

VILNIAUS UNIVERSITETAS

MEDICINOS FAKULTETAS

Biomedicinos mokslų institutas (Farmacijos ir farmakologijos centras)

MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Benzodiazepinų ir į benzodiazepinus panašių vaistų suvartojimo pokyčiai
Lietuvoje

Studentė: Gintarė Jonušaitė

5 kursas, I grupė

Darbo vadovas: Doc. Dr. Kristina Garuolienė

Farmacijos ir farmakologijos centro vadovas: Doc. Dr. Kristina Garuolienė

Biomedicinos mokslų instituto direktorius: Prof. Dr. Algirdas Edvardas Tamošiūnas

Darbo įteikimo data: 2023.05.14 Registracijos Nr. _____

Studento elektroninio pašto adresas gintare.jonusaite@mf.stud.vu.lt

2023

TURINYS

SANTRAUKA	4
SUMMARY	6
SANTRUMPOS	8
ĮVADAS	9
DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI	11
1. LITERATŪROS APŽVALGA	12
1.1 Narkotinės ir psichotropinės medžiagos.....	12
1.2 Psichotropiniai vaistai.....	12
1.3 Anksiolitikai ir migdomieji.....	13
1.4 Benzodiazepinų ir į juos panašių vaistų veikimo mechanizmas.....	15
1.5 Benzodiazepinų ir į juos panašių vaistų klasifikavimas	16
1.6 Benzodiazepinų ir į juos panašių vaistų vartojimo indikacijos.....	17
1.7 Benzodiazepinų ir į juos panašių vaistų nepageidaujamos reakcijos.....	18
1.8 Neracionalus benzodiazepinų vartojimas	20
1.9 Benzodiazepinų skyrimo metodinės rekomendacijos.....	21
1.10 Pokyčiai benzodiazepinų išrašymo tvarkoje.....	23
1.11 Benzodiazepinų ir į juos panašių vaistų suvartojimas Lietuvoje.....	23
1.12 Benzodiazepinų ir į juos panašių vaistų suvartojimas pasaulyje	26
1.13 Kitų šalių priemonės, mažinant benzodiazepinų suvartojimą.....	28
1.14 Vaistų skyrimo kokybė.....	31
2. TYRIMO METODAI IR APIMTIS	33
2.1 Tyrimo medžiaga.....	33
2.2 Tyrimo metodai.....	34
3. TYRIMO REZULTATAI IR TIRIAMOSIOS DALIES ANALIZĖ	37
3.1 Benzodiazepinų darinių (N05BA vaistų grupės) suvartojimo palyginimas 2017, 2021, 2022 metais.....	37

3.2 Benzodiazepinų darinių (N05CD vaistų grupės) suvartojimo palyginimas 2017, 2021 ir 2022 metais.....	38
3.3 Į benzodiazepinus panašių vaistų (N05CF grupės vaistų) suvartojimo palyginimas 2017, 2021 ir 2022 metais.....	39
3.4 Benzodiazepinų darinių (N05BA vaistų grupės) paplitimas 2021 ir 2022 metais.....	41
3.5 Benzodiazepinų darinių (N05CD vaistų grupės) paplitimas 2021 ir 2022 metais.....	43
3.6 Į benzodiazepinus panašių vaistų (N05CF vaistų grupės) paplitimas 2021 ir 2022 metais.....	45
3.7 Benzodiazepinų darinių (N05BA vaistų grupės) suvartojimo tendencijos 2021 ir 2022 metais.....	46
3.8 Benzodiazepinų darinių (N05CD vaistų grupės) suvartojimo tendencijos 2021 ir 2022 metais.....	52
3.9 Į benzodiazepinus panašių vaistų (N05CF vaistų grupės) suvartojimo tendencijos 2021 ir 2022 metais.....	57
3.10 Benzodiazepinų skyrimo kokybės rodiklių įvertinimas.....	62
4. REZULATATŲ APTARIMAS.....	64
5. TYRIMO TRŪKUMAI	67
6. TYRIMO IŠVADOS	68
7. REKOMENDACIJOS	69
8. LITERATŪROS SĄRAŠAS	70
9. PRIEDAI.....	76

SANTRAUKA

G. Jonušaitės magistro baigiamasis darbas, mokslinė vadovė Doc. Dr. K. Garuolienė: Benzodiazepinų ir į benzodiazepinus panašių vaistų suvartojimo pokyčiai Lietuvoje. Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Farmacijos ir farmakologijos centras – Vilnius.

Darbo tikslas: įvertinti Lietuvoje įdiegtų benzodiazepinų suvartojimą mažinančių priemonių poveikį.

Darbo uždaviniai: nustatyti benzodiazepinų suvartojimą pagal elektroninių receptų duomenis 2017, 2021 ir 2022 metais bei įvertinti elektroninių receptų protencinę dalį; nustatyti benzodiazepinų suvartojimo dažnį 2017, 2021 ir 2022 metais; įvertinti benzodiazepinų suvartojimo tendencijas 2017, 2021 ir 2022 metais; įvertinti benzodiazepinų skyrimo kokybės rodiklius 2017, 2021 ir 2022 metais.

Metodai: tyrimo metu naudoti ESPBI IS e. receptų posistemės duomenys apie skiriamus vaistus 2017, 2021 ir 2022 metais bei VVKT vaistų suvartojimo ataskaitos; vaistų suvartojimas vertintas naudojantis ATC/NPD (Anatominės Terapinės Cheminės klasifikacijos sistemos/Nustatytos Paros Dozės) metodiką; paplitimas apskaičiuotas receptų skaičiumi, tenkančiu 1000 populiacijos gyventojų per tiriamuosius metus; suvartojimo tendencijos vertinamos pagal TLK-10-AM ligos kodus, vaisto veikliąją medžiagą, pacientų amžiaus grupę ir lytį bei gydytojo, paskyrusio gydymą, kvalifikaciją; skyrimo kokybės rodikliai vertinami bendru benzodiazepinų ir ilgo veikimo benzodiazepinų receptų skaičiumi, tenkančiu 1000 vyresnių nei 65 metų pacientų. Duomenys apdoroti naudojantis MS Office Excell programa, o statistinis suvartojimo duomenų reikšmingumas įvertintas naudojant R Commander programą.

Rezultatai ir išvados: 2021 – 2022 metais stebimas benzodiazepinų suvartojimo augimas, remiantis elektroninių receptų duomenimis apie išduotus vaistus: N05BA grupės suvartojimas išaugo nuo 18.75 NPD/TGD 2021 metais iki 19.27 NPD/TGD 2022 metais. N05CD grupėje suvartojimas tiriamaisiais metais išaugo nuo 2.33 NPD/TGD iki 2.48 NPD/TGD, o N05CF grupėje išaugo nuo 6.595 NPD/TGD iki 7.477 NPD/TGD. Elektroninių receptų dalis N05BA grupėje išaugo 11.37%, N05CD grupėje netoli 6%, o N05CF grupėje 15.7%. Remiantis VVKT vaistų suvartojimo ataskaita, bendras benzodiazepinų vartojimas mažėjo. Galima daryti išvadą, jog priimtos benzodiazepinų suvartojimo mažinimo priemonės buvo veiksmingos. Suvartojimo dažnis, analizuojant vien elektroninius receptus, nuo 2021 iki 2022 metų išaugo: 1000 Lietuvos Respublikos gyventojų per 2021 metus teko 289 N05BA

grupės receptai, 2022 metais receptų skaičius išaugo iki 312. N05CD grupės receptų paplitimas išaugo nuo 24 iki 27, o N05CF grupės elektroninių receptų skaičius tenkantis 1000 gyventojų išaugo nuo 78 2021 metais iki 88 2022 metais. Virš 60% visų receptų tenka vyresniems nei 65 metų amžiaus asmenims ir daugiau nei 70% visų elektroninių receptų išrašoma moterims. 90% visų N05BA grupės receptų sudaro alprazolamo, bromazepamo, diazepamų ir lorazepamų receptai. 90% N05CD grupėje sudaro triazolamo paskyrimai, o 70% N05CF grupėje paskyrimai zolpidemui. Dažniausiai benzodiazepinai paskiriami gydyti miego sutrikimus, nerimą, depresiją, psichikos sutrikimus, kuriuos sukelia psichoaktyvių medžiagų vartojimas arba aiški smegenų liga ar pažeidimas. Apytiksliai pusę elektroninių receptų šių grupių vaistams išrašo šeimos gydytojai, o psichiatrų paskyrimų dalis siekia 31 – 37%. Įvertinus benzodiazepinų skyrimo kokybės rodiklius 2021 ir 2022 metais, nustatyta, jog 1000 vyresnių nei 65 metų amžiaus pacientų tenka daugiau nei 1 benzodiazepinų receptas ir skaičius nuo 1211 2021 metais išaugo iki 1328 2022 metais. Ilgo veikimo benzodiazepinų receptų 1000 vyresnio amžiaus pacientų 2021 metais teko 116, 2022 metais 114.5.

SUMMARY

Master's thesis by G. Jonušaitė, scientific supervisor Prof. Dr. K. Garuolienė: Changes in utilization of benzodiazepines and benzodiazepine related drugs in Lithuania. Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Biomedical Sciences Pharmacy Center - Vilnius.

Aim: to evaluate the impact of measures to reduce benzodiazepine consumption in Lithuania.

Objectives: to determine benzodiazepine consumption using electronic prescription data from 2017, 2021, and 2022, to evaluate the potential proportion of electronic prescriptions; to determine benzodiazepine consumption rates during these years; to assess benzodiazepine consumption trends; to evaluate the quality indicators for benzodiazepine prescription.

Methodology: the study used electronic prescription data from the ESPBI IS e-prescription sub-system for 2017, 2021, and 2022, as well as the drug consumption report of the State Medicines Control Agency. Consumption was evaluated using the ATC/DDD methodology. The prevalence was calculated by the number of prescriptions per 1000 population during the study period. Consumption trends were evaluated based on TLK-10-AM disease codes, the active substance of the drug, the age and gender of the patients, and the qualification of the prescribing physician. Quality indicators were assessed based on the number of benzodiazepine and long-acting benzodiazepine prescriptions per 1000 patients aged over 65. Data were processed using MS Office Excel and statistical significance was assessed using the R Commander program.

Results and conclusions: Between 2021 and 2022, there was an increase in benzodiazepine consumption based on electronic prescription data for issued drugs. Consumption of the N05BA group increased from 18.75 ATC/DDD in 2021 to 19.27 ATC/DDD in 2022. For the N05CD group, consumption increased from 2.33 ATC/DDD to 2.48 ATC/DDD during the same period, while for the N05CF group, consumption increased from 6.595 ATC/DDD to 7.477 ATC/DDD. The proportion of electronic prescriptions for the N05BA group increased by 11.37%, by nearly 6% for the N05CD group, and by 15.7% for the N05CF group. According to the State Medicines Control Agency report, the overall consumption of benzodiazepines decreased. It can be concluded that the measures taken to reduce benzodiazepine consumption were effective. The frequency of consumption, when

analyzing only electronic prescriptions, increased from 289 prescriptions per 1000 inhabitants in 2021 for the N05BA group to 312 in 2022. For the N05CD group, the prevalence of prescriptions increased from 24 to 27, and for the N05CF group, the number of electronic prescriptions per 1000 inhabitants increased from 78 in 2021 to 88 in 2022. Over 60% of all prescriptions are for people over 65 years old, and more than 70% of all electronic prescriptions are issued to women. 90% of N05BA group prescriptions are for alprazolam, bromazepam, diazepam, and lorazepam. 90% of N05CD group prescriptions are for triazolam, and 70% of N05CF group prescriptions are for zolpidem. Benzodiazepines are most commonly prescribed to treat sleep disorders, anxiety, depression, and mental disorders caused by psychoactive substance use or disorders, caused by brain disease or damage. Approximately half of electronic prescriptions for these drug groups are issued by general practitioners, while the proportion of psychiatrist prescriptions ranges from 31-37%. Evaluating benzodiazepine prescription quality indicators for 2021 and 2022, it was found that over 1000 patients over the age of 65 received more than one benzodiazepine prescription, with the number increasing from 1211 in 2021 to 1328 in 2022. In 2021, 116 long-acting benzodiazepine prescriptions were issued per 1000 elderly patients, compared to 114.5 in 2022.

SANTRUMPOS

GABA – gama amino sviesto rūgštis

ATC – anatominė terapinė cheminė vaistų klasifikacija

CNS – centrinė nervų sistema

VVKT – Valstybinė Vaistų Kontrolės Tarnyba

BZD – benzodiazepinai

NPD/TGD – nustatyta paros dozė tūkstančiui gyventojų per parą

PSO – Pasaulinė Sveikatos Organizacija

EMCDDA – Europos vaistų ir narkotikų stebėjimo centras

FDA – Maisto ir Vaistų Administracija

IVADAS

Psichotropinių vaistų vartojimas visuomenėje tampa vis didesnė problema. Per paskutinius dešimtmečius benzodiazepinų vartojimas Lietuvoje gerokai išaugo – 2 – 3 kartus lenkiame kitas Šiaurės Europos regiono šalis (1). Lyginant 2018 metų Baltijos šalių 15 labiausiai suvartojamų vaistų pagal ATC kodus, Lietuva gerokai lenkia kaimynines šalis – Lietuvoje anksiolitikai (NO5B) užima 10 vietą, kai Latvijoje ir Estijoje net nepapuola į penkioliktąją (2). Lietuvoje 2020 metais nustatyta paros dozė 1000 gyventojų per parą (NPD/TGD) siekia netgi 29,5, o Latvijoje bei Estijoje ko ne dvigubai mažesnė – 15,5 ir 13,13 (3–5). Taip pat pastebimas ir neracionalus šių vaistų vartojimas – vidutinė benzodiazepinų vartojimo trukmė siekia daugiau nei 7 metus, nors vaistų nederėtų vartoti ilgiau nei rekomenduojamą maksimalią 12 savaitių gydymo trukmę (1). Ilgalaikis benzodiazepinų vartojimas gali sukelti fizinę ir psichologinę priklausomybę. Kuo didesnė vaisto dozė ir kuo dažniau vartojama, tuo didesnė tikimybė priklausomybei išsivystyti. Be to, priklausomybės rizika didesnė tiems pacientams, kurie anksčiau piktnaudžiavo narkotinėmis medžiagomis ar alkoholiu. Fizinės priklausomybės rizika didėja vartojant kelių benzodiazepinų derinį, nesvarbu, ar vaistas yra anksiolitinis, ar migdomasis. Fizinės priklausomybės atvejais nutraukus gydymą gali atsirasti abstinencijos simptomų - galvos ir raumenų skausmas, stiprus nerimas ir nervingumas, miego sutrikimas, neramumas, sumišimas ir dirglumas. Sunkiais atvejais gali atsirasti psichikos sutrikimų, tokių kaip fizinės ir psichinės asmenybės realybės suvokimo stoka, haliucinacijos. Taip pat gali atsirasti tokių simptomų kaip sustingusios ar dilgčiojančios galūnės, padidėti klausos aštrumas, jautrumas šviesai, lytėjimui ar kilti traukuliai. Nutraukimo simptomų gali atsirasti per keletą dienų po vaisto vartojimo nutraukimo (6). Šie vaistai ypatingai pavojingi vyresnio amžiaus pacientams, kurie yra labiau pažeidžiami dėl neigiamo neurologinio poveikio ir kuriems šių vaistų vartojimas yra susijęs su klubo lūžio rizikos padidėjimu bent 50%. Vyresnio amžiaus pacientams dėl galimos rizikos nereikėtų skirti benzodiazepinų ir Z (zopiklonas, zolpidemas) vaistų, tačiau šių vaistų skyrimas vis dar tęsiasi ir didėja su pacientų amžiumi – 65 metų ir vyresni pacientai paskyrimą benzodiazepinams gauna daugiausiai lyginant su kitomis amžiaus grupėmis (7).

Ši problema aktuali ne tik Lietuvoje, bet ir kitose pasaulio šalyse. Jungtinėse Amerikos Valstijose nuo 1996 metų iki 2013 metų benzodiazepinų išrašomų receptų kiekis kasmet augo po 2,5%. Piktnaudžiavimo narkotinėmis medžiagomis gydymo centrai JAV pranešė, jog 2003-2013 metais piktnaudžiavimo benzodiazepiniais skaičius išaugo 109%, analizuojant tik benzodiazepinus (8). 2015 – 2016 metais JAV benzodiazepinus vartojo 12,6% visų suaugusiųjų – tai beveik 30,5 milijonų žmonių (9). Ispanijoje šių vaistų suvartojimas taip

pat nuolat augo: 1992 metais nustatyta dienos doze (DDD) per dieną buvo 32,7, 2000 metais išaugo iki 56,7, 2012 metais iki 89,3, o 2020 metais stebimas aukščiausias benzodiazepinų suvartojimo rodiklis Europoje – 110 NPD/TGD (10,11). Tarptautinė narkotikų kontrolės taryba įvardino Ispaniją kaip šalį, legaliai daugiausia suvartojančią benzodiazepinų. 2017 metais benzodiazepinai Ispanijoje buvo trečioje vietoje pagal parduodamus vaistus, o lorazepamas buvo septintoje vietoje pagal pardavimą – taip pat ir Kroatijoje (10). Taip pat Portugalijoje 2003 – 2010 metais BZD vartojimas išaugo 24% bei 2020 metais siekė 80 NPD/TGD (10,11) .

2017 metais kovo 13 dieną Lietuvoje priimtas nutarimas „Dėl Lietuvos Respublikos Vyriausybės programos įgyvendinimo plano patvirtinimo“ Nr.167, į kurį buvo įtrauktas punktas apie racionalų psichotropinių vaistų skyrimą ir vartojimą (12). Nuo 2020 metų lapkričio 1 dienos įsigaliojo metodinės rekomendacijos dėl benzodiazepinų skyrimo, vartojimo mažinimo ir nutraukimo, o nuo 2021 metų liepos 1 dienos benzodiazepinai gali būti išrašomi tik elektroniniu receptu arba ant specialaus 2 formos recepto blanko (13). Šio tyrimo tikslas yra nustatyti benzodiazepinų suvartojimą Lietuvoje, bei kaip jis keitėsi įdiegus suvartojimą mažinančias priemones.

DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas - įvertinti Lietuvoje įdiegtų benzodiazepinų suvartojimą mažinančių priemonių poveikį.

Darbo uždaviniai:

1. Nustatyti benzodiazepinų suvartojimą pagal elektroninių receptų duomenis 2017, 2021 ir 2022 metais bei įvertinti elektroninių receptų protencinę dalį;
2. Nustatyti benzodiazepinų suvartojimo dažnį 2017, 2021 ir 2022 metais;
3. Įvertinti benzodiazepinų suvartojimo tendencijas 2017, 2021 ir 2022 metais;
4. Įvertinti benzodiazepinų skyrimo kokybės rodiklius 2017, 2021 ir 2022 metais.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1 Narkotinės ir psichotropinės medžiagos

1998 metais Lietuvos Respublikoje buvo priimtas Narkotinių ir psichotropinių medžiagų kontrolės įstatymas Nr. VIII-602, kuriame nurodoma, jog į kontroliuojamų medžiagų sąrašą įtraukiamos medžiagos, kurios dėl piktnaudžiavimo ar kenksmingo poveikio gali sukelti žmogui psichinę ar fizinę priklausomybę bei pavojų sveikatai (14).

Šios medžiagos pagal taikomą kontrolės režimą klasifikuojamos į keturis sąrašus, sudarytus Sveikatos apsaugos ministerijos, priklausomai nuo jų žalingo poveikio žmogaus sveikatai piktnaudžiaujant jomis, ir pagal tai, ar šios medžiagos gali būti panaudojamos gydymo tikslais ar pramonės srityje, nesusijusioje su farmacijos produktais. Pirmąjį sąrašą sudaro medžiagos ir augalai, kurie yra uždrausti vartoti dėl savo žalingų padarinių sveikatai. Į antrąjį sąrašą įtraukti augalai ir psichotropinės bei narkotinės medžiagos, naudojamos sveikatos priežiūros tikslams, tačiau dėl žalingų padarinių piktnaudžiaujant labai pavojingos sveikatai. Trečiajame sąrašė esančios psichotropinės ir narkotinės medžiagos bei augalai vartojami sveikatos priežiūros tikslams, bet gali būti pavojingi sveikatai, jei piktnaudžiaujama. Ketvirtąjį sąrašą sudaro narkotinės ir psichotropinės medžiagos, kurios vartojamos sveikatos priežiūros tikslams ir su farmacija nesusijusiose pramonės srityse, tačiau pavojingos sveikatai, jei piktnaudžiaujama (14).

1.2 Psichotropiniai vaistai

1971 metais Jungtinės Tautos paskelbė Psichotropinių medžiagų konvenciją, kurioje nurodė kontroliuojamas psichotropines medžiagas, suskirstytas į keturis sąrašus (15). Remiantis konvencija, 2000 metais Lietuvos Respublikoje buvo priimtas įsakymas „Dėl narkotinių ir psichotropinių medžiagų sąrašų patvirtinimo“, kuriame nurodytos psichotropinės medžiagos, leidžiamos vartoti medicinos tikslams (16). Vaistiniams preparatams, turintiems sudėtyje psichotropinių medžiagų, yra taikomas kontrolės režimas. Jei preparato sudėtyje esančioms medžiagoms taikomi skirtingi kontrolės režimai, preparatui taikomas tas kontrolės režimas, kuris atitinka griežčiausią jo sudėtyje esančiai medžiagai taikomą režimą (14). Tokie vaistiniai preparatai yra griežtos apskaitos ir juos galima įsigyti tik tam tikrose vaistinėse, turinčiose tokių vaistų išdavimui reikalingas licencijas. Psichotropinius vaistinius preparatus galima įsigyti tose vaistinėse, kurios turėdamos licenciją gali verstis veikla, susijusia su III sąrašo psichotropinėmis medžiagomis (14).

Psichotropiniai vaistai dažniausiai klinikinėje praktikoje pagal savo terapines indikacijas skirstomi į 5 pagrindines grupes: antidepresantus, antipsichotinius vaistus, nuotaikos stabilizatorius, anksiolitikus/migdomuosius ir stimuliantus (17). Tačiau ši klasifikacija dažnai nepasiteisina naujai priimtomis psichotropinėms medžiagoms. Pavyzdžiui kvetiapinas pagal savo indikacijas gali būti priskiriamas į keturias grupes – antipsichotikas, antidepresantas, migdomasis ir nuotaikos stabilizatorius. Jis dažnai skiriamas 100 mg ar mažesnėmis dozėmis kaip raminamoji priemonė prieš miegą, 150–300 mg per parą – didžiosios depresijos gydymui (vienas arba kartu su kitu antidepresantu), 300–600 mg per parą bipoliniam sutrikimui gydyti ir su didesnėmis nei 600 mg paros dozėmis šizofrenijai gydyti (18). Taigi galimas ir kitoks, naujesnis šių vaistų klasifikavimas – pagal veikimo mechanizmą ar veikimo taikinį: monoamino agonistai, dopamino blokatoriai, GABAerginiai agonistai ir antriniai signalų modifikatoriai:

lentelė 1 Psichotropinių vaistų klasifikavimas (17)

Psichotropinių vaistų grupės			
Monoamino agonistai	Dopamino blokatoriai	GABAerginiai agonistai	Antriniai signalų modifikatoriai
Didina serotonino, dopamino ar norepinefrino aktyvumą	Blokuoja dopamino receptorius	Stimuliuoja GABA receptorius ir (arba) atidaro chloro jonų kanalus	Plačiai paveikia antrinių signalų siuntimo sistemas
Anksčiau skirstyti į antidepresantų ar stimuliantų grupę	Anksčiau skirstyti į antipsichotikų grupę	Anksčiau skirstyti į anksiolitikus ir raminamuosius	Anksčiau skirstyti į nuotaikos stabilizatorius
Pavyzdžiai: amitriptilinas, sertralinas, fluoksetinas, mirtazapinas, trazadonas.	Pavyzdžiai: haloperidolis, klozapinas, olanzapinas, kvetiapinas, risperidonas.	Pavyzdžiai: benzodiazepinai (diazepamas, lorazepamas ir t.t), zolpidemas, zopiklonas, difenhidraminas.	Pavyzdžiai: litis, karbamazepinas, natrio valproatas.

1.3 Anksiolitikai ir migdomieji

Vaistai, priklausantys anksiolitikų grupei, yra skirti gydyti pacientus, sergančius panikos sutrikimais, generalizuotu nerimu, sumažinti emocinę įtampą ir kitiems sutrikimams. Migdomiesiems priklauso vaistai, kurie skatina miego būseną ir dažniausiai naudojami nemigai gydyti. Anksiolitikų, raminamųjų ir migdomųjų vaistų grupėms priskiriami

benzodiazepinai, į benzodiazepinus panašūs vaistai (zolpidemas, zopiklonas, dar vadinami Z vaistais), barbitūratai ir į juos panašūs vaistai (6, 7).

Žmonės psichoaktyvias medžiagas vartojo dar gerokai prieš psichiatrijos atsiradimą, pavyzdžiui senovės egiptiečiai tikėjo, jog įkvėpus lotoso žiedų aromato galima sumažinti stresą (20). Taip pat ilgai buvo vartojamos tokios medžiagos, kaip alkoholis ir įvairios jo formos (vynas, midus), opijaus alkaloidai ar kiti narkotiniai augalai (kanapės, šunvyšnė, bulvinių šeimos (*Solanaceae*) augalai juodoji drignė ar durnaropė). Pirmieji raminamieji ir migdomieji vaistai atsirado tik XIX amžiuje - bromidai, chloralio hidratas, hioscinas, paraldehidai, sulfonalas ir narkotikai. Tačiau gydytojai retai teigėdavo, jog šie vaistai iš tikro gydė psichikos ligas, veikiau turėjo sedacinį, raminamąjį poveikį. Šie vaistai buvo naudoti iki XX amžiaus pradžios, kai į klinikinę praktiką buvo įtraukti pirmieji barbitūratai. Barbitūratai buvo plačiai naudojami psichozėms ir neurozėms, miego sutrikimams gydyti, epilepsijos priepuoliams valdyti bei intraveninei anestezijai. Tačiau 1960 metais rinkoje pasirodė benzodiazepinai, kurie už barbitūratų buvo gerokai pranašesni: nesukeldavo tokios stiprios priklausomybės ir abstinencijos, buvo pastebėtas platesnis terapinis indeksas bei saugumas perdozavus. Pirmasis susintetintas benzodiazepinas 1955 metais buvo chlordiazepoksidai, dar žinomas „*Librium*“ firminiu pavadinimu. Tačiau tyrėjai toliau tęsė savo paieškas molekulių modifikacijose, kad būtų padidintas vaisto aktyvumas, ir taip 1963 metais vaistų rinkoje pasirodė diazepamai pavadinimu „*Valium*“. Benzodiazepinų populiarumas 1978 – 1979 metais pasiekė populiarumo piką, kai JAV diazepamo „*Valium*“ kasmet buvo suvartota 2,3 milijardo dozių. Tačiau kartu su pasisekimo šlove buvo pastebėta, jog vaistas sukelia piktnaudžiavimo ir priklausomybės pavojų pacientams (7, 8, 9, 10, 11). 2021 metų Europos narkotikų ir priklausomybės nuo narkotikų stebėsenos centro (EMCDDA) duomenimis, šiuo metu yra 38 tarptautinės kontrolės ir 30 naujų, vis dar stebimų benzodiazepinų (22). Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos (VVKT) duomenimis, Lietuvos vaistinių preparatų registre yra registruoti 14 benzodiazepinų grupės preparatai - diazepamai, chlordiazepoksidai, medazepamai, oksazepamai, dikalio klorazepatai, lorazepamai, bromazepamai, alprazolamai, estazolamai, klonazepamai, triazolamai, nitrazepamai, midazolamai, tofizopamai – ir 3 į benzodiazepinus panašūs vaistai, dar vadinami Z vaistais – zolpidemo tartratas, zopiklonas, eszopiklonas (23).

1981 metais Pasaulinė sveikatos organizacija (PSO) pasiūlė vaistų klasifikavimo sistemą, dar vadinamą ATC (anatominė-terapinė-cheminė) klasifikacija (24). Nomenklatūra pagrįsta vaistinių medžiagų skirstymu pagal jų poveikį organizmui, chemines, terapines ir farmakologines savybes (25). Klasifikacijoje „N“ raide žymimi nervų sistemą veikiantys preparatai – į šią grupę įtraukti ir benzodiazepinai. Anksiolitikai žymimi N05B kodu, šiai

grupei priskiriami ir benzodiazepinų derivatai (ATC kodas N05BA). Raminamieji ir migdomieji žymimi N05C kodu – šioje grupėje benzodiazepinų derivatai žymimi N05CD, o į benzodiazepinus panašūs vaistai N05CF kodu (26,27).

1.4 Benzodiazepinų ir į juos panašių vaistų veikimo mechanizmas

Benzodiazepinai yra centrinę nervų sistemą slopinančių medžiagų grupė, sukianti ramybės jausmą (anksiolizę), mieguistumą ir miegą (28). Šie vaistai daugiausiai yra lipofiliški, t.y. tirpūs lipiduose, lengvai pereina kraujo-smegenų barjerą ir dėl to veikia CNS (29). Benzodiazepinai veikia kaip teigiami alosteriniai gama aminosviesto rūgšties (GABA)-A receptorių modulatoriai, t.y. palengvina neurotransmiterio GABA prisijungimą prie įvairių GABA receptorių visoje CNS (7,6). Tuo pačiu principu veikia ir barbitūratai, kai kurie bendrieji anestetikai (propofolis) ir alkoholis (31). GABA yra labiausiai paplitęs neurotransmiteris centrinėje nervų sistemoje, didelėmis koncentracijomis randamas žievėje ir limbinėje sistemoje. GABA yra slopinamojo pobūdžio ir taip sumažina neuronų jaudrumą bei suteikia raminamąjį poveikį smegenims (30).

GABA-A receptorių kompleksą, prie kurio ir jungiasi benzodiazepinai, sudaro 5 glikoproteino subvienetai - 2 α , 2 β ir 1 γ , kurių kiekvienas turi kelias izoformas. GABA-A receptoriaus α subvienetas, kurio yra šeši potipiai, yra pagrindinis benzodiazepinų afiniteto ir funkcijos veiksnys (7, 8). Benzodiazepinų receptoriai buvo suskirstyti į keletą tipų, remiantis α subvienetų izoformomis ir klinikiniu poveikiu, susijusiu su kiekvienu tipu. BZ1 receptoriuose dominuoja $\alpha 1$ izoforma. Šis receptorių labiausiai koncentruotas yra smegenų žievėje, gumbure ir smegenėlėse. Jis yra atsakingas už BZD raminamąjį poveikį ir anterogradinę amneziją bei tam tikrą prieštraukulinį diazepamą poveikį. Šešiasdešimt procentų GABA-A receptorių turi $\alpha 1$ subvienetą. BZ2 receptoriuose vyrauja $\alpha 2$ izoforma ir jie yra atsakingi už anksiolitinį ir miorelaksacinį poveikį. Šie receptoriai yra daugiausiai susitelkę limbinėje sistemoje, motoriniuose neuronuose ir nugaros smegenų užpakaliniame rage. Manoma, jog benzodiazepinų anksiolitinį poveikį sukelia receptoriai, esantys limbinėje sistemoje, o už miorelaksacinį poveikį atsakingi receptoriai esantys motoriniuose neuronuose ir nugaros smegenyse. Tačiau ne visi benzodiazepinai sąveikauja su tais pačiais BZ receptoriais ar skirtingu afiniškumu prie jų jungiasi. Taip galima paaiškinti skirtingą benzodiazepinų poveikį: skirtumai tarp α subvienetų izoformų, receptorių vietos centrinėje nervų sistemoje ir BZ receptorių afiniškumo lemia skirtingą įvairių benzodiazepinų poveikį (30).

Naujesnė šių vaistų karta vadinama „Z vaistais“. Jai priskiriami zolpidemas, zopiklonas, zaleplonas ir eszopiklonas. Z vaistai turi reikšmingą migdomąjį poveikį, nes sumažina užmigimo laiką, pagerina miego kokybę ir gali pagerinti miego trukmę (32). Nors Z junginiai struktūriškai nėra susiję vienas su kitu ar su benzodiazepiniais, tačiau jų, kaip migdomųjų, terapinį veiksmingumą lemia agonistinis poveikis benzodiazepinų jungimosi vietoje GABA-A receptoriuje. Palyginti su benzodiazepiniais, Z junginiai yra mažiau veiksmingi kaip prieštraukuliniai arba raumenis atpalaiduojantys vaistai, o tai gali būti susiję su jų santykiniu selektyvumu GABA-A receptoriams, kuriuose dominuoja $\alpha 1$ subvienetai. Per paskutinį dešimtmetį Z vaistai iš esmės pakeitė benzodiazepinus gydant nemigą (33,34).

1.5 Benzodiazepinų ir į juos panašių vaistų klasifikavimas

Remiantis migdomųjų ir raminamųjų vaistų pusinės eliminacijos laiku ($T_{1/2}$), benzodiazepinai gali būti skirstomi į 4 grupes pagal veikimo trukmę:

- Ilgo veikimo benzodiazepinai ($t_{1/2} > 48$ h), pavyzdžiui, diazepam, chlordiazepoksid, flurazepam, medazepam, dikalio klorazepatas;
- Vidutinio veikimo benzodiazepinai ($t_{1/2} 24 - 48$ h), pavyzdžiui, bromazepam, nitrazepam, estazolamas;
- Trumpo veikimo benzodiazepinai ($t_{1/2} < 24$ h), pavyzdžiui, lorazepam, alprazolamas, temazepam, oksazepam;
- Labai trumpo veikimo benzodiazepinai ($t_{1/2} 1 - 7$ h), pavyzdžiui, triazolamas, zaleplonas, midazolamas, zolpidemas, zopiklonas, etizolamas (8, 9, 7).

Benzodiazepinus galima suklasifikuoti ne tik pagal farmakokinetinius parametrus, bet ir pagal sukliamą klinikinį poveikį – anksiolitinį, prieštraukulinį, miorelaksacinį, hipnotinį ir sedacinį. Tačiau būtų tikslinga benzodiazepinus ir Z vaistus suskirstyti pagal jų pagrindinį poveikį bei veikimo trukmę:

lentelė 2 Benzodiazepinų ir Z vaistų sukiamas poveikis (8, 7, 10)

Sukiamas poveikis	Anksiolitinis poveikis	Hipnotinis poveikis	Prieštraukulinis poveikis
Diazepamas	+++	++	+++
Chlordiazepoksidas	++	++	+
Klorazepatas	+++	+	+
Bromazepamas	+++	+	+
Nitrazepamas	++	+++	+
Lorazepamas	+++	+	+++
Alprazolamas	+++	+	+
Temazepamas	++	+++	+
Oksazepamas	++	+	+
Triazolamas	+	+++	+
Zopiklonas	-	+++	-
Midazolamas	+	++	+
Zolpidemas	-	+++	-

+++ - stiprus poveikis, ++ - vidutinis poveikis, + - silpnas poveikis, - - neturi poveikio

1.6 Benzodiazepinų ir į juos panašių vaistų vartojimo indikacijos

Pagrindinės raminamųjų ir migdomųjų vaistų terapinės indikacijos, patvirtintos Maisto ir vaistų administracijos (FDA), yra šios:

- Nerimo sutrikimų gydymas (panikos priepuoliai su ar be agarofobijos);
- Nemigos gydymas;
- Alkoholio nutraukimo sindromo gydymas;
- Sedacija (premedikacija prieš operacijas, endoskopines procedūras);
- Traukulių priepuolių gydymas (refraktoriniai padažnėję traukuliai, *status epilepticus*, Lennox-Gastaut sindromas);
- Skersaruožių raumenų spazmų gydymas (tetaniniai spazmai);
- Katatonijos gydymas.

Tačiau benzodiazepinai būna vartojami ir ne pagal patvirtintas indikacijas (*off-label use*), pavyzdžiui, diazepamą vartojamas norint nutraukti benzodiazepinų vartojimą, midazolamas - kai pasireiškia etamidato nepageidaujama reakcija mioklonija bei pooperaciniam pykinimui ar vėmimui slopinti, klonazepamą - neramių kojų sindromui, neuropatiniam skausmui (31,36).

1.7 Benzodiazepinų ir į juos panašių vaistų nepageidaujamos reakcijos

Dažnas visų benzodiazepinų nepageidaujamas poveikis yra mieguistumas, letargija ir nuovargis. Vartojant didesnes dozes, gali sutrikti motorinė koordinacija, atsirasti galvos svaigimas, neaiški kalba, neryškus matymas, anterogradinė amnezija, nuotaikos svyravimai ir euforija, taip pat kai kuriais atvejais gali pasireikšti priešiškas ar nepastovus elgesys (30). Taip pat ir kitame šaltinyje pabrėžiama, jog tiek benzodiazepinai, tiek Z vaistai (ypač zolpidemas) gali sukelti nenusipėjamų paradoksalių reakcijų, kurioms būdingas ūmus susijaudinimas, hiperaktyvumas, ryškūs sapnai, seksualinis slopinimas bei priešiško, nerimo ir agresijos padidėjimas (32). Benzodiazepinai taip pat sukelia nuo dozės priklausomą kvėpavimo slopinimą. Kvėpavimo slopinimas gali būti apibūdinamas kaip apnėja, hiperventiliacija, hipoventiliacija arba kvėpavimo nepakankamumas. Vartojant benzodiazepinus kartu su kitais CNS slopinančiais arba kvėpavimą slopinančiais vaistais, pvz., opioidiniais analgetikais ar alkoholiu, pasekmės gali būti mirtinos, ypač perdozavus (37).

Dažnai pastebima ir dar viena nepageidaujama reakcija – priklausomybė. Vartojant benzodiazepinus išsivysto tolerancija – viena iš priežasčių, kodėl žmonės tampa priklausomi nuo benzodiazepinų, taip pat sudaro sąlygas išsivystyti abstinencijos sindromui. Šis sindromas yra pagrindinis benzodiazepinų priklausomybės požymis. Nutraukimo simptomus iš esmės galima suskirstyti į tris pagrindines grupes: nerimas ir su nerimu susiję simptomai (panikos priepuoliai, hiperventiliacija, raumenų spazmai, nemiga, prakaitavimas ir kt.), suvokimo iškraipymas (padidėjęs jautrumas dirgikliams, neįprasti kūno pojūčiai) ir pagrindiniai įvykiai (traukuliai, psichozės pasunkėjimas – haliucinacijos, kliedėjimas). 15 - 44% lėtinių benzodiazepinų vartotojų, nutraukus gydymą, patiria užsitęsusių vidutinio sunkumo ar sunkius abstinencijos simptomus. 40% pacientų, kurie benzodiazepinus vartoja ilgalaikiam gydymui (ilgiau nei 6 mėnesius), pasireiškia vidutinio sunkumo ar sunki abstinencija, o likusiems 60% pasireiškia santykinai lengvas nutraukimo sindromas, jei vaistų vartojimas bus nutrauktas staiga. Abstinencija gali būti ūminė, kuri tęsiasi 5 - 28 dienas, arba užsitęsusi – trunka iki 12 mėnesių ar ilgiau. Fiziologinė priklausomybė benzodiazepinams gali atsirasti jau nuo 3 ar 6 savaičių gydymo, o labai dažnai atsiranda gydymą tęsiant nuo 4

mėnesių iki 1 metų. Priklausomybės pavojus didėja vartojant didesnes paros dozes arba esant ilgalaikiam gydymui (38,39).

Tačiau bene labiausiai ši vaistų grupė yra pavojinga senyvo amžiaus pacientams, kadangi jiems būdinga susilpnėjusi inkstų ir (arba) kepenų funkcija, todėl benzodiazepinų metabolizmas, eliminacija ar veikimas gali pailgėti (32). Visų benzodiazepinų vartojimas (trumpo ar ilgo poveikio) senyvame amžiuje yra susijęs su pažinimo funkcijos pablogėjimu, kludiesių, griuvimų, lūžių ir transporto priemonių avarijų padidėjusia rizika. Benzodiazepinai su griuvimų ir lūžių rizikos padidėjimu yra siejami dėl daugelio mechanizmų, įskaitant pailgėjusį reakcijos laiką, sutrikusią pusiausvyrą ir eiseną, sedaciją ir pablogėjusį regėjimą. Panašu, jog lūžių rizika priklauso nuo vaistų dozės ir prasideda nuo 20% vidutinės nustatytos dienos dozės t.y maždaug 0,3mg per dieną lorazepamo ar 3mg per dieną diazepamo (lorazepamo NPD 2,5mg, diazepamo – 10mg). Apskaičiuota, jog benzodiazepinų poveikis padidina riziką nukristi 50 proc., o metinės su benzodiazepiniais susijusių griuvimo traumų gydymo išlaidos Europos Sąjungoje siekia 1,8 mlrd. eurų. Van Strien ir kt. ištyrė ryšį tarp griuvimų dažnio ir vaistų vartojimo per metus tarp 404 vyresnio amžiaus pacientų (amžiaus vidurkis – 78 metai); jie nustatė, kad 58,9 % jų per metus patyrė vieną ar daugiau kritimų. Įdomu tai, kad autoriai nenustatė jokio ryšio tarp psichotropinių vaistų vartojimo ir atsitiktinio kritimo, tačiau nustatė padidėjusią daugybinio kritimo riziką tiems, kurie vartoja BZD, įskaitant trumpo veikimo BZD. Ypatingai didelė rizika yra pacientams, kurie serga osteoporozė, Parkinsono liga, artritu, turi silpnesnius raumenis ar susilpnėjusius jutimus (suprastėjęs regėjimas ar periferinė neuropatija), bei kurie turi lūžių istoriją. Senyviems pacientams, gydant traukulių priepuolius, miego sutrikimus, benzodiazepinų ar alkoholio vartojimo nutraukimą, generalizuoto nerimo sutrikimą ar priešprocedūrinei anestezijai, galimai labiausiai tinkami ilgo ar vidutinio veikimo benzodiazepinai, tokie kaip diazepamamas ar klonazepamamas, kadangi trumpo veikimo benzodiazepinai labiausiai siejami su griuvimų ir lūžių rizika. Tačiau ir ilgo veikimo benzodiazepinai turės liekamųjų reiškinių dėl sulėtėjusio metabolizmo, tokių kaip mieguistumas dienos metu ar kognityviniai sutrikimai (30,32,37,40,41).

1.8 Neracionalus benzodiazepinų vartojimas

Piktnaudžiavimas receptiniais vaistais įvardijamas kaip vaisto vartojimas kitu būdu ar doze, nei paskirta gydytojo, vartojimas kito asmens vaistus net ir dėl pagrįsto medicininio skundo (pvz.: skausmo), vartojimas vaistų, siekiant patirti euforiją, ar nemedicininis vaistų vartojimas. Dažniausiai piktnaudžiuojama opioidais, trankviliantais, raminamaisiais, migdomaisiais ir stimulantais (42).

Piktnaudžiavimas benzodiazepiniais gali priklausyti nuo jų farmakokinetinių ypatumų – didesnio lipofiliškumo ir greitesnio pusinės eliminacijos laiko benzodiazepinai turi didesnę neracionalaus vartojimo potencialą. Įvairių tyrimų duomenimis, medicinos profesinė patirtimi bei vartojančių narkotikus liudijimais, diazepamams tampa dažniausiu piktnaudžiavimo pasirinkimu, taip pat populiarūs alprazolamas bei lorazepamams. Tačiau dažniausiai į skubiosios pagalbos skyrių kreipiamasi dėl alprazolamo ir klonazepamo perdozavimo – dėl alprazolamo netgi dvigubai dažniau (43). Nacionalinio piktnaudžiavimo narkotikais instituto duomenimis, Jungtinėse amerikų valstijose 2020 metais benzodiazepinus neracionaliai vartojo 1,7% pacientų (apie 4,8 milijonų žmonių) vyresnių nei 12 metų, o nuo perdozavimo šiais vaistais mirė daugiau nei 12 tūkstančių žmonių – tik maždaug 4 tūkstančiais mažiau už perdozavusius opioidus (42). Jungtinėse amerikų valstijose buvo atliktas tyrimas, siekiant išsiaiškinti benzodiazepinų suvartojimą bei piktnaudžiavimą 2015 – 2016 metais. Tyrimo rezultatai parodė, jog piktnaudžiavimas dažniausiai pasireiškia jaunesnių asmenų gretose: tarp 18-25 metų asmenų piktnaudžiuojančių buvo apie 5%, kai vyresnių nei 65 metų asmenų vartojančių šiuos vaistus neracionaliai buvo mažiau nei 1%. Tiek jaunesni (18-49 metų), tiek vyresni (daugiau nei 50 metų) asmenys labiau buvo linkę piktnaudžiauti alprazolamu, tačiau sekantis po alprazolamo vyresnių grupėje buvo diazepamams ir lorazepamams, o jaunesnių – klonazepamams ir diazepamams. Dažniausiai nurodomos piktnaudžiavimo priežastys buvo atsipalaidavimas ir įtampos pašalinimas bei užmigimo palengvinimas. Didžioji dalis piktnaudžiuojančių asmenų benzodiazepinus vartojo be gydytojo paskyrimo, kita dalis vartojo kitais būdais nei nurodė gydytojas bei kiti vartojo didesnėmis dozėmis ar dažniau nei nurodė gydytojas. Taip pat buvo pastebėta, jog bet koks marihuanos ar alkoholio vartojimas bei piktnaudžiavimas ar priklausomybė opioidams, buvo susiję su padidėjusia benzodiazepinų piktnaudžiavimo tikimybe (44). 2021 metais Lietuvoje atliktas tyrimas, kurio metu apklausti 2501 15-64 metų amžiaus nuolatiniai Lietuvos gyventojai apie narkotinių ir psichotropinių medžiagų vartojimą. Tyrimo metu išsiaiškinta, jog benzodiazepinus nors kartą gyvenime ne pagal paskirtį vartojo 4,7% respondentų. Taip pat buvo klausiama apie šių vaistų įsigijimą: 60,9% pacientų vaistus įsigyja su gydytojo receptu, 27,3% apklaustųjų šiuos vaistus įsigijo iš pažįstamų, 6% turguje ir 5,8% kitu būdu (45).

1.9 Benzodiazepinų skyrimo metodinės rekomendacijos

2020 metų liepos 3 dieną buvo priimtas įsakymas Nr. V-1610, kuris įsigaliojo 2020 metų lapkričio 1 dieną, „Dėl benzodiazepinų ir benzodiazepinų dariniams priskiriamų bei panašaus veikimo mechanizmo vaistinių preparatų skyrimo ir vartojimo mažinimo ar nutraukimo metodinių rekomendacijų patvirtinimo“, skirtos ambulatoriniam gydymui šeimos gydytojams bei gydytojams specialistams, išskyrus gydytojus psichiatus. II įsakymo skyriuje aptariami benzodiazepinų skyrimo principai, nurodant jog benzodiazepinai turėtų būti skiriami trumpiausiam gydymo kursui, skiriant BZD 4 kartus per savaitę ar dažniau t.y gydant nerimo sutrikimus gydymo trukmė neturėtų būti ilgesnė nei 12 savaičių, o trumpalaikiam nemigos gydymui - iki 4 savaičių, kartu į gydymo laikotarpį įtraukiant ir laipsnišką vaisto dozės mažinimą bei skiriant mažiausią veiksmingą vaistinio preparato dozę. Taip pat pabrėžiama, kad ambulatoriniam gydymui injekcinės BZD formos nerekomenduojamos, bei BZD neturėtų būti skiriami, jei nerimas ar įtampa netrukdo kasdienei veiklai. Prieš skiriant benzodiazepinus nemigai ar nerimo sutrikimams gydyti, turėtų būti apsvarstytas ar išbandytas ir nemedikamentinis gydymas. Nurodoma, jog BZD nerekomenduojama skirti asmenims pirmą kartą, jei jų amžius siekia 65 metus ar daugiau, jei moteris planuoja nėštumą, yra nėščia ar žindo, jei patvirtintas ar įtariamas priklausomybės sindromas ir jei pacientas turi sunkų inkstų, kepenų ar kvėpavimo nepakankamumą.

Teisės akto trečiame skyriuje „Ilgalaikis BZD vartojimas ir tolesni gydytojo veiksmai“ akcentuojama, jog ilgalaikį gydymą benzodiazepiniais, esant didesnei naudai nei žalai, tęsti galima šiais atvejais:

- kai pacientas yra 65 metų ar vyresnis ir BZD vartoja ilgalaikiam gydymui;
- jei pacientas BZD vartoja 10 metų ar ilgiau vidutine terapine doze ir, po gydytojo konsultacijos, prieštarauja sumažinti ar nutraukti vartojimą;
- esant gydytojo psichiatro paskyrimui, sergant lėtinėmis psichikos ligomis.

Penkioliktame punkte aprašomi gydančio gydytojo veiksmai, esant tam tikroms paciento būklėms. Jei pacientui įtariami nerimo sutrikimai ar depresija, rekomenduojamas nukreipimas į gydytoją psichologą ar psichoterapeutą bei antidepresantų skyrimas. Pabrėžiama, kad BZD dozė neturėtų būti mažinama iki kol nebus taikomas gydymas nerimui ar depresijai. Jei diagnozuojama nemiga – rekomenduojama išsiaiškinti priežastis, paskirti atitinkamą gydymą bei nukreipti gydytojo specialisto konsultacijai. Jei pacientui nustatyta sunki depresija, įtariama savižudybės ar priklausomybės rizika, pacientas siunčiamas gydytojo psichiatro konsultacijai.

Dokumento trečiajame skyriuje taip pat nurodoma, kuriais atvejais gydytojas turi siūlyti BZD dozės mažinimą ar nutraukimą:

- paciento amžius yra iki 35 metų;
- vartojamos BZD dozės viršija maksimalias rekomenduojamas dozes;
- paciento ligos istorijoje įrašyta priklausomybė psichotropiniams vaistams;
- ligos istorijoje pažymėti afektiniai, neuroziniai ar kiti psichikos ir elgesio sutrikimai, kuriems ilgalaikis gydymas BZD neturi indikacijų.

Ketvirtasis įsakymo skyrius nurodo galimus benzodiazepinų mažinimo ar nutraukimo būdus, pabrėžiant, jog šiame etape reikėtų vengti vartoti antidepresantus, beta-blokatorius ir antipsichozinius vaistus:

- Benzodiazepinų vartojimo mažinimas ar nutraukimas be pakaitinės terapijos – taikant šį terapijos būdą, palaiptinai, 5-10 procentų nuo pradinės dozės kas 1-2 savaites, mažinama vartojamo vaisto dozė ir (ar) vartojimo dažnumas, kol pasiekama pageidaujama vaisto dozė ir vartojimo dažnumas arba kol gydymas BZD visai nutraukiamas. Procesas gali trukti nuo kelių mėnesių iki metų, priklausomai nuo paciento vartojamos vaisto dozės ir vartojimo laikotarpio. Norint išvengti nutraukimo sindromo simptomų ir bendros paciento būklės pablogėjimo, rekomenduojamas lėtesnis benzodiazepinų dozių mažinimas.
- Benzodiazepinų vartojimo mažinimas ar nutraukimas su pakaitine terapija – vadovaujantis šiuo metodu, vartojamo benzodiazepino dozė palaiptinai pakeičiama ir mažinama atitinkamu ilgo veikimo BZD doze. Pakaitinė terapija taikoma tokiu atveju, jei pacientas vartoja trumpo veikimo BZD ir pasireiškia priklausomybės sindromas mažinant vaisto dozę; jei BZD vartoja ilgą laiką; jei vienu metu vartoja 2 ar daugiau BZD ir jeigu be pakaitinės terapijos sumažinti ar nutraukti vartojimo nepavyko.
- Benzodiazepinų vartojimo mažinimas taikant gydymą antidepresantais, esant tam tikrai indikacijai.
- Benzodiazepinų vartojimo mažinimas ar nutraukimas stacionarinėje asmens sveikatos priežiūroje, kai ambulatoriškai taikytos priemonės neefektyvios (12).

Tikėtina, jog šių metodinių rekomendacijų priėmimas paskatins racialesnę benzodiazepinų skyrimą.

1.10 Pokyčiai benzodiazepinų išrašymo tvarkoje

Sveikatos apsaugos ministerija, siekdama užtikrinti racionlų psichotropinių vaistų skyrimą ir vartojimą, priėmė naują tvarką išrašant popierinius receptus psichotropiniams vaistams. 2021 metų liepos 1 dieną buvo atlikta įsakymo „Dėl Receptų rašymo ir vaistinių preparatų, medicinos priemonių (medicinos prietaisų) ir kompensuojamųjų medicinos pagalbos priemonių išdavimo (pardavimo) vaistinėse gyventojams ir popierinių receptų saugojimo, išdavus (pardavus) vaistinius preparatus, medicinos priemones (medicinos prietaisus) ir kompensuojamąsias medicinos pagalbos priemones vaistinėje, taisyklių patvirtinimo“ Nr.112 papunkčio 44.2 korekcija, nurodant, jog psichotropiniai vaistiniai preparatai, kaip ir narkotiniai, turės būti išrašomi ant 2 formos specialiojo recepto blanko (46). Šiuo įsakymo pakeitimu stengiamasi užkirsti kelią 1 formos receptų padirbinėjimui. Sveikatos apsaugos ministerijos atliktos apklausos metu nustatyta, jog su padirbtais benzodiazepinų receptais susiduria maždaug 65% vaistininkų. Dėl tobulėjančių technologijų ir galimybės padirbti gydytojo spaudą, klastotės kokybiškos ir tokie nusikaltimai dažnai lieka nepastebėti, o tai sukelia pavojų paciento sveikatai – be gydytojo priežiūros vartojami benzodiazepinai gali sukelti šalutinių reakcijų ar priklausomybę (13). Remiantis įsakymo pakeitimais, tikėtina, jog receptų klastojimas ir piktnaudžiavimas šių vaistinių preparatų grupe gerokai sumažės.

1.11 Benzodiazepinų ir į juos panašių vaistų suvartojimas Lietuvoje

Remiantis VVKT sudarytomis vaistų suvartojimo 2015 – 2021m. ataskaitomis, nervų sistemą veikiantys vaistai nuo 2015 metų iki 2019 metų pagal suvartojimą buvo antroje vietoje, nusileidžiantys tik širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančioms preparatams. Tačiau 2020 – 2021 metais stebimas pokytis – į antrą poziciją patenka virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistai, nervų sistemą veikiančius preparatus paliekantys trečioje vietoje (3,47):

lentelė 3 Suvartojimo duomenys pagal ATC grupes (DDD/1000 gyv./per dieną) 2015 - 2021 metais

ATC	2015m.	2016m.	2017m.	2018m.	2019m.	2020m.	2021m.
C – širdies ir kraujagyslių sistemą veikiantys preparatai	439,557	439,536	454,739	457,055	492,431	519,771	520,666
A - Virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys preparatai	126,028	125,942	128,825	138,183	156,69	186,818	192,587
N – nervų sistemą veikiantys preparatai	153,528	155,139	155,616	153,608	161,075	169,168	160,737

Iš psicholeptikų grupės (ATC kodas N05) Lietuvoje populiariausi yra anksiolitikų grupės N05B benzodiazepinų dariniai, kurių suvartojimas svyravo nuo 40,960 NPD/TGD 2015 metais iki 24,884 NPD/TGD 2021 metais. Lorazepamo, bromazepamo ir alprazolamo iš benzodiazepinų darinių buvo suvartota daugiausiai per šį laikotarpį (4 lentelė). Tačiau raminamųjų ir migdomųjų grupės N05C benzodiazepinų darinių vartojimas kasmet augo nuo 2,7 NPD/TGD 2015 metais iki 3,38 NPD/TGD 2020 metais – stebimas 25% vartojimo padidėjimas. Taip pat didėjo ir į benzodiazepinus panašių vaistų (ATC kodas N05CF) vartojimas nuo 5,57 NPD/TGD 2015 metais iki 8,5 NPD/TGD 2020 metais (3,47)

lentelė 4 Bromazepamo, lorazepamo ir alprazolamo suvartojimo duomenys pagal DDD/1000 gyv./per dieną 2015-2020 metais

Veiklioji medžiaga	2015m.	2016m.	2017m.	2018m.	2019m.	2020m.	2021m.
Bromazepamas	6,168	6,274	6,365	5,987	7,745	5,718	4,771
Lorazepamas	18,899	18,687	16,652	13,697	11,984	11,069	9,287
Alprazolamas	8,578	8,851	8,576	8,127	7,598	7,675	6,463

Nors matomas ryškus bendras benzodiazepinų (ATC kodas N05BA) vartojimo sumažėjimas per 7 metų laikotarpį, netgi kiek daugiau nei 39%, tačiau benzodiazepinų suvartojimas vis tiek išlieka aukštas lyginant su kitų Europos šalių statistika. Taip pat gerokai daugiau suvartojame ir benzodiazepinų darinių iš raminamųjų ir migdomųjų grupės (ATC kodas N05CD) – suvartojimo rodiklis aukštesnis tik Islandijos. Tačiau Lietuva, lyginant su

kitomis Europos šalimis, suvartoja mažiausiai į benzodiazepinus panaši vaistų (ATC kodas N05CF), kurių pagrindinė indikacija yra nemigos gydymas (5 lentelė) (4,5,48) :

lentelė 5 benzodiazepinų darinių ir į benzodiazepinus panašių vaistų suvartojimas pagal DDD/1000 gyv./per dieną Europos šalyse 2020 metais

Europos valstybė	Benzodiazepinų darinių (ATC kodas N05BA) suvartojimas 2020m. DDD/1000 gyv. per dieną
Lietuva	29,518
Islandija	22,3
Latvija	15,57
Suomija	15,1
Estija	13,13
Norvegija	12,6
Švedija	7,2
Danija	5,3
Europos valstybė	Benzodiazepinų darinių (ATC kodas N05CD) suvartojimas 2020m. DDD/1000 gyv. Per dieną
Lietuva	3,38
Islandija	3,5
Latvija	0,46
Suomija	0
Estija	0,17
Norvegija	2,6
Švedija	0,6
Danija	0,9
Europos valstybė	Į benzodiazepinus panašių vaistų (ATC kodas N05CF) suvartojimas 2020m. DDD/1000 gyv. per dieną
Lietuva	8,52
Islandija	66,6
Latvija	10,01
Suomija	19,0
Estija	21,33
Norvegija	37,9
Švedija	28,5
Danija	10,06

Tačiau kalbant apie antidepresantus (ATC kodas N06A), šių vaistų suvartojimas Lietuvoje vis dar per mažas ir nesiekia Europos šalių vidurkio: ES vidurkis 1000 gyventojų per dieną 2020 metais buvo 75,3, kai Lietuvoje tais pačiais metais antidepresantų grupės vaistų suvartota buvo dvigubai mažiau - 36,805 NPD/TGD (49). Nors lyginant 2015 – 2020 metų duomenis, antidepresantų vartojimas išaugo nuo 27,863 NPD/TGD 2015 metais iki 36,805 NPD/TGD 2020 metais. Visgi žemas antidepresantų suvartojimo dažnis gali rodyti netinkamą benzodiazepinų skyrimą neidentifikavus depresijos – benzodiazepinai paslepia depresijos simptomus, tačiau depresija lieka negydoma ir toliau progresuoja.

1.12 Benzodiazepinų ir į juos panašių vaistų suvartojimas pasaulyje

Tarptautinės narkotikų kontrolės valdybos duomenimis, 2020 metais daugiausia suvartota buvo alprazolamo (391,5 NPD/TGD) antroje vietoje – diazepamą (202 NPD/TGD), toliau seka lorazepamas, oksazepamas (108 NPD/TGD), klonazepamas, bromazepamas (84,5 NPD/TGD) ir Lietuvoje neregistruoti lormetazepamas bei brotizolamas. Kalbant apie bendrą benzodiazepinų suvartojimą 2020 metais, Europos šalyse šių vaistų suvartota buvo daugiausiai: aukščiausias rodiklis stebimas Ispanijoje – 110 NPD/TGD, toliau seka Belgija su 84 NPD/TGD, trečioje vietoje Portugalija su 80 NPD/TGD, sekantis rikiuojasi Montenegras su 72 NPD/TGD ir galiausiai Vengrija – 70 NPD/TGD (11).

Jungtinėse Amerikos Valstijose buvo atliktas tyrimas, siekiant išsiaiškinti benzodiazepinų vartojimo paplitimą populiacijoje. Tyrime buvo naudojami tam tikros duomenų bazės 2008 metų duomenys, bei pakoreguoti vardikliai, siekiant apibendrinti JAV gyventojų skaičių, kadangi naudoti duomenų bazės duomenys apima apie 60% visų vaistinių JAV. Asmenys buvo vertinami pagal lytį, amžiaus grupę, ar benzodiazepinai paskirti ilgalaikiam vartojimui (ilgiau nei 120 dienų), ar paskirti benzodiazepinai yra ilgo veikimo ir ar receptas išrašytas gydytojo psichiatro. Tyrimo rezultatai parodė, jog 2008 metais Jungtinėse amerikų valstijose apie 5,2% visų suaugusiųjų (amžius nuo 18 iki 80) gavo nors 1 receptą benzodiazepinams. Benzodiazepinus vartojančių pacientų skaičius su amžiumi didėjo: 2,6% vartojančių 18 – 35 metų grupėje, 5,4% 36 – 50 metų, 7,4% 51 – 64 metų, 8,7% 65 – 80 metų. Moterys benzodiazepinus vartojo beveik 2 kartus dažniau nei vyrai. Taip pat su amžiumi didėjo pacientų dalis, vartojančių benzodiazepinus ilgą laiką – nuo 14,7% tarp 18 – 30 metų asmenų, iki 31,4% tarp vyriausios amžiaus grupės asmenų. Taipogi buvo pastebėta, jog daugumai asmenų, kurie gydos benzodiazepiniais ilgą laiką, visus receptus išrašo ne gydytojais psichiatrai, bei 9 iš 10 vyresnio amžiaus pacientų, vartojančių šiuos vaistus ilgalaikiam gydymui, paskyrimą gauna iš pirminės sveikatos priežiūros gydytojų ar kitų ne psichiatrų. Visose amžiaus grupėse maždaug ketvirtadalis pacientų, vartojančių benzodiazepinus, vartojo ilgo veikimo vaistus (50). Kitas tyrimas atliktas Jungtinėse Amerikos Valstijose, siekė išsiaiškinti benzodiazepinų suvartojimą 2008 – 2019 metais tarp paauglių (13 – 18 metų) ir jaunų suaugusiųjų (19 – 25 metų). Tyrimo rezultatai parodė, jog per visą laikotarpį, bent 1 benzodiazepino paskyrimą gavo 1,8% (74 539 iš 4 195 455) paauglių ir 4% (24 6740 iš 6 146 070) jaunų suaugusiųjų. Dažniausiai išduodami buvo diazepamas (35,9%) ir alprazolamas (39,6%). Šių vaistų paaugliams daugiausiai buvo išduota 2015 metais, o jauniems suaugusiems 2013 metais – skaičiuojama, jog 3,27 paauglių iš 1000 gavo benzodiazepinų paskyrimą ir 12,38 iš 1000 jaunų suaugusiųjų. Su kiekvienais sekančiais metais benzodiazepinų paskyrimas mažėjo tarp paauglių po 0,17 iš 1000 ir tarp jaunų suaugusiųjų po 0,62 iš 1000. Tačiau tik

beveik 25% paauglių ir beveik 34% jaunų suaugusiųjų šių vaistų paskyrimą gavo pagal patvirtintas indikacijas. Remiantis tyrimo rezultatais, abiejose amžiaus grupėse šių vaistų vartojimas buvo didesnis 2019 metais nei 2008 metais (51).

Kitose šalyse dėmesys labiau atkreipiamas į benzodiazepinų vartojimo paplitimą tarp vyresnių nei 65 metų pacientų. Šveicarijoje buvo atliktas tyrimas, siekiant nustatyti šių vaistų vartojimo mastą tarp vyresnių pacientų nei 65 metų 2017 metais. Rezultatai parodė, jog iš visų į tyrimą įtrauktų pacientų, 20,4% per tyrimo laikotarpį gavo nors vieną paskyrimą benzodiazepinams, bei moterims receptai buvo išrašomi beveik 10% dažniau nei vyrams. Pastebėta, jog vartojimo paplitimas augo su pacientų amžiumi ir buvo didžiausias tarp vyresnių nei 80 metų pacientų – 25,8%. Taip pat teigiama, jog pacientai, turintys 5 ar daugiau gretutinių ligų, paskyrimą šių vaistų grupei gavo daugiausiai (44%). Dažniausiai skiriamas buvo lorazepamas (39,9%), oksazepamas (16,4%) ir bromazepamas (13,1%). Nustatyta dienos dozė tarp vartojančių vyresnio amžiaus grupės asmenų buvo 111,23. Pagal vartojimo trukmę, 80% pacientų vartojo vaistus ilgesnį nei rekomenduojamą 2 savaitių laikotarpį, o didžiausias procentas (31,4%) buvo tų pacientų, kurie benzodiazepinus vartoja ilgiau nei 270 dienų (52). Kitas tyrimas buvo atliktas Portugalijoje, remiantis tam tikros duomenų bazės 2019 – 2021 metų duomenimis, vertinant benzodiazepinų vartojimo paplitimą tarp vyresnių nei 65 metų pacientų. Tyrime dalyvavo 2,4 milijonų vyresnio amžiaus žmonių, iš kurių apie 58% buvo moterų. Iš viso 2019, 2020 ir 2021 metais benzodiazepinų buvo paskirta 1,5, 1,6 ir 1,7 milijonų nustatytų dienos dozių. Pastebėta, jog paskyrimą benzodiazepinams vyresnio amžiaus moterys gavo 2,7 kartus dažniau nei to paties amžiaus vyrai. Dažniausiai skiriami buvo alprazolamas, lorazepamas, diazepamas, etilo loflazepatas ir bromazepamas – šie 5 vaistai sudarė 85% visų benzodiazepinams išrašomų receptų. Taip pat šių vaistų NPD/TGD vyresnio amžiaus pacientams kasmet augo: alprazolamo nuo 60,1 2019 metais išaugo iki 64,8 2021 metais, lorazepamo nuo 54 iki 58,1, etilo loflazepato nuo 14,4 iki 15,3. Mažiausiai keitėsi diazepamo (nuo 19,7 iki 19,4 NPD/TGD) ir bromazepamo (nuo 11,2 iki 11,5 NPD/TGD) suvartojimas per tyrimo metus (53). Taip pat panašus tyrimas buvo atliktas Skandinavijos šalyse, siekiant išsiaiškinti benzodiazepinų ir į juos panašių vaistų bendrą suvartojimą šalių mastu ir pagal amžiaus grupes nuo 2000 metų iki 2020 metų. Buvo vertinamos 5 amžiaus grupės: 20 – 39 metų, 40 – 59 metų, 60 – 69 metų, 70 – 79 metų ir vyresni nei 80 metų. Visose šalyse (Norvegija, Suomija, Danija, Švedija ir Islandija) buvo stebimas toks pats dėsningumas: nors benzodiazepinų (N05BA) ir į juos panašių vaistų (N05CF) vartojimas visose amžiaus grupėse mažėjo, bet didžiausias buvo tarp vyresnio amžiaus pacientų visais tyrimo metais. Taip pat duomenys parodė, jog visose šalyse tiek benzodiazepinų, tiek panašių į juos vaistinių preparatų moterys suvartojo daugiau nei vyrai (6 lentelė) (48).

lentelė 6 N05BA ir N05CF suvartojimas Skandinavijis šalyse 2020 metais pagal lytį

N05BA grupės vaistų suvartojimas tarp vartojančių 1000 gyventojų 2020 metais		
	Moterys	Vyrai
Norvegija	65,6	36,2
Švedija	46,7	25,6
Danija	27,4	15,2
Islandija	108,2	52,3
Suomija	50,0	31,3
N05CD grupės vaistų suvartojimas tarp vartojančių 1000 gyventojų 2020 metais		
Norvegija	5,71	4,65
Švedija	1,86	1,63
Danija	5,08	4,40
Islandija	4,78	3,58
Suomija	0,47	0,61
N05CF grupės vaistų suvartojimas tarp vartojančių 1000 gyventojų 2020 metais		
Norvegija	109,5	56,8
Švedija	89,4	48,9
Danija	38,8	22,1
Islandija	134,4	75,5
Suomija	53,4	32,8

Apibendrinant kitų šalių tyrimus, galima teigti, jog benzodiazepinų suvartojimas didėja su pacientų amžiumi ir moterys paskyrimą šių vaistų grupei gauna dažniau ne vyrai.

1.13 Kitų šalių priemonės, mažinant benzodiazepinų suvartojimą

Siekiant sukurti efektyvias priemones benzodiazepinų vartojimui mažinti, palanku remtis kitų šalių praktika ir rezultatais. Išanalizavus mokslinę literatūrą, pateikiami kai kurių valstybių pavyzdžiai.

Danijos naudotos priemonės:

- 2008 metais Danijos nacionalinė sveikatos taryba, kad būtų sumažintas benzodiazepinų vartojimas, pristatė naujas gaires, dėl priklausomybę sukeliančių vaistų skyrimo ypatumų. Siekiant naujų gairių įgyvendinimo efektyvumo, Nacionalė sveikatos taryba įpareigojo Racionaliosios farmakologijos institutą sukurti dalomąją rašytinę medžiagą pacientams ir bendrosios praktikos gydytojams. Gydytojams informacinė medžiaga buvo išsiųsta, o pacientams platinama vaistinėse bei apsilankymų pas šeimos gydytojus metu. Į gaires buvo įtrauktos ir naujos taisyklės dėl vairuotojų pažymėjimo atnaujinimo pacientams, kuriems buvo paskirtas gydymas benzodiazepiniais ar Z vaistais. Gairėse teigiama, jog pacientui, ilgą laiką vartojant ilgo veikimo (>10 valandų) benzodiazepinus, vairuotojo

pažymėjimas negali būti atnaujinamas ar sugražinamas. Jei paciento vartojami benzodiazepinai pasižymi vidutine veikimo (=10 valandų) trukme, vairuotojo pažymėjimas turės vienerių metų galiojimo terminą, kuris kasmet galės būti atnaujinamas įvertinus asmens kognityvines funkcijas. Pacientui rekomenduojama nevairuoti 4 savaites, jei pradedamas gydymas benzodiazepiniais ar didinama vaisto dozė. Taip pat skatinama nevairuoti, jei suvartojama vienkartinė trumpo veikimo benzodiazepinų dozė. 2010 metais atsiranda naujos gairės bendrosios praktikos gydytojams nurodant, jog nerimo sutrikimams gydyti benzodiazepinai neturėtų būti pirmo pasirinkimo vaistai, o jei toks gydymas paskiriamas – pageidautina tik trumpalaikiam gydymui. Bei 2018 metais apribojamas šių vaistų išrašymas – priklausomybę galintys sukelti vaistiniai preparatai išrašomi tik elektroniniu receptu. Vertinant rezultatus, galima teigti, jog naujai priimtos rekomendacijos, elektroninių receptų įvedimas benzodiazepinams ir apribojimai vairuotojams buvo efektyvios priemonės: ilgo veikimo benzodiazepinų vartojimas sumažėjo 66% per 10 metų laikotarpį, nuo 25,8 NPD/TGD 2003 metais iki 8,8 NPD/TGD 2013 metais. Taip pat sumažėjo ir bendras benzodiazepinų grupės vaistų (ATC kodai N03AE01+N05BA+N05CD+N05CF) vartojimas: iki priimtų priemonių šių vaistų suvartojama buvo 66,8 NPD/TGD, 2010 metais sumažėjo iki 39,6 NPD/TGD, o 2020 metais pasiekiamas 17,2 NPD/TGD (48,54).

Nyderlandų naudotos priemonės:

- Nyderlanduose bandant sumažinti benzodiazepinų vartojimą, nuo 2009 metų sausio 1 dienos nutrauktas šių vaistų sveikatos draudimo kompensavimas. Šio pakeitimo tikslas buvo sumažinti lėtinį vartojimą ir sveikatos priežiūros išlaidas, kadangi Nyderlandų populiacijoje ilgalaikis benzodiazepinų vartojimo rodiklis išliko pastovus per 1992 – 2002 metų laikotarpį, nepaisant atnaujinamų gairių ir šeimos gydytojų bendradarbiavimo su vaistinėmis. Šis pakeitimas paveikė ne tik pacientus, vartojančius benzodiazepinus ilgą laiką, bet ir pacientus, kuriems gydymas benzodiazepiniais paskirtas pirmą kartą arba trumpalaikiam gydymui. Tačiau išimtyms buvo taikomos pacientams, sergantiems epilepsija, turintiems nerimo sutrikimų, kurių simptomų nepalengvina bent du antidepresantai, ir asmenims, kurie serga įvairiomis psichikos ligomis, dėl kurių būtinas gydymas didelėmis benzodiazepinų dozėmis. Galiausiai reglamentas netaikomas paliatyviai sedacijai terminalinės būklės asmenims bei pacientams, kuriems gydymas diazepamu taikomas dėl raumenų spazmų, kuriuos sukelia neurologiniai sutrikimai. Remiantis rezultatais, kompensavimo stabdymą galima įvardinti kaip veiksmingą priemonę mažinant benzodiazepinų suvartojimą. Pagal išrašytų receptų skaičių (*dispensed prescriptions*) nuo 2008 metų iki 2014 metų matomas 12,11% sumažėjimas (nuo 213 090 2008 metais iki 187 278 2014 metais). Taip pat sumažėjo ir NPD/TGD – 2008 metais nustatyta paros dozė

1000 gyventojų buvo 15,5, o sekančiais metais po kompensavimo nutraukimo nukrito iki 5,8. Nors iki 2014 metų po truputį kilo iki 6,7 NPD/TGD. Bendras pacientų, vartojančių benzodiazepinus, skaičius sumažėjo kiek daugiau nei 23% (55,56).

Ispanijos naudotos priemonės:

- Ispanijos vaistų agentūra paskelbė, jog benzodiazepinų 2018 metais buvo suvartota 87,6 NPD/TGD. Dėl aukštų suvartojimo rodiklių Ispanijos trijuose regionuose (Balearų salos, Katalonija, Valensija) nuo 2016 metų rugsėjo iki 2018 metų rugpjūčio buvo atliekamas atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas, kurio metu įvertinamas daugiakomponenčių intervencijų veiksmingumas bendrosios praktikos gydytojams, siekiant sumažinti benzodiazepinų receptų skaičių bei ilgalaikių vartotojų paplitimą. Tyrime dalyvavo 81 pirminės sveikatos priežiūros centras. Tyrimo metu buvo taikomas daugiakomponentinis planas, susidedantis iš trijų pagrindinių dalių:

- Mokomasis seminaras: bendrosios praktikos gydytojai dalyvavo 2 valandų seminare, kuriame buvo kalbama apie benzodiazepinų skyrimą, apimant pagrindines indikacijas, farmakologines savybes, nepageidaujamas reakcijas, ilgalaikio vartojimo paplitimą, bei kaip paskirti gydymą BZD pirmą kartą. Taip pat buvo aptariamos ilgalaikio BZD vartojimo mažinimo strategijos.
- Auditas ir atsiliepiamai: kiekvieną mėnesį dalyvaujantiems bendrosios praktikos gydytojams buvo siunčiama informacija ir diagramos apie jų išrašytus benzodiazepinų receptus NPD/TGD formatu, bei jų rezultatų palyginimas su sveikatos priežiūros paslaugų vidurkiu ir kitų tos pačios gydymo įstaigos bendrosios praktikos gydytojų rezultatais.
- Mokymo ir pagalbos tinklalapis: tinklalapyje patalpintas vaizdo įrašas su bendra informacija apie BZD, vartojimo pagrindimą, veiksmingas vartojimo mažinimo strategijas, bei pagalbiniė informacija.

Per 12 mėnesių laikotarpį tyrimo metu pavyko pasiekti statistiškai reikšmingų rezultatų: sumažėjo bendras BZD receptų skaičius (-3,24 NPD/TGD) ir ilgalaikių vartotojų procentas (-3,6%) (57).

Apibendrinus pateiktus pavyzdžius, galima teigti, jog efektyvios buvo šios priemonės: rekomendacinių gairių kūrimas, medicinos srities darbuotojų ir pacientų švietimas, kompensavimo tvarkos korekcijos.

1.14 Vaistų skyrimo kokybė

Pagal PSO vaistų skyrimo kokybė įvardijama kaip racionalus vaistų vartojimas, kai pacientas gauna vaistus, atitinkančius jo/jos klininkinius poreikius, kai dozė atitinka reikalavimus, gydymas tęsiamas pakankamą laikotarpį ir mažiausiomis pacientui ir visuomenei išlaidomis.

Neracionalus vaistų skyrimas padidina sveikatos priežiūros išlaidas bei nepageidaujamų reakcijų riziką ypatingai vyresnio amžiaus pacientams ar pacientams, turintiems gretutinių ligų, kurių fiziologinės funkcijos gali būti pažeistos (58). Netinkamai skiriant nuskausminamuosius ar raminamuosius vaistus padidinama tikimybė išsivystyti priklausomybei, o per didelis injekcinių formų skyrimas ambulatoriniam gydymui sukelia abscesų, hepatito B, ŽIV/AIDS riziką. Galimas neracionalaus vaistų skyrimo (ar vartojimo) poveikis apibendrintas 1 paveiksle. Tyrimų duomenimis, JAV kasmet vidutiniškai išleidžiama 76,6 – 85 milijardai dolerių spręsti problemoms, susijusioms su vaistais. Vokietijoje išlaidos, susijusios su nepageidaujamomis vaistų reakcijomis, siekia daugiau nei 430 milijonų eurų per metus, o Didžiojoje Britanijoje skubi hospitalizacija po nepageidaujamų reakcijų metams atsiėjo 2 milijardus svarų (59). Neracionalus vaistų paskyrimas įvardijamas keliais atvejais:

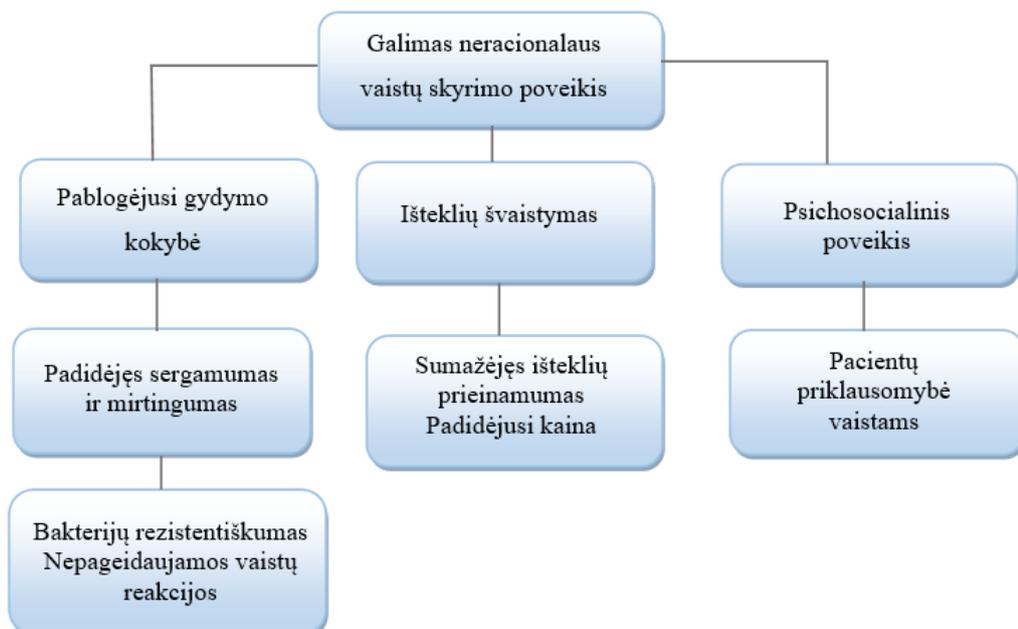
- Neteisingai išrašytas receptas (angl. *Misprescribing*) – tai reiškia paskyrimą vaistų, kurie ženkliai padidina nepageidaujamų reakcijų riziką. Tai apima netinkamos vaisto dozės, dažnio, vartojimo būdo ar gydymo trukmės nustatymo. Šiam terminui taip pat priskiriamas vaistų paskyrimas, kuris gali sukelti kliniškai reikšmingas vaisto – vaisto ar vaisto – ligos sąveikas.
- Per dideliais kiekiais išrašomi receptai (angl. *Overprescribing*) – tai siejama su vaistų skyrimu, kai tam nėra aiškios klinikinės indikacijos.
- Nepakankamas receptų išrašymas (angl. *Underprescribing*) – tai siejama su potencialiai naudingų vaistų, kurie kliniškai indikuotini ligos gydymui arba profilaktikai, praleidimu (60).

Kad būtų užtikrintas kokybiškas vaistų skyrimas, gydytojas turi didinti vaistų klinikinį efektyvumą ir sumažinti riziką, stengtis mažinti gydymo išlaidas bei atsižvelgti į paciento poreikius (61). Remiantis PSO, kokybiškas vaistų skyrimas remiasi šiais kriterijais: atitinkama indikacija vaisto skyrimui; tinkamai parinktas vaistas, atsižvelgiant į veiksmingumą, saugumą ir mažiausius kaštus; atitinkamas pacientas, kuriam parinktas gydymo būdas bus priimtinas, sukels kuo mažesnę pašalinių reakcijų riziką ir neturės kontraindikacijų; pacientui bus suteikta visa reikalinga informacija apie paskirtus vaistinius preparatus; užtikrintas paciento būklės stebėjimas ir medikamentinio gydymo veiksmingumas (58).

Vaistų skyrimo kokybės rodikliai naudojami siekiant išmatuoti vaistų skyrimo kokybę. Vaistų skyrimo kokybės rodiklio apibrėžimą pateikė Lawrence ir Olesen (1997): „Tai išmatuojamas vaistų skyrimo veiklos elementas, kuris naudojamas gydymo kokybei gerinti ir vaistų skyrimo kokybei įvertinti“ (62). Ši sąvoka buvo toliau plėtojama ir Europos vaistų suvartojimo tyrimų grupė (EuroDURG) pasiūlė apibrėžimą: „Tai išmatuojamas vaistų skyrimo veiksmingumo elementas, dėl kurio yra įrodymų ar sutariama, kad jis gali būti naudojamas kokybei įvertinti, ir dėl to keičiasi teikiamos sveikatos priežiūros kokybė“. Kokybės rodikliai turėtų būti naudojami kaip dalis kokybės gerinimo iniciatyvų, tokių kaip nuolatinis profesinis mokymas, lyginamoji analizė ir ligų valdymo programos. Per pastarąjį dešimtmetį kokybės rodikliai vis labiau siejami su mokėjimu, akreditavimu ir finansinėmis paskatomis, kuriomis siekiama reguliuoti sveikatos priežiūros paslaugų teikėjus, užtikrinti atskaitomybę, skatinti kokybės gerinimą, skatinti ekonomiškumą ir skatinti išlaidų kontrolę (63).

Benzodiazepinų kokybės rodikliai matuojami įvertinant, kiek vyresnių nei 65 metų pacientų iš 1000 gauna gydymą ilgo veikimo benzodiazepiniais bei kiek vyresnio amžiaus pacientų benzodiazepinus vartoja ilgalaikiam gydymui (64).

Taigi vaistų skyrimo kokybė yra svarbus sveikatos priežiūros sistemos elementas, skatinantis racionalų vaistų vartojimą, atsižvelgiant į naujausias gydymo gaires, paciento poreikius bei biudžetą.



pav. 1 Neracionalaus vaistų skyrimo pasėkmės

2. TYRIMO METODAI IR APIMTIS

2.1 Tyrimo medžiaga

Tyrimo medžiagą apima 2017, 2021 ir 2022 metų duomenys apie pacientams išduotus anksiolitikų N05BA bei migdančių ir raminančių vaistų N05CD ir N05CF vaistų grupių receptus. Tiriama visi vaistiniai preparatai, registruoti Lietuvos Respublikoje, priskiriami šioms vaistų grupėms pagal ATC kodą (7 lentelė). Pasirinktas laikotarpis atsižvelgiant į įsakymų Nr. V-1610 „Dėl benzodiazepinų ir benzodiazepinų dariniams priskiriamų bei panašaus veikimo mechanizmo vaistinių preparatų skyrimo ir vartojimo mažinimo ar nutraukimo metodinių rekomendacijų patvirtinimo“ ir Nr. 112 „Dėl receptų rašymo ir vaistinių preparatų, medicinos priemonių (medicinos prietaisų) ir kompensuojamųjų medicinos pagalbos priemonių išdavimo (pardavimo) vaistinėse gyventojams ir popierinių receptų saugojimo, išdavus (pardavus) vaistinius preparatus, medicinos priemones (medicinos prietaisus) ir kompensuojamąsias medicinos pagalbos priemones vaistinėje, taisyklių patvirtinimo“ papunktis 44.2, priėmimo ir pakeitimo datas, siekiant įvertinti priemonių veiksmingumą benzodiazepinų suvartojimui Lietuvoje. Atviri ESPBI IS elektroninių receptų posistemės duomenys apie skiriamus vaistus skelbiami Registrų centro Lietuvos atvirų duomenų portale. Pateiktuose duomenys nurodoma diagnozė pagal TLK-10-AM ligos kodus (8 lentelė) bei ligos pavadinimas, vaisto bendrinis pavadinimas, ATC kodas, vaisto stiprumas, farmacinė forma bei išduotų dozuotųjų skaičius. Taip pat nurodoma paciento amžiaus grupė, lytis, gyvenamoji savivaldybė bei gydytojo, paskyrusio gydymą, kvalifikacija. Kad būtų įvertinta, kokią dalį visų receptų sudaro elektroniniai receptai, naudojama Valstybinės Vaistų Kontrolės Tarnybos vaistų suvartojimo duomenys, kuriuose nurodomas tiriamųjų vaistų grupių suvartojimas nuo 2017 metų iki 2022 metų NPD/TGD išraiška.

lentelė 7 Vaistai priklausantys N05BA, N05CD ir N05CF grupėms

Vaistų grupė, ATC kodas	Vaistai, ATC kodas
Benzodiazepinų dariniai, N05BA	Diazepamas, N05BA01 Alprazolamas, N05BA12 Bromazepamas, N05BA08 Chlordiazepoksidai, N05BA02 Lorazepamas, N05BA06 Oksazepamas, N05BA04 Medazepamas, N05BA03 Dikalio klorazepatas, N05BA05 Klobazamas, N05BA09
Benzodiazepinų dariniai, N05CD	Midazolamas, N05CD08 Estazolamas, N05CD04 Nitrazepamas, N05CD02 Triazolamas, N05CD05
Į benzodiazepinus panašūs vaistai, N05CF	Eszopiklonas, N05CF04 Zolpidemo tartratas, N05CF02 Zopiklonas, N05CF01

lentelė 8 TLK-10-AM ligos kodų paaiškinimai

Ligos kodas	Ligos kodo pavadinimas
F00-F99	Psichikos ir elgesio sutrikimai
F00-F09	Organiniai ir simptominiai psichikos sutrikimai
F10-F19	Psichikos ir elgesio sutrikimai dėl psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo
F20-F29	Šizofrenija, šizotipiniai ir kliesesiniai sutrikimai
F30-F39	Nuotaikos [afektiniai] sutrikimai
F40-F48	Neuroziniai, stresiniai ir somatoforminiai sutrikimai
F50-F59	Elgesio sindromai, susiję su fiziologiniais sutrikimais ir somatiniais veiksniais
F60-F69	Suaugusiųjų asmenybės ir elgesio sutrikimai
F70-F79	Protinis atsilikimas
F80-F89	Psichologinės raidos sutrikimai
F90-F99	Elgesio ir emocijų sutrikimai, prasidedantys vaikystėje ir paauglystėje. Nepatikslintas psichikos sutrikimas
G00-G98	Nervų sistemos ligos
G40-G47	Epizodiniai ir paroksizminiai sutrikimai
I00-I99	Kraujotakos sistemos ligos

2.2 Tyrimo metodai

Stebėsenos aprašomajam tyrimui naudotas kiekybinės analizės metodas – duomenų analizė, kuria siekiama nustatyti benzodiazepinų suvartojimo tendencijų pokyčius 2017, 2021 ir 2022 metais, įvertinti suvartojimą, remiantis NPD/TGD metodika, įvertinti

elektroninių receptų procentinę dalį bei suvartojimo pokyčių statistinį reikšmingumą. Taipogi įvertinti ir palyginti benzodiazepinų skyrimo kokybės rodiklius.

Suvartojimo dažniui nustatyti naudojamas paplitimo rodiklis (*prevalence rate*) - tai žmonių, tam tikru metu ar laikotarpiu, sergančių tam tikra liga ar turinčių tam tikrą ypatybę, dalis populiacijoje (65). Analogiškai apskaičiuojamas suvartojimo dažnis kiekvienoje savivaldybėje. Šio tyrimo metu bus skaičiuojamas ne pacientų skaičius populiacijoje, o elektroninių receptų skaičius, tenkantis 1000 gyventojų populiacijoje. Apskaičiuojama pagal formulę:

$$\frac{\text{Elektroninių receptų skaičius}}{\text{Gyventojų skaičius per tą patį laikotarpį}} \times 1000$$

Benzodiazepinų suvartojimas buvo vertintas remiantis ATC / NPD (Anatominės Terapinės Cheminės klasifikacijos sistemos / Nustatytos Paros Dozės), angl. *ATC / DDD* (*Anatomical Therapeutic Chemical classification system / Defined Daily Dose*) metodika (66). NPD – tai nustatyta vidutinė palaikomoji vaisto dozė suaugusiam žmogui, vartojama pagal pagrindinę indikaciją (67) Kiekvienai veikliajai medžiagai NPD buvo naudota iš *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (68) (9 lentelė):

lentelė 9 N05BA, N05CD, N05CF grupių veikliųjų medžiagų NPD

ATC kodas	Bendrinis pavadinimas	NPD	Matavimo vienetas
N05BA01	Diazepamas	10	mg
N05BA12	Alprazolamas	1	mg
N05BA08	Bromazepamas	10	mg
N05BA02	Chlordiazepoksidas	30 O/ 50 P	mg
N05BA06	Lorazepamas	2,5	mg
N05BA04	Oksazepamas	50	mg
N05BA03	Medazepamas	20	mg
N05BA05	Diklio klorazepatas	20	mg
N05BA09	Klobazamas	20	mg
N05CD08	Midazolamas	15 O/ 15 P 10 SL/ 5 N	mg
N05CD04	Estazolamas	3	mg
N05CD02	Nitrazepamas	5	mg
N05CD05	Triazolamas	0,25 O/ 0,2 SL	mg
N05CF04	Eszopiklonas	2	mg
N05CF02	Zolpidemo tartratas	10	mg
N05CF01	Zopiklonas	7,5	mg

O – per burną; P – parenterinis; SL – poliežuvinis, burnos gleivinės; N – į nosį.

Suvartojimo duomenys kiekvienai veikliajai medžiagai apskaičiuojami nustatytų paros dozių skaičiumi 1000 gyventojų per parą (NPD/TGD). Suvartojimo duomenys apskaičiuoti 2017, 2021 ir 2022 metais, pateikiami sugrupavus pagal N05BA, N05CD, N05CF ATC kodų grupes. Apskaičiuojama pagal formulę:

$$NPD/TGD = \frac{\text{Vaistinio preparato stiprumas} \times \text{nedalomų vnt. skaičius}}{NPD \text{ pagal ATC} \times \text{gyventojų skaičius} \times 365} \times 1000$$

Vidutinis gyventojų skaičius tiriamaisiais metais paimtas iš Lietuvos statistikos departamento puslapio, o gyventojų skaičius pagal savivaldybes naudotas iš statistinių Registrų Centro suvestinių (69,70). Apdoroti suvartojimo duomenis naudota MS Office Excel programa. Toliau naudojantis VVKT vaistų suvartojimo duomenimis, apskaičiuojama, kokią procentinę dalį sudarė elektroniniai receptai tiriamaisiais metais.

Analizuojant benzodiazepinų suvartojimo tendencijas, vertinamas receptų skaičius pagal veikliąsias medžiagas, pacientų amžiaus grupę ir lytį, pasiskirstymas pagal pacientų amžiaus grupes ir veikliąsias medžiagas. Taip par vertinama gydytojų, paskyrusių gydymą, kvalifikacija – kokią dalį receptų išrašo šeimos gydytojai, psichiatrai ir kitų kvalifikacijų gydytojai. Analizuojamas vaistų paskyrimas pagal TLK-10-AM ligos kodus bei detaliau analizuojami F00-F99 ir G40-G47 ligos kodai.

Vaistų skyrimo kokybė metais vertinama remiantis įsakymu Nr. V-1610 „Dėl benzodiazepinų ir benzodiazepinų dariniams priskiriamų bei panašaus veikimo mechanizmo vaistinių preparatų skyrimo ir vartojimo mažinimo ar nutraukimo metodinių rekomendacijų patvirtinimo“, įvertinant kiek receptų tenka 1000 vyresnių nei 65 metų pacientų, bei išanalizuojant, kiek tenka ilgo veikimo (diazepamas, chlordiazepoksidai, medazepamas, dikalio klorazepatas) benzodiazepinų receptų vyresniems nei 65 metų pacientams.

Siekiant įvertinti ar suvartojimas statistiškai reikšmingai skyrėsi, buvo atliktas statistinis duomenų apdorojimas, naudojant R Commander programą. Kadangi lyginami 2017, 2021 ir 2022 metų suvartojimo duomenys pamėnesiui, naudotas Paired t-test. Darbe naudojamas 0.05 pasikliautinis intervalas, pokytis vertinamas statistiškai reikšmingas, kai $p < 0.05$.

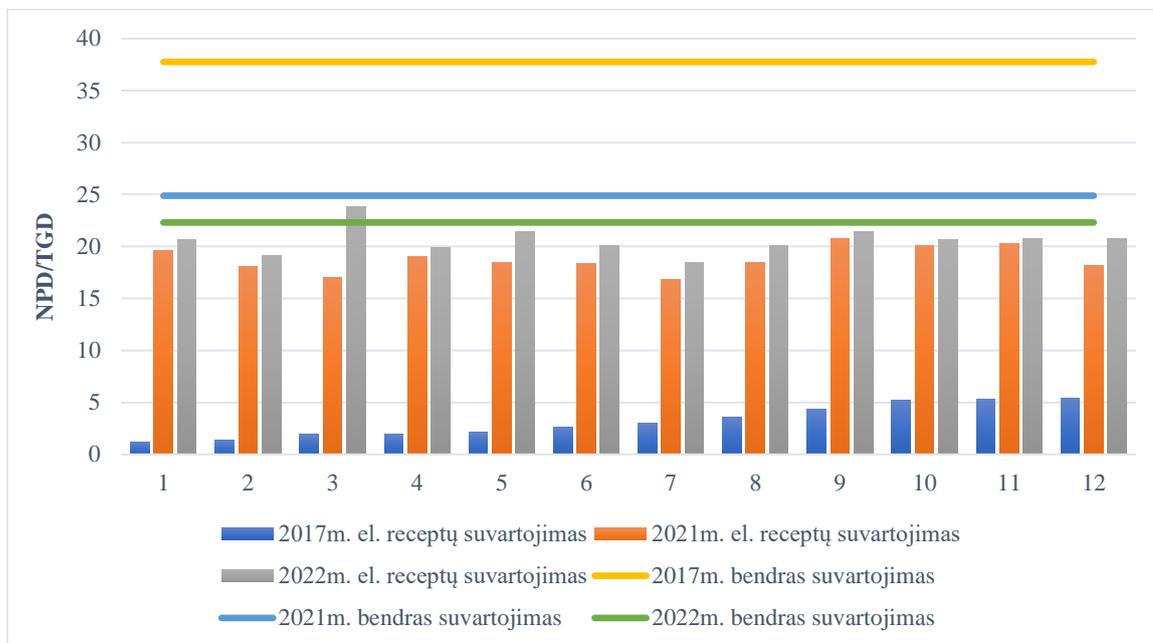
3. TYRIMO REZULTATAI IR TIRIAMOSIOS DALIES ANALIZĖ

3.1 Benzodiazepinų darinių (N05BA vaistų grupės) suvartojimo palyginimas 2017, 2021, 2022 metais

Analizuojant N05BA grupės vaistų suvartojimą 2017, 2021 ir 2022 metais, remiantis tik ESPBI IS elektroninių receptų duomenimis, buvo atliktas Paired t-test, nustatytas statistiškai reikšmingas pokytis, lyginant tiriamuosius metus: 2017 ir 2021 metų palyginimo p-value reikšmė 1.077e-12, 2017 ir 2022 metų palyginimo p-value reikšmė 7.24e-12, 2021 ir 2022 metų palyginimo p-value reikšmė 0.003825.

Vertinant benzodiazepinų suvartojimą 2017 metais, stebimas nuolatinis augimas – per metus vartojimas išaugo 4,243 NPD/TGD. Vidutiniškai per 2017 metus 1000 gyventojų per parą teko 3,170 nustatytų paros dozių. Tačiau remiantis VVKT duomenimis, 2017 metais benzodiazepinų suvartojimas siekė 37,756 NPD/TGD – galima daryti išvadą, jog 34,586 NPD/TGD sudarė vartojimas, įsigyjant vaistus su popieriniais receptais ir tik 8,3% sudarė vartojimas, įsigyjant vaistus su elektroniniais receptais. Kadangi suvartojimo rodmenys 2017 metais remiantis elektroninių receptų duomenimis sudaro labai nedidelę dalį, tolimesniam tyrimui 2017 metų duomenys nebus naudojami.

Toliau analizuojant 2021 metus, 1000 gyventojų per parą vidutiniškai teko 18,75 nustatytų paros dozių, kai 2022 metais – 19,27. Per metus laiko suvartojimas pagal išdavimą su elektroniais receptais išaugo 0,52 NPD/TGD. Tačiau remiantis VVKT vaistų suvartojimo ataskaita, 2021 metais bendras N05BA grupės vaistų suvartojimas siekė 24,884 NPD/TGD – 24,6% daugiau, todėl galima manyti, jog 6,134 NPD/TGD sudarė suvartojimas, įsigyjant vaistus su popieriniais receptais ir kiek daugiau nei 75% sudarė vaistų vartojimas juos įsigyjant su elektroniniais receptais. Vertinant bendrą N05BA grupės suvartojimą pagal VVKT ataskaitą 2022 metais, šis rodmuo siekė 22,310 NPD/TGD – galima manyti, jog 3,04 NPD/TGD suvartojimo skirtumas buvo popierinių receptų dalis ir benzodiazepinų suvartojimas įsigyjant juos su elektroniais receptais siekė 86,37%. Elektroninių receptų dalis išaugo 11,37%. Didžiausias suvartojimas 2021 metais stebimas rugsėjo mėnesį, o 2022 metais kovo mėnesį – 20,71 ir 23,84 NPD/TGD atitinkamai. Mažiausiai šios grupės vaistų buvo suvartota liepos mėnesiais – 16,87 NPD/TGD 2021 metais ir 18,44 NPD/TGD 2022 metais.



pav. 2 N05BA grupės vaistų suvartojimas 2017, 2021 ir 2022 metais

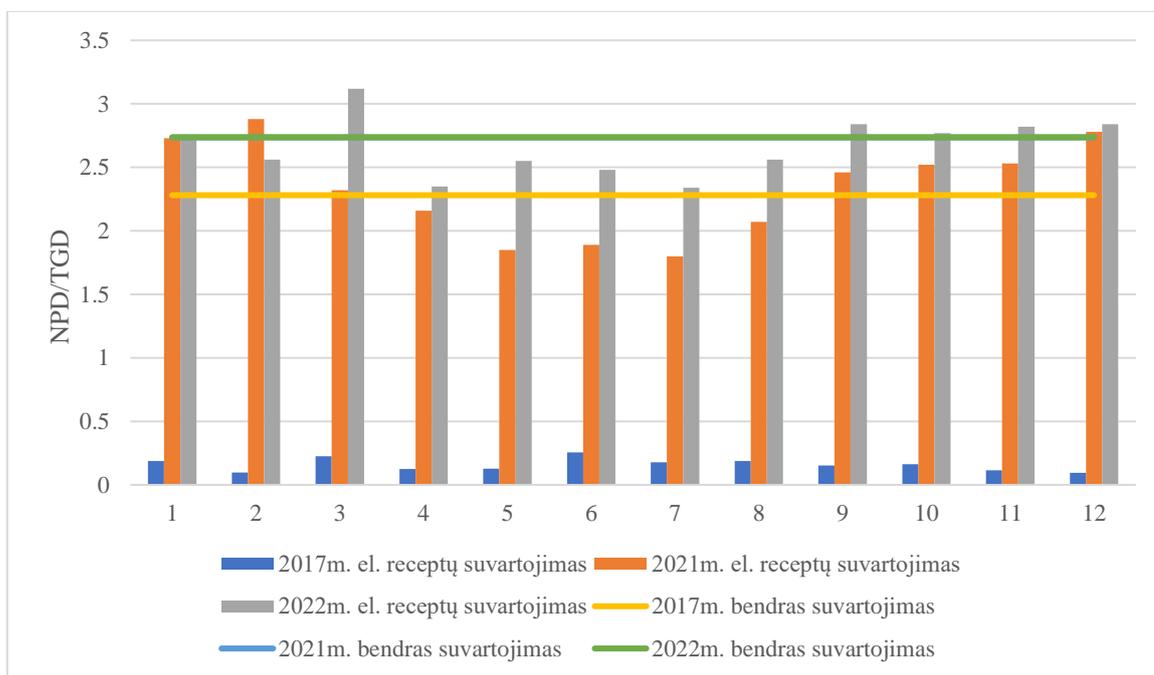
3.2 Benzodiazepinų darinių (N05CD vaistų grupės) suvartojimo palyginimas 2017, 2021 ir 2022 metais

N05CD grupės vaistų suvartojimas, remiantis elektroninių receptų duomenimis, 2017, 2021 ir 2022 metais statistiškai reikšmingai skyrėsi – atliktas Paired t-test: palyginus 2017 ir 2021 metų suvartojimą $p\text{-value} = 0.000000001114$, 2017 ir 2022 metų suvartojimo $p\text{-value}$ reikšmė $6.372e-13$, 2021 ir 2022 metų $p\text{-value} = 0.004061$.

Žvelgiant į 2017 metų duomenis, matomas vartojimo augimas iki birželio mėnesio (nuo 0,188 NPD/TGD sausį iki 0,255 NPD/TGD birželį) ir toliau vartojimo mažėjimas iki 0,094 NPD/TGD gruodžio mėnesį. Vidutinis suvartojimas per metus siekė 0,1591 NPD/TGD. Tačiau VVKT duomenimis, 2017 metais N05CD grupės vaistų suvartojimas siekė 2,281 NPD/TGD. Todėl galima daryti prielaidą, kad 2,121 NPD/TGD (93%) buvo suvartota įsigyjant vaistus su popieriniais receptais. Elektroniniai receptai sudarė tik 7% viso N05CD grupės vaistų suvartojimo, todėl tolimesniam tyrimui 2017 metų duomenys bus nenaudojami.

Vidutiniškai 2021 metais N05CD grupės vaistų suvartota buvo 2,33 nustatytų paros dozių 1000 gyventojų per parą, 2022 metais 1000 gyventojų per parą vidutiniškai teko 2,48 NPD – tai 0,15 NPD/TGD daugiau nei 2021 metais. Tačiau VVKT vaistų suvartojimo duomenimis, šios grupės vaistinių preparatų 2021 metais suvartota buvo 2,736 NPD/TGD – 14,83% daugiau lyginant su vartojimo duomenimis iš ESPBI IS. Galima teigti, jog 0,406

NPD/TGD sudarė su popieriniais receptais įsigytų vaistų suvartojimas, o elektroniniai receptai sudarė 85%. Remiantis VVKT duomenimis, 2022 metais šios grupės vaistų suvartota buvo 2,737 NPD/TGD – galima manyti, jog 0,257 NPD/TGD skirtumą sudarė benzodiazepinų suvartojimas juos įsigyjant su popieriniais receptais, o elektroninių receptų dalis sudarė beveik 91%. Elektroninių receptų dalis nuo 2021 iki 2022 metų išaugo beveik 6%. Benzodiazepinų darinių daugiausia buvo suvartota vasario mėnesį 2021 metais (2,88 NPD/TGD) ir kovo mėnesį 2022 metais (3,12 NPD/TGD). Mažiausias suvartojimas buvo gegužės – liepos mėnesiais 2021 metais – svyravo nuo 1,89 NPD/TGD birželio mėnesį iki 1,85 ir 1,8 NPD/TGD gegužės ir liepos mėnesiais. 2022 metais vartojimas buvo mažiausias balandžio (2,35 NPD/TGD) ir liepos (2,34 NPD/TGD) mėnesiais.



pav. 3 N05CD vaistų grupės suvartojimas 2017, 2021 ir 2022 metais

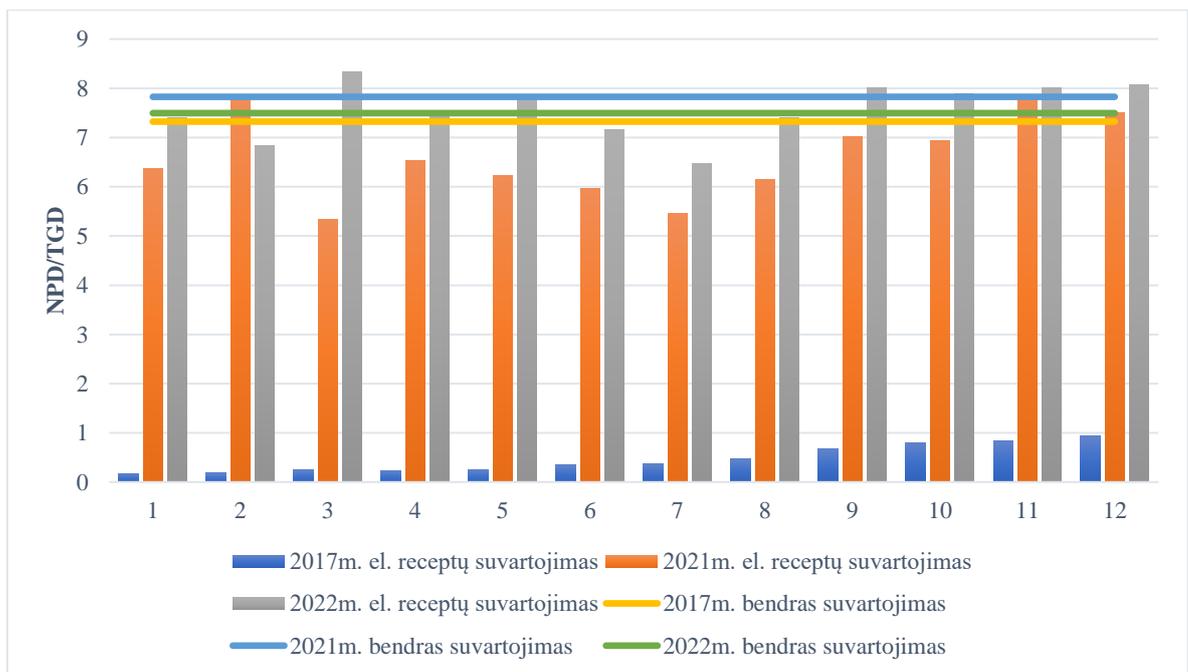
3.3 Į benzodiazepinus panašių vaistų (N05CF grupės vaistų) suvartojimo palyginimas 2017, 2021 ir 2022 metais

Analizuojant elektroninių receptų duomenis apie N05CF grupės vaistų suvartojimą, atliktas Paired t-test ir nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp suvartojimo 2017, 2021 ir 2022 metais (p-value = 0.003521, p-value = 1.039e-11 ir p-value = 2.3e-14)

Žvelgiant į 2017 metų suvartojimo duomenis, stebimas augimas nuo 0,178 NPD/TGD sausio mėnesį iki 0,903 NPD/TGD gruodžio mėnesį. 1000 gyventojų per parą

vidutiniškai teko 0,406 nustatytų paros dozių. Tačiau pagal VVKT suvartojimo duomenis, N05CF grupės vaistų vartojimas siekė 7,324 NPD/TGD – 6,918 NPD/TGD daugiau nei remiantis vien informacija apie vaistus, išduotus su elektroniniais receptais. Todėl galima manyti, jog 6,918 NPD/TGD skirtumą sudarė suvartojimas, vaistus įsigyjant su popieriniais receptais ir tik 5,5% sudarė suvartojimas vaistinius preparatus įsigyjant su elektroniniais receptais. Dėl per mažo elektroninių receptų skaičiaus tolimesniam tyrimui 2017 metų duomenys nebus naudojami.

Vidutiniškai 1000 gyventojų per parą 2021 metais į benzodiazepinus panašių vaistų teko 6,595 nustatytos paros dozės. 2022 metais šis rodmuo siekė 7,477 – tai beveik 12% daugiau nei 2021 metais. Nors žvelgiant į bendrą N05CF grupės vaistinių preparatų suvartojimą 2021 metais pagal VVKT vaistų suvartojimo ataskaitą, 1000 gyventojų per parą teko 7,827 NPD. 1,232 NPD/TGD skirtumą būtų galima įvardinti kaip dalį, kurią sudarė su popieriniais receptais įsigytų vaistų suvartojimas, o elektroninių receptų dalis sudarė 84%. 2022 metais bendras N05CF grupės vaistų suvartojimas remiantis VVKT duomenimis siekė 7,496 NPD/TGD – tik 0,019 NPD/TGD daugiau nei vertinant suvartojimą tik pagal ESPI IS duomenis. Galima daryti prielaidą, jog 0,019 NPD/TGD sudarė suvartojimas, įsigyjant į benzodiazepinus panašius vaistus su popieriniais receptais, o elektroniniai receptai sudarė 99,7%. Elektroninių receptų dalis nuo 2021 iki 2022 metų išaugo 15,7%. Vertinant suvartojimą pamėnesiui, didžiausias stebimas lapkričio mėnesį 2021 metais (7,87 NPD/TGD) ir kovo mėnesį 2022 metais (8,33 NPD/TGD). Mažiausią vartojimą galima matyti kovo mėnesį 2021 metais (5,33 NPD/TGD) ir liepos mėnesį 2022 metais (6,47 NPD/TGD).



pav. 4 N05CF grupės vaistų suvartojimas 2017, 2021 ir 2022 metais

3.4 Benzodiazepinų darinių (N05BA vaistų grupės) paplitimas 2021 ir 2022 metais

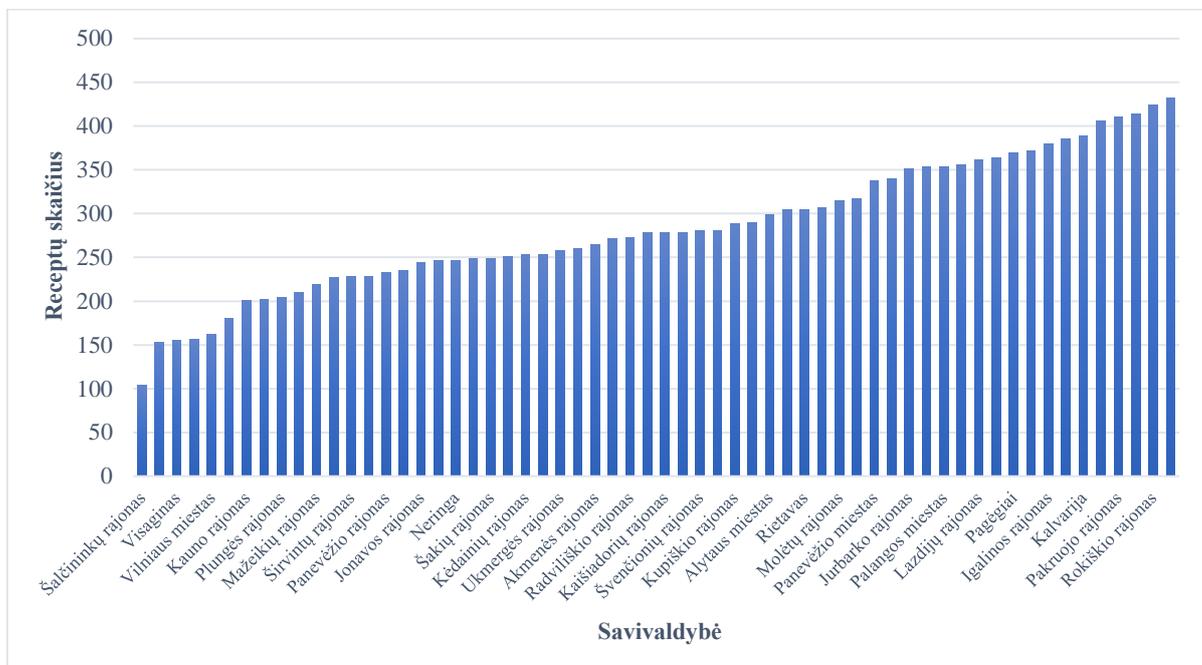
Išanalizavus elektroninių receptų duomenis, buvo apskaičiuotas receptų skaičius tenkantis 1000 gyventojų per metus (1 lygtis, 2 lygtis). 2021 metais 1000 gyventojų teko 289 N05BA grupės vaistų receptai, o 2022 metais 312 receptų – tai 23 receptais 1000 gyventojų per metus daugiau. Detaliau analizuojant kiekvieną savivaldybę, 2021 metais daugiausiai elektroninių receptų teko Kazlų Rūdos ir Rokiškio rajono gyventojams – po 432 ir 424 receptus atitinkamai. Mažiausiai teko Šalčininkų rajono gyventojams – 104 elektroniniai receptai per metus. 2022 metais didžiausias elektroninių receptų paskyrimas 1000 gyventojų per metus buvo Rokiškio ir Skuodo rajonuose – 502 ir 497 N05BA grupės receptai. Mažiausiai elektroninių receptų teko Šalčininkų ir Trakų rajonų gyventojams – po 147 el. receptus 1000 gyventojų. Nuo 2021 iki 2022 metų, elektroninių N05BA grupės vaistų paskyrimų sumažėjo Trakų rajone (8.5 el. receptų) ir Neringoje (19.5 el. receptų). Elektroninių receptų skaičius liko nepakitęs tik Širvintų rajone. Didžiausias N05BA grupės vaistų receptų prieaugis stebimas Šiaulių ir Skuodo rajonuose – 1000 gyventojų per metus daugiau teko po 97 ir 83 el. receptus atitinkamai.

$$\frac{810\,736}{2\,808\,380} \times 1000 = 289$$

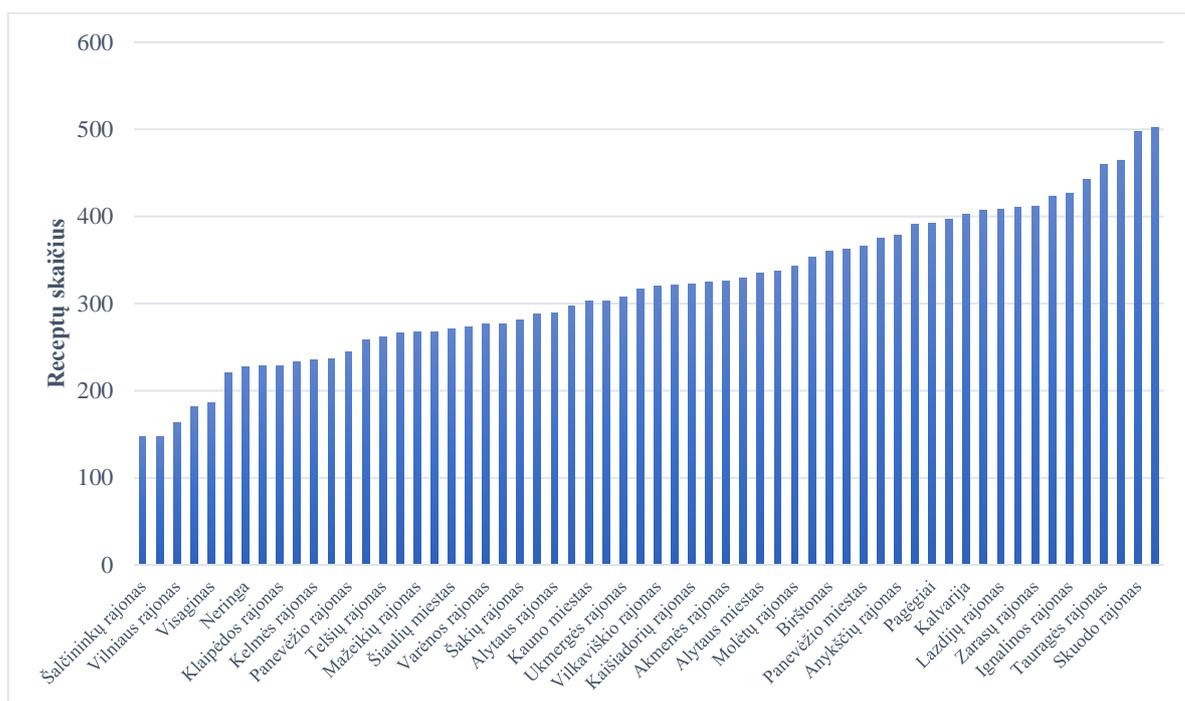
lygtis 1 N05BA grupės receptų kiekis tenkantis 1000 gyventojų per 2021 metus

$$\frac{883\,736}{2\,833\,000} \times 1000 = 312$$

lygtis 2 N05BA grupės receptų kiekis tenkantis 1000 gyventojų per 2022 metus



pav. 5 N05BA grupės receptų skaičius tenkantis 1000 savivaldybės gyventojų 2021 metais



pav. 6 N05BA grupės receptų skaičius tenkantis 1000 savivaldybės gyventojų 2022 metais

3.5 Benzodiazepinų darinių (N05CD vaistų grupės) paplitimas 2021 ir 2022 metais

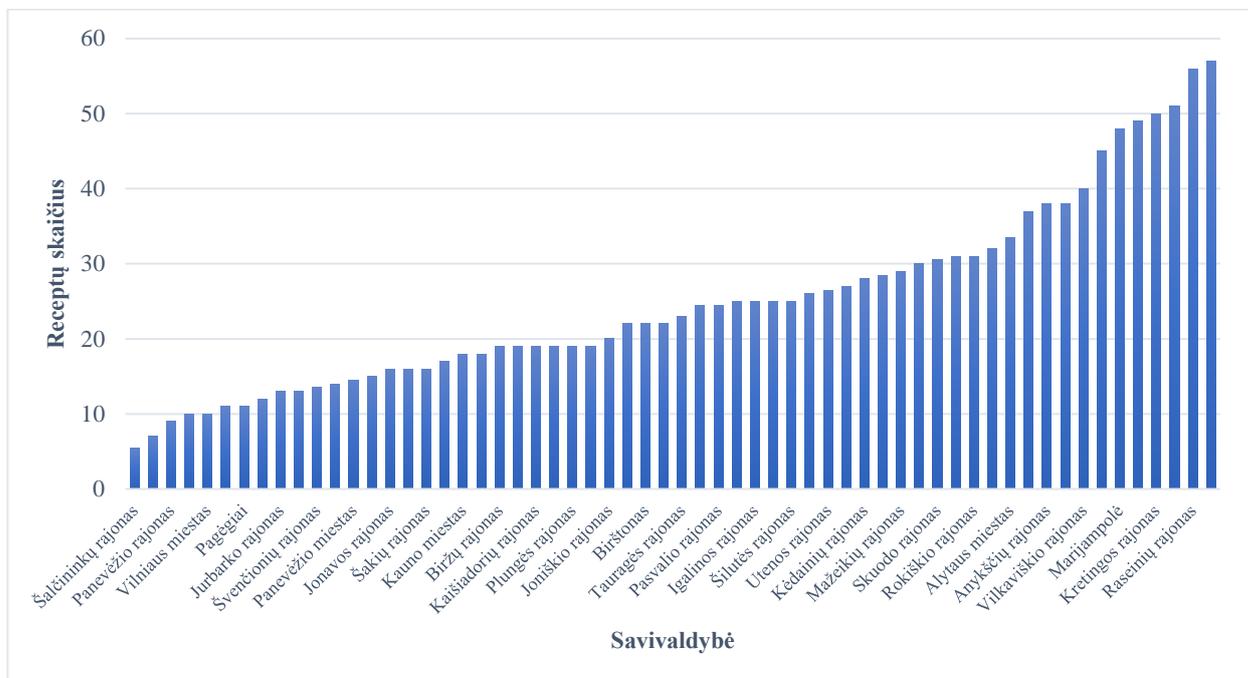
Analizuojant N05CD vaistų grupės elektroninius receptus, buvo apskaičiuotas jų kiekis, tenkantis 1000 gyventojų per metus (3 lygtis, 4 lygtis). 2021 metais 1000 gyventojų elektroninių receptų teko 24, o 2022 metais 3 receptais daugiau. Smulkiau nagrinėjant kiekvieną savivaldybę, didžiausias el. receptų skaičius 1000 gyventojų 2021 metais stebimas Ukmergės (57 el. receptai) ir Raseinių (56 el. receptai) rajonuose, o 2022 metais didžiausias paplitimas buvo Pakruojo (67 el. receptai) ir Ukmergės (65 el. receptai) rajonuose. Abiejais metais mažiausias elektroninių paskyrimų skaičius 1000 gyventojų buvo Šalčininkų ir Vilniaus rajonuose – 5.5 elektroninių receptų teko 2021 metais ir 7 2022 metais Šalčininkų rajono gyventojams, o Vilniaus rajono po 7 el. receptus. Jurbarko, Šakių rajonuose ir Birštone nuo 2021 iki 2022 metų benzodiazepinų elektroninių receptų skaičius mažėjo – per metus sumažėjo 2, 1.5 ir 3 el. receptais 1000 gyventojų. Paplitimas išliko nepakitęs Vilniaus, Panevėžio rajonuose ir Druskininkuose. Didžiausias elektroninių receptų prieaugis stebimas Pakruojo, Kretingos ir Joniškio rajonuose – Pakruojo rajone išaugo nuo 51 iki 67, o Kretingos ir Joniškio rajonuose padaugėjo po 11 el. receptų 1000 gyventojų.

$$\frac{68\,277}{2\,808\,380} \times 1000 = 24$$

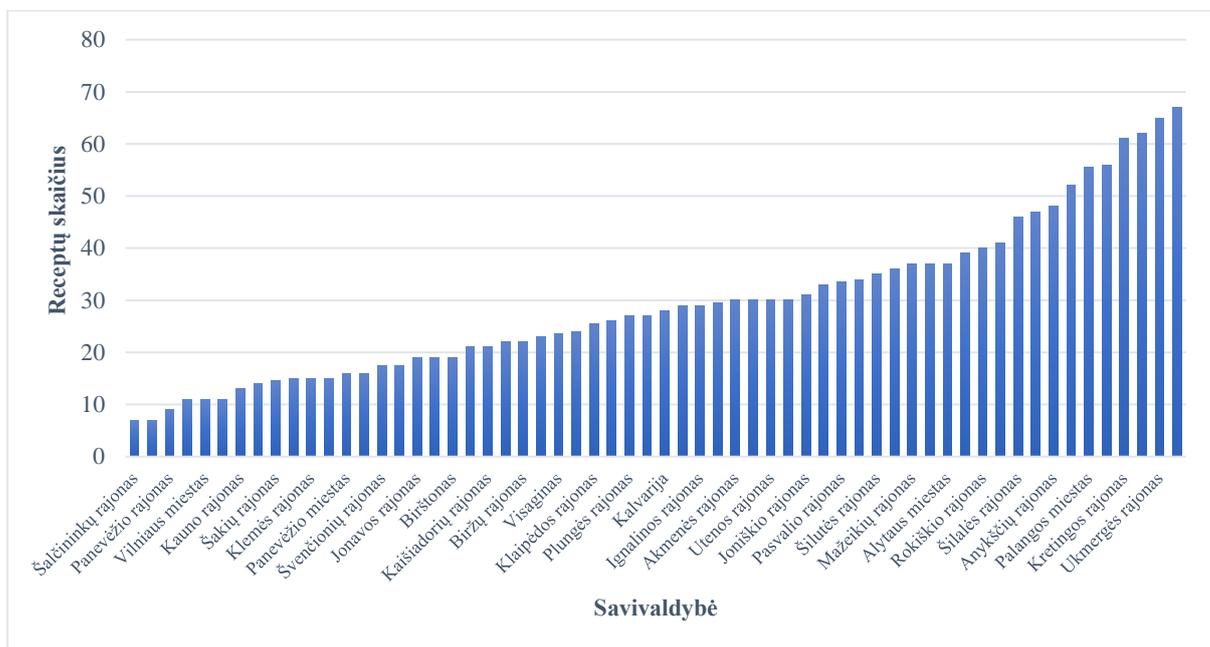
lygtis 3 N05CD grupės receptų skaičius tenkantis 1000 gyventojų per 2021 metus

$$\frac{77\,291}{2\,833\,000} \times 1000 = 27$$

lygtis 4 N05CD grupės receptų skaičius, tenkantis 1000 gyventojų per 2022 metus



pav. 7 N05CD grupės receptų skaičius tenkantis 1000 savivaldybės gyventojų 2021 metais



pav. 8 N05CD grupės receptų skaičius tenkantis 1000 savivaldybės gyventojų 2022 metais

3.6 Į benzodiazepinus panašių vaistų (N05CF vaistų grupės) paplitimas 2021 ir 2022 metais

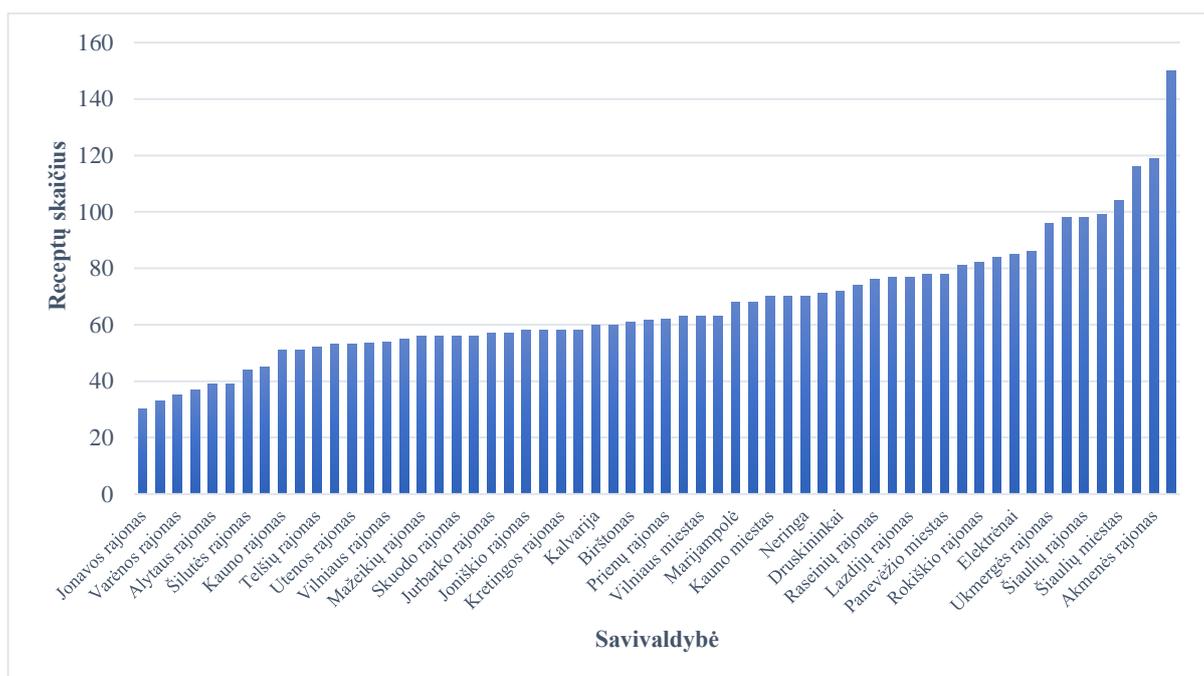
Išanalizavus elektroninių receptų duomenis apie N05CF grupės vaistų išdavimą, matoma, jog 2022 metais šios grupės vaistų 1000 gyventojų teko 10 daugiau nei 2021 metais (5 lygtis, 6 lygtis). Detaliau analizuojant kiekvieną savivaldybę, didžiausias elektroninių receptų skaičius 1000 gyventojų buvo Pakruojo rajone – 150 2021 metais ir 176 2022 metais. Mažiausiai el. receptų teko Jonavos (30 el. receptų) ir Šalčininkų (33 el. receptai) rajono gyventojams 2021 metais ir Jonavos (35 el. receptai) rajono bei Pagėgių (39 el. receptai) gyventojams 2022 metais. Pastebėtina, jog tik Trakų rajone paplitimas nesikeitė nuo 2021 iki 2022 metų, visose kitose savivaldybėse skaičius didėjo. Didžiausias prieaugis stebimas Pakruojo rajone ir Rietave – po 26 ir 30 el. receptų 1000 gyventojų atitinkamai.

$$\frac{217\,950}{2\,808\,380} \times 1000 = 78$$

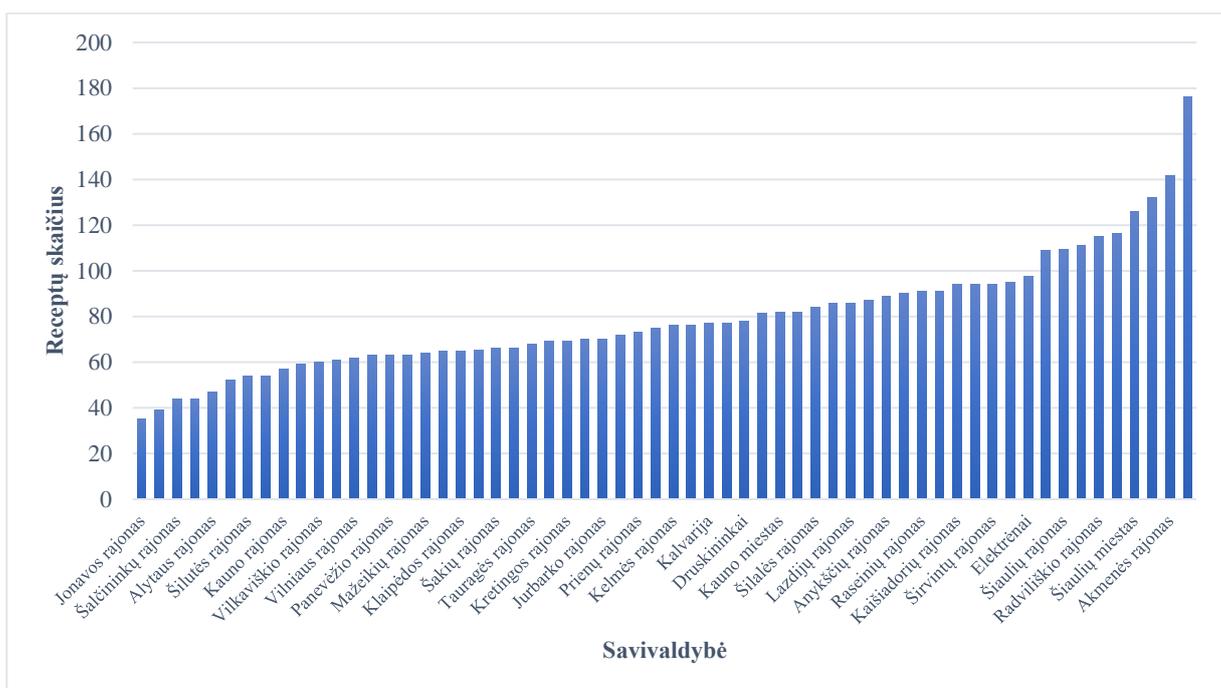
lygtis 5 N05CF grupės receptų skaičius, tenkantis 1000 gyventojų per 2021 metus

$$\frac{248\,733}{2\,833\,000} \times 1000 = 88$$

lygtis 6 N05CF grupės receptų skaičius, tenkantis 1000 gyventojų per 2022 metus



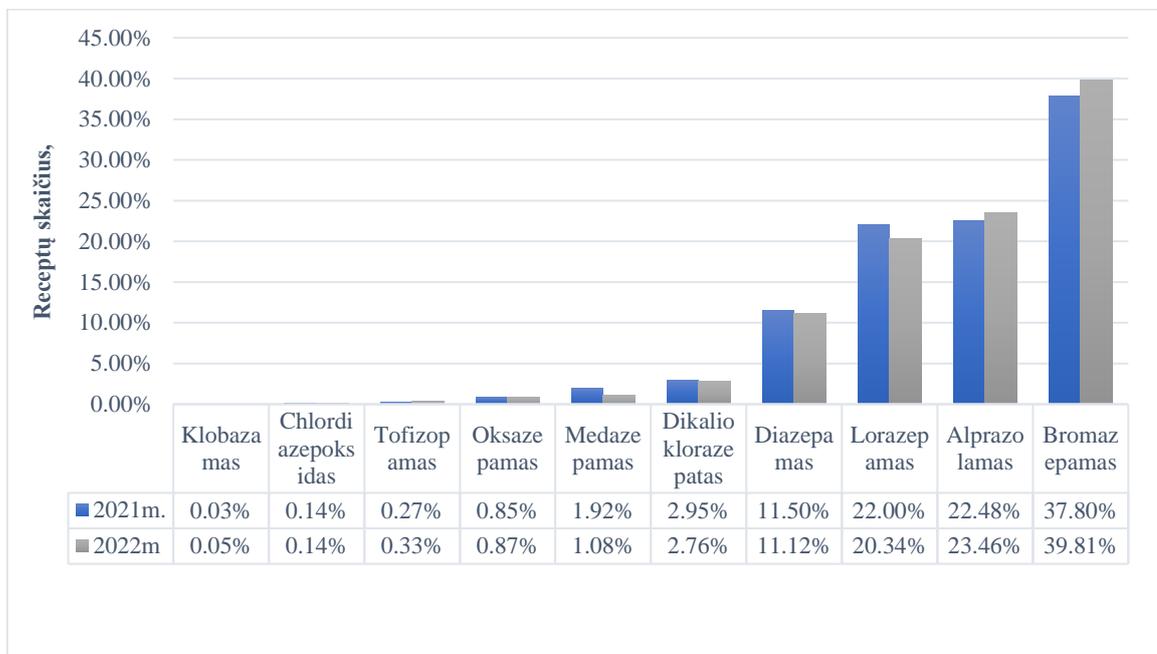
pav. 9 N05CF grupės receptų skaičius tenkantis 1000 savivaldybės gyventojų 2021 metais



pav. 10 N05CF grupės receptų skaičius tenkantis 1000 savivaldybės gyventojų 2022 metais

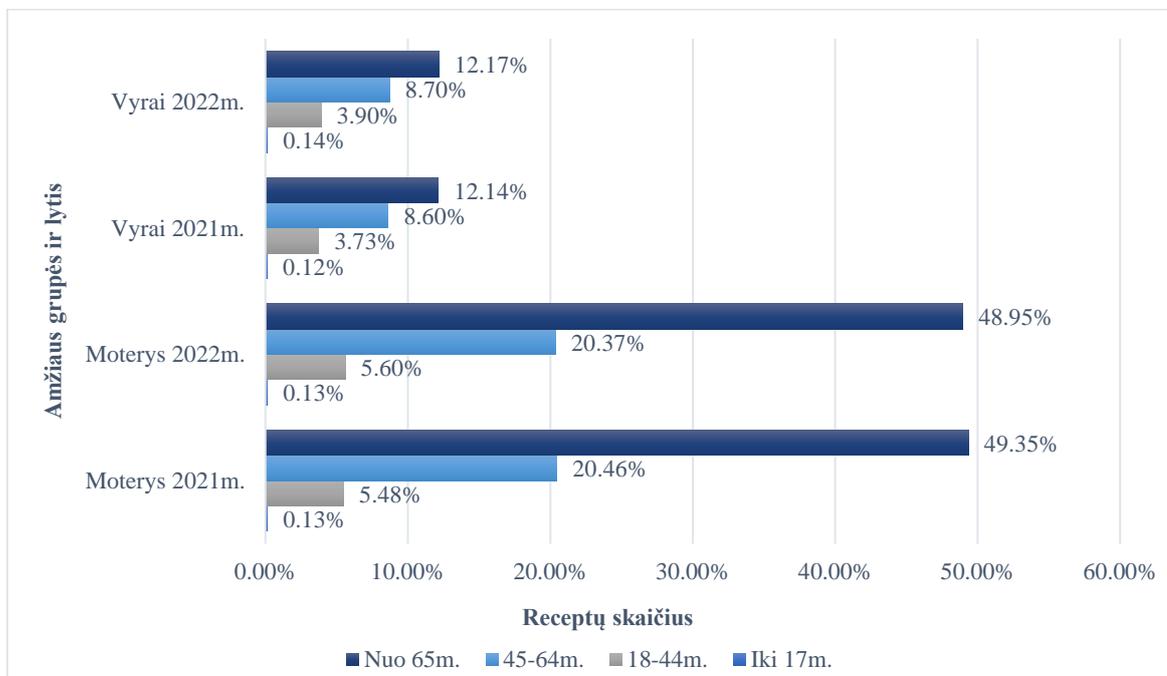
3.7 Benzodiazepinų darinių (N05BA vaistų grupės) suvartojimo tendencijos 2021 ir 2022 metais

Analizuojant receptų pasiskirstymą pagal N05BA grupės veikliąsias medžiagas, pastebima, jog bromazepamas, alprazolamas, lorazepamas ir diazepamas tiek 2021, tiek 2022 metais buvo skiriami dažniausiai – šių veikliųjų medžiagų receptai sudarė 94-95% visų elektroninių šios grupės receptų. Nuo 2021 iki 2022 metų 0.84% sumažėjo medazepamo ir 1.66% lorazepamo paskyrimų. Tačiau išaugo alprazolamo ir bromazepamo paskyrimai – 0.98% ir 2.01% (11 pav.)



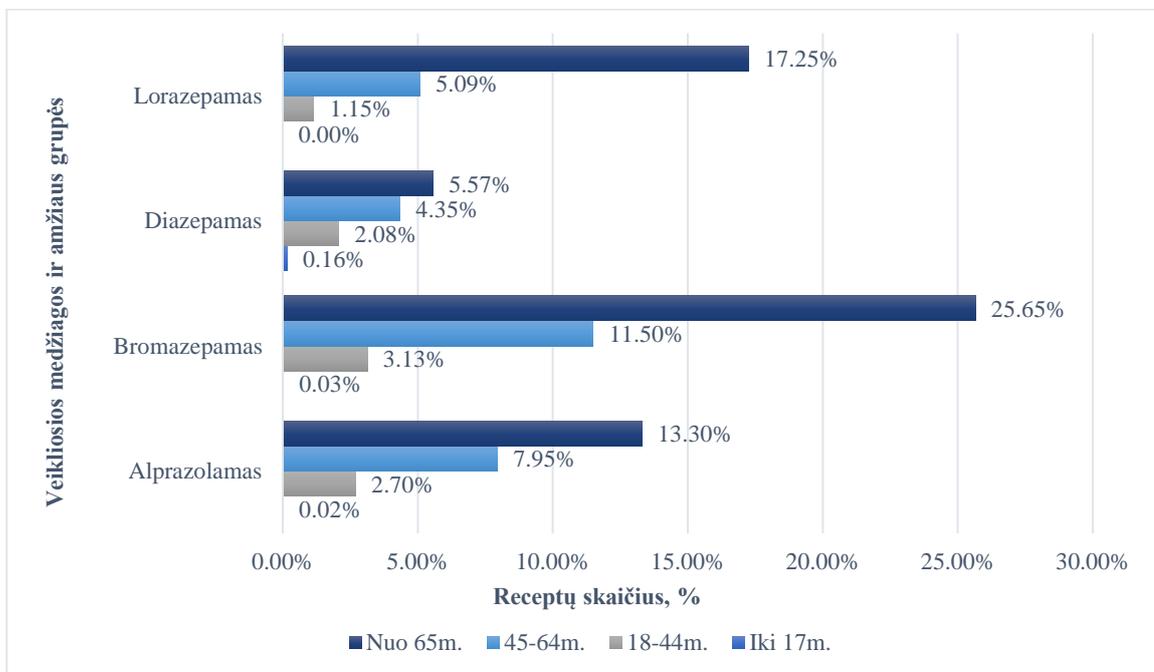
pav. 11 N05BA grupės receptų pasiskirstymas pagal veikliąsias medžiagas 2021 ir 2022 metais

Vertinant elektroninių receptų pasiskirstymą pagal amžiaus grupes, matoma, jog dažniausiai šios grupės vaistai paskiriami vyresniems nei 65 metų pacientams – tiek 2021 metais, tiek 2022 metais šios amžiaus grupės receptai sudarė virš 61%. Apytiksliai po 29% sudarė 45 – 64 metų amžiaus grupės receptai, kiek daugiau nei 9% visų el. receptų gavo 18 – 44 metų pacientai, o paskyrimai nepilnamečiams nesiekė nei 1% tiriamaisiais metais. Taip pat pastebėtina, jog apytiksliai 75% visų el. receptų gauna moterys. Visose amžiaus grupėse nuo 2021 iki 2022 metų nežymiai išaugo vartojimas tarp vyrų. Mažiau nei 1% vartojimas sumažėjo tarp 44 – 65 metų ir vyresnių nei 65 metų moterų ir tarp 18 – 44 metų pacienčių vartojimas nežymiai išaugo. Nepilnamečių moterų gretose vartojimas per tiriamuosius metus nepakito (12 pav.).

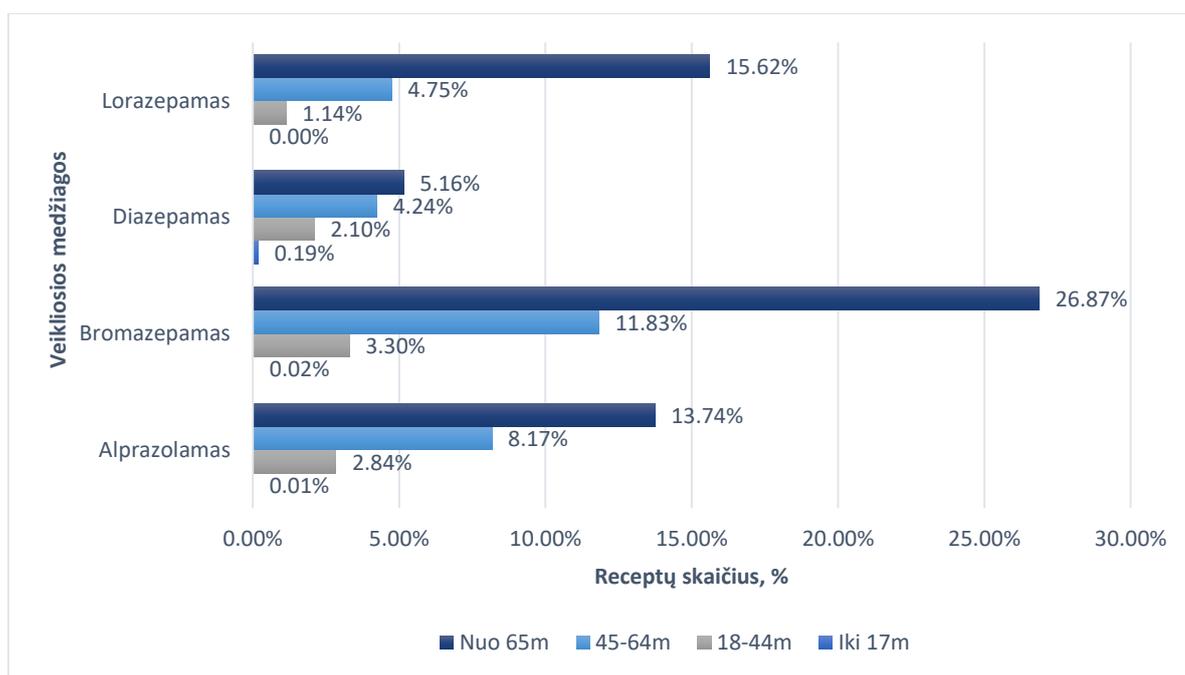


pav. 12 N05BA grupės receptų pasiskirstymas 2021 ir 2022 metais pagal amžiaus grupes ir lytį

Analizuojant 13 paveikslą, matoma, jog bromazepamas 2021 metais buvo dažniausiai skiriamas visoms amžiaus grupėms nuo 18 metų. Vyresniems nei 65 metų pacientams po bromazepamo dažniausiai buvo skiriamas lorazepamas, 45 – 64 ir 18 – 44 metų pacientams sekantis buvo alprazolamas. Nepilnamečiams dažniausiai buvo skiriamas diazepamamas. 2022 metais šių 4 veikliųjų medžiagų paskyrimo tendencijos pagal amžiaus grupes nepasikeitė. Nuo 2021 iki 2022 metų tik kiek daugiau nei 1% išaugo bromazepamo ir nežymiai didėjo alprazolamo paskyrimai vyresniems nei 65 metų pacientams ir 1.6% sumažėjo lorazepamo ir 0.4% diazepamo paskyrimai tai pačiai amžiaus grupei. 45 – 64 metų amžiaus grupei nežymiai padidėjo bromazepamo ir alprazolamo paskyrimai ir sumažėjo diazepamo bei lorazepamo. 18 – 44 metų pacientams per metus padaugėjo diazepamo, bromazepamo ir alprazolamo paskyrimų. Taip pat išaugo diazepamo el. receptų skaičius nepilnamečiams (13 - 14 pav.).



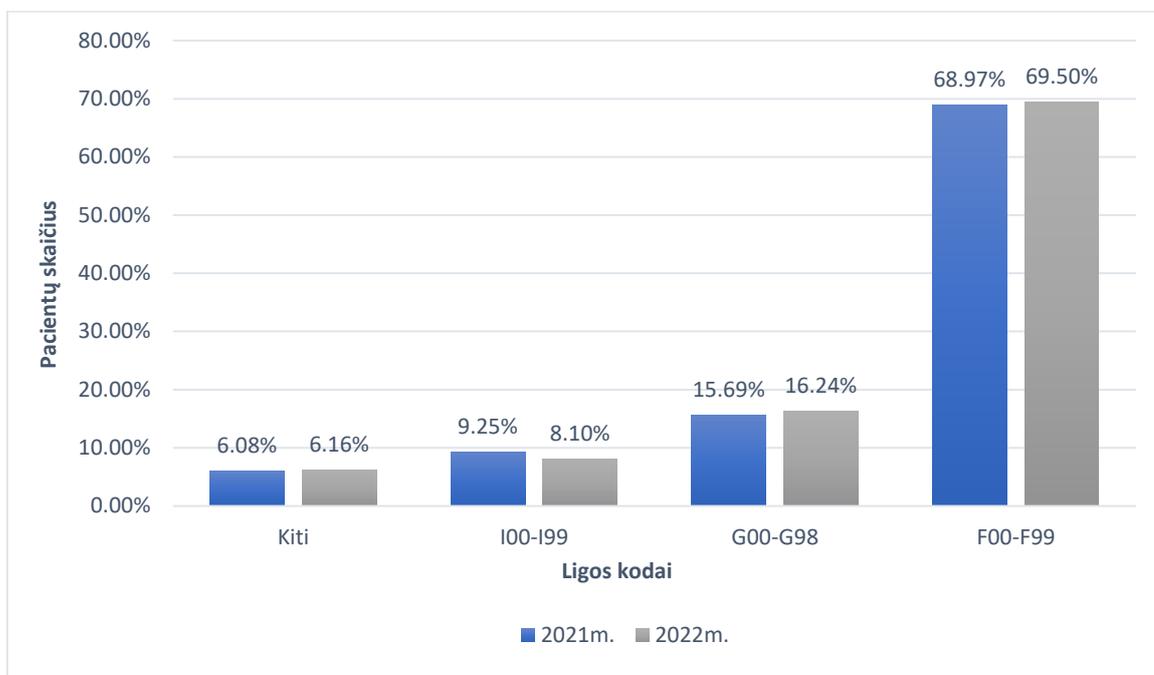
pav. 13 4 dažniausiai skiriamų veikliųjų medžiagų N05BA grupėje receptų pasiskirstymas pagal amžiaus grupes 2021 metais



pav. 14 4 dažniausiai skiriamų veikliųjų medžiagų N05BA grupėje receptų pasiskirstymas pagal amžiaus grupes 2022 metais

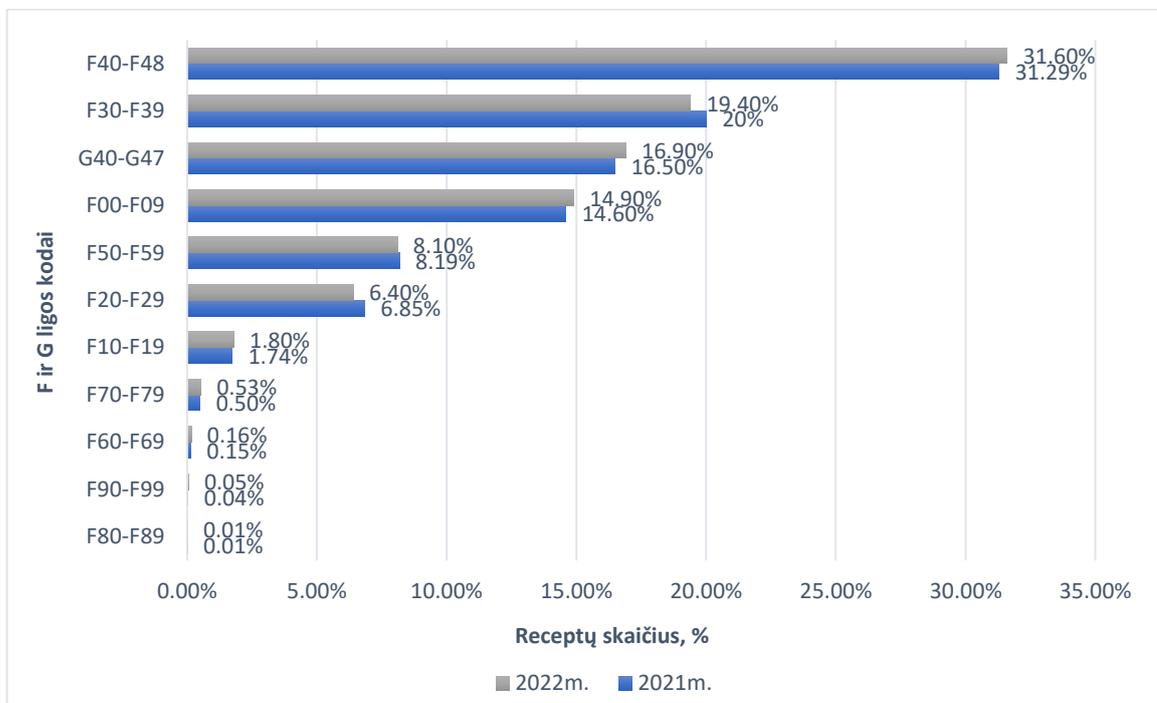
Analizuojant elektroninių N05BA grupės vaistų receptų pasiskirstymą pagal TLK-10-AM ligos kodus, matoma, jog beveik 70% visų receptų išrašoma dėl psichikos ir elgesio sutrikimų (ligos kodas F00-F99), 15 – 16% sudaro nervų sistemos ligų (ligos kodas

G00-G98) receptai, 8 – 9 % receptų išrašoma dėl kraujotakos sistemos ligų (ligos kodas I00-I99) ir kiek daugiau nei 6% sudaro kitos ligos, dėl kurių paskiriamas gydymas benzodiazepiniais. Nuo 2021 iki 2022 metų kiek daugiau nei 1% sumažėjo paskyrimų dėl kraujotakos sistemos ligų ir nežymiai sumažėjo el. receptų skiriamų dėl psichikos ir elgesio sutrikimų. Nepilnu 1% išaugo paskyrimai dėl nervų sistemos ligų (15 pav.).



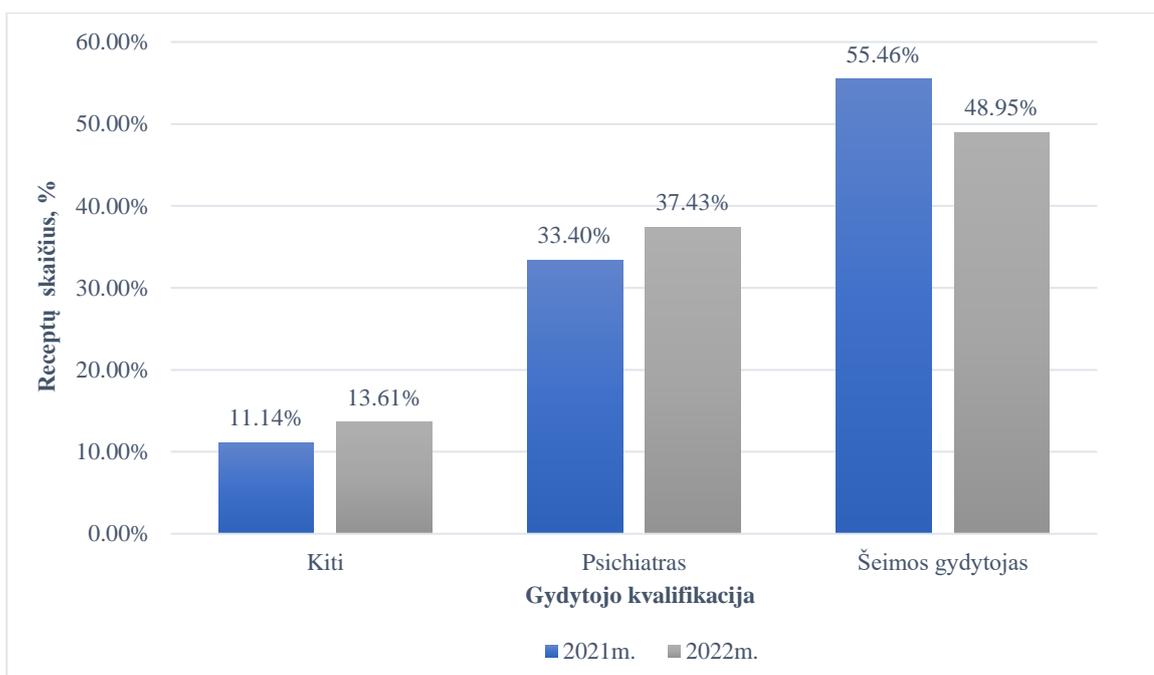
pav. 15 N05BA grupės receptų pasiskirstymas pagal TLK-10-AM kodus 2021 ir 2022 metais

Analizuojant receptų paskyrimą dėl F00-F99 ir G40-G47 ligos kodų, kiek daugiau nei 31% pacientų paskyrimą benzodiazepinams gauna dėl neurozinių, stresinių sutrikimų (ligos kodas F40-F48), tokių kaip nerimas, beveik 20% dėl nuotaikos sutrikimų (ligos kodas F30-F39), įskaitant depresijos, manijos epizodus ir bipolinį efektinį sutrikimą. Dėl epizodinių ir paroksizminių sutrikimų (ligos kodas G40-G47), įskaitant epilepsiją, migreną, kitus galvos skausmo sindromus bei miego sutrikimus (86-87% sudaro receptai miego sutrikimams), kreipėsi beveik 17% pacientų, beveik 15% gydymą gavo dėl psichikos ir elgesio sutrikimų, sukeltų psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo (ligos kodas F00-F09), kiek daugiau nei 8% dėl valgymo, miego ar kitokių elgesio sutrikimų (99.5% sudaro miego sutrikimų diagnozė) (ligos kodas F50-F59), beveik 6,5% - šizofrenijos, šizotipinio ir kludiesinių sutrikimų (ligos kodas F20-F29). Nuo 2021 iki 2022 metų daugiau el. receptų buvo išrašoma dėl F40-F48, G40-G47, F00-F09 sutrikimų. Receptų skaičius sumažėjo vaistus skiriant dėl nuotaikos sutrikimų, elgesio sutrikimų bei šizofrenijos. Kitiems sutrikimams skiriamas receptų skaičius svyravo nežymiai arba nesikeitė (16 pav.).



pav. 16 N05BA grupės receptų pasiskirstymas pagal F ir G40-G47 TLK-10-AM ligos kodus 2021 ir 2022 metais

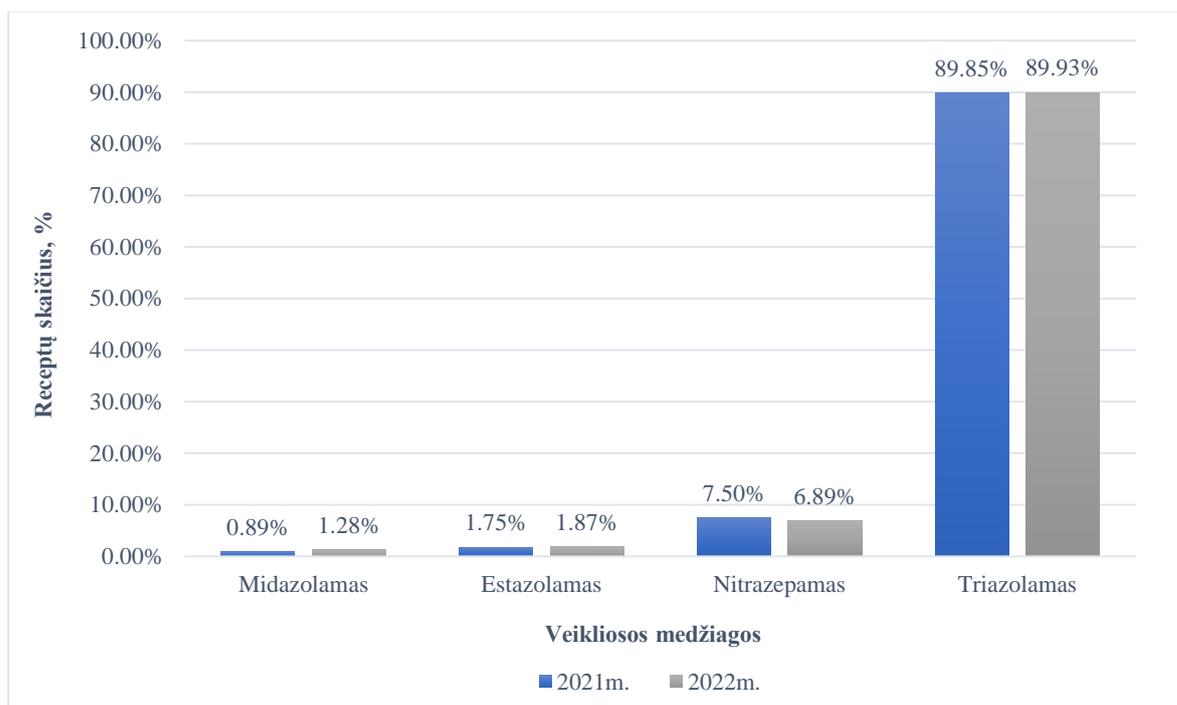
Vertinant receptų pasiskirstymą, pagal gydymą paskyrusio gydytojo kvalifikaciją, matoma, jog didžiausią dalį šių vaistų paskiria šeimos gydytojai. Per metus laiko šeimos gydytojų paskyrimų sumažėjo 6.5% ir psichiatrų el. receptų padaugėjo 4%. Taip pat beveik 2.5% išaugo kitų kvalifikacijų gydytojų paskyrimų (17 pav.).



pav. 17 N05BA grupės receptų pasiskirstymas pagal paskyrusio gydymą gydytojo kvalifikaciją 2021 ir 2022 metais

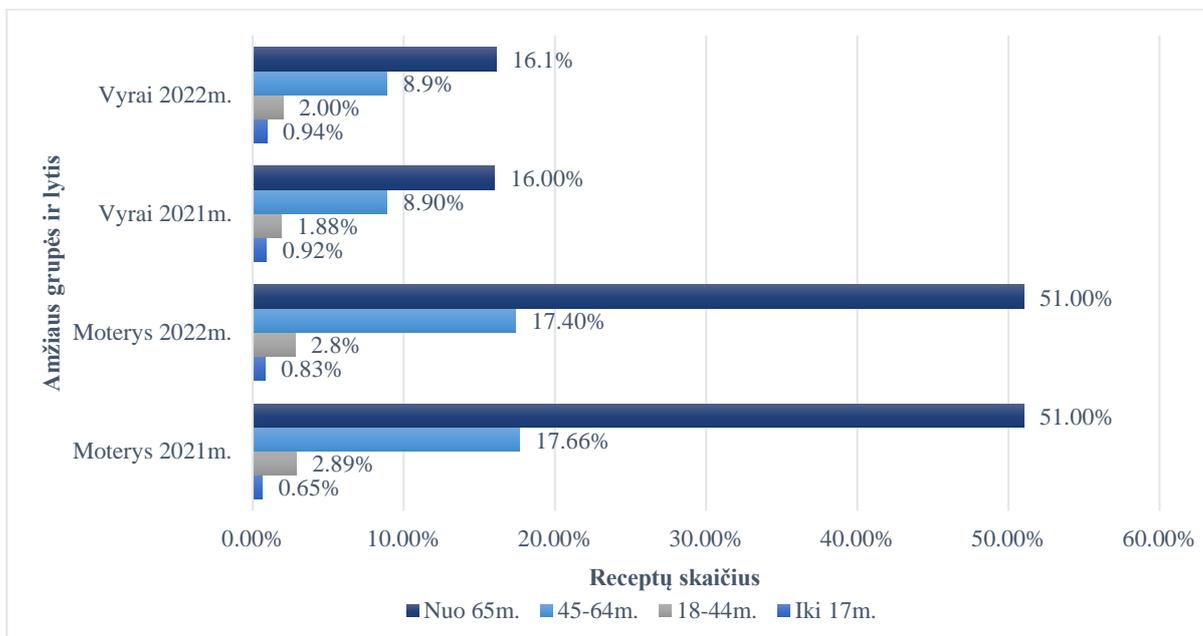
3.8 Benzodiazepinų darinių (N05CD vaistų grupės) suvartojimo tendencijos 2021 ir 2022 metais

Remiantis išanalizuotais elektroninių receptų duomenimis, beveik 90% visų N05CD grupės receptų sudaro paskyrimai triazolamui. Po triazolamo sekas nitrazepamas, estazolamas ir midazolamas. Nuo 2021 iki 2022 metų nežymiai išaugo triazolamo, estazolamo ir midazolamo el. receptų, o nitrazepamo receptų sumažėjo 0.6% (18 pav.).



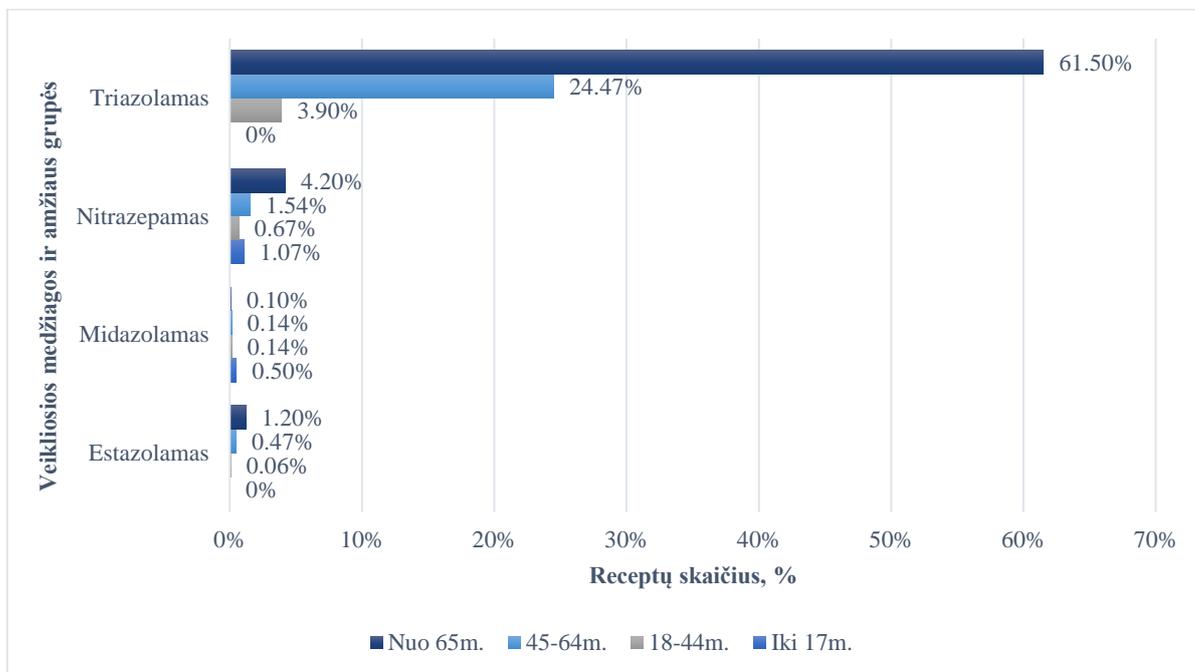
pav. 18 N05CD grupės receptų pasiskirstymas pagal veikliąsias medžiagas 2021 ir 2022 metais

Analizuojant suvartojimo tendencijas pagal lytį ir amžių, pastebima, kad tiriamaisiais metais daugiau nei pusę receptų teko vyresnėms nei 65 metų moterims. 67% visų receptų buvo išrašyta vyriausiems pacientams, apytiksliai 26.5% sudarė 45 – 64 metų pacientų paskyrimai, o 18 – 44 metų asmenims teko beveik 5% visų paskyrimų N05CD grupės vaistams. Kiek daugiau nei 1.5% sudarė paskyrimai nepilnamečiams. Moterys 2021 ir 2022 metais gavo 72% visų el. receptų. Per metus laiko nežymiai išaugo suvartojimas tarp nepilnamečių moterų ir vyrų bei iki 2% išaugo suvartojimas tarp 18 – 44 metų vyrų. El. receptų skaičius nežymiai sumažėjo 18 – 44 ir 45 – 64 metų moterims (19 pav.).

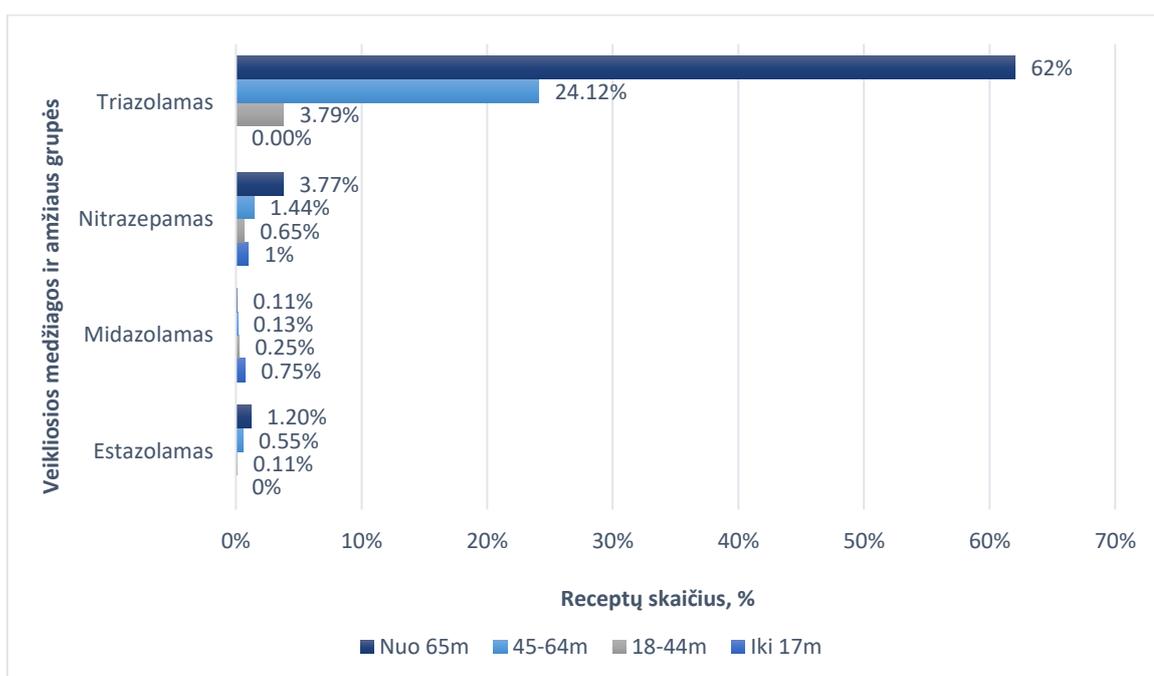


pav. 19 N05CD grupės receptų pasiskirstymas pagal amžiaus grupes ir lytį 2021 ir 2022 metais

Žvelgiant į 20 paveikslą, visiems pacientams nuo 18 metų dažniausiai buvo skiriamas triazolamas, po jo sekantis buvo nitrazepamas. Nepilnamečiai pacientai dažniausiai buvo gydomi nitrazepamu bei midazolamu, triazolamas ir estazolamas šiai amžiaus grupei buvo neskiriami. Taip pat pastebėtina, jog vienintelio midazolamo el. receptų skaičius didėja mažėjant pacientų amžiui. Lyginant 2021 ir 2022 metų el. receptų pasiskirstymą, vyriausios amžiaus grupės pacientams per metus laiko padaugėjo triazolamo paskyrimų 0.5%, nežymiai daugiau buvo skiriama midazolamo, bei sumažėjo paskyrimų nitrazepamui. 45 – 64 metų pacientams sumažėjo beveik visų veikliųjų medžiagų paskyrimas, nežymiai išaugo tik estazolamo receptų skaičius. 18 – 44 metų pacientams išaugo midazolamo ir estazolamo paskyrimų skaičius, o nitrazepamo ir triazolamo nežymiai mažėjo. Taip pat per metus išaugo nepilnamečiams tenkančių receptų kiekis (20 – 21 pav.).



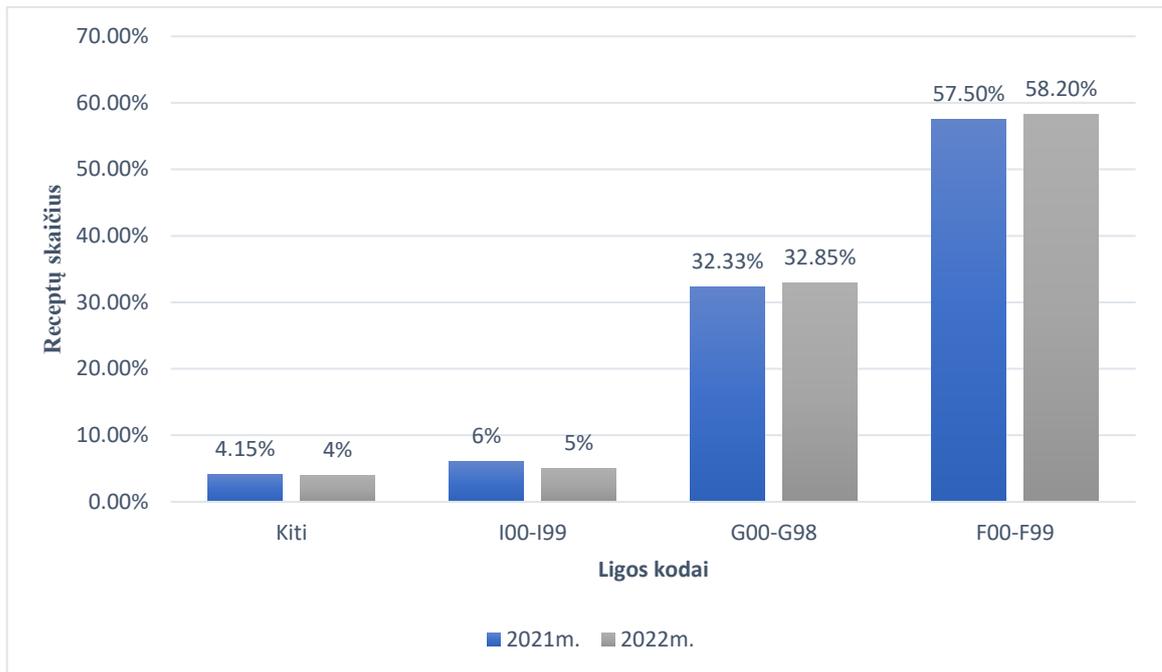
pav. 20 N05CD grupės receptų pasiskirstymas pagal veikliąsias medžiagas ir amžiaus grupes 2021 metais



pav. 21 N05CD grupės receptų pasiskirstymas pagal veikliąsias medžiagas ir amžiaus grupes 2022 metais

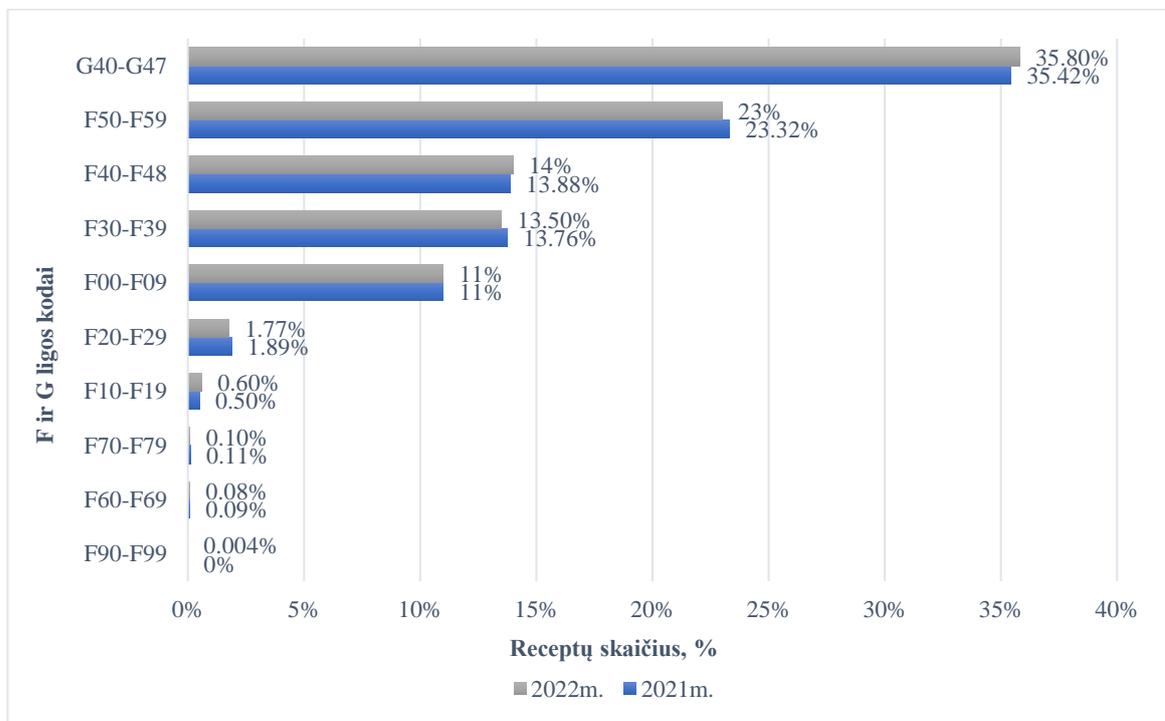
Vertinant receptų pasiskirstymą pagal TLK-10-AM ligos kodus, matoma, jog daugiau nei pusę N05CD grupės vaistų receptų išrašoma dėl psichikos ir elgesio sutrikimų (ligos kodas F00-F99), kiek daugiau nei 32% dėl nervų sistemos ligų (G00-G98), 5 – 6% dėl kraujotakos sistemos ligų (ligos kodas I00-I99), o likusią dalį sudarė paskyrimai dėl kitų ligų. Nuo 2021 iki 2022 metų 0.7% padaugėjo paskyrimų dėl psichikos ir elgesio sutrikimų bei

nežymiai išaugo gydymo skyrimas dėl nervų sistemos ligų (G00-G98). 1% sumažėjo paskyrimai dėl kraujotakos sistemos ligų ir nežymiai dėl kitų ligų (22 pav.).



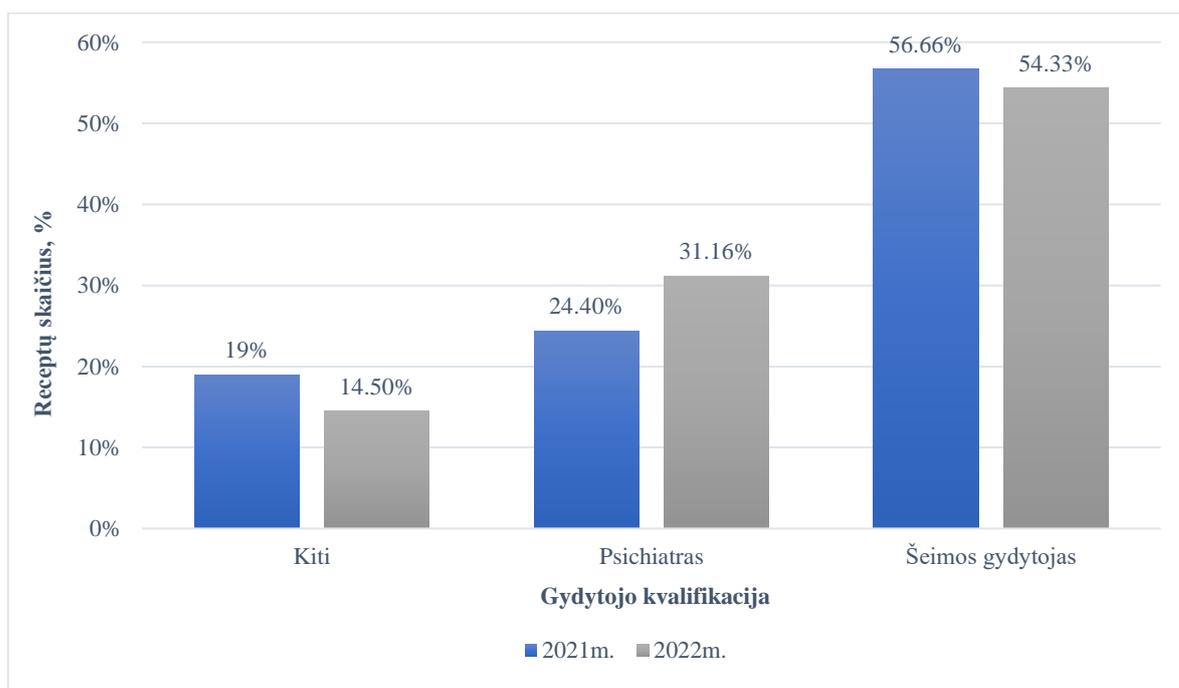
pav. 22 N05CD grupės receptų pasiskirstymas pagal TLK-10-AM ligos kodus 2021 ir 2022 metais

Detaliau nagrinėjant F ir G40-G47 ligos kodus, didžiausią dalį, virš 35%, sudaro epizodiniai ir paroksizminiai sutrikimai (ligos kodas G40-G47), įskaitant epilepsiją, migreną ir miego sutrikimus (93% sudaro receptai miego sutrikimams), 23% receptų išrašoma dėl valgymo, miego ar kitokių elgesio sutrikimų (99.7% sudaro receptai, miego sutrikimų diagnozei) (ligos kodas F50-F59), apytiksliai 14% paskyrimų sudaro įvairūs nerimo sutrikimai (ligos kodas F40-F48), virš 13% el. receptų šiai vaistų grupei išrašoma dėl depresijos, manijos epizodų ir kitokių nuotaikos sutrikimų (ligos kodas F30-F39), 11% - dėl organinių ir simptominių psichikos sutrikimų (ligos kodas F00-F09), įskaitant demenciją, amneziją. Per tiriamuosius metus matomas svyravimas: beveik 0.4% daugiau receptų paskiriama dėl G40-G47 ligos kodo, taip pat nežymiai daugiau receptų pacientai gavo dėl nerimo sutrikimų ir sutrikimų, kuriuos sukelia psichoaktyvių medžiagų vartojimas, bei dėl sutrikimų, prasidėjusių vaikystėje ir paauglystėje, ar nepatikslingų. Kitoms ligoms skiriamų receptų dalis per metus laiko sumažėjo arba išliko nepakitusi (23 pav.).



pav. 23 N05CD grupės receptų pasiskirstymas pagal TLK-10-AM F ir G40-G47 ligos kodus 2021 ir 2022 metais

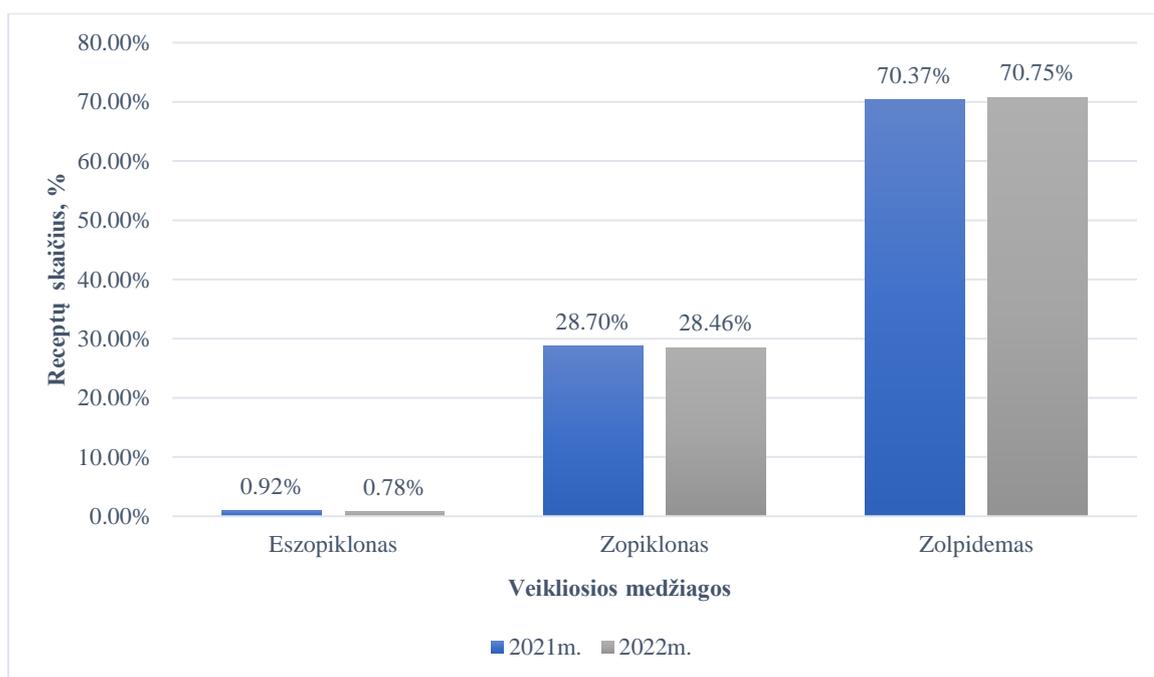
Analizuojant elektroninių receptų pasiskirstymą pagal gydymą paskyrusio gydytojo kvalifikaciją, daugiau nei pusę receptų išrašo šeimos gydytojai ir nuo 2021 iki 2022 metų šeimos gydytojų išrašomų receptų skaičius sumažėjo daugiau nei 2%. Psichiatrų išrašomų receptų dalis išaugo beveik 7%, o kitų kvalifikacijų gydytojų paskyrimų sumažėjo 4.5% (24 pav.).



pav. 24 N05CD grupės receptų pasiskirstymas pagal gydytojų, paskyrusių gydymą, kvalifikaciją 2021 ir 2022 metais

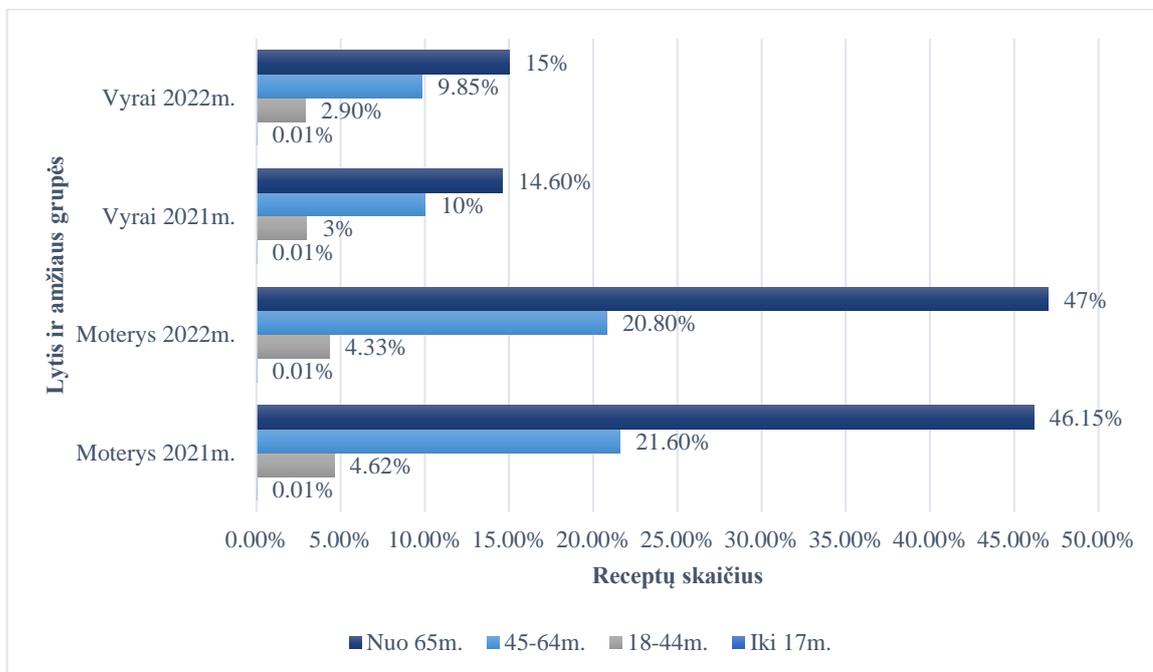
3.9 Į benzodiazepinus panašių vaistų (N05CF vaistų grupės) suvartojimo tendencijos 2021 ir 2022 metais

Išanalizavus elektroninių receptų apie N05CF grupės vaistų išdavimą duomenis, didžiausią dalį sudarė zolpidemas – kiek daugiau nei 70%. Toliau sekė zopiklonas – receptų šiaim vaistui išrašyta buvo virš 28%. Eszopiklono receptai nesudarė nei 1%. Nuo 2021 iki 2022 metų nežymiai išaugo zolpidemo receptų dalis ir sumažėjo zopiklono bei eszopiklono paskyrimų (25 pav.).



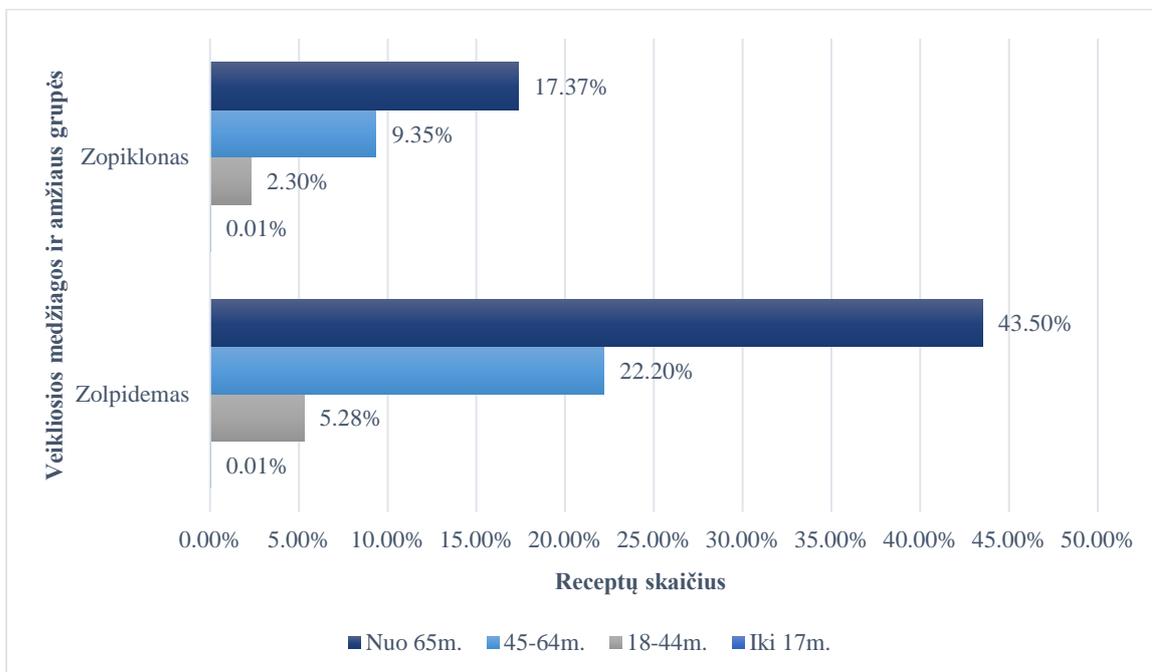
pav. 25 N05CF grupės receptų pasiskirstymas pagal veikliąsias medžiagas 2021 ir 2022 metais

Analizuojant receptų pasiskirstymą pagal lytį ir amžiaus grupes, pastebima, jog daugiau nei 61% visų paskyrimų teko vyresniems nei 65 metų pacientams. Daugiau nei 30% elektroninių receptų buvo išrašyta 45 – 64 metų pacientams, virš 7% paskyrimų gavo 18 – 44 metų asmenys, o nepilnamečiams ši vaistų grupė praktiškai neskiriama. Kiek daugiau nei 72% visų elektroninių receptų tiriamaisiais metais teko moterims. Nuo 2021 iki 2022 metų išaugo receptų kiekis, tenkantis vyresniems nei 65 metų vyrams ir moterims. 0.8% sumažėjo į benzodiazepinus panašių vaistų skyrimas 45 – 64 metų moterims ir nežymiai to paties amžiaus vyrams. Nežymiai sumažėjo suvartojimas tarp 18 – 44 metų vyrų ir 0.29% išaugo to paties amžiaus moterims skiriamų receptų skaičius (26 pav.).

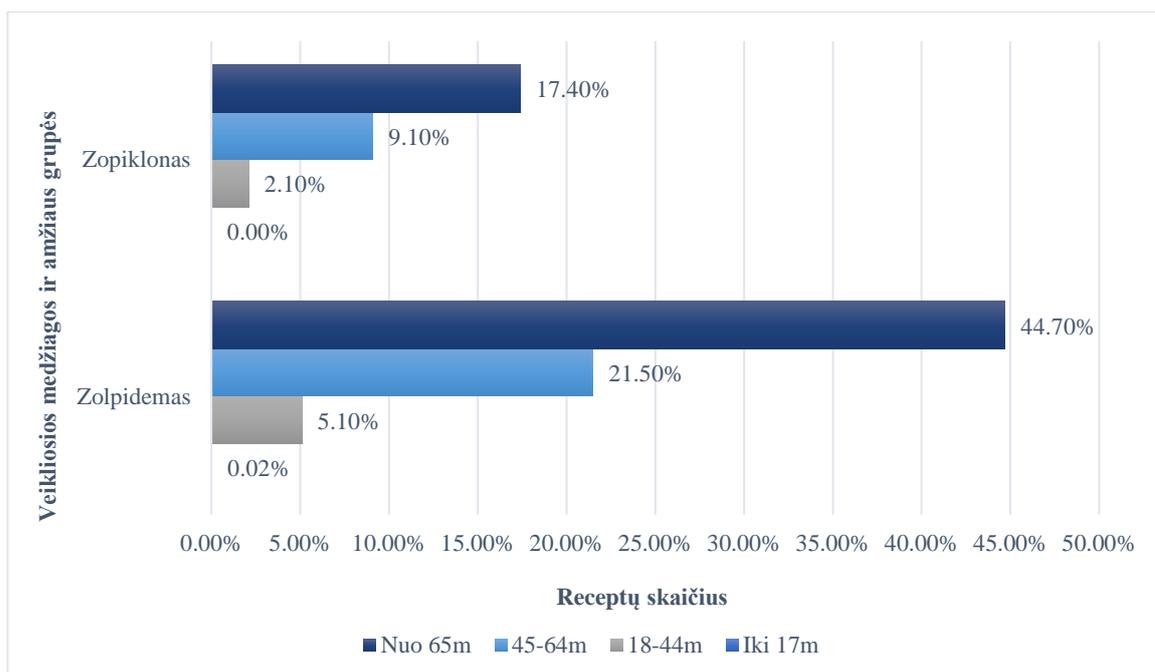


pav. 26 N05CF grupės receptų pasiskirstymas pagal lytį ir amžiaus grupes 2021 ir 2022 metais

Analizuojant 2 dažniausiai skiriamas veikliąsias medžiagas iš N05CF grupės pagal amžiaus grupes, matoma, jog visų amžiaus grupių pacientams dažniausiai buvo skiriamas zolpidemas. Lyginant 2021 ir 2022 metų receptų pasiskirstymą, stebima identiška tendencija, tačiau 2022 metais kiek daugiau nei 1% išaugo zolpidemo paskyrimai vyriausios amžiaus grupės pacientams, bei sumažėjo tos pačios veikliosios medžiagos receptų 45 – 64 ir 18 – 44 metų asmenims. Taip pat ir su zopiklono paskyrimu – nežymiai išaugo el. receptų skaičius vyresniems nei 65 metų pacientams ir sumažėjo pilnamečiams pacientams iki 65 metų (27 – 28 pav.).

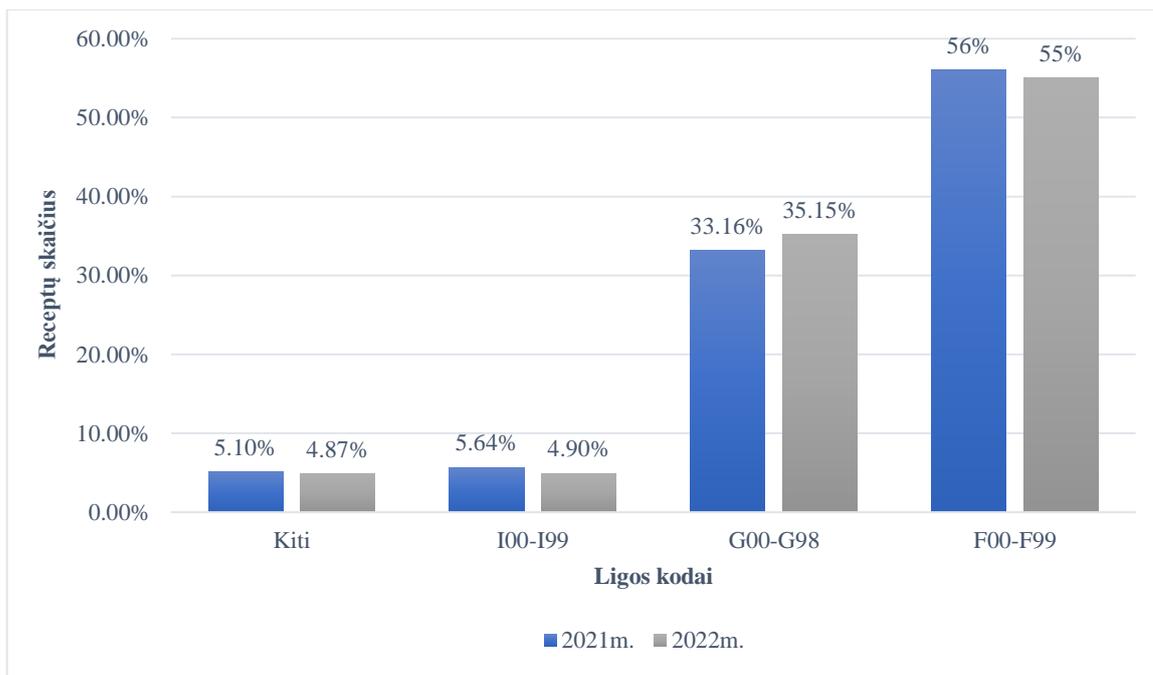


pav. 27 N05CF grupės receptų pasiskirstymas pagal veikliąsias medžiagas ir amžiaus grupes 2021 metais



pav. 28 N05CF grupės receptų pasiskirstymas pagal veikliąsias medžiagas ir amžiaus grupes 2022 metais

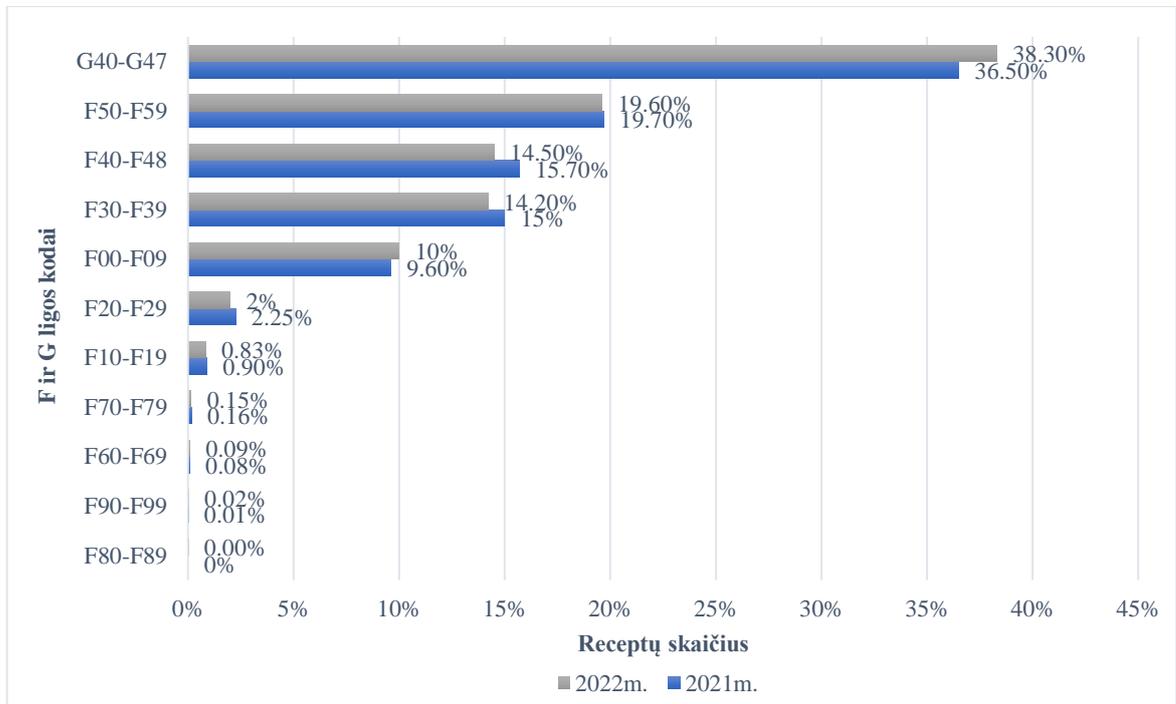
29 paveikle stebimas receptų pasiskirstymas pagal TLK-10-AM ligos kodus. Daugiau nei pusė elektroninių receptų buvo išrašyta dėl psichikos ir elgesio sutrikimų (ligos kodas F00-F99), virš 30% dėl nervų sistemos ligų (ligo kodas G00-G98), o likusią dalį sudarė paskyrimai dėl kraujotakos sistemos ir kitų ligų. Nuo 2021 iki 2022 metų stebimi tam tikri pokyčiai: 1% sumažėjo paskyrimų dėl psichikos ir elgesio sutrikimų, nežymiai mažiau šios grupės vaistų buvo skiriama dėl kitų ligų ir 2% išaugo el. receptų skaičius dėl nervų sistemos ligų. Taip pat mažėjo paskyrimų dėl kraujotakos sistemos ligų (29 pav.).



pav. 29 N05CF grupės receptų pasiskirstymas pagal TLK-10-AM ligos kodus 2021 ir 2022 metais

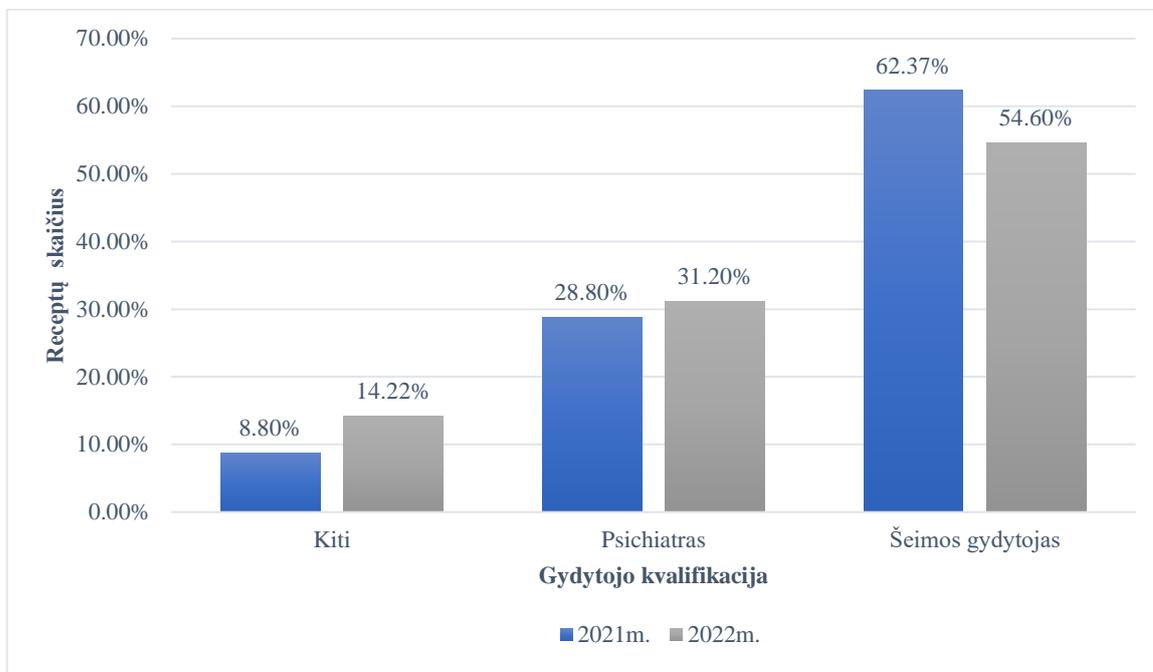
Analizuojant F ir G40-G47 ligos kodus, matoma jog vyrauja 5 ligos kodai: 36 - 38% receptų išrašoma dėl epizodinių ir paroksizminių sutrikimų (ligos kodas G40-G47), įskaitant epilepsiją, migreną, miego sutrikimus (99% sudaro miego sutrikimų gydymas), beveik 20% el. receptų pacientai gauna dėl elgesio sindromų, susijusių su fiziologiniais sutrikimais ir somatiniais veiksniais (ligos kodas F50-F59), tokių kaip miego ar valgymo sutrikimai (99% sudaro receptai miego sutrikimams), po kiek daugiau nei 14 - 15% gydymas suteikiamas dėl įvairių formų nerimo ar somatoforminių sutrikimų (ligos kodas F40-F48) ir nuotaikos sutrikimų (ligos kodas F30-F39). 10% į benzodiazepinus panašių vaistų paskiriama dėl organinių ir simptominių psichikos sutrikimų (ligos kodas F00-F09), likusius 4% sudaro elektroniniai receptai, kurie išrašyti diagnozuojant kitas psichikos ir elgesio ar nervų sistemos ligas. Nuo 2021 metų iki 2022 metų stebimas tam tikras el. receptų pasiskirstymo pokytis. Beveik 2% išaugo el. receptų skaičius dėl G40-G47 ir nežymiai padidėjo dėl F00-F09 ligos

kodo. Labiausiai paskyrimų skaičius sumažėjo dėl nerimo ir nuotaikos sutrikimų, taip pat nežymiai sumažėjo dėl šizofrenijos, elgesio sutrikimų ir sutrikimų, kuriuos sukelia psichoaktyvių medžiagų vartojimas. Dėl kitų ligų el. receptų skaičius svyravo mažai (30 pav.).



pav. 30 N05CF grupės receptų pasiskirstymas pagal TLK-10-AM F ir G40-G47 ligos kodus 2021 ir 2022 metais

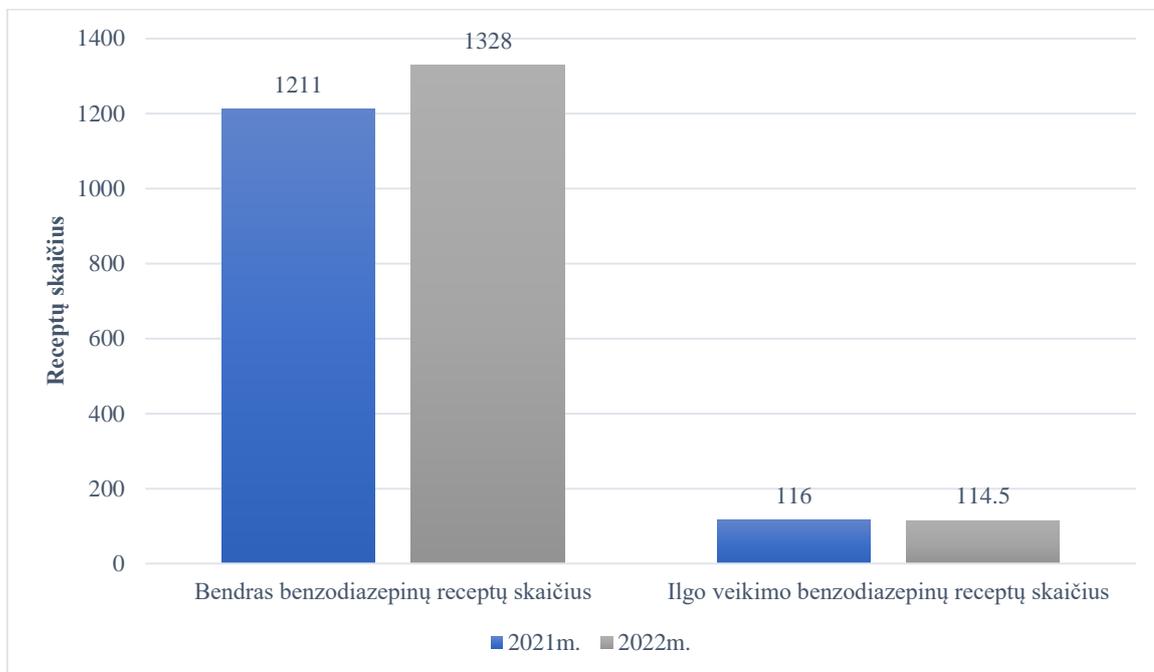
Analizuojant receptų pasiskirstymą pagal gydymą paskyrusio gydytojo kvalifikaciją, matoma, jog dažniausiai el. receptus išrašo šeimos gydytojai. Apytiksliai 30% visų receptų pacientai gauna iš psichiatrų ir likusią dalį iš kitų kvalifikacijų gydytojų. Lyginant 2021 ir 2022 metų el. receptų duomenis, matomi skirtumai. Per metus laiko šeimos gydytojų skiriamų receptų dalis sumažėjo beveik 8%. Tačiau virš 5% išaugo kitų kvalifikacijų gydytojų paskyrimai. Taip pat 3% didėjo ir psichiatrų išrašomų receptų dalis (31 pav.).



pav. 31 N05CF grupės receptų pasiskirstymas pagal gydytojų, paskyrusių gydymą, kvalifikaciją 2021 ir 2022 metais

3.10 Benzodiazepinų skyrimo kokybės rodiklių įvertinimas

Vertinant skyrimo kokybės rodiklius, buvo paskaičiuota kiek benzodiazepinų ir ilgo veikimo benzodiazepinų receptų tenka 1000 pacientų, kurie yra vyresni nei 65 metų. Ilgo veikimo benzodiazepinai, registruoti Lietuvos Respublikoje, yra chlordiazepoksidai, diazepamai, medazepamai ir dikalio klorazepatas. Oficialios statistikos portalo duomenimis, 2021 metais šios amžiaus grupės pacientų buvo 557 tūkstančiai, o 2022 metais 560,6 tūkstančiai. Žvelgiant į 26 paveikslą, matoma, jog 1000 vyresnio amžiaus pacientų tenka daugiau nei po 1 benzodiazepinų receptą per metus. Nuo 2021 iki 2022 metų šis skaičius išaugo 117. Analizuojant ilgo veikimo benzodiazepinų receptų skaičių, matomas mažėjimas: per metus laiko šių receptų vyresnio amžiaus pacientams sumažėjo nuo 116 iki 114,5 (32 pav.). Galima manyti, jog daugiau nei 90% visų el. receptų vyresniems nei 65 metų pacientams sudaro vidutinio arba trumpo veikimo benzodiazepinų receptai.



pav. 32 bendras BZD ir ilgo veikimo BZD receptų skaičius tenkantis 1000 \geq 65 metų pacientams 2021 ir 2022 metais

4. REZULATATŲ APTARIMAS

Darbo rezultatai gauti išanalizavus ESPBI IS e. receptų posistemės duomenis apie skiriamus vaistus bei VVKT skelbiamas metines vaistų suvartojimo ataskaitas. Vaistų suvartojimo analizės metu buvo lyginamas N05BA, N05CD ir N05CF grupių suvartojimas, įsigyjant vaistinius preparatus su elektroniniais receptais, apskaičiuotas NPD/TGD metodika, su bendrais suvartojimo rodikliais. Taip pat buvo apskaičiuotas el. receptų skaičius tenkantis 1000 gyventojų per metus bei išanalizuotos suvartojimo tendencijos. Galiausiai buvo įvertinti benzodiazepinų skyrimo kokybės rodikliai.

Vaistų suvartojimas buvo tiriamas 2017, 2021 ir 2022 metais, atsižvelgiant į priimtas benzodiazepinų suvartojimą mažinančias priemones. Tačiau vadovaujantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2015 m. birželio 25 d. įsakymu „Dėl Elektroninės sveikatos paslaugų ir bendradarbiavimo infrastruktūros informacinės sistemos naudojimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ 2.3 papunkčiu, visos vaistinės tik nuo 2015 metų lapkričio 2 dienos privalėjo naudoti ESPBI IS sistemą ir išduoti vaistus pagal elektroninius receptus, o privalomas e. sveikatos sistemos naudojimas visose sveikatos priežiūros įstaigose buvo numatomas tik nuo 2018 metų kovo mėnesio. Dėl šios priežasties 2017 metais elektroninių receptų dalis tiriamosiose ATC grupėse sudaro 5 – 8% viso benzodiazepinų suvartojimo, todėl tolimesniam tyrimui šių metų duomenys nebuvo naudojami, kadangi nustatyti paplitimo ar suvartojimo tendencijų neįmanoma vien remiantis elektroninių receptų duomenimis. Lyginant bendrą suvartojimą 2021 ir 2022 metais, N05BA grupės suvartojimas sumažėjo nuo 24.884 NPD/TGD iki 22.31 NPD/TGD. N05CF grupės vartojimas taip pat nukrito iki 7.496 NPD/TGD per 0.33. N05CD grupės suvartojimas per metus praktiškai nepakito – padidėjo per 0.001 ir siekė 2.737 NPD/TGD. Vertinant suvartojimą vien pagal e. receptų duomenis, 2022 metais suvartojimas buvo didesnis nei 2021 metais. Elektroninių receptų dalis per tiriamuosius metus N05BA grupėje išaugo 11.37%, N05CD grupėje beveik 6% ir didžiausias prieaugis stebimas N05CF grupėje – 15.7%. Galima daryti išvadą, jog 2020 metais paruoštos metodinės rekomendacijos ir nuo 2021 metų liepos 1 dienos įsigaliojusi pataisa dėl benzodiazepinų išrašymo tvarkos, padėjo sumažinti benzodiazepinų vartojimą bei ženkliai padidinti elektroninių receptų skaičių.

Analizuojant elektroninių receptų skaičių, tenkanti 1000 Lietuvos Respublikos gyventojų per metus, daugiausiai teko N05BA grupės receptų – 2021 metais 1000 gyventojų teko 289 el. receptai, o 2022 metais – 312. N05CF grupės receptų per metus padaugėjo 10 – 1000 gyventojų el. receptų skaičius išaugo nuo 78 iki 88. Mažiausias receptų prieaugis 1000

gyventojų per metus ir mažiausias paplitimas buvo N05CD grupės – skaičius didėjo nuo 24 iki 27 elektroninių receptų per metus. Tačiau stebimas netolygus paplitimas atskirose savivaldybėse: N05BA grupės receptų 1000 gyventojų 2021 metais Kazlų Rūdoje teko 432 paskyrimai, 2022 metais Rokiškio rajone šis skaičius siekė 502, kai Šalčininkų rajone 1000 gyventojų 2021 metais teko 104, o 2022 metais 147 receptai. N05CD grupės receptų 1000 gyventojų daugiausiai 2021 metais teko Ukmergės rajono, o 2022 metais Pakruojo rajono gyventojams – po 57 ir 67 elektroninius receptus. Mažiausias paplitimas 2021 metais buvo stebimas Šalčininkų rajone su 5.5 receptų 1000 gyventojų, o 2022 metais Šalčininkų ir Vilniaus rajone – po 7 elektroninius N05CD grupės receptus. Žvelgiant į N05CF grupės receptų pasiskirstymą, tiriamaisiais metais Pakruojo rajone 1000 gyventojų šių receptų teko daugiausiai – 150 2021 metais ir 176 2022 metais. Jonavos rajone šių receptų teko mažiausiai – 2021 metais 30 ir 35 2022 metais. Pastebėtina, jog beveik visose savivaldybėse nuo 2021 iki 2022 metų elektroninių receptų skaičius, tenkantis 1000 gyventojų per metus, išaugo. Tik nedaugelyje savivaldybių skaičius išliko nepakitęs ar sumažėjo.

Išanalizavus benzodiazepinų ir į juos panašių vaistų suvartojimo tendencijas, nuo 2021 iki 2022 metų didelių pokyčių nepastebėta. Vertinant receptų skaičių pagal veikliąsias medžiagas, 94 – 95% visų N05BA grupės receptų sudarė alprazolamo, bromazepamo, diazepamų ir lorazepamų paskyrimai. N05CD grupėje vyravo triazolamo receptai – sudarė 90%, o N05CF grupėje 70% visų paskyrimų buvo zolpidemo. Pastebėtina, jog daugiau nei 60% visų elektroninių receptų išrašoma vyresniems nei 65 metų pacientams ir 72 – 75% pacientų sudaro moterys. Panašus dėsningumas stebimas ir kitų šalių atliktuose tyrimuose: Australijoje 2011 – 2018 metų laikotarpyje 61% sudarė pacientės moterys ir beveik 45% visų pacientų sudarė vyresni nei 65 metų asmenys (71). Taip pat ir anksčiau aptartuose tyrimuose Portugalijoje ir Skandinavijos šalyse, moterų dalis būna didesnė 2-3 kartus nei vyrų ir paskyrimų daugiausiai gauna vyresnio amžiaus pacientai. Kalbant apie receptų pasiskirstymą pagal TLK-10-AM ligos kodus, tiriamosiose vaistų grupėse vyravo 3 pagrindinės ligų grupės, dėl kurių skiriamas gydymas benzodiazepiniais: daugiau nei pusę visų receptų išrašoma dėl psichikos ir elgesio sutrikimų, 15 – 30% dėl nervų sistemos ligų, 5 – 9% dėl kraujotakos sistemos ligų bei maža dalis dėl kitų susirgimų. Analizuojant vien F ir G40-G47 ligos kodus, N05BA grupės vaistai dažniausiai paskiriami dėl nerimo sutrikimų, 20% dėl depresijos ar manijos epizodų, 17% dėl epilepsijos, migrenos ar miego sutrikimų (86-87% sudaro vien receptai miego sutrikimams) bei 15% dėl sutrikimų, kuriuos sukėlė psichoaktyvių medžiagų vartojimas. N05CD grupės vaistams elektroniniai receptai 35% išrašomi dėl G40-G47 sutrikimų (93% sudaro vien receptai miego sutrikimams gydyti), 23% dėl nemigos, valgymo ar kitokių elgesio sutrikimų. 14% diagnozių sudaro nerimo sutrikimai, 13% sudaro nuotaikos sutrikimai, įskaitant depresiją, bei 11% el. receptų paskiriama dėl įvairių formų demencijos,

amnezijos ar kitokių psichikos sutrikimų, kuriuos sukėlė smegenų pažeidimas ar ligos. N05CF grupės receptų daugiausiai išrašoma dėl epilepsijos, migrenos ar nemigos (99% sudaro receptai miego sutrikimams gydyti), 20% dėl valgymo, miego ar kitokių elgesio sindromų. Po kiek daugiau nei 14 – 15% sudaro paskyrimai įvairiems nerimo ir nuotaikos sutrikimams gydyti bei 10% šios grupės vaistų el. receptų išrašoma dėl organinių ir simptominių psichikos sutrikimų, įskaitant demenciją ar amneziją. Galima daryti išvadą, jog benzodiazepinai vis dar skiriami ne pagal patvirtintas šių vaistų indikacijas, netikslingai skiriami depresijos gydymui bei į benzodiazepinus panašūs vaistai, kurių pagrindinė indikacija yra nemigos gydymas, skiriami kitų ligų gydymui. Taip pat pastebėtina, jog apytiksliai pusę visų elektroninių receptų tiriamųjų grupių vaistams išrašo šeimos gydytojai, o psichiatrų išrašomi receptai sudaro tik virš 30% N05CD ir N05CF grupėje ir 37% N05BA grupėje. Tačiau nuo 2021 iki 2022 metų psichiatrų išrašomų elektroninių receptų dalis didėjo, o šeimos gydytojų – mažėjo. Kitų kvalifikacijų gydytojų išrašomų receptų dalis N05BA ir N05CF grupėje per metus išaugo ir siekė 13 – 14%, o N05CD grupės vaistų paskyrimų sumažėjo nuo 19% iki 14,5%.

Analizuojant benzodiazepinų skyrimo kokybės rodiklius, buvo vertinamas bendras visų benzodiazepinų (N05BA+N05CD+N05CF) ir ilgo veikimo vaistinių preparatų receptų skaičius, tenkantis 1000 vyresnio nei 65 metų amžiaus pacientų. Nors kaip kokybės rodiklis nurodomas ir ilgalaikis benzodiazepinų vartojimas šios amžiaus grupės pacientams, tačiau to įvertinti nepavyko dėl duomenų trūkumo. Apskaičiuota, jog 1000 vyresnių nei 65 metų amžiaus asmenų tenka daugiau nei po 1 benzodiazepinų elektroninį receptą per metus ir nuo 2021 iki 2022 metų šis skaičius išaugo 117. O ilgo veikimo benzodiazepinų receptų tenka po 114.5 1000 vyresnių pacientų ir receptų skaičius nuo 2021 iki 2022 metų sumažėjo. Remiantis Ekonominio bendradarbiavimo ir plėtros organizacijos (OECD) duomenimis, ilgo veikimo benzodiazepinų suvartojimas tarp vyresnių nei 65 metų asmenų nuo 2008 metų iki 2020 metų mažėjo Estijoje, Portugalijoje, Suomijoje, Danijoje ir Islandijoje. 1000 vyresnio amžiaus pacientų 2020 metais mažiausiai ilgo veikimo benzodiazepinų teko Suomijoje ir Danijoje – iki 20 pacientų iš 1000. Toliau sekė Islandija su beveik 40 pacientų iš 1000 ir Portugalija su netoli 100 pacientų iš 1000. Ilgo veikimo benzodiazepiniais daugiausiai gydyti Estijos vyresnio amžiaus pacientai – apytiksliai 130 iš 1000 (64).

5. TYRIMO TRŪKUMAI

Tyrime buvo analizuojami elektroninių receptų duomenys ir pagal tai skaičiuotas paplitimas, suvartojimo tendencijos ir skyrimo kokybės rodikliai. Receptų skaičius neatitinka realaus pacientų skaičiaus, kadangi vienam pacientui gali būti paskiriamas gydymas keliais skirtingais benzodiazepiniais per mėnesį, o kitas pacientas gali gauti tik vieną paskyrimą per visus metus.

6. TYRIMO IŠVADOS

1. Remiantis VVKT vaistų suvartojimo ataskaita, bendras benzodiazepinų vartojimas mažėjo. Elektroninių receptų procentinė dalis išaugo. 2021 – 2022 metais stebimas benzodiazepinų suvartojimo augimas N05BA, N05CD ir N05CF grupėse, remiantis elektroninių receptų duomenimis apie išduotus vaistus. Priimtoms benzodiazepinų suvartojimą mažinančios priemonės buvo veiksmingos.
2. Suvartojimo dažnis, analizuojant vien elektroninius receptus, nuo 2021 iki 2022 metų išaugo N05BA, N05CD ir N05CF grupėse.
3. Didelių pokyčių benzodiazepinų suvartojimo tendencijose nuo 2021 iki 2022 metų nepastebėta. Virš 60% visų receptų tenka vyresniems nei 65 metų amžiaus asmenims ir daugiau nei 70% visų elektroninių receptų išrašoma moterims. Didžiausią dalį sudaro alprazolamo, bromazepamo, diazepamo, lorazepamo, triazolamo ir zolpidemo paskyrimai. Dažniausiai benzodiazepinai paskiriami gydyti miego sutrikimus, nerimą, depresiją, psichikos sutrikimus, kuriuos sukelia psichoaktyvių medžiagų vartojimas arba aiški smegenų liga ar pažeidimas. Pastebėta, jog 2021 – 2022 metų laikotarpyje šeimos gydytojų išrašomų receptų dalis mažėjo bei psichiatrų didėjo, tačiau vis dar nemažą dalį sudaro indikacijų neatitinkantys paskyrimai.
4. Įvertinus benzodiazepinų skyrimo kokybės rodiklius 2021 ir 2022 metais, nustatyta, jog 1000 vyresnių nei 65 metų amžiaus pacientų tenka daugiau nei 1 benzodiazepinų receptas. Ilgo veikimo benzodiazepinų receptų 1000 vyresnio amžiaus pacientų skaičius tiriamajame laikotarpyje mažėjo. Benzodiazepinų skyrimo kokybė turėtų būti gerinama.

7. REKOMENDACIJOS

Įvertinus, kokioms ligoms skiriamas gydymas benzodiazepiniais bei skyrimo kokybės rodiklius, pastebima, jog vis dar nemažą dalį sudaro paskyrimai, kurie neatitinka pagrindinių benzodiazepinų indikacijų: 5 – 9% sudaro paskyrimai dėl kraujotakos sistemos ligų, 4 – 6% sudaro el. receptai ligoms, nesusijusioms su psichikos, elgesio ar nervų sistemos sutrikimais, gydyti, taip pat nemaža dalis receptų paskiriama depresijos gydymui. Virš 60% visų benzodiazepinų receptų išrašoma vyresnio amžiaus pacientams, o ilgo veikimo benzodiazepinų 1000 vyresnių nei 65 metų asmenų teko 114.5. Dėl šių priežasčių reikalingas gydytojų bei visuomenės tolimesnis švietimas, kad benzodiazepinų paskyrimas būtų racialesnis bei būtų siekiama sumažinti ilgo veikimo benzodiazepinų paskyrimą vyresniems nei 65 metų pacientams, pakeičiant juos į trumpo ar vidutinio veikimo.

8. LITERATŪROS ŠARAŠAS

1. Siekiama mažinti pacientų priklausomybę nuo raminamųjų vaistų | Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija [Internet]. [cited 2022 Sep 23]. Available from: <https://sam.lrv.lt/lt/naujienos/siekiama-mazinti-pacientu-priklausomybe-nuo-raminamuju-vaistu>
2. Seilis A., Gailīte E., Rootslane L., Laius O., Savaikis L. TR. Baltic Statistics on Medicines 2016 – 2018. 2019. 201 p.
3. Vaistų suvartojimo 2021m. ataskaita.
4. Statistics on Medicines Consumption (DDD) | State Agency of Medicines of the Republic of Latvia [Internet]. [cited 2023 Jan 9]. Available from: <https://www.zva.gov.lv/en/publications-and-statistics/statistics-medicines-consumption-ddd>
5. Statistical Yearbooks | Ravimiamet [Internet]. [cited 2023 Jan 9]. Available from: <https://ravimiamet.ee/en/statistics/statistical-yearbooks>
6. Raminamųjų bei migdomųjų vaistų vartojimo grėsmės | Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija [Internet]. [cited 2022 Oct 4]. Available from: <https://sam.lrv.lt/lt/naujienos/raminamuju-bei-migdomuju-vaistu-vartojimo-gresmes>
7. Elseviers M, Wettermark B, Almarsdóttir AB, Andersen M, Benko R, Bennie M, Eriksson I, Godman B, Krska J PE. Drug Utilization Research : Methods and Applications. Hoboken: John Wiley & Sons, Incorporated; 2016. [Internet]. [cited 2022 Oct 4]. Available from: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/viluniv-ebooks/reader.action?docID=4462519&ppg=530>
8. Kang M, Galuska MA, Ghassemzadeh S. Benzodiazepine Toxicity. StatPearls [Internet]. 2022 Jun 27 [cited 2022 Oct 4]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482238/>
9. Sarangi A, McMahon T, Gude J. Benzodiazepine Misuse: An Epidemic Within a Pandemic. Cureus [Internet]. 2021 Jun 21 [cited 2022 Oct 6];13(6). Available from: </pmc/articles/PMC8294026/>
10. García MAF, Olry de Labry Lima A, Ferrer Lopez I, Bermúdez-Tamayo C. Analysis of changes in trends in the consumption rates of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs. J Pharm Policy Pract [Internet]. 2018 Jan 16 [cited 2022 Oct 6];11(1):1–8. Available from: <https://jopp.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40545-017-0128-4>
11. INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARD [Internet]. Available from: www.incb.org

12. V-1610 Įsakymas Dėl benzodiazepinų ir benzodiazepinų dariniams priskiriamų bei panašaus veikimo mechanizmo vaistinių preparatų skyrimo ir vartojimo mažinimo ar nutraukimo metodinių rekomendacijų patvirtinimo.
13. Keičiamos sąlygos popierinių receptų išrašymui migdomiesiems ir raminamiesiems vaistams | Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija [Internet]. [cited 2023 Jan 4]. Available from: <https://sam.lrv.lt/lt/naujienos/keiciamos-salygos-popieriniu-receptu-israsymui-migdomiesiems-ir-raminamiesiems-vaistams>
14. Lietuvos respublikos Narkotinių ir psichotropinių medžiagų kontrolės Į s t a t y m a s.
15. Khan I. Convention on psychotropic substances, 1971. *Prog Neuropsychopharmacol.* 1979;3(1–3):11–4.
16. Įsakymas Dėl narkotinių ir psichotropinių medžiagų sąrašų patvirtinimo.
17. Ghaemi SN. A New Nomenclature for Psychotropic Drugs. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(4):428–33.
18. Caraci F, Enna SJ, Zohar J, Racagni G, Zalsman G, van den Brink W, et al. A new nomenclature for classifying psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(8):1614.
19. KS Deoras and DE Moul. Hypnotics. *Encyclopedia of the Neurological Sciences*, 646–649 | 10.1016/b978-0-12-385157-4.00554-6 [Internet]. [cited 2022 Nov 28]. Available from: <https://sci-hub.se/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123851574005546>
20. Barbra A. Roth; J. Christopher Strunk; S. Faiz Qadri; S. Pirzada Sattar; William Marcil; Fred Petty. Sedative Hypnotic Abuse. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 1–7 | 10.1016/b978-008055232-3.60668-3 [Internet]. [cited 2022 Nov 28]. Available from: <https://sci-hub.se/https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080552323606683>
21. Psychotropic Drug Use: History and Context This chapter covers the following topics.
22. New benzodiazepines in Europe-a review.
23. VVKT - Vaistai [Internet]. [cited 2023 Jan 6]. Available from: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications>
24. ATC/DDD history [Internet]. [cited 2023 Jan 6]. Available from: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/history>
25. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification [Internet]. [cited 2023 Jan 6]. Available from: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>
26. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cited 2023 Jan 6]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N05BA

27. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cited 2023 Jan 6]. Available from: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=N05CD
28. Benzodiazepines drug profile | www.emcdda.europa.eu [Internet]. [cited 2022 Nov 5]. Available from: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/benzodiazepines_en
29. Moosmann B, Auwärter V. Designer benzodiazepines: Another class of new psychoactive substances. In: Handbook of Experimental Pharmacology. Springer New York LLC; 2018. p. 383–410.
30. Griffin CE, Kaye AM, Rivera Bueno F, Kaye AD. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System–Mediated Effects. *Ochsner J* [Internet]. 2013 [cited 2022 Nov 5];13(2):214. Available from: </pmc/articles/PMC3684331/>
31. Howard P, Twycross R, Shuster J, Mihalyo M, Wilcock A. Benzodiazepines. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(5):955–64.
32. Agravat A. ‘Z’-hypnotics versus benzodiazepines for the treatment of insomnia. Vol. 22, *Progress in Neurology and Psychiatry*. John Wiley and Sons Ltd; 2018. p. 26–9.
33. Indd BP. THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS THIRTEENTH EDITION.
34. Gunja N. The Clinical and Forensic Toxicology of Z-drugs. *Journal of Medical Toxicology*. 2013 Jun;9(2):155–62.
35. Altamura AC, Moliterno D, Paletta S, Maffini M, Mauri MC, Bareggi S. Understanding the pharmacokinetics of anxiolytic drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9(4):423–40.
36. The History of Benzodiazepines. *The Consultant Pharmacist*, 28(9), 538–548 | 10.4140/tcp.n.2013.538 [Internet]. [cited 2022 Nov 28]. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.4140/TCP.n.2013.538>
37. Elsevier Drug Class Overview | Benzodiazepines [Internet]. [cited 2022 Dec 13]. Available from: <https://elsevier.health/en-US/preview/benzodiazepines>
38. Hood SD, Norman A, Hince DA, Melichar JK, Hulse GK. Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Feb;77(2):285–94.
39. Authier N, Balayssac D, Sautereau M, Zangarelli A, Courty P, Somogyi AA, et al. Benzodiazepine dependence: Focus on withdrawal syndrome. Vol. 67, *Annales Pharmaceutiques Francaises*. 2009. p. 408–13.
40. Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, Lapid MI. Benzodiazepine Use in Older Adults: Dangers, Management, and Alternative Therapies. Vol. 91, *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2016. p. 1632–9.

41. Airagnes G, Pelissolo A, Lavallée M, Flament M, Limosin F. Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. Vol. 18, Current Psychiatry Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2016.
42. Misuse of Prescription Drugs Research Report.
43. Schmitz A. Benzodiazepine use, misuse, and abuse: A review. Ment Health Clin [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Feb 20];6(3):120. Available from: /pmc/articles/PMC6007645/
44. Maust DT, Lin LA, Blow FC. Benzodiazepine Use and Misuse Among Adults in the United States. Psychiatr Serv [Internet]. 2019 Feb 2 [cited 2023 Feb 20];70(2):97. Available from: /pmc/articles/PMC6358464/
45. Narkotikų tabako ir alkoholio kontrolės departamento užsakymu. PSICHOAKTYVIŲJŲ MEDŽIAGŲ VARTOJIMO PAPLITIMAS LIETUVOJE 2004 – 2021 METAIS SANTRAUKA.
46. V-388 Įsakymas Dėl receptų rašymo ir vaistinių preparatų, medicinos priemonių (medicinos prietaisų) ir kompensuojamųjų medicinos pagalbos priemonių išdavimo (pardavimo) vaistinėse gyventojams ir popierinių receptų saugojimo, išdavus (pardavus) vaistinius preparatus, medicinos priemones (medicinos prietaisus) ir kompensuojamąsias medicinos pagalbos priemones vaistinėje, taisyklių patvirtinimo.
47. Parengta vaistų suvartojimo 2016 m. ataskaita [Internet]. [cited 2023 Jan 9]. Available from: <https://www.vvkt.lt/index.php?2431215910>
48. Højlund M, Gudmundsson LS, Andersen JH, Saastamoinen LK, Zoega H, Skurtveit SO, et al. Use of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs in the Nordic countries between 2000 and 2020. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2022 Jan 8;
49. OECD Statistics [Internet]. [cited 2023 Jan 16]. Available from: <https://stats.oecd.org/Index.aspx?ThemeTreeId=9>
50. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. JAMA Psychiatry. 2015 Feb 1;72(2):136–42.
51. Toce MS, Michelson KA, Hudgins JD, Olson KL, Bourgeois FT. Trends in Benzodiazepine Prescribing for US Adolescents and Young Adults From 2008 to 2019. JAMA Pediatr [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Feb 11];176(3):312. Available from: /pmc/articles/PMC8689437/
52. Luta X, Bagnoud C, Lambiris M, Decollogny A, Egli Y, le Pogam MA, et al. Patterns of benzodiazepine prescription among older adults in Switzerland: A cross-sectional analysis of claims data. BMJ Open. 2020 Jan 6;10(1).

53. Tavares AB, Placido AI, Rodrigues DA, Morgado M, Figueiras A, Herdeiro MT, et al. Trends and Geographic Variabilities in Benzodiazepines Prescription in Primary Care to Older Adults: A 3-Year Population-Based Ecological Study in Portugal. *Healthcare (Switzerland)* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2023 Feb 16];10(7):1342. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9032/10/7/1342/htm>
54. Eriksen SI, Bjerrum L. Reducing Prescriptions of Long-Acting Benzodiazepine Drugs in Denmark: A Descriptive Analysis of Nationwide Prescriptions during a 10-Year Period. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015 Jun 1;116(6):499–502.
55. Kollen BJ, van der Veen WJ, Groenhof F, Donker GA, van der Meer K. Discontinuation of reimbursement of benzodiazepines in the Netherlands: Does it make a difference? *BMC Fam Pract* [Internet]. 2012 Nov 21 [cited 2023 Jan 18];13(1):1–7. Available from: <https://bmcprimcare.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2296-13-111>
56. Stoker LJ, Heerdink ER, Janssen R, Egberts TCG. Effect of reimbursement restriction policy on the use of benzodiazepines in the Netherlands: An interrupted time series analysis. *BMJ Open*. 2019 Sep 1;9(9).
57. Vicens C, Leiva A, Bejarano F, Sempere- Verdú E, Rodríguez-Rincón RM, Fiol F, et al. Evaluation of a multicomponent intervention consisting of education and feedback to reduce benzodiazepine prescriptions by general practitioners: The BENZORED hybrid type 1 cluster randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2022 May 1;19(5).
58. Ofori-Asenso R, Agyeman AA. Irrational Use of Medicines—A Summary of Key Concepts. *Pharmacy* [Internet]. 2016 Oct 28 [cited 2023 Apr 12];4(4):35. Available from: </pmc/articles/PMC5419375/>
59. Haque M. Good prescribing to maximize patient benefit. Vol. 8, *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2018. p. 67–9.
60. O'Connor MN, Gallagher P, Omahony D. Inappropriate prescribing: Criteria, detection and prevention. *Drugs Aging* [Internet]. 2012 Dec 23 [cited 2023 Apr 11];29(6):437–52. Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/11632610-000000000-00000>
61. Maxwell SRJ. Rational prescribing: the principles of drug selection. *Clinical Medicine* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Apr 13];16(5):459. Available from: </pmc/articles/PMC6297291/>
62. Hoven JL, Haaijer-Ruskamp FM, vander Stichele RH. Indicators of prescribing quality in drug utilisation research: Report of a European meeting (DURQUIM, 13-15 May 2004). In: *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2005. p. 831–4.

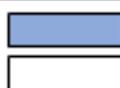
63. Monique Elseviers BWABAMARBMBIEBGJKEPKTVVPRVS, editor. Drug Utilisation Research: Methods and Applications [Internet]. [cited 2023 Apr 13]. Available from: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/viluniv-ebooks/reader.action?docID=4462519>
64. Health at a Glance: Europe 2022 STATE OF HEALTH IN THE EU CYCLE. [cited 2023 May 13]; Available from: <https://doi.org/10.1787/507433b0-en>.
65. Principles of Epidemiology | Lesson 3 - Section 2 [Internet]. [cited 2023 Jan 7]. Available from: <https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/lesson3/section2.html>
66. World Health Organization. Introduction to Drug Utilization Research.
67. Defined Daily Dose (DDD) [Internet]. [cited 2023 Mar 1]. Available from: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>
68. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cited 2023 Mar 1]. Available from: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/
69. Rodiklių duomenų bazė - Oficialiosios statistikos portalas [Internet]. [cited 2023 Mar 2]. Available from: <https://osp.stat.gov.lt/statistiniu-rodikliu-analize?hash=103cad31-9227-4990-90b0-8991b58af8e7#/>
70. Statistinės suvestinės | VĮ Registrų centras [Internet]. [cited 2023 May 13]. Available from: <https://www.registrucentras.lt/p/853>
71. Gonzalez-Chica D, Begum M, Bernardo C, Hoon E, Sweetman | Alexander, Stocks N. Trends and patterns of benzodiazepines and Z-drugs prescriptions in Australian general practice: A national study (2011-2018). 2022 [cited 2023 May 9]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dar.13561>

9. PRIEDAI

1 priedas

lentelė 10 N05BA grupės receptų skaičius tenkantis 1000 savivaldybės gyventojų per metus 2021 ir 2022 metais

Savivaldybė	Rp. sk. 1000 gyv.	Skirtumas	Savivaldybė	Rp. sk. 1000 gyv.	Skirtumas	Savivaldybė	Rp. sk. 1000 gyv.	Skirtumas
Šalčininkų rajonas	104	+43	Šakių rajonas	249	+32.5	Molėtų rajonas	315	+28
	147			281.5			343	
Vilniaus rajonas	153	+10	Šiaulių miestas	251	+20	Anykščių rajonas	317	+61
	163			271			378	
Visaginas	155	+31	Kėdainių rajonas	253	+23	Panevėžio miestas	337	+29
	186			276			366	
Trakų rajonas	156	-8.5	Druskininkai	253.5	+19.5	Kretingos rajonas	340	+51
	147.5			273			391	
Vilniaus miestas	162	+19	Ukmergės rajonas	258	+49	Jurbarko rajonas	351	+46
	181			307			397	
Kelmės rajonas	180	+55	Utenos rajonas	260	+28	Marijampolė	353.5	+53.5
	235			288			407	
Kauno rajonas	201	+19	Akmenės rajonas	265	+61	Palangos miestas	354	+8.5
	220			326			362.5	
Šilutės rajonas	202	+34	Biržų rajonas	272	+49	Birštonas	356	+4
	236			321			360	
Plungės rajonas	204	+29	Radviliškio rajonas	273	+30	Lazdijų rajonas	362	+46
	233			303			408	
Klaipėdos rajonas	210	+19	Šiaulių rajonas	278	+97	Joniškio rajonas	363.5	+59.5
	229			375			423	
Mažeikių rajonas	219	+48	Kaišiadorių rajonas	278.5	+43.5	Pagėgiai	369	+23
	267			322			392	
Varėnos rajonas	227	+49	Kauno miestas	278.5	+24	Zarasų rajonas	372	+40
	276			302.5			412	
Širvintų rajonas	228	0	Švenčionių rajonas	280	+17	Ignalinos rajonas	380	+47
	228			297			427	
Telšių rajonas	228	+34	Vilkaviškio rajonas	281	+39	Raseinių rajonas	385	+25.5
	262			320			410.5	
Panevėžio rajonas	233	+12	Kupiškio rajonas	289	+36	Kalvarija	389	+14
	245			325			403	
Klaipėdos miestas	235	+23	Šilalės rajonas	290	+27	Tauragės rajonas	406	+54
	258			317			460	
Jonavos rajonas	244	+22	Alytaus miestas	299	+36	Pakruojo rajonas	410	+33
	266			335			443	
Alytaus rajonas	246	+43	Prienuų rajonas	304	+33	Skuodo rajonas	414	+83
	289			337			497	
Neringa	246.5	-19.5	Rietavas	304	+49	Rokiškio rajonas	424	+78
	227			353			502	
Pasvalio rajonas	248.5	+18.5	Elektrėnai	307	+22	Kazlų Rūda	432	+32
	267			329			464	



- 2021 metų paplitimas

- 2022 metų paplitimas

2 priedas

lentelė 11 N05CD grupės receptų skaičius, tenkantis 1000 savivaldybės gyventojų per metus 2021 ir 2022 metais

Savivaldybė	Rp. sk. 1000 gyv.	Skirtumas	Savivaldybė	Rp. sk. 1000 gyv.	Skirtumas	Savivaldybė	Rp. sk. 1000 gyv.	Skirtumas
Šalčininkų rajonas	5.5	+1.5	Biržų rajonas	19	+3	Kėdainių rajonas	28	+1.5
	7			22			29.5	
Vilniaus rajonas	7	0	Druskininkai	19	0	Rietavas	28.5	+5.5
	7			19			34	
Panevėžio rajonas	9	0	Kaišiadorių rajonas	19	+2	Mažeikių rajonas	29	+8
	9			21			37	
Kupiškio rajonas	10	+1	Neringa	19	+5	Širvintų rajonas	30	+3
	11			24			33	
Vilniaus miestas	10	+1	Plungės rajonas	19	+8	Skuodo rajonas	30.5	+5.5
	11			27			36	
Kauno rajonas	11	+2	Visaginas	19	+4.5	Molėtų rajonas	31	+8
	13			23.5			39	
Pagėgiai	11	+3	Joniškio rajonas	20	+11	Rokiškio rajonas	31	+9
	14			31			40	
Varenos rajonas	12	+3	Akmenės rajonas	22	+8	Kazlų Rūda	32	+5
	15			30			37	
Jurbarko rajonas	13	-2	Birštonas	22	-3	Alytaus miestas	33.5	+3.5
	11			19			37	
Kelmės rajonas	13	+2	Klaipėdos rajonas	22	+3.5	Telšių rajonas	37	+4
	15			25.5			41	
Švenčionių rajonas	13.5	+4	Tauragės rajonas	23	+6	Anykščių rajonas	38	+10
	17.5			29			48	
Trakų rajonas	14	+1	Elektrėnai	24.5	+2.5	Šilalės rajonas	38	+8
	15			27			46	
Panevėžio miestas	14.5	+1.5	Pasvalio rajonas	24.5	+9	Vilkaviškio rajonas	40	+7
	16			33.5			47	
Zarasų rajonas	15	+1	Alytaus rajonas	25	+1	Radviliškio rajonas	45	+7
	16			26			52	
Jonavos rajonas	16	+3	Ignalinos rajonas	25	+4	Marijampolė	48	+8
	19			29			56	
Prienujų rajonas	16	+1.5	Kalvarija	25	+3	Palangos miestas	49	+6.5
	17.5			28			55.5	
Šakių rajonas	16	-1.5	Šilutės rajonas	25	+10	Kretingos rajonas	50	+11
	14.5			35			61	
Šiaulių miestas	17	+5	Lazdijų rajonas	26	+4	Pakruojo rajonas	51	+16
	22			30			67	
Kauno miestas	18	+3	Utenos rajonas	26.5	+3.5	Raseinių rajonas	56	+6
	21			30			62	
Šiaulių rajonas	18	+5	Klaipėdos miestas	27	+3	Ukmergės rajonas	57	+8
	23			30			65	

 - 2021 metų paplitimas
 - 2022 metų paplitimas

3 priedas

lentelė 12 N05CF grupės receptų skaičius, tenkantis 1000 savivaldybės gyventojų per metus 2021 ir 2022 metais

Savivaldybė	Rp. sk. 1000 gyv.	Skirtumas	Savivaldybė	Rp. sk. 1000 gyv.	Skirtumas	Savivaldybė	Rp. sk. 1000 gyv.	Skirtumas
Jonavos rajonas	30	+5	Jurbarko rajonas	57	+13	Druskininkai	72	+6
	35					70		
Šalčininkų rajonas	33	+11	Panevėžio rajonas	57	+6	Anykščių rajonas	74	+15
	44					63		
Varenos rajonas	35	+9	Joniškio rajonas	58	+8	Raseinių rajonas	76	+15
	44					66		
Pagėgiai	37	+2	Klaipėdos rajonas	58	+7	Kaišiadorių rajonas	77	+17
	39					65		
Alytaus rajonas	39	+8	Kretingos rajonas	58	+11	Lazdijų rajonas	77	+9
	47					69		
Kazlų Rūda	39	+13	Tauragės rajonas	58	+10	Alytaus miestas	78	+13
	52					68		
Šilutės rajonas	44	+10	Kalvarija	60	+17	Panevėžio miestas	78	+12
	54					77		
Biržų rajonas	45	+14	Kelmės rajonas	60	+16	Rietavas	81	+30
	59					76		
Kauno rajonas	51	+6	Birštonas	61	+4.5	Rokiškio rajonas	82	+13
	57					65.5		
Vilkaviškio rajonas	51	+9	Pasvalio rajonas	61.5	+14.5	Ignalinos rajonas	84	+10
	60					76		
Telšių rajonas	52	+2	Prienuų rajonas	62	+11	Elektrėnai	85	+12.5
	54					73		
Kupiškio rajonas	53	+17	Trakų rajonas	63	0	Širvintų rajonas	86	+8
	70					63		
Utenos rajonas	53	+10	Vilniaus miestas	63	+9	Ukmergės rajonas	96	+20.5
	63					72		
Plungės rajonas	53.5	+11.5	Visaginas	63	+23	Palangos miestas	98	+11
	65					86		
Vilniaus rajonas	54	+8	Marijampolė	68	+13.5	Šiaulių rajonas	98	+11.5
	62					81.5		
Molėtų rajonas	55	+14	Šilalės rajonas	68	+16	Radviliškio rajonas	99	+16
	61					84		
Mažeikių rajonas	56	+8	Kauno miestas	70	+12	Šiaulių miestas	104	+22
	64					82		
Šakių rajonas	56	+10	Klaipėdos miestas	70	+12	Kėdainių rajonas	116	+16
	66					82		
Skuodo rajonas	56	+19	Neringa	70	+7	Akmenės rajonas	119	+22.5
	75					77		
Zarasų rajonas	56	+13	Švenčionių rajonas	71	+16	Pakruojo rajonas	150	+26
	69					87		

 - 2021 metų paplitimas
 - 2022 metų paplitimas