butler, C.; Esmailisari, L.; Hamel, C.; Hersi, M.; Skidmore, B.; Moher, D.; Hutton, B. Incidence, causes, and consequences of preventable adverse drug reactions occurring in inpatients: A systematic review of systematic reviews. *PLoS One* 2018, *13*, e0205426, DOI 10.1371/journal.pone.0205426.
205. Hammerman, H.; Kapeliovich, M. Drug-related cardiac iatrogenic illness as the cause for admission to the intensive cardiac care unit. *Isr Med Assoc J* 2000, *2*, 577–579.
206. Trunet, P.; Borda, I.T.; Rouget, A.V.; Rapin, M.; Lhoste, F. The role of drug-induced illness in admissions to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1986, *12*, 43–46, DOI 10.1007/BF00315371.

207. Schwake, L.; Wollenschläger, I.; Stremmel, W.; Encke, J. Adverse drug reactions and deliberate self-poisoning as cause of admission to the intensive care unit: a 1-year prospective observational cohort study. *Intensive Care Med* 2009, *35*, 266–274, DOI 10.1007/s00134-008-1250-1.
208. Pérez Menéndez-Conde, C.; Bermejo Vicedo, T.; Delgado Silveira, E.; Carretero Accame, E. Adverse drug reactions which provoke hospital admission. *Farm Hosp* 2011, *35*, 236–243, DOI 10.1016/j.farma.2010.08.003.
209. Moore, P.; Burkhart, K.; Critical, C.T. Adverse Drug Reactions in the Intensive Care Unit. *Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient PMC - PMC7153447 OTO - NOTNLM*.
210. 2001 m. lapkričio 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus. (Accessed on 2 April 2025).
211. Yan, Z.; Feng, Z.; Jiao, Z.; Chen, C.; Wang, G.; Feng, D. The severity of adverse drug reactions and their influencing factors based on the ADR monitoring center of Henan Province. *Sci Rep* 2021, *11*, 20402–3, DOI 10.1038/s41598-021-99908-3.
212. Hartwig, S.C.; Siegel, J.; Schneider, P.J. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1992, *49*, 2229–2232.
213. Manjhi, P.K.; Singh, M.P.; Kumar, M. Causality, Severity, Preventability and Predictability Assessments Scales for Adverse Drug Reactions: A Review. *Cureus* 2024, *16*, e59975, DOI 10.7759/cureus.59975.
214. Patel, H.; Bell, D.; Molokhia, M.; Srishanmuganathan, J.; Patel, M.; Car, J.; Majeed, A. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMC Clin Pharmacol* 2007, *7*, 9–9, DOI 10.1186/1472-6904-7-9.
215. Sandoval, T.; Martínez, M.; Miranda, F.; Jirón, M. Incident adverse drug reactions and their effect on the length of hospital stay in older inpatients. *Int J Clin Pharm* 2021, *43*, 839–846, DOI 10.1007/s11096-020-01181-3.
216. Angamo, M.T.; Chalmers, L.; Curtain, C.M.; Bereznicki, L.R.E. Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. *Drug Saf* 2016, *39*, 847–857, DOI 10.1007/s40264-016-0444-7.
217. Patel, P.B.; Patel, T.K. Mortality among patients due to adverse drug reactions that occur following hospitalisation: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2019, *75*, 1293–1307, DOI 10.1007/s00228-019-02702-4.
218. Patel, T.K.; Patel, P.B.; Bhalla, H.L.; Kishore, S. Drug-related deaths among inpatients: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2022, *78*, 267–278, DOI 10.1007/s00228-021-03214-w.
219. Keche, Y.; Gaikwad, N.; Dhaneria, S. Preventability, predictability, severity and causality assessment of adverse drug reactions reported from a teaching hospital in chhattisgarh: A retrospective analysis. *J Family Med Prim Care* 2021, *10*, 2541–2545, DOI 10.4103/jfmpc.jfmpc_2374_20.
220. Bracken, L.E.; Nunn, A.J.; Kirkham, J.J.; Peak, M.; Arnott, J.; Smyth, R.L.; Pirmohamed, M.; Turner, M.A. Development of the Liverpool Adverse Drug Reaction Avoidability Assessment Tool. *PLoS One* 2017, *12*, e0169393, DOI 10.1371/journal.pone.0169393.
221. Hallas, J.; Harvald, B.; Gram, L.F.; Grodum, E.; Brøsen, K.; Haghfelt, T.; Damsbo, N. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med* 1990, *228*, 83–90, DOI 10.1111/j.1365-2796.1990.tb00199.x.
222. Schumock, G.T.; Thornton, J.P. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992, *27*, 538.

223. Dormann, H.; Criegee-Rieck, M.; Neubert, A.; Egger, T.; Geise, A.; Krebs, S.; Schneider, T.; Levy, M.; Hahn, E.; Brune, K. Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission : dimensions and consequences of a dilemma. *Drug Saf* 2003, *26*, 353–362, DOI 10.2165/00002018-200326050-00004.
224. Olivier, P.; Caron, J.; Haramburu, F.; Imbs, J.; Jonville-Béra, A.; Lagier, G.; Sgro, C.; Vial, T.; Montastruc, J.; Lapeyr-Mestre, M. Validation of a measurement scale: example of a French Adverse Drug Reactions Preventability Scale. *Thérapie* 2005, *60*, 39–45, DOI 10.2515/therapie:2005005.
225. Benkirane, R.; Soulaymani-Bencheikh, R.; Khattabi, A.; Benabdallah, G.; Alj, L.; Sefiani, H.; Hedna, K.; Ouammi, L.; Olsson, S.; Pal, S.N. Assessment of a new instrument for detecting preventable adverse drug reactions. *Drug Saf* 2015, *38*, 383–393, DOI 10.1007/s40264-014-0257-5.
226. Ducharme, M.M.; Boothby, L.A. Analysis of adverse drug reactions for preventability. *Int J Clin Pract* 2007, *61*, 157–161, DOI 10.1111/j.1742-1241.2006.01130.x. Available online: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01130.x>.
227. Smyth, R.L.; Peak, M.; Turner, M.A.; Nunn, A.J.; Williamson, P.R.; Young, B.; Arnott, J.; Bellis, J.R.; Bird, K.A.; Bracken, L.E.; Conroy, E.J.; Cresswell, L.; Duncan, J.C.; Gallagher, R.M.; Gargon, E.; Hesselgreaves, H.; Kirkham, J.J.; Mannix, H.; Smyth, R.M.; Thiesen, S.; Pirmohamed, M. No title. 2014.
228. Laatikainen, O.; Miettunen, J.; Sneek, 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*, 1539–1549, DOI 10.1007/s00228-017-2330-3.
229. Boeker, E.B.; de Boer, M.; Kiewiet, J.J.S.; Lie-A-Huen, L.; Dijkgraaf, M.G.W.; Boermeester, M.A. Occurrence and preventability of adverse drug events in surgical patients: a systematic review of literature. *BMC Health Serv Res* 2013, *13*, 364–364, DOI 10.1186/1472-6963-13-364.
230. Bates, D.W.; O'Neil, A.C.; Boyle, D.; Teich, J.; Chertow, G.M.; Komaroff, A.L.; Brennan, T.A. Potential identifiability and preventability of adverse events using information systems. *J Am Med Inform Assoc* 1994, *1*, 404–411, DOI 10.1136/jamia.1994.95153428.
231. Bobb, A.; Gleason, K.; Husch, M.; Feinglass, J.; Yarnold, P.R.; Noskin, G.A. The Epidemiology of Prescribing Errors: The Potential Impact of Computerized Prescriber Order Entry. *Arch Intern Med* 2004, *164*, 785–792, DOI 10.1001/archinte.164.7.785. Available online: <https://doi.org/10.1001/archinte.164.7.785> (accessed on 5/16/2025).
232. Woo, S.A.; Cragg, A.; Wickham, M.E.; Peddie, D.; Balka, E.; Scheuermeyer, F.; Villanyi, D.; Hohl, C.M. Methods for evaluating adverse drug event preventability in emergency department patients. *BMC Med Res Methodol* 2018, *18*, 160–4, DOI 10.1186/s12874-018-0617-4.
233. Edwards, I.R.; Bencheikh, R.S. Pharmacovigilance is. Vigilance. *Drug Saf* 2016, *39*, 281–285, DOI 10.1007/s40264-015-0373-x.
234. Fornasier, G.; Francescon, S.; Leone, R.; Baldo, P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm* 2018, *40*, 744–747, DOI 10.1007/s11096-018-0657-1.
235. Hazell, L.; Shakir, S.A.W. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Safety* 2006, *29*, 385–396, DOI 10.2165/00002018-200629050-00003. Available online: <https://doi.org/10.2165/00002018-200629050-00003>.
236. Lopez-Gonzalez, E.; Herdeiro, M.T.; Piñeiro-Lamas, M.; Figueiras, A.; GREPHEPI group Effect of an educational intervention to improve adverse drug reaction reporting in physicians: a cluster randomized controlled trial. *Drug Saf* 2015, *38*, 189–196, DOI 10.1007/s40264-014-0256-6.

237. Gedde-Dahl, A.; Harg, P.; Stenberg-Nilsen, H.; Buajordet, M.; Granas, A.G.; Horn, A.M. Characteristics and quality of adverse drug reaction reports by pharmacists in Norway. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007, *16*, 999–1005, DOI 10.1002/pds.1400.
238. Schjøtt, J.; Pettersen, T.R.; Andreassen, L.M.; Bjånes, T.K. Nurses as adverse drug reaction reporting advocates. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2023, *22*, 765–768, DOI 10.1093/eurjcn/zvac113.
239. van Grootheest, K.; Olsson, S.; Couper, M.; de Jong-van den Berg, L. Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004, *13*, 457–464, DOI 10.1002/pds.897.
240. Pagotto, C.; Varallo, F.; Mastroianni, P. Impact of educational interventions on adverse drug events reporting. *Int J Technol Assess Health Care* 2013, *29*, 410–417, DOI 10.1017/S0266462313000457.
241. Inman, W.; Gent, M.; Shigmatsu, I. Epidemiological issues in reported drug-induced illnesses. *McMaster University Library Press Honolulu* 1976, 17–24.
242. Varallo, F.R.; Guimarães, S.d.O.P.; Abjaude, S.A.R.; Mastroianni, P.d.C. Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review. *Rev Esc Enferm USP* 2014, *48*, 739–747, DOI 10.1590/s0080-623420140000400023.
243. Nisa, Z.U.; Zafar, A.; Sher, F. Assessment of knowledge, attitude and practice of adverse drug reaction reporting among healthcare professionals in secondary and tertiary hospitals in the capital of Pakistan. *Saudi Pharm J* 2018, *26*, 453–461, DOI 10.1016/j.jsps.2018.02.014.
244. Bäckström, M.; Mjörndal, T.; Dahlqvist, R. Under-reporting of serious adverse drug reactions in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004, *13*, 483–487, DOI 10.1002/pds.962.
245. Bäckström, M.; Mjörndal, T.; Dahlqvist, R.; Nordkvist-Olsson, T. Attitudes to reporting adverse drug reactions in northern Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 2000, *56*, 729–732, DOI 10.1007/s002280000202.
246. Ekman, E.; Bäckström, M. Attitudes among hospital physicians to the reporting of adverse drug reactions in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 2009, *65*, 43–46, DOI 10.1007/s00228-008-0564-9.
247. Ekman, E.; Petersson, G.; Tågerud, S.; Bäckström, M. Awareness among nurses about reporting of adverse drug reactions in Sweden. *Drug Healthc Patient Saf* 2012, *4*, 61–66, DOI 10.2147/DHPS.S31103.
248. Granas, A.G.; Buajordet, M.; Stenberg-Nilsen, H.; Harg, P.; Horn, A.M. Pharmacists' attitudes towards the reporting of suspected adverse drug reactions in Norway. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007, *16*, 429–434, DOI 10.1002/pds.1298.
249. Sandberg, A.; Salminen, V.; Heinonen, S.; Siven, M. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions in Finland and Healthcare Professionals' Perspectives on How to Improve Reporting. *Healthcare (Basel)* 2022, *10*, 1015, DOI 10.3390/healthcare10061015. Available online: <https://search.proquest.com/docview/2679715750>.
250. Ribeiro-Vaz, I.; Silva, A.; Costa Santos, C.; Cruz-Correia, R. How to promote adverse drug reaction reports using information systems - a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Inform Decis Mak* 2016, *16*, 27–8, DOI 10.1186/s12911-016-0265-8.
251. Molokhia, M.; Tanna, S.; Bell, D. Improving reporting of adverse drug reactions: Systematic review. *Clin Epidemiol* 2009, *1*, 75–92, DOI 10.2147/clep.s4775.
252. Ali, S.; Egunsola, O.; Al-Dossari, D.S.; Al-Zaagi, I.A. Adverse drug reaction reporting in a large tertiary hospital in Saudi Arabia: results of an incentive strategy. *Ther Adv Drug Saf* 2018, *9*, 585–590, DOI 10.1177/2042098618790209.

253. Hohl, C.M.; Karpov, A.; Reddekopp, L.; Doyle-Waters, M.; Stausberg, J. ICD-10 codes used to identify adverse drug events in administrative data: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc* 2014, *21*, 547–557, DOI 10.1136/amiainl-2013-002116.
254. Reporting Adverse Reactions to Marketed Health Products. Guidance Document for Industry. (Accessed on 30 April 2025).
255. Module 1: Overview of Vanessa's Law and reporting requirements. (Accessed on 13 February 2025).
256. EudraVigilance: electronic reporting. (Accessed on 30 April 2025).
257. Thakare, V.; Patil, A.; Jain, M.; Rai, V.; Langade, D. Adverse drug reactions reporting: Five years analysis from a teaching hospital. *J Family Med Prim Care* 2022, *11*, 7316–7321, DOI 10.4103/jfmpc.jfmpc_1043_22.
258. Tsuchiya, M.; Esashi, A.; Obara, T.; Inooka, K.; Mano, N.; Takamura, C. Effect of Educational Interventions on Adverse Drug Reaction Reporting in a Cancer Institute in Japan: A Questionnaire Study. *Hosp Pharm* 2019, *54*, 93–99, DOI 10.1177/0018578718769242.
259. Varallo, F.R.; Planeta, C.S.; Mastroianni, P.d.C. Effectiveness of pharmacovigilance: multifaceted educational intervention related to the knowledge, skills and attitudes of multidisciplinary hospital staff. *Clinics (Sao Paulo)* 2017, *72*, 51–57, DOI 10.6061/clinics/2017(01)09.
260. Mongkhonmath, N.; Olson, P.S.; Puttarak, P.; Chaiyakunapruk, N.; Sawangjit, R. Systematic review and meta-analysis on effectiveness of strategies for enhancing adverse drug reaction reporting. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2025, *65*, 102293, DOI 10.1016/j.japh.2024.102293.
261. Roberts, P.I.; Wolfson, D.J.; Booth, T.G. The role of pharmacists in adverse drug reaction reporting. *Drug Saf* 1994, *11*, 7–11, DOI 10.2165/00002018-199411010-00002.
262. Calvert, R.T. Clinical pharmacy--a hospital perspective. *Br J Clin Pharmacol* 1999, *47*, 231–238, DOI 10.1046/j.1365-2125.1999.00845.x.
263. Schlienger, R.G.; Lüscher, T.F.; Schoenenberger, R.A.; Haefeli, W.E. Academic detailing improves identification and reporting of adverse drug events. *Pharm World Sci* 1999, *21*, 110–115, DOI 10.1023/a:1008631926100.
264. Gavaza, P.; Bui, B. Pharmacy students' attitudes toward reporting serious adverse drug events. *Am J Pharm Educ* 2012, *76*, 194, DOI 10.5688/ajpe7610194.
265. Hadi, M.A.; Neoh, C.F.; Zin, R.M.; Elrggal, M.E.; Cheema, E. Pharmacovigilance: pharmacists' perspective on spontaneous adverse drug reaction reporting. *Integr Pharm Res Pract* 2017, *6*, 91–98, DOI 10.2147/IPRP.S105881.
266. Paut Kusturica, M.; Tomas, A.; Rašković, A.; Gigov, S.; Crnobrnja, V.; Jevtić, M.; Stilinović, N. Community pharmacists' challenges regarding adverse drug reaction reporting: a cross-sectional study. *Curr Med Res Opin* 2022, *38*, 1229–1236, DOI 10.1080/03007995.2022.2070380.
267. Ganesan, &; Subramaniyan; Vikneswaran, &; Gunaseelan; Reddy, &; Kishtapati Chenchu; Subrahmanyam, &; DK; Adithan, &; Chandrasekaran A Survey on Knowledge, Attitude and Practice of Pharmacovigilance towards Adverse drug reactions reporting among Doctors and Nurses in a Tertiary Care Hospital in South India. *J Young Pharm* 2016, *8*, 471–476.
268. Karlsson, S.A.; Jacobsson, I.; Boman, M.D.; Hakkarainen, K.M.; Lövborg, H.; Hägg, S.; Jönsson, A.K. The impact of a changed legislation on reporting of adverse drug reactions in Sweden, with focus on nurses' reporting. *Eur J Clin Pharmacol* 2015, *71*, 631–636, DOI 10.1007/s00228-015-1839-6.
269. Bankar, M.; Tewari, S.; Kumar, S. Nursing Professionals' Awareness of Adverse Drug Reactions and Pharmacovigilance in an Institute of National Importance in India: A Cross-Sectional Study. *Cureus* 2023, *15*, e49264, DOI 10.7759/cureus.49264.

270. van Hunsel, F.; Talsma, A.; van Puijenbroek, E.; de Jong-van den Berg, L.; van Grootheest, K. The proportion of patient reports of suspected ADRs to signal detection in the Netherlands: case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011, *20*, 286–291, DOI 10.1002/pds.2092.
271. Srisuriyachanchai, W.; Cox, A.R.; Jarernsiripornkul, N. Exploring Healthcare Professionals' Practices and Attitudes towards Monitoring and Reporting of Severe Adverse Drug Reactions. *Healthcare (Basel)* 2022, *10*, 1077. doi: 10.3390/healthcare10061077, DOI 10.3390/healthcare10061077.
272. de Langen, J.; van Hunsel, F.; Passier, A.; de Jong-van den Berg, L.; van Grootheest, K. Adverse drug reaction reporting by patients in the Netherlands: three years of experience. *Drug Saf* 2008, *31*, 515–524, DOI 10.2165/00002018-200831060-00006.
273. Härmark, L.; van Hunsel, F.; Grundmark, B. ADR Reporting by the General Public: Lessons Learnt from the Dutch and Swedish Systems. *Drug Saf* 2015, *38*, 337–347, DOI 10.1007/s40264-015-0264-1.
274. McLernon, D.J.; Bond, C.M.; Hannaford, P.C.; Watson, M.C.; Lee, A.J.; Hazell, L.; Avery, A.; Yellow Card Collaboration Adverse drug reaction reporting in the UK: a retrospective observational comparison of yellow card reports submitted by patients and healthcare professionals. *Drug Saf* 2010, *33*, 775–788, DOI 10.2165/11536510-000000000-00000.
275. van Hunsel, F.; Härmark, L.; Rolfes, L. Fifteen years of patient reporting -what have we learned and where are we heading to? *Expert Opin Drug Saf* 2019, *18*, 477–484, DOI 10.1080/14740338.2019.1613373.
276. Avery, A.J.; Anderson, C.; Bond, C.M.; Fortnum, H.; Gifford, A.; Hannaford, P.C.; Hazell, L.; Krska, J.; Lee, A.J.; McLernon, D.J.; Murphy, E.; Shakir, S.; Watson, M.C. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK 'Yellow Card Scheme': literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technol Assess* 2011, *15*, 1–iv, DOI 10.3310/hta15200.
277. Sienkiewicz, K.; Burzyńska, M.; Rydlewska-Liszkowska, I.; Sienkiewicz, J.; Gaszyńska, E. The Importance of Direct Patient Reporting of Adverse Drug Reactions in the Safety Monitoring Process. *Int J Environ Res Public Health* 2021, *19*, 413. doi: 10.3390/ijerph19010413, DOI 10.3390/ijerph19010413.
278. Muñoz, M.A.; Delcher, C.; Dal Pan, G.J.; Kortepeter, C.M.; Wu, E.; Wei, Y.J.; Xiao, H.; Winterstein, A.G. Impact of a New Consumer Form on the Quantity and Quality of Adverse Event Reports Submitted to the United States Food and Drug Administration. *Pharmacotherapy* 2019, *39*, 1042–1052, DOI 10.1002/phar.2325.
279. Al Dweik, R.; Stacey, D.; Kohen, D.; Yaya, S. Factors affecting patient reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2017, *83*, 875–883, DOI 10.1111/bcp.13159.
280. Muñoz, M.A.; Dal Pan, G.J.; Wei, Y.J.; Xiao, H.; Delcher, C.; Giffin, A.; Sadiq, N.; Winterstein, A.G. Sociodemographic Characteristics of Adverse Event Reporting in the USA: An Ecologic Study. *Drug Saf* 2024, *47*, 377–387, DOI 10.1007/s40264-024-01397-6.
281. Potlog Shchory, M.; Goldstein, L.H.; Arcavi, L.; Shihmanter, R.; Berkovitch, M.; Levy, A. Increasing adverse drug reaction reporting-How can we do better? *PLoS One* 2020, *15*, e0235591, DOI 10.1371/journal.pone.0235591.
282. Valinciute-Jankauskiene, A.; Kubiliene, L. Adverse Drug Reaction Reporting by Patients in 12 European Countries. *Int J Environ Res Public Health* 2021, *18*, 1507. doi: 10.3390/ijerph18041507, DOI 10.3390/ijerph18041507.
283. Radecka, A.; Loughlin, L.; Foy, M.; de Ferraz Guimaraes, M.V.; Sarinic, V.M.; Di Giusti, M.D.; Lesicar, M.; Straus, S.; Montero, D.; Pallos, J.; Ivanovic, J.; Raine, J.

- Enhancing Pharmacovigilance Capabilities in the EU Regulatory Network: The SCOPE Joint Action. *Drug Saf* 2018, *41*, 1285–1302, DOI 10.1007/s40264-018-0708-5.
284. A global campaign for medicines safety awareness. (Accessed on 30 April 2025).
 285. Campaign raises awareness of medicines safety in children and pregnancy. (Accessed on 15 February 2025).
 286. Naranjo, C.A.; Busto, U.; Sellers, E.M.; Sandor, P.; Ruiz, I.; Roberts, E.A.; Janecek, E.; Domecq, C.; Greenblatt, D.J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981, *30*, 239–245, DOI 10.1038/clpt.1981.154.
 287. Le Gall, J.; Lemeshow, S.; Saulnier, F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA* 1993, *270*, 2957–2963, DOI 10.1001/jama.1993.03510240069035. Available online: <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510240069035> (accessed on 5/3/2025).
 288. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. (Accessed on 24 March 2025).
 289. Medical Dictionary for Regulatory Activities. Multiaxiality. (Accessed on 25 March 2025).
 290. Merative Micromedex®. (Accessed on 25 June 2025).
 291. State Medicines Control Agency of Lithuania. (Accessed on 25 June 2025).
 292. Reported side effects following COVID-19 vaccination in Canada. (Accessed on 13 February 2025).
 293. Serious adverse reaction.
 294. Garry, D.A.; McKechnie, S.R.; Culliford, D.J.; Ezra, M.; Garry, P.S.; Loveland, R.C.; Sharma, V.V.; Walden, A.P.; Keating, L.M.; PREVENT group A prospective multicentre observational study of adverse iatrogenic events and substandard care preceding intensive care unit admission (PREVENT). *Anaesthesia* 2014, *69*, 137–142, DOI 10.1111/anae.12535.
 295. Grenouillet-Delacre, M.; Verdoux, H.; Moore, N.; Haramburu, F.; Miremont-Salamé, G.; Etienne, G.; Robinson, P.; Gruson, D.; Hilbert, G.; Gabinski, C.; Bégaud, B.; Molimard, M. Life-threatening adverse drug reactions at admission to medical intensive care: a prospective study in a teaching hospital. *Intensive Care Med* 2007, *33*, 2150–2157, DOI 10.1007/s00134-007-0787-8.
 296. Park, S.; In, Y.; Suh, G.y.; Sohn, K.; Kim, E. Evaluation of adverse drug reactions in medical intensive care units. *Eur J Clin Pharmacol* 2013, *69*, 119–131, DOI 10.1007/s00228-012-1318-2. Available online: <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1318-2>.
 297. Howard, R.L.; Avery, A.J.; Slavenburg, S.; Royal, S.; Pipe, G.; Lucassen, P.; Pirmohamed, M. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2007, *63*, 136–147, DOI 10.1111/j.1365-2125.2006.02698.x.
 298. Chen, Y.; Fan, J.; Hsu, T.; Chen, M.; Huang, H.; Cheng, K.; Yen, D.H.; Huang, M.; Lee, C.; Chen, L.; Yang, C. Detection of patients presenting with adverse drug events in the emergency department. *Intern Med J* 2012, *42*, 651–657, DOI 10.1111/j.1445-5994.2011.02684.x.
 299. Normal Saline. In: StatPearls [Internet]. (Accessed on 30 April 2025).
 300. Semler, M.W.; Kellum, J.A. Balanced Crystalloid Solutions. *Am J Respir Crit Care Med* 2019, *199*, 952–960, DOI 10.1164/rccm.201809-1677CI.
 301. Bates, D.W.; Spell, N.; Cullen, D.J.; Burdick, E.; Laird, N.; Petersen, L.A.; Small, S.D.; Sweitzer, B.J.; Leape, L.L. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA* 1997, *277*, 307–311.
 302. Li, R.; Curtis, K.; , Zaidi ,Syed,Tabish Razi; Van, C.; Thomson, A.; and Castelino, R. Prevalence, characteristics, and reporting of adverse drug reactions in an Australian hospital: a retrospective review of hospital admissions due to adverse drug reactions. *Expert Opinion on Drug Safety* 2021, *20*, 1267–1274, DOI

- 10.1080/14740338.2021.1938539. Available online: <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1938539>.
303. García-Abeijon, P.; Costa, C.; Taracido, M.; Herdeiro, M.T.; Torre, C.; Figueiras, A. Factors Associated with Underreporting of Adverse Drug Reactions by Health Care Professionals: A Systematic Review Update. *Drug Saf* 2023, *46*, 625–636, DOI 10.1007/s40264-023-01302-7. Available online: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-023-01302-7>.
 304. Li, R.; Curtis, K.; Van, C.; Tabish Razi Zaidi, S.; Yeo, C.Y.; Arun Kali, C.; Zaheen, M.; Therese Moujalli, G.; Castelino, R. Why hospital-based healthcare professionals do not report adverse drug reactions: a mixed methods study using the Theoretical Domains Framework. *Eur J Clin Pharmacol* 2022, *78*, 1165–1175, DOI 10.1007/s00228-022-03326-x.
 305. Aung, A.K.; Walker, S.; Khu, Y.L.; Tang, M.J.; Lee, J.I.; Graudins, L.V. Adverse drug reaction management in hospital settings: review on practice variations, quality indicators and education focus. *Eur J Clin Pharmacol* 2022, *78*, 781–791, DOI 10.1007/s00228-022-03287-1. Available online: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-022-03287-1>.
 306. Hire Rohan C., Kinage Parag J., Gaikwad Nilesh N. Causality Assessment in Pharmacovigilance: A Step Towards Quality Care. *Sch J Appl Med Sci*. 2013, *1*, 386–392, DOI 10.36347/sjams.2013.v01i05.008. Available online: https://saspublishers.com/media/articles/SJAMS15386-392_w8SI0KZ.pdf.
 307. Gautron, S.; Wentzell, J.; Kanji, S.; Nguyen, T.; Kobewka, D.M.; MacDonald, E. Characterization of Serious Adverse Drug Reactions in Hospital to Determine Potential Implications of Mandatory Reporting. *Canadian journal of hospital pharmacy* 2018, *71*, 316–323, DOI 10.4212/cjhp.v71i5.2842. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30401998>.
 308. Worakunphanich, W.; Youngkong, S.; Suwankesawong, W.; Anderson, C.; Thavorncharoensap, M. Comparison of Patient Adverse Drug Reaction Reporting Systems in Nine Selected Countries. *International journal of environmental research and public health* 2022, *19*, 4447, DOI 10.3390/ijerph19084447. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35457318>.
 309. Hussain, R.; Hassali, M.A.; Ur Rehman, A.; Muneswarao, J.; Hashmi, F. Physicians' Understanding and Practices of Pharmacovigilance: Qualitative Experience from A Lower Middle-Income Country. *Int J Environ Res Public Health* 2020, *17*, 2209. doi: 10.3390/ijerph17072209, DOI 10.3390/ijerph17072209.
 310. Elkalmi, R.M.; Hassali, M.A.; Ibrahim, M.I.M.; Jamshed, S.Q.; Al-lela, O. Community Pharmacists' Attitudes, Perceptions, and Barriers Toward Adverse Drug Reaction Reporting in Malaysia: A Quantitative Insight. *Journal of Patient Safety* 2014, *10* Available online: https://journals.lww.com/journalpatientsafety/fulltext/2014/06000/community_pharmacists_attitudes_perceptions_and.1.aspx.
 311. De Angelis, A.; Giusti, A.; Colaceci, S.; Vellone, E.; Alvaro, R. Nurses' reporting of suspect adverse drug reactions: a mixed-methods study. *Ann Ist Super Sanita* 2015, *51*, 277–283, DOI 10.4415/ANN_15_04_06.
 312. Blenkinsopp, A.; Wilkie, P.; Wang, M.; Routledge, P.A. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol* 2007, *63*, 148–156, DOI 10.1111/j.1365-2125.2006.02746.x.
 313. Herxheimer Andrew; Crombag Rose; Leonardo Alves Teresa Direct Patient Reporting of Adverse Drug Reactions. 2010 Available online: <https://consumers.cochrane.org/sites/consumers.cochrane.org/files/uploads/10%20May%202010%20Report%20Direct%20Patient%20Reporting%20of%20ADRs.pdf>.

314. Singh, A.; Bhatt, P. Comparative evaluation of adverse drug reaction reporting forms for introduction of a spontaneous generic ADR form. *J Pharmacol Pharmacother* 2012, 3, 228–232, DOI 10.4103/0976-500X.99417.
315. Maharshi, V.; Nagar, P. Comparison of online reporting systems and their compatibility check with respective adverse drug reaction reporting forms. *Indian J Pharmacol* 2017, 49, 374–382, DOI 10.4103/ijp.IJP_733_16.
316. Pardo-Cabello, A.J.; Manzano-Gamero, V.; Luna, J.d.D. Differences in reporting of adverse drug reactions due to COVID-19 vaccines depending on the reporter. *Eur J Intern Med* 2023, 113, 104–106, DOI 10.1016/j.ejim.2023.03.020.
317. Mathieu, E.; Ritchie, H.; Ortiz-Ospina, E.; Roser, M.; Hasell, J.; Appel, C.; Giattino, C.; Rod s-Guirao, L. A global database of COVID-19 vaccinations. *Nature Human Behaviour* 2021, 5, 947–953, DOI 10.1038/s41562-021-01122-8. Available online: <https://doi.org/10.1038/s41562-021-01122-8>.
318. Total COVID-19 vaccine doses administered. (Accessed on 15-02 2025).
319. Durand, J.; Dogn , J.; Cohet, C.; Browne, K.; Gordillo-Mara  n, M.; Piccolo, L.; Zaccaria, C.; Genov, G. Safety Monitoring of COVID-19 Vaccines: Perspective from the European Medicines Agency. *Clin Pharmacol Ther* 2023, 113, 1223–1234, DOI 10.1002/cpt.2828. Available online: <https://doi.org/10.1002/cpt.2828>.
320. Napke Ed A lifetime in safety. Selected articles by Ed Napke. 2010, 107.
321. Guefack Djiokeng, L.B.; Todkar, S.; Corbin, S.; Lavall e, M.; Pradhan, P.; Thibault, M.; Pich , M.; M thot, J.; B rard, A.; Gonella, J.M.; Escobar Gimenes, F.R.; Darveau, R.; Cloutier, I.; Leclerc, J. Impact of Vanessa’s Law on the Reporting of Serious Adverse Events: A Retrospective Study Among Antiplatelet Users in a Tertiary-Care Cardiology Centre. *CJC Open* 2024, 6, 1527–1533, DOI 10.1016/j.cjco.2024.09.003.
322. Lavall e, M.; Corbin, S.; Pradhan, P.; Guefack, L.B.; Thibault, M.; M thot, J.; B rard, A.; Pich , M.; Gimenes, F.R.E.; Darveau, R.; Cloutier, I.; Leclerc, J. Underreporting of adverse events to health authorities by healthcare professionals: a red flag-raising descriptive study. *Int J Qual Health Care* 2024, 36, mzae109. doi: 10.1093/intqhc/mzae109, DOI 10.1093/intqhc/mzae109.
323. Dubrall, D.; Schmid, M.; Ale  ik, E.; Paeschke, N.; Stingl, J.; Sachs, B. Frequent Adverse Drug Reactions, and Medication Groups under Suspicion. *Dtsch Arztebl Int* 2018, 115, 393–400, DOI 10.3238/arztebl.2018.0393.
324. Schwartzberg, E.; Berkovitch, M.; Dil Nahlieli, D.; Nathan, J.; Gorelik, E. Pharmacovigilance in Israel - tools, processes, and actions. *Isr J Health Policy Res* 2017, 6, 29–3, DOI 10.1186/s13584-017-0154-3.
325. Arlett, P.; Portier, G.; de Lisa, R.; Blake, K.; Wathion, N.; Dogne, J.; Spooner, A.; Raine, J.; Rasi, G. Proactively managing the risk of marketed drugs: experience with the EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. *Nat Rev Drug Discov* 2014, 13, 395–397, DOI 10.1038/nrd3713-c1.
326. Briefing Note. Safety of medicines – adverse drug reactions. (Accessed on 2 April 2025).

PUBLIKUOTŲ DARBŲ SĄRAŠAS

Straipsnių, kuriuose buvo paskelbti disertacijos tyrimų rezultatai, sąrašas:

1. **Masiliūnienė, Greta;** Gumbrevičius, Gintautas; Stankevičius, Edgaras; Kaduševičius, Edmundas. Adverse Drug Reactions in an Intensive Care Unit of a Secondary Care Lithuanian Hospital: A Prospective Observational Study // *Healthcare*, 2025, t. 13, nr. 13, p. 1 - 15, ISSN 2227-9032. doi:10.3390/healthcare13131592. [Citav. rodiklis: 2.7, bendr. cit. rod.: 3.218, kvartilis: Q2 (2024. InCites JCR SCIE)].
2. **Masiliūnienė, Greta;** Stankevičius, Edgaras; Kaduševičius, Edmundas. Trends in adverse drug reaction reporting in eight selected countries after the implementation of new pharmacovigilance regulation in 2012: a joinpoint regression analysis // *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2025, t. 00, nr. 00, p. 1 - 13, ISSN 1432-1041, 0031-6970. doi:10.1007/s00228-025-03862-2. [Citav. rodiklis: 2.7, bendr. cit. rod.: 4.264, kvartilis: Q2 (2024. InCites JCR SCIE)].

Konferencijos, kuriose skelbti mokslinio darbo rezultatai:

1. Critical Care: meeting abstracts: 42nd International Symposium on Intensive Care & Emergency Medicine - ISICEM 2023: 21-24 March, 2023, Brussels, Belgium / International Symposium on Intensive Care & Emergency Medicine. London, UK: BioMed Central Ltd, 2023, vol. 27, suppl. 1., 2023-03-21, p. 143-143.
2. Masiliūnienė G., Stankevičius E., Balčiūnienė N., Kaduševičius E. Adult admissions to an intensive care unit due to adverse drug reactions. Meeting abstract: 11th International Congress of Anaesthesiology and Intensive Care, BaltAnestIC 2023: 28-30 September 2023, Tartu, Estonia.

PRIEDAI

1 priedas

Kauno regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas atlikti tyrimą



KAUNO REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, A. Mickevičiaus g. 9, LT-44307 Kaunas, tel. (+370) 37 32 68 89, el. paštas: kaunorbtek@ismuni.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2021-08-18 Nr. BE-2-60

Biomedicininio tyrimo pavadinimas: „Hospitalizacijos dėl nepageidaujamos reakcijos į vaistą dėsningumo ir gydymo išlaidų analizė“	
Protokolo Nr.:	1
Data:	2021-04-15
Versija:	2
Asmens informavimo forma:	Versija: 2; data: 2021-04-15
Pagrindinis tyrėjas:	Prof. dr. Edmundas Kaduševičius
Biomedicininio tyrimo vieta:	Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno ligoninė,
Ištaigos pavadinimas:	Intensyvios terapijos ir reanimacijos II skyrius
Adresas:	Josvainių g. 2, LT-47144, Kaunas

Išvada:

Kauno regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio, įvykusio 2021 m. liepos mėn. 8 d. (protokolo Nr. 2021-BE10-0008) sprendimu pritarta biomedicininio tyrimo vykdymui.

Mokslinio eksperimento vykdytojai įsipareigoja: (1) nedelsiant informuoti Kauno Regioninį biomedicininų Tyrimų Etikos komitetą apie visus nenumatytus atvejus, susijusius su studijos vykdymu, (2) iki sausio 15 dienos – pateikti metinį studijos vykdymo apibendrinimą bei, (3) per mėnesį po studijos užbaigimo, pateikti galutinį pranešimą apie eksperimentą.

Kauno regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto nariai			
Nr.	Vardas, Pavardė	Veiklos sritis	Dalyvavo posėdyje
1.	Doc. dr. Gintautas Gumbrevičius	Klinikinė farmakologija	Taip
2.	Prof. dr. Kęstutis Petrikonis	Neurologija	Ne
3.	Dr. Saulius Raugėlė	Chirurgija	Ne
4.	Dr. Lina Jankauskaitė	Pediatrija	Taip
5.	Prof. dr. Džilda Veličkienė	Endokrinologija	Taip
6.	Doc. dr. Eimantas Pečiūš	Visuomenės sveikata	Ne
7.	Aušra Degutytė	Visuomenės sveikata	Taip
8.	Dr. Žydrūnė Luneckaitė	Visuomenės sveikata	Taip
9.	Viktorija Bučinskaitė	Teisė	Taip

Kauno regioninis biomedicininų tyrimų etikos komitetas dirba vadovaudamasis etikos principais nustatytais biomedicininų tyrimų Etikos įstatyme, Helsinkio deklaracijoje, vaistų tyrinėjimo Geros klinikinės praktikos taisyklėmis.

Kauno RBTEK pirmininkas



Doc. dr. Gintautas Gumbrevičius

2 priedas

*Nepageidaujamų reakcijų į vaistą pranešimų atvejų skaičius 100 tūkst.
gyventojų kiekvienai šaliai pagal metus*

Šalis	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Belgija	5,0	5,6	5,2	5,6	5,7	7,8	6,2	8,2	8,0	315,4	56,4
Kanada	103,4	119,0	125,6	137,4	157,9	173,6	215,2	253,8	206,8	305,8	230,9
Suomija	33,3	37,0	45,2	47,6	47,2	56,2	97,6	89,9	29,1	373,4	107,7
Lietuva	6,2	6,3	6,9	10,9	15,0	16,8	15,7	24,6	21,4	239,6	57,5
Nyderlandai	43,4	51,6	53,0	84,1	67,1	72,8	68,5	80,7	74,9	1129,4	357,1
Portugalija	13,6	14,5	23,0	25,8	23,9	25,1	33,4	34,0	28,6	176,0	52,3
Švedija	64,7	62,5	69,4	82,1	82,2	76,1	74,7	111,5	77,1	914,3	157,2
Jungtinė Karalystė	21,4	26,1	28,2	35,7	45,4	45,2	44,2	32,2	46,9	651,6	117,0

3 priedas

Sveikatos priežiūros specialistų ir vartotojų praneštų nepageidaujamų reakcijų į vaistą skaičiaus santykis kiekvienai šaliai pagal metus

Šalis	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Belgija	22,9	4,9	7,4	2,5	1,5	1,1	0,9	0,9	0,7	0,5	0,2
Kanada	2,4	2,0	2,4	2,8	2,8	2,4	2,6	2,9	3,3	ND	ND
Suomija	15,2	5,6	5,7	5,7	5,6	3,8	2,6	2,2	2,6	0,3	0,2
Lietuva	185	8,3	5,3	3,2	2,1	1,1	1,5	1,3	0,8	0,2	0,7
Nyderlandai	1,9	1,2	1,1	0,8	0,8	0,8	0,6	0,5	0,6	0,1	0,1
Portugalija	88,1	30,5	12,7	11,6	6,6	8,4	6,6	7,1	8,9	3,8	2,3
Švedija	5,5	5,1	4,0	3,5	3,1	2,4	2,4	4,3	1,6	0,3	0,4
Jungtinė Karalystė	7,0	5,3	4,0	3,4	3,2	3,0	2,7	2,9	2,5	0,2	0,5

ND, nėra duomenų.

4 priedas

*Sunkių ir nesunkių nepageidajamų reakcijų į vaistą skaičiaus santykis
kiekvienai šaliai pagal metus*

Šalis	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Belgija	0,8	0,8	0,7	0,7	0,5	0,5	0,4	0,6	0,6	0,7	0,9
Kanada	2,8	3,6	3,0	2,9	2,8	2,3	2,5	2,4	2,3	1,3	1,7
Suomija	3,1	3,6	1,8	1,4	1,5	1,2	0,4	0,4	0,6	0,4	0,6
Lietuva	6,3	3,9	3,4	1,2	0,7	0,6	0,5	0,3	0,4	0,1	0,1
Nyderlandai	0,2	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0
Portugalija	2,7	3,5	2,3	0,8	3,9	2,7	1,0	1,2	1,2	0,6	0,3
Švedija	0,8	1,1	1,2	1,0	1,1	0,9	0,8	1,3	0,7	0,2	0,5
Jungtinė Karalystė	2,21	2,19	2,34	2,15	2,07	1,92	1,89	17,83	1,52	2,89	2,10

CURRICULUM VITAE

Name, Surname: Greta Masiliūnienė

Address: Institute of Physiology and Clinical Pharmacology, Medical Academy,
Faculty of Medicine, Lithuanian University of Health Sciences,
A. Mickevičiaus 9, LT-44307 Kaunas, Lithuania

E-mail: greta.masiliuniene@lsmu.lt

Education:

2020–2024 PhD student, Institute of Physiology and Clinical Pharmacology,
Medical Academy, Faculty of Medicine, Lithuanian University of
Health Sciences

2016 License of Doctor Anesthesiologist Reanimatologist

2010–2016 Residency of anesthesiology reanimatology, Hospital of Lithuanian
University of Health Sciences Kauno Klinikos

2004–2010 Master of Medicine, Kaunas University of Medicine

Work experience and current positions:

2012–present Assistant, Institute of Physiology and Pharmacology, Faculty of
Medicine, Medical Academy, Lithuanian University of Health
Sciences

2016–present Doctor Anesthesiologist Reanimatologist, Clinic of Adult Intensive
Care and Resuscitation, Kaunas Hospital of Lithuanian University of
Health Sciences

2022–present Doctor Anesthesiologist Reanimatologist, Neurosurgical Intensive
Care Unit, Clinic of Neurosurgery, Hospital of Lithuanian University
of Health Sciences Kauno Klinikos

Traineeship:

8–15 June 2024 Bicocca NeuroICU Summer School, Università degli Studi di Milano-
Bicocca, Italy

Professional memberships:

Lithuanian Medical Association
Lithuanian Society of Anaesthesiology and Intensive Care
Lithuanian Physiological Society
British Pharmacological Society

PADĖKA

Moksliniam vadovui prof. dr. Edmundui Kaduševičiui – už darbo idėjas, už motyvaciją tobulėti ir palaikymą mokslinio darbo metu.

LSMU Fiziologijos ir farmakologijos instituto vadovui prof. dr. Edgarui Stankevičiui – už tobulas darbo sąlygas atliekant mokslinį darbą, už komunikaciją ir skleidžiamą ramybę.

LSMU Fiziologijos ir farmakologijos instituto visam kolektyvui už supratingumą ir palaikymą.

Visoms bendradarbiavusioms užsienio šalių nacionalinėms vaistų kontrolės agentūroms už duomenų parengimą ir pasidalinimą.

Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos buvusiai direktorei Eglei Burbienei už pagalbą duomenų rinkimo etape.

LSMU Kauno ligoninės gyd. klinikiniam farmakologui doc. dr. Gintautui Gumbrevičiui – už konsultacijas, kantrybę ir skirtą laiką.

LSMU Kauno ligoninės buvusiam direktoriui prof. dr. Albinui Naudžiūnui už suteiktą galimybę atlikti mokslinį darbą ligoninėje.

LSMU Kauno ligoninės Reanimacijos ir intensyvios terapijos skyriaus (Josvainių g.) buvusiam vedėjui K. Vieželiui už suteiktą galimybę vykdyti mokslinę veiklą bei kolegoms už pagalbą pacientų įtraukimo etape.

LSMUL Kauno klinikų Neurochirurgijos intensyviosios terapijos skyriaus vadovei doc. dr. Neringai Balčiūnienei ir visam personalui už palaikymą ir gerą žodį.

LSMU Fizikos, matematikos ir biofizikos katedros lektorei dr. Violetai Šimatonienei už pagalbą apdorojant duomenis.

Kauno kolegijos lektorei dr. Vilmai Morkūnienei už kainos prognostinio modelio kūrimą.

LSMU Žurnalų leidybos centro vyriausiojo redaktoriaus asistentei dr. Jurgitai Grigienei už idėjinį požiūrį į mokslą, tikslumo ir atsakingumo moksle lavinimą.

Savo tėvams – už besąlyginį tikėjimą ir palaikymą, neišsenkančią kantrybę, neišsemiamą pagalbą viso laikotarpio metu.

Savo vaikams – už džiaugsmus, šypsenas, šiltus apkabimus, supratingumą. Už nuolatinį stimulą tobulėti, kurti ir eiti į priekį.

Visiems šeimos nariams ir artimiesiems – už supratingumą ir palaikymą visą laikotarpį.