

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Biomedicinos mokslų institutas (Farmacijos ir farmakologijos centras)

MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

BENZODIAZEPINŲ SUVARTOJIMO POKYČIAI LIETUVOJE

Studentė: Kamilė Eskytė

V kursas, I grupė

Darbo vadovas: Doc. dr. Jonas Grincevičius
(parašas)

Farmacijos ir farmakologijos centro vadovas: Doc. dr. Kristina Garuolienė
(parašas)

Biomedicinos mokslų instituto direktorius:
Prof. dr. Algirdas Edvardas Tamošiūnas (parašas)

Darbo įteikimo data: 2024 gegužės 13 d.

Registracijos nr.:

2024

Studento elektroninio pašto adresas: kamile.eskytee@gmail.com

Turinys

SANTRAUKA.....	4
SUMMARY.....	6
SANTRUMPOS.....	8
ĮVADAS.....	9
DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI	11
1.LITERATŪROS APŽVALGA.....	12
1.1 Psichikos sveikatos samprata.....	12
1.2 Benzodiazepinų istorija.....	13
1.3 Cheminė struktūra ir klasifikavimas	14
1.4 Veikimo mechanizmas.....	15
1.5 Benzodiazepinų skyrimo indikacijos	16
1.6 Benzodiazepinų vaistinių preparatų nepageidaujamos reakcijos.....	18
1.7 Netinkamas benzodiazepinų vartojimas, perdozavimas	19
1.8 Benzodiazepinų suvartojimas pasaulyje	21
1.9 COVID-19 pandemijos sąsaja su benzodiazepinų vartojimu	22
1.10 Benzodiazepinų skyrimų praktikos užsienyje.....	24
1.11 Benzodiazepinų išrašymo tvarka Lietuvoje.....	26
1.12 Benzodiazepinų skyrimo bei vartojimo mažinimo ar nutraukimo gairės	26
2.TYRIMO METODAI IR APIMTIS	30
2.1 Tyrimo planavimas.....	30
2.2 Tyrimo objektas.....	30
2.3 Tyrimo metodai.....	30
2.4 Tyrimo eiga.....	31
2.5 Tyrimo instrumentas.....	33
3.TYRIMO REZULTATAI.....	37
3.1 Benzodiazepinų suvartojimo analizė	37
3.2 Ekspertų nuomonė apie benzodiazepinų suvartojimo pokyčius Lietuvoje.....	51
3.2.1 Tyrime dalyvaujančių ekspertų profesinės praktikos sąsaja su benzodiazepiniais.....	52
3.2.2 Tyrime dalyvaujančių ekspertų pastebėjimai apie benzodiazepinų vartojimo pokyčius.....	54
3.2.3 Klausimai, susiję su 2019-2023 m. benzodiazepinų suvartojimo analize	56

3.2.4 Klausimai susiję su benzodiazepinų vartojimo metodinėmis gairėmis bei pakeitimais dėl šių vaistinių preparatų išrašymo tvarkos	57
3.2.5 Benzodiazepinų vartojimo bei COVID-19 pandemijos sąsaja	59
3.2.6 Benzodiazepinų suvartojimo palyginimas su Šiaurės šalimis bei ekspertų pasiūlymai benzodiazepinų suvartojimo mažinimui	60
4.REZULTATŲ APTARIMAS.....	63
5.TYRIMO IŠVADOS	65
6.PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	67
Literatūros sąrašas.....	68
Priedai.....	74

SANTRAUKA

Kamilės Eskytės magistro baigiamasis darbas, mokslo darbo vadovas doc. dr. Jonas Grincevičius. Vilniaus Universitetas, Medicinos fakultetas, Biomedicinos mokslų institutas, Farmacijos ir farmakologijos centras.

Magistrinio darbo tema: Benzodiazepinų suvartojimo pokyčiai Lietuvoje.

Tyrimo tikslas: Išanalizuoti ir įvertinti benzodiazepinų klasės vaistinių preparatų vartojimo pokyčius Lietuvoje.

Tyrimo uždaviniai: 1. Išanalizuoti 2019 – 2023 m. Lietuvos benzodiazepinų pardavimų duomenis vaistinėms bei asmens sveikatos priežiūros įstaigoms. 2. Išsiaiškinti, ar pasikeitusi psichotropinių vaistinių preparatų išrašymo tvarka turėjo įtakos benzodiazepinų suvartojimo kiekiui. 3. Interviu pagalba, išanalizuoti ekspertų nuomonę apie benzodiazepinų vartojimo tendencijas Lietuvoje bei kaip dažnai į specialistus kreipiasi pacientai dėl netaisyklingo benzodiazepinų vartojimo.

Tyrimo metodai: Tyrime buvo naudotas mišrus tyrimo metodas, kurį sudarė kiekybinė ir kokybinė tyrimo dalys. Kiekybinei daliai naudota duomenų analizė, kurios tikslas nustatyti 2019 – 2023 m. suvartotų benzodiazepinų pokyčius, įvykusius tiriamųjų metų laikotarpyje ir jų statistinį reikšmingumą. Tyrimo kokybinėje dalyje naudojamas pusiau struktūrizuotas interviu metodas, kuris skirtas peržiūrėti kiekybinio tyrimo rezultatus ir įvertinti nustatytus pokyčius.

Tyrimo dalyviai: Dr. Robertas Badaras – Respublikinės Vilniaus universitetinės ligoninės toksikologijos centro vadovas, klinikinės toksikologijos gydytojas, gydytojas anesteziologas reanimatologas. Gabija Sakalauskiene Laubner – klinikinės toksikologijos gydytoja, Respublikinės Vilniaus universitetinės ligoninės ūminių apsinuodijimų skyriaus ir toksikologijos RITS vedėja. Edgaras Čiūras – gydytojas psichiatras.

Tyrimo rezultatai: Atlikta duomenų analizė rodo, jog benzodiazepinų bendras suvartojimas sumažėjo nuo 2019 m. iki 2023 m. 26,85 proc. Didžiausias suvartojimo pokytis pastebėtas 2020 m. – 2021 m. laikotarpyje, kuomet NPD/TGD dydis sumažėjo 28,13 proc. Panašios vartojimo pokyčių tendencijos matomos remiantis pardavimų vaistinėms duomenimis. Bendras suvartojimas pagal pardavimų vaistinėms duomenis nuo 2019 m. iki 2023 m. sumažėjo 19,81 proc., o pagal ASPĮ duomenis šis

suvartojimas sumažėjo 14,20 proc. Tyrime dalyvavę ekspertai pasidalino savo patirtimi bei nuomone apie benzodiazepinų suvartojimo tendencijas Lietuvoje, išrašymo tvarkos pokyčius, COVID-19 pandemijos įtaką suvartojimo pokyčiuose. Ekspertų nuomonės padeda atskleisti benzodiazepinų vartojimo tendencijas Lietuvoje bei priežastingumą.

Išvados: 1. Remiantis atlikta duomenų analize, tiriamųjų metų laikotarpyje matomas bendras benzodiazepinų suvartojimo mažėjimas, išskyrus triazolamo, kurio suvartojimas didėjo 11,76 proc. Tiriamųjų metų laikotarpyje itin išsiskiria 2020 – 2021 m. laikotarpis, kuomet benzodiazepinų suvartojimas sumažėjo 28,13 proc. 2. Aiškinantis, ar 2021 m. liepos mėnesį patvirtinta pasikeitusi psichotropinių vaistinių preparatų išrašymo tvarka turėjo įtakos benzodiazepinų suvartojimo kiekiui, užfiksuotas ryškus benzodiazepinų suvartojimo mažėjimas. Šis suvartojimo pokytis pastebimas analizuojant visų benzodiazepinų bei pavieinių benzodiazepinų suvartojimą. 3. Apibendrinant ekspertų atsakymus, visi trys specialistai patvirtino, jog profesinėje praktikoje pastebėjo bendrą mažėjantį benzodiazepinų suvartojimo sumažėjimą. Specialistai teigiamai vertina 2021 m. liepos mėnesį įsigaliojusią pasikeitusią psichotropinių vaistinių preparatų išrašymo tvarką ir ją sieja su mažėjančiu benzodiazepinų suvartojimu Lietuvoje. Kalbinti toksikologai teigė, jog su pacientais, kurie kreipiasi dėl netaisyklingo benzodiazepinų vartojimo, susiduria dažnai.

SUMMARY

Master thesis of Kamilė Eskytė, scientific supervisor doc. dr. Jonas Grincevičius. Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Pharmacy and Pharmacology centre.

Title of the thesis: Changes in Benzodiazepines utilization in Lithuania

Aim of the study: To analyse and evaluate changes in the utilization of benzodiazepine class medicinal products in Lithuania.

Tasks of the research: 1. Analyse sales data from the State Medicines Control Agency on the sales of benzodiazepines to pharmacies and health care institutions for 2019 – 2023 period. 2. To determine the influence of the changed procedure for prescribing psychotropic medications on the level of benzodiazepine consumption. 3. Through conducting interviews, to analyse experts' perspectives on the trends in benzodiazepine utilization in Lithuania, as well as the frequency of patients seeking specialist assistance due to inappropriate benzodiazepine use.

Methods: During the study mixed research methodology, incorporating both quantitative and qualitative components, was used. For quantitative analysis open sales data from State Medicines Control Agency within the study period was used. The qualitative aspect involved semi-structured interviews aimed at reviewing the findings of the quantitative analysis and evaluating the identified changes.

Study participants: Dr. Robertas Badaras – Head of toxicology center of the Republic Vilnius University Hospital, clinical toxicology doctor, anesthesiologist, reanimatologist. Gabija Sakalauskienė Laubner – doctor of clinical toxicology, the head of the acute poisoning department of the Republic Vilnius University Hospital and RITS of toxicology. Edgaras Čiūras – psychiatrist.

Results: The conducted data analysis reveals a reduction of 26,85% in the aggregate consumption of benzodiazepines from 2019 to 2023. The most significant alteration in consumption occurred during the timeframe spanning 2020 to 2021, where a decline of 28,13% was noted. Similar trends are evident in sales data to pharmacies, showing a 19,81% reduction and a 14,20% decrease according to sales data. to personal health care institutions. Expert insights were provided on consumption trends,

alterations in prescription practices, and the impact of COVID-19 pandemic. These opinions offer valuable perspectives on benzodiazepine consumption in Lithuania.

Conclusions: 1. Data analysis reveals an overall decline in benzodiazepine utilization during the research period. Except for a notable 11,76% rise in triazolam utilization. Particularly noteworthy is the 28,13% reduction in benzodiazepine utilization in 2020 – 2021. 2. Investigating the impact of the revised procedure for prescribing psychotropic drugs implemented in July 2021 on benzodiazepine utilization, a significant decrease was observed. This decline is evident across all benzodiazepines and individual types. 3. Experts unanimously noted a general decrease in benzodiazepine usage in their professional practice. They attribute this trend positively to the revised prescribing procedure introduced in July 2021, with toxicologists frequently encountering cases of misuse among patients.

SANTRUMPOS

CNS – centrinė nervų sistema.

SAM – Sveikatos apsaugos ministerija

JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos

GASR – gama amino sviesto rūgštis

VVKT – valstybinė vaistų kontrolės tarnyba

ASPI – asmens sveikatos priežiūros įstaiga

NPD/TGD – nustatytų paros dozių kiekiai 1000-čiui gyventojų per dieną

IVADAS

Benzodiazepinai priklauso psichoaktyvių vaistinių preparatų grupei bei yra žinomi dėl slopinančio poveikio centrinei nervų sistemai (CNS). Šios grupės vaistai itin išpopuliarėjo septintajame dešimtmetyje. Jų vartojimas buvo skatinamas tiems, kurie susidūrė su padidėjusia nervine įtampa, nemiga (1). Benzodiazepinai dažniausiai skiriami pacientams, kurie patiria tokius simptomus kaip: nemiga, nerimo ar panikos sutrikimai, traukuliai, skeleto raumenų spazmai, taip pat skiriama esant alkoholio nutraukimo sindromo gydymui (2). Šios grupės vaistus rekomenduojama vartoti trumpą laiką, pavyzdžiui, nuo dviejų iki keturių savaitių (3). Tokios rekomendacijos atsiranda dėl ilgą laiką vartojant benzodiazepinų turinčių vaistinių preparatų šalutinio poveikio (4). Nustatyta, jog reguliarus benzodiazepinų vartojimas sukelia žalingą psichologinę bei fizinę priklausomybę, kuri gali sukelti abstinencijos simptomus, panašius į alkoholio vartojimo nutraukimo simptomus (1). Piktnaudžiavimas benzodiazepiniais yra auganti visuomenės problema, o tai įrodo padidėjęs perdozavimų ar net mirčių susijusių su benzodiazepinų vartojimu skaičius (5).

Lietuvoje 1 iš 4 šalies gyventojų bent kartą gyvenime yra vartoję raminamuosius ir migdomuosius vaistinius preparatus, remiantis 2020 m. duomenimis (6). Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (SAM) pranešime rašė, jog per kelis dešimtmečius benzodiazepinų vartojimas išaugo tiek, jog 2020 m. Lietuva 2 – 3 kartus lenkė kitas šiaurės Europos regiono šalis. Vidutinė šių vaistų vartojimo trukmė Lietuvoje siekė daugiau nei 7 metus (7). SAM 2020 m. rašė, jog benzodiazepinus vartoja 4 procentai gyventojų, o kas mėnesį parduodama apie 200 000 šių vaistų pakuočių (6). Remiantis Baltijos vaistų statistikos 2016 – 2018 m. leidiniu, lyginant vaistinių preparatų suvartojimą Baltijos šalių lygmeniu, Lietuva su benzodiazepinų vartojimu kaimynines šalis lenkia labiausiai suvartojamų vaistų pagal anatomicinės-terapinės-klasifikacijos (ATC) kodus sąrašė. Latvijoje bei Estijoje benzodiazepinai nepapuola į aukštesnes vietas nei penkiolikta, o Lietuvoje šių vaistų suvartojamas užima dešimtąją vietą (8). Kituose žemynuose didelis benzodiazepinų suvartojimas taip pat aktuali problema. 2020 metais Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) atliktas skerspjūvio (angl. *cross sectional*) tyrimas, kuriame buvo išsiaiškinta, jog 30,6 milijono sugausiųjų pranešė, jog 2015 - 2016 metų laikotarpyje vartojo benzodiazepinus. 10,4 proc. tyrime dalyvavusių asmenų benzodiazepinus vartojo pagal receptą, o netinkamas vartojimas sudarė 17,2 proc. visą benzodiazepinų vartojimą (9).

Netinkamas vaistų vartojimas yra didelė problema visame pasaulyje. Receptiniai vaistiniai preparatai yra trečia pagrindinė mirties priežastis, po širdies bei kraujagyslių sistemos ligų bei vėžinių susirgimų, JAV bei Europoje (10). Pagal Ligų kontrolės ir prevencijos centrą (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*) duomenis buvo nustatyta, jog 2011 metais vien nuo netinkamų vaistinių preparatų vartojimo mirė 22000 asmenys. O opioidiniai analgetikai bei benzodiazepinai yra dvi dažniausiai pasitaikančios vaistinių preparatų grupės, susijusios su mirtimi nuo receptinių vaistų perdozavimo. 29 proc. visų JAV mirčių buvo susiję su benzodiazepinų perdozavimo 2010 metais (11). Remiantis naujaisiu, 2019 m. publikuotu, Europos mokyklų apklausos projektu dėl alkoholio ir kitų vaistų vartojimo, buvo ištirta, jog vidutiniškai 9 proc. jaunų europiečių receptinius vaistinius preparatus vartoja ne medicininėms reikmėms. Raminamųjų bei migdomųjų vaistinių preparatų vartojimas itin išpopuliarėjo paauglių gretose ir yra trečia labiausiai piktnaudžiaujama medžiaga, po piktnaudžiavimo tabaku ir alkoholiu (12). Neracionalus benzodiazepinų vartojimas Lietuvoje taip pat yra didelė problema, kadangi Lietuvoje įprasta, progresuojant depresijos bei nerimo simptomams, ilgus metus slopinti benzodiazepinų klasės vaistiniais preparatais. Benzodiazepinų vaistinių preparatų suvartojimo skaičiai Lietuvoje lenkia kaimynines šalis.

SAM ėmėsi veiksmų ir 2020 metais parengė benzodiazepinų skyrimo bei vartojimo mažinimo ar nutraukimo gaires, organizuoja mokymus gydytojams. Būtent mokymų metu gydytojais yra skatinami tinkamai informuoti pacientus, apie benzodiazepinų keliamą riziką ir nemedikamentinio gydymo galimybes (6). Skatinant racionalią psichotropinių vaistų vartojimą, nuo 2021 m. liepos 1 d. buvo pakeistos šių preparatų receptų išrašymo sąlygos. Būtent nuo minėtos datos, psichotropinius vaistus galima išrašyti tik naudojant specialiąją popierinio recepto blanko formą arba elektroniniu būdu. Šio įsigaliojimo tikslas buvo užtikrinti, jog psichotropinių vaistų skyrimas būtų skaidresnis, o receptų klastojimas būtų pilnai sumažintas (13).

DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas – išanalizuoti ir įvertinti benzodiazepinų klasės vaistinių preparatų vartojimo pokyčius Lietuvoje.

Darbo uždaviniai:

1. Išanalizuoti 2019 – 2023 m. Lietuvos benzodiazepinų pardavimų duomenis vaistinėms bei asmens sveikatos priežiūros įstaigoms.
2. Išsiaiškinti, ar pasikeitusi psichotropinių vaistinių preparatų išrašymo tvarka turėjo įtakos benzodiazepinų suvartojimo kiekiui.
3. Interviu pagalba, išanalizuoti ekspertų nuomonę apie benzodiazepinų vartojimo tendencijas Lietuvoje bei kaip dažnai į specialistus kreipiasi pacientai dėl netaisyklingo benzodiazepinų vartojimo.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1 Psichikos sveikatos samprata

Gera psichinė sveikata yra apibrėžiama, kaip gerovės būseną, kuomet esant psichinių funkcijų vientisumui bei suderinamumui, individas geba džiaugtis, gyvenimo pilnatvę, susidoroti su įprastomis gyvenimo įtampomis, produktyviai bei našiai dirbti bei nešti indelį į bendruomenę (14). Psichikos sveikatos sąvoka glaudžiai susijusi su tokiais sveikatos sutrikimais, kaip depresija, generalizuotas nerimo sutrikimas, panikos sutrikimas bei potrauminio streso sutrikimas. Minėtos ligos apima domėjimosi įprastais dalykais praradimo, prastos nuotaikos, socialinio gyvenimo stokos, sutrikusio miego, padidėjusio dirglumo simptomus (15). Individo psichinę sveikatą formuoja socialinės bei ekonominės aplinkos sąlygos, kuriose asmuo auga, dirba.

Skurdas bei nepriteklis yra vieni iš pagrindinių veiksnių, kurie turi įtakos vaikų raidos bei suaugusiųjų psichikos sveikatai. 2018 metais Škotijoje buvo atliekamas tyrimas, kurio metu buvo siekiama išsiaiškinti, ar gyvenimo gerovės lygis turi įtakos psichikos sveikatai. Tyrimai atskleidė, jog asmenys, kurie gyvena nepasiturinčiomis sąlygomis, yra labiau linkę į psichikos sveikatos sutrikimus. Surinktų apklausų duomenis palyginus, paaiškėjo, jog 23 proc. vyrų ir 26 proc. moterų, gyvenančių skurdesnėse Škotijos vietovėse, pranešė apie galimą psichikos sutrikimą, kai tuo tarpu 12 proc. vyrų ir 16 proc. moterų, kurie gyvena mažiau skurdesnėse Škotijos vietovėse, pranešė apie psichikos sveikatos nusiskundimus (16).

Visuomenėje vis labiau pripažįstama, jog darbuotojų psichinė sveikata yra vienas iš esminių veiksnių, kuris lemia bendrą darbuotojų sveikatos būklę. Dažnai akcentuojama, jog stresą sukeltantys veiksniai darbo aplinkoje, gali prisidėti prie įvairių fizinių ligų, kaip hipertenzija, diabetas, širdies bei kraujagyslių sistemos ligų. Be to, darbuotojo suprastėjusi psichikos sveikata gali sukelti emocinį perdegimą, rimtai pakenkiant jų gebėjimui reikšmingai prisidėti profesiniame gyvenime (17).

Ekonominio bendradarbiavimo ir plėtros organizacija 2022 metais paskelbė dokumentą, kuriame analizuojamos psichikos sveikatos priežiūros teikimo Lietuvoje ypatybės. Šioje ataskaitoje pateikti duomenys paremti interviu su Lietuvos psichikos sveikatos ekspertais, paslaugų tiekėjais bei paslaugų vartotojais, taip SAM, Valstybinės ligonių kasos, Higienos instituto bei Statistikos departamento įrašais. Buvo pastebėta, jog diagnozuotų psichikos ir elgesio sutrikimų paplitimas, tenkantis 100 000 gyventojų, Lietuvoje išaugo nuo 4723 diagnozuotų sutrikimų 2001 m. iki 8418 sutrikimų 2019 m.

Didžiausias psichikos sveikatos sutrikimų paplitimas pastebėtas vyresnio amžiaus žmonių grupėje, kuriai priklauso 65 metų bei vyresnio amžiaus pacientai. Tačiau svarbu suprasti, jog padidėjęs diagnozavimo dažnis nebūtinai atspindi psichikos sveikatos paplitimo padažnėjimą. Diagnozės dažniui įtakos gali turėti geresnis psichikos sveikatos priežiūros prieinamumas bei didesnis pacientų noras kreiptis pagalbos, dėl sutrikimų gydymo (18).

Laiku nesuvaldomas sutrikimas, kaip ir visos kitos su sveikata susijusios problemos, turi neigiamų pasekmių tiek individams, tiek visuomenei. Kai kurie žmonės, turintys psichikos sveikatos problemų, gali elgtis žalingai, pavyzdžiui, žaloti save ir kitus. Suprastėjus psichinei sveikatai, dažnai pacientai skundžiasi suprastėjusia miego kokybe, kurie gali prisidėti prie padažnėjusių panikos priepuolių, nerimo sutrikimų spartesnio vystymosi. Gydymas medikamentais yra neišvengiama kokybiško ligos kontroliavimo dalis, tačiau kartais vaistinių preparatų yra siekiama per greitai, neįvertinus nemedikamentinio gydymo bei su vaistinių preparatų vartojimu susijusių rizikų (14,15).

1.2 Benzodiazepinų istorija

Terapinis nerimo bei nemigos sutrikimų gydymas iki šeštojo dešimtmečio buvo apribotas nedaugeliu preparatų. Tokių sutrikimų gydymui dažnai buvo vartojami alkoholiniai gėrimai, alkaloidai, kaip hiosciaminas ir hioscinas. XIX a. antroje pusėje kalio ir natrio bromidai buvo plačiai naudojami Europos psichiatrinėse ligoninėse, tačiau jų pagrindinė problema buvo didelis toksiškumo lygis – virškinamojo trakto sutrikimai, haliucinacijos, dirglumas bei mieguistumas (19). Būtent minėti preparatų trūkumai paskatino barbitūratų junginių atsiradimą. XX a. buvo susintetinta daugiau nei 2500 barbitūratų, iš kurių 50 buvo naudojami kliniškai (20). To meto gydytojai bei vaistininkai užtikrindavo, jog šie vaistai yra nekenksmingi bei saugūs, buvo itin reklamuojami gyventojams. Kai JAV 1941 m. įstojo į Antrąjį pasaulinį karą, amerikiečiai per metus suvartodavo daugiau nei milijardą barbitūratų. Ir nors šie vaistiniai preparatai daugeliui padėdavo su nerimo bei nemigos simptomais, tačiau jie taip pat sukėlė priklausomybę bei toleranciją, o tai didino perdozavimo riziką (21).

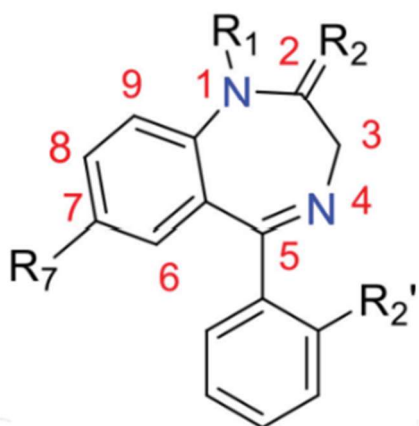
Leo Henryk Sternbach, chemikas, kuriam 1955 m. pavyko susintetinti pirmąjį benzodiazepiną – chlordiazepoksidą (preparato pavadinimas „Librium“) (22). Organinės chemijos daktaro laipsnį įgyjęs mokslininkas Antrojo pasaulinio karo metu buvo priverstas emigruoti į JAV, kur tęsė savo anksčiau pradėtus mokslinius tyrimus (21). Savo moksliniuose darbuose mokslininkas sukūrė 40 molekulių, kurios turėjo oksadiazino molekulės pagrindą. Po išsamių tyrimų, paaiškėjo, jog tik viena molekulė – chlordiazepoksidas, pasižymėjo didžiausiu aktyvumu. Ši molekulė turėjo raumenis atpalaiduojantį bei

migdomąjį poveikį, be to, buvo mažiau toksiška, nei ankstesnės medžiagos (23). 1958 m. chlodiazepoksidai yra užpatentuojami, o po metų laiko sėkmingai patvirtinami JAV maisto ir veterinarijos administracijos (angl. *Food and Drug Administration*) ir išleidžiami į rinką Librium® pavadinimu (24).

Užpatentavus pirmąją molekulę, Leo Henryk Sternbach ir toliau tęsė mokslinius tyrimus. Jam pasisekė susintetinti naują darinį, kuris pasižymėjo daug stipresniu poveikiu, nei chlordiazepoksidai. Po atitinkamų farmakologinių, klinikinių bei toksikologinių tyrimų šiai molekulei suteiktas diazepamo pavadinimas, o 1963 m. JAV pristatytas Valium® pavadinimu (25). Medicinos specialistai entuziastingai priėmė benzodiazepinus, didindami jų populiarumą bei pacientų poreikį šiem vaistiniams preparatams. Benzodiazepinų klasei priklausantys vaistai buvo skiriami dažnai ir ilgalaikiam ligų gydymui. Netrukus jie tapo nerimo sutrikimų farmakologine grupe ir taip prasidėjo „benzodiazepinų saga“ (19).

1.3 Cheminė struktūra ir klasifikavimas

Benzodiazepinai yra struktūrinė junginių klasė, naudojama kaip migdomieji, anksiolitikai, prieštraukuliniai vaistiniai preparatai bei raumenų relaksantai. Jų pagrindinė cheminė struktūra susidaro benzeno žiedą sujungus su diazepino žiedu (1 pav.). Prie molekulės pagrindinės struktūros 1,2,5 arba 7 padėtyje jungiasi skirtingos šoninės grupės. Įvairios šoninės grupės veikia bendros molekulės prisijungimą prie gama amino sviesto rūgšties (GASR) receptorių, dėl to yra keičiamos farmakologinės savybės, poveikio stiprumas bei farmakokinetinės savybės kaip, poveikio trukmė, pasiskirstymas ir kt. (26).



1 pav. Benzodiazepinų pagrindinė cheminė struktūra

Benzodiazepinai gali būti skirstomi pagal kelis kriterijus. Pavyzdžiui, pagal cheminę struktūrą bei šoninius pakaitus:

1. 2–keto junginiai – diazepamai, klorazepatas;
2. 3–hidroksi junginiai – lorazepamai, oksazepamai, temazepamai;
3. 7–nitro junginiai – klonazepamai, nitrazepamai;
4. Imidazo junginiai – midazolamas;
5. Triazolo junginiai – alprazolamas, estazolamas, triazolamas. (26,27).

Benzodiazepinai gali būti skirstomi atsižvelgiant į farmakokinetinius kriterijus, pavyzdžiui, pusinės eliminacijos laiką:

1. Trumpo veikimo – vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra 1 – 12 valandų;
2. Vidutinio veikimo – vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra 12 – 40 valandų;
3. Ilgo veikimo – vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra 40 – 250 valandų. (28)

Taip pat benzodiazepinus galima suklasifikuoti pagal jų sukliamą terapinį poveikį:

1. Anksiolitinis (nerimą slopinantis);
2. Raumenis atpalaiduojantis (miorelaksacinis);
3. Migdomasis;
4. Antidepresinis;
5. Prieštraukulinis;
6. Alkoholio nutraukimo sindromo gydymui. (2)

1.4 Veikimo mechanizmas

GASR yra labiausiai paplitęs neurotransmiteris centrinėje nervų sistemoje, kuris veikia tarsi natūralus smegenų relaksantas. Šis transmiteris didelėmis koncentracijomis aptinkamas galvos smegenų žievėje bei galvos smegenų limbinėje skiltyje. Benzodiazepinai veikia kaip teigiami alosteriniai GASR-A tipo receptorių modulatoriai (28). Įprastai GASR slopina nervinio impulso perdavimą (29). Mažas GASR aktyvumas sukelia nerimo sutrikimus, depresiją, nemigą bei nuotaikos sutrikimus (30). Šiems sutrikimams gydyti yra skiriami benzodiazepinai, kurie patekę į organizmą jungiasi prie GASR-A tipo receptorių, todėl didėja jonų kanalų atsidarymo dažnis bei gerėja chlorų jonų patekimas į neuroną.

GASR-A tipo receptorių kompleksą sudaro 5 glikoproteino subviantai: 2 α , 2 β ir 1 γ subviantai. Kiekvienas šių receptorių kompleksas turi tik vieną benzodiazepinų surišimo vietą, kuri yra lokalizuota specifinėje kišenėje, α ir γ sankirtos vietoje. Benzodiazepinai prisijungę prie α ir γ subvienetų kišenės, sukelia GASR-A tipo receptorių konformacinius pokyčius. Dėl atsiradusių konformacinių pokyčių, vyksta nervinės ląstelės hiperpolarizacija, dėl kurios silpnėja nervinis impulsas ir galiausiai pasireiškia sedacinis poveikis (28,29).

Terapinis benzodiazepinų poveikis susijęs su GASR-A receptoriaus potipiais. Maždaug 50 proc. visų GASR-A receptorių yra alfa 1 potipio, kuris aptinkamas smegenėlėse, smegenų žievėje bei gumbure. Jeigu vaistinis preparatas jungiasi prie šio potipio receptorių, bus sukliamas sedacinis bei prieštraukulinis poveikis. Limbinėje sistemoje bei motoriniuose neuronuose dažniausiai aptinkami alfa 2 potipio GASR-A receptoriai, o prie jų prisijungus benzodiazepinams, bus sukliamas nerimą slopinantis poveikis, o kartu su alfa 3 bei alfa 5 potipiais – miorelaksantinis poveikis (31).

Benzodiazepinų veikimo mechanizmas glaudžiai susijęs su tai, jog benzodiazepinai bei jų metabolitai labai gerai jungiasi su baltymais. Dėl šios geros sąveikos su baltymais, benzodiazepinai, plačiai pasiskirstę po organizmą, dažniausiai kaupiasi srityse, kuriose yra daug lipidų, pavyzdžiui, CNS (28).

1.5 Benzodiazepinų skyrimo indikacijos

Benzodiazepinai dažniausiai vartojami esant nerimo, panikos sutrikimams bei generalizuoto nerimo sutrikimo gydymui. Šios grupės vaistai skiriami alkoholio nutraukimo simptomų gydymui bei esant skubirms traukulių atvejams, įskaitant epilepsinę būklę, ūminius traukulius. Pavyzdžiui, diazepamai bei midazolamas dažniausiai naudojami užsitęsusių traukulių nutraukimui, o talmazepamai naudojami nemigos gydymui (1).

Miego sutrikimai yra viena iš labiausiai paplitusių, tačiau dažnai nepastebima sveikatos problema. Nemiga yra apibrėžiama, kaip sutrikimas, kuris susijęs su sunkumu užmigti, palaikyti miegą arba užmigimu po pabudimo. Miego sutrikimai gali pasireikšti dėl jaučiamo streso bei nerimo, psichologinių problemų, padidėjusiu fiziniu aktyvumu prieš miegą (32). Pacientui, kuris patiria nemigą, gali pasireikšti tokios pasekmės, kaip sumažėjęs produktyvumas akademinėje ar darbo aplinkoje, sunkumas susikaupti, sumažėjęs dėmesys, koncentracija ar atmintis (33,34). Ilgalaikė nemiga yra susijusi su daugybe žalingų padarinių sveikatai, įskaitant padidėjusią hipertenzijos,

diabeto, depresijos ar insulto rizika. Dažniausias medikamentinis nemigos gydymas yra raminamųjų, migdomųjų vaistinių preparatų grupės skyrimas, kuriai priklauso benzodiazepinai (34). Metaanalizės tyrimų metu, buvo išsiaiškinta, jog palyginus su placebo, benzodiazepinai sumažina užmigimo laiką bei reikšmingai padidina bendrą miego laiką. Ir nors tyrime dalyvavę asmenys atskleidė, jog benzodiazepinai teigiamai veikė nemigos gydymą, tačiau šį teigiamą poveikį atsveria įvairios nepageidaujamos reakcijos, kaip mieguistumas dienos metu, galvos svaigimas (35).

Kitas sutrikimas, kurio gydymui dažnai skiriami benzodiazepinai yra panikos ar nerimo sutrikimai. Viena iš dažniausių priežasčių, dėl kurios pacientai kreipiasi pas gydytojus specialistus yra būtent nerimo sutrikimai, kuriems būdingi netikėtai pasikartojantys panikos priepuoliai. Psichikos sveikatos sutrikimų diagnostikos ir statistikos vadovas (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health Disorders*) šiuos priepuolius apibrėžia, kaip „staigus intensyvios baimės ar diskomforto antplūdis“, o pikas yra pasiekiamas net per kelias minutes. Minėtų priepuolių metu, gali pasireikšti tokie simptomai, kaip pagreitėjęs širdies plakimas, prakaitavimas, drebulys, uždusimo pojūtis, skausmas krūtinės srityje, galvos svaigimas, pykinimas. Būdinis panikos priepuolių bruožas yra tai, jog jie atsiranda be įspėjimo (36). 2017 metais paskelbtas tyrimo aprašymas, kurio pagrindinis tikslas buvo palyginti benzodiazepinų bei selektyvių serotonino inhibitorių efektyvumą, gydant panikos sutrikimus. Šio tyrimo metu buvo apžvelgiamos mokslinėse duomenų bazėse patalpinti placebo kontroliuojamų tyrimų rezultatai. Atlikus šių tyrimų apžvalgą, buvo atlikta išvada, jog nepaisant selektyvių serotonino inhibitorių naudingumo gydant panikos sutrikimus, jie yra susiję su terapinio poveikio vėlavimu keliomis savaitėmis, o tai gali susitiprinti nerimą bei paniką gydymo pradžioje. Tuo tarpu benzodiazepinai pasižymi greita veikimo pradžia, todėl gali būti naudingesni panikos priepuolių metu (37).

Benzodiazepinai vartojami traukulių gydymui. Prasidėję traukuliai reiškia nekontroliuojamą, nenormalų galvos smegenų elektrinį aktyvumą, dėl kurio gali pakisti sąmonės, elgesio ar atminties lygiai. Tokie priepuoliai dažniausiai yra laikini, atsirandantys dėl per didelio sinchroninio neuronų aktyvumo galvos smegenyse (38). Tai yra ūmi bei gvybei pavojinga būklė, kuriai reikalingas neatidėliotinas bei veiksmingas gydymas. Tokie benzodiazepinai, kaip klonazepamas, lorazepamas, midazolamas bei diazepamas yra pirmojo pasirinkimo vaistiniai preparatai, dėl jų veiksmingumo bei greitos veikimo pradžios. Kadangi benzodiazepinai sustiprina GASR poveikį, padidindami jų receptorių jautrumą, o dėl šios sąveikos nervinės ląstelės tampa mažiau aktyviomis ir taip gaunamas sukliamas raminantis bei atpalaiduojantis poveikis. Traukuliai susiję su pernelyg dideliu nervinės

sistemos sužadiniu, o benzodiazepinai, slopinantys šį padidėjusį aktyvumą, sumažina traukulių intensyvumą bei trukmę (39).

Kita svarbi indikacija, kuriai yra skiriami benzodiazepinai – alkoholio nutraukimo simptomų gydymui. Priklausomybė alkoholiui taip pat yra viena iš didžiausių bei vis didėjanti problema. Alkoholio nutraukimo simptomai yra priklausomybės nuo alkoholio sindromo dalis. Šios substancijos nutraukimo sindromas gali svyruoti nuo lengvo iki sunkaus, o komplikuotas alkoholio vartojimo nutraukimas gali pasireikšti haliucinacijomis, traukuliais. Idealus vaistas nuo alkoholio nutraukimo abstinencijos turėtų turėti greitą veikimo pradžią, ilgą veikimo trukmę ir metabolizmą, kuris nepriklauso nuo kepenų funkcijos. Benzodiazepinai turi didžiausią bei geriausią įrodymų bazę, gydant alkoholio abstinencijos nutraukimo simptomus. Įvairūs benzodiazepinai turi privalumų gydant šį sutrikimą, įskaitant kelio užkirtimą susijaudinimui ir alkoholio abstinencijos priepuoliams. Benzodiazepinai, vartojant trumpą laiką, turi mažą potencialą sukelti fizinę priklausomybę gydymo kurso metu, todėl jie yra laikomi geriausiais vaistais nuo alkoholio abstinencijos (40).

1.6 Benzodiazepinų vaistinių preparatų nepageidaujamos reakcijos

Nepageidaujama reakcija į vaistą gali būti apibrėžta, kaip žalinga ar nemaloni reakcija, susijusi su vaistinio preparato vartojimu bei reikalaujanti dozavimo režimo pakeitimo ar net vaisto vartojimo sustabdymą. Nuo 2012 m. į šį apibrėžimą buvo įtrauktos tokios reakcijos, kurios atsiranda dėl netinkamo vaisto vartojimo ar piktnaudžiavimo (41). Benzodiazepinai, kaip ir visi kiti vaistai, yra susiję su daugybe šalutinių poveikių, pavyzdžiui, sedacija, amnezija, pažinimo sutrikimais, padidėjusia tolerancija benzodiazepinams bei priklausomybe (42).

Benzodiazepinai neigiamai veikia kognityvines funkcijas bei atmintį. Literatūroje buvo aprošami atvejai, jog ilgalaikis gydymas benzodiazepiniais sukelia kelių pažinimo sričių, kaip erdvinį gebėjimą, žodinio mokymosi bei informacijos apdorijimo greitį sutrikimus. Buvo manoma, jog šios funkcijos sutrinka laikinai dėl šių vaistų sedacinio poveikio, o nutraukus vartojimą, viskas turėtų sugrįžti į normos ribas. 2005 m. buvo atlikti tyrimai, kurie įrodė, jog kognityvinės funkcijos sutrikimai pasireiškia pacientams, kurie ilgą laiką vartoja benzodiazepinų klasės vaistinius preparatus. Pažinimo funkcijos sutrikimai pagerėjo, nutraukus gydymą benzodiazepiniais, tačiau jų funkcijos negrįžo į tuos lygius, kurie buvo būdingi tyrime dalyvaujančios kontrolinės grupės. Atlikti neruovizualiniai tyrimai parodė laikinus galvos smegenų pokyčius po benzodiazepinų vartojimo (43,44). Įrodyta, jog benzodiazepinų vartojimas gali sukelti anterogradinę amneziją, kuri pasižymi negebėjimu suformuoti

naujų prisiminimų (44). Taip pat buvo pastebėta, jog trumpalaikė atmintis, vartojant benzodiazepinus, nepaveikiama. Atminties sutrikimai labiau tikėtini vartojant benzodiazepinus, kurie turi didelį afinitetą benzodiazepinų receptoriams ar vartojami didelėmis dozėmis (45).

Klinikinių tyrimų metu buvo pastebėta, jog benzodiazepinai greitai praranda savo veiksmingumą, o tai sukelia toleranciją vaistiniam preparatui. Atsiradusi tolerancija vaistui su priklausomybe gali būti susijusi dėl kelių priežasčių. Viena iš jų gali būti dėl didinamos dozės, kuria siekiama patirti terapinį efektą. Kita priežastis įvardijama, kaip psichologinė įtaka. Tokia priklausomybė gali susiformuoti, nes vaisto vartojimas gali būti siejamas su raminančiu efektu, todėl atsiradus tolerancijai vaistui, gali pririnkti didesnės dozės išlaikyti tą patį poveikio stiprumą. Net ir laikantis gydomųjų dozių, benzodiazepinų vartojimas nuo 3 iki 6 savaičių, yra susijęs su fizinės priklausomybės išsivystymu (42,46,47). Vis dėlto, pacientams tenka patirti benzodiazepinų abstinencijos simptomų, kurie gali būti suskirstyti į tokias grupes:

1. Su nerimu susiję simptomai. Pavyzdžiui, prakaitavimas, drebulys, dirglumas, panikos priepuoliai.
2. Padidėjęs jautrumas visų rūšių jutiminiams dirgikliams. Tai gali pasireikšti spengimu ausyse, neryškiu matymu.
3. Neurologiniai simptomai, kaip epilepsija, paranojinės psichozės simptomai bei raumenų trūkčiojimas (48).

Dėl išsivysčiusios priklausomybės, dažniausiai, taikomas laipsniškas benzodiazepinų vartojimo nutraukimas, jog būtų išvengta minėtų simptomų (46). Bandymai nutraukti šių vaistų vartojimą, sukelia dar didesnę nerimą bei nemigą negu simptomai, kuriuose pacientas jautė prieš pradėdamas vartoti vaistus (49).

1.7 Netinkamas benzodiazepinų vartojimas, perdozavimas

Piktnaudžiavimas vaistiniais preparatais – tai vaisto vartojimas kitokiu būdu ar kita doze, nei nurodyta. Taip pat į šį apibrėžimą patenka kitiems asmenims skirtų vaistinių preparatų vartojimas ar vaistų vartojimas, siekiant pajauti euforijos jausmą. Literatūroje išskiriamos trys vaistų grupės, kuriomis dažniausiai piktnaudžiaujama:

1. Opioidai.
2. Raminamieji bei migdomieji vaistiniai preparatai.

3. Stimuliantai.

Piktnaudžiavimas vaistiniais preparatais gali turėtų rimtų medicininių pasekmių, o tai pastebima padidėjus mirčių skaičiui, dėl netinkamo vaistų vartojimo (50).

2016 m. atliktame moksliniame tyrime, autoriai teigia, jog piktnaudžiavimas benzodiazepiniais pasiekė epidemijos lygio problemą. Dažniausiai pasirenkami trumpo veikimo benzodiazepinai, kurie pasižymi greita veikimo pradžia, kartu su opioidais bei alkoholiu (51). 2015 – 2016 m. JAV buvo atliekamas tyrimas, kurio metu buvo siekiama išsiaiškinti, ar pacientai laikosi benzodiazepinų nurodyto vartojimo. Tyrime dalyvavo 30,6 milijono suaugusiųjų, kurie pranešė, jog per pastaruosius metus vartojo benzodiazepinus. 5,3 milijono (2,2 proc.) tiriamųjų atskleidė, jog nesilaikė vartojimo gairių. Taip pat tyrimo metu buvo nustatyta, jog 18 – 25 metų grupei priklausantys asmenys labiausiai piktnaudžiauja benzodiazepiniais, o dažniausiai šie vaistai buvo vartojami be gydytojo nurodymo, gaunant iš draugų bei giminaičių. Taip pat buvo pastebėta, jog dažniausiai netinkamai vartojamas jaunesniųjų suaugusiųjų tarpe buvo alprozolamas, o vyresniųjų – lorazepamas ir diazepamas. Tyrime dalyvavę pacientai atskleidė, jog dažniausia netinkamo vartojimo priežastis buvo siekiant sumažinti įtampą, atsipalaiduoti (9). 2021 m. publikuotas tyrimas, kurio tikslas buvo nustatyti piktnaudžiavimo vaistais tendencijas Katalonijoje, Ispanijoje. Tyrimo, kuris truko nuo 2017 m. liepos mėnesio iki 2019 m. gruodžio mėnesio, rezultatai atskleidė, jog dažniausiai piktnaudžiaujama benzodiazepiniais. Iš 548 surinktų pacientų užpildytų anketų, 31,8 proc. pacientų teigė, dažniausiai netaisyklingai vartojantys benzodiazepinų klasės vaistiniais preparatais (52).

Benzodiazepinai, vartojami toksiškomis dozėmis be kitų gretutinių medžiagų, retai sukelia reikšmingą toksinį poveikį organizmui. Buvo pastebėti atvejai, kuomet perdozavus benzodiazepinų, pasireiškė kvėpavimo sutrikimai, hipotenzija ir koma. Tai ypačingai buvo būdinga vyresnio amžiaus pacientams ar jau turintiems kvėpavimo sistemos ligų. Dažniausiai apsinuodijimas benzodiazepiniais pasireiškia CNS slopinimu, kuris pasireiškia sutrikusia kalba bei sąmone, ataksija. Jeigu benzodiazepinai yra vartojami kartu su alkoholiu, gali būti ryškus kvėpavimo slopinimas bei kvėpavimo takų sutrikimas. Galiausiai, pacientui stipriai apsinuodijus, gali ištikti koma, kvėpavimo sustojimas, aspiracinis plaučių uždegimas (53,54).

Flumazenilis yra selektyvus GASR receptorių antagonistas ir dėl konkurencinio slopinimo jis yra benzodiazepinų priešnuodis. Ši medžiaga pilnai inhibuoja benzodiazepinų aktyvumą. Perdozavus benzodiazepinų, pradinė flumazenilio 0,2 mg dozė suleidžiama intraveniniu būdu per 30 sekundžių,

jei reikia, po 30 sekundžių įvedama 0,3 mg dozė. Šią procedūrą galima kartoti kas 1 minutę iki suminės 5 mg flumazenilio dozės. Į vena leidžiamas priešnuodis slopina BZD sukeltą sedaciją, psichomotorinius sutrikimus. Šis apsinuodijimo gydymas negalimas pacientams, kurie turi priklausomybę benzodiazepinams, nes flumazenilis tokiems pacientams gali sukelti traukulius (55–57).

1.8 Benzodiazepinų suvartojimas pasaulyje

Šiaurės Europos šalyse, kaip Danija, Suomija, Islandija, Norvegija bei Švedija, nuo 2004 m. iki 2020 m. buvo atliekamas tyrimas, kurio tikslas buvo išsiaiškinti benzodiazepinų suvartojimo pokyčius. Tyrime buvo naudojami duomenys apie bendrą benzodiazepinų parduotą kiekį kiekvienoje šalyje pagal pacientų amžių, kurie gauti iš nacionalinių receptų registru. Atlikus tyrimą, buvo pastebėta, jog tyrime atrinktų šalių bendras benzodiazepinų suvartojimas tiriamųjų metų laikotarpyje sumažėjo 43 proc. Didžiausias (74 proc.) gydymo benzodiazepiniais sumažėjimas buvo Danijoje, kuris siekė net 74 proc., vėliau sekė Suomija (52 proc.), Norvegija (27 proc.), Švedija (27 proc.) bei Islandija (14 proc.). Tiriamųjų metų laikotarpiu Suomijoje bei Norvegijoje pastebėtas benzodiazepinų suvartojimas padidėjimas 2004 m., 2008 m. ir 2010 m., o nuo 2020 m. suvartojimas nuolat mažėjo. Švedijoje benzodiazepinų suvartojimas buvo ganėtinai stabilus iki 2015 m., o vėliau buvo stebimas nuolatinis suvartojimo mažėjimas. Bendrai tyrime buvo pastebėta, jog didžiausias benzodiazepinų suvartojimas buvo Islandijoje. Didžiausias šių vaistų suvartojimo pokytis pastebėtas Danijoje, kur bendras benzodiazepinų suvartojimas buvo mažiausias iš visų Šiaurės Europos šalių. Benzodiazepinų suvartojimo mažėjimas gali būti siejamas su Šiaurės Europos valstybėse vyriausybių patvirtintomis iniciatyvomis, kuriomis buvo siekiama mažinti šių vaistų suvartojimą (58).

Tuo tarpu nuo 2015 m. iki 2020 m. Ispanijoje, Kastilijos ir Leono srityje, buvo atliekamas aprašomasis tyrimas, kurio metu atsitiktinai parinktose vaistinės kas savaitę pateikė duomenis apie bendrą parduotų raminamųjų vaistinių preparatų pakuočių kiekį. Tyrimo metu buvo išsiaiškintas alprozolamo, bromazepamo, diazepam, lorazepamo vartojimo ypatumai. Paaiškėjo, jog nuo 2015 m. iki 2020 m. šių vaistų vartojimas išaugo 14,41 proc. Dažniausiai buvo vartojami trumpo veikimo benzodiazepinų dariniams priklausantys lorazepamas ir alprozolamas, kurių vartojimas atitinkamai išaugo 15,18 proc. ir 21,4 proc. (59).

JAV buvo atlikta retrospektyvinė aprašomoji benzodiazepinų 2008 m. receptų analizė, kurios metu buvo naudojama receptų duomenų bazė, kuri apima maždaug 60 proc. visų mažmeninės prekybos

vaistinių Jungtinėse Valstijose. Gauti duomenys buvo lyginami pagal lytį bei skirtingas amžiaus grupes (18 -35m., 36 – 50 m., 51 – 64 m. bei 65 -80 m.). Gauti rezultatai atskleidė, jog 2008 m. maždaug 5,2 proc. JAV suaugusiųjų, kurių amžius nuo 18 iki 80 metų, vartojo benzodiazepinus. Benzodiazepinus vartojusiųjų procentas su amžiumi atitinkamai didėjo – 18 – 35 metų grupėje benzodiazepinus vartojo 2,6 proc., 36 – 50 metų grupėje 5,4 proc., 7,4 proc. priklausė 51 – 64 amžiaus grupėje, o didžiausias procentas, kuris buvo 8,7 proc. nustatytas vyriausioje tyrimo grupėje tarp 65 – 80 metų. Tyrimo metu nustatyta, jog moterys yra labiau linkusios į benzodiazepinų vartojimą ir juos vartojo beveik du kartus dažniau nei vyrai. Nustatyta, jog ilgalaikio benzodiazepinų vartojimas taip pat didėjo kartu su amžiumi, taip pat buvo pastebėta, jog sumažėjo psichiatrų išrašomi benzodiazepinų receptai. Visose amžiaus grupėse maždaug ketvirtadalis asmenų, vartojusių benzodiazepinus, vartojo ilgo veikimo grupei priklausančius benzodiazepinus (60). Remiantis JAV maisto ir vaistų administracija (angl. *Food and Drug Administration*) apytiksliai 92 milijonai benzodiazepinų receptų buvo išrašyta 2019 m. Taip pat buvo atkreiptas dėmesys, jog 2018 m. maždaug pusė benzodiazepinus vartojančių pacientų, juos vartojo du mėnesius bei ilgiau. Be to, kiekvienais metais beveik 5 milijonai pacientų praneša, jog vartoja benzodiazepinus nesilaikant gydytojo nurodyto režimo, o dažniausiai netinkamai vartojamas benzodiazepinas yra alprazolamas (61).

1.9 COVID-19 pandemijos sąsaja su benzodiazepinų vartojimu

Padidėjęs suvartojimas benzodiazepinų suvartojimas siejamas su COVID-19 pandemija. 2019 m. koronaviruso infekcija, kilusi iš Uhan provincijos, Kinijoje, išplito visame pasaulyje. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, šios pandemijos metu buvo pranešta apie 170 milijonų šios ligos atvejų ir beveik kiekviena šalis nukentėjo nuo koronaviruso pandemijos (62). Šio viruso protrūkis paskatino žmones įgyvendinti drastiškus gyvenimo būdo pokyčius, įskaitant socialinį atsiribojimą. Būtent pastarasis pokytis turėjo neigiamų pasekmių psichinei gerovei (63). Visuomenėje padaugėjo depresijos, nerimo, streso bei panikos sutrikimų, miego sutrikimų atvejų (64).

Didėjant viruso susirgimo atvejų skaičiams, kartu daugėjo ir ribojimų, siekiant sumažinti padidėjusią susirgimų kreivę. Daugumoje šalių buvo uždarytos švietimo įstaigos bei tokios viešosios įstaigos, kaip restoranai, sporto klubai, uždarytos sienos su kaimyninėmis šalimis, taip pat atsiradę ribojimai skelbė apie skirtingų namų ūkio asmenų susibūrimų draudimus. Paskelbti draudimai neišvengiamai palietė kiekvieną asmenį, kadangi draudžiami žmonių susibūrimai vertė laikytis fizinio atsiribojimo bei laikytis kiek įmanoma privataus karantino (65). Nesaugumo jausmas dėl ateities,

baimė užsikrėsti šia liga, baimė dėl pandemijos sukeltamų neigiamų ekonominių padarinių, informacijos bei moksliskai įrodyto gydymo trūkumas buvo keletas iš veiksnių, dėl kurių didėjo psichinės sveikatos sutrikimų. Dėl melagingos informacijos suintensyvėjusio paplitimo, būtiniausių produktų trūkumo padaugėjo ir panikos pirkimo epizodų. Žmonės, kurie anksčiau turėjo diagnozuotus psichikos sutrikimus, pranešė apie simptomų pablogėjimą, atkrytį (64).

Didėjant viruso atvejų skaičiams, didelis krūvis teko sveikatos priežiūros specialistams. Dėl nuolatinio medicininės priežiūros poreikio, riboto personalo sustiprėjo sveikatos priežiūros specialistams tenkanti padidėjusi darbo našta, dėl kurios dažnai tekdavo dirbti viršvalandžius. Virusui išplitus, kurį laiką nebuvo žinomas šio viruso plitimo būdas, ilgalaikės komplikacijos. Dėl minėtų priežasčių, asmenys sveikatos priežiūros įstaigose dirbantys specialistai jautė grėsmę savo pačių sveikatai, o tai prisidėjo prie neigiamų psichinės sveikatos pasekmių. COVID-19 pandemija neigiamai paveikė psichikos sveikatos paslaugų prieinamumą. Todėl asmenys, kurie dėl visame pasaulyje vyraujančios pandemijos jautė suprastėjusią psichinę sveikatos būklę, reikiamos pagalbos negavo (66).

Nustatyta, jog 2020 m., palyginti su praėjusiais metais, žmonės tris kartus dažniau sirgo nerimo ar depresijos sutrikimais. Remiantis Ligų kontrolės ir prevencijos centro (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*) duomenimis, nuo 2021 m. sausio mėnesio 20 dienos iki tų pačių metų vasario 1 dienos, daugiau nei du iš penkių 18 metų ar vyresnių suaugusiųjų per septynias dienas patyrė nerimo ar depresijos sutrikimų simptomus. Ši pandemija ypatingai palietė darbuotojus sveikatos priežiūros srityje, tarp kurių nerimo sutrikimų paplitimas padidėjo iki 25,8 proc. (65,67). Vokietijoje buvo atliktas tyrimas, kuriame buvo siekiama įvertinti COVID-19 pandemijos poveikį psichinei sveikatai. Užpildytų apklausų rezultatai atskleidė, jog anketą iš viso užpildė 15 704 asmenys. 44,9 proc. respondentų pažymėjo, jog pandemijos metu atsirado nerimo simptomų. Tyrimo metu moterims bei jaunesnio amžiaus respondentams su nerimu susiję simptomai pasireiškė dažniau (67).

JAV buvo atliktas tyrimas, kuriame lyginamas vaistinių preparatų suvartojimas nuo 2019 m. sausio mėnesio iki 2020 m. gegužės mėnesio. Atliekant benzodiazepinų grupės analizę, buvo pastebėta, jog šių vaistinių preparatų išrašymas išaugo 2020 m. kovo mėnesį. Remiantis Italijoje atliktu tyrimu, vaistinių preparatų, kurie pasižymi raminamuoju poveikiu, receptų skaičius COVID-19 pandemijos metu išaugo beveik dvigubai (63).

1.10 Benzodiazepinų skyrimų praktikos užsienyje

Australija

Nors 2016 m. nustatyta Australijoje benzodiazepinų paros dozė 1000 gyventojų (NPD/1000 gyv.) nesiekė 10, vis dėlto buvo pastebėta didėjanti tendencija piktnaudžiauti šios grupės vaistiniaisiais preparatais (68). Į šią augančią problemą 2018 m. sureagavo Australijos ir Naujosios Zelandijos gydytojų asociacija, kuri pasiūlė inicijuoti nacionalinio lygmens receptinių vaistų skyrimo stebėsenos sistemą. Ši sistema sukurta stebėti kontroliuojamų vaistinių medžiagų, įskaitant benzodiazepinus, skyrimą pacientams bei išdavimą, siekiant užkirsti kelią vaistų piktnaudžiavimui bei saugesnio vaistų vartojimo skaitinimui (69).

Danija

Benzodiazepinų vartojimas Danijoje prasidėjo praeito amžiaus septintajame dešimtmetyje, o didžiausias jų suvartojimas buvo pasiektas devintajame dešimtmetyje – benzodiazepinų paros dozė siekė 100 tūkstančiui gyventojų. Būtent 1980 m. Danijoje buvo išleistos pirmosios gairės „Dėl priklausomybę sukeliančių vaistinių preparatų (benzodiazepinų, opioidų, psichostimuliatorių) skyrimo“ (70). 2008 m. Danijoje nacionalinė sveikatos taryba pristatė naujas, priklausomybę sukeliančių vaistų, skyrimo gaires. Šiose naujose gairėse buvo įtrauktos naujos vairuotojų pažymėjimo išdavimo taisyklės. Pavyzdžiui, pacientams, ilgą laiką vartojantiems benzodiazepinus, kurių pusinės eliminacijos laikas yra daugiau nei 10 valandų, vairuotojo pažymėjimo atnaujinti ar susigrąžinti nebebus įmanoma. Jog būtų užtikrintas sėkmingas naujų gairių įgyvendinimas, buvo įpareigotas Racionaliosios farmakologijos institutas (angl. *Institute of Rational Pharmacology*), kuris skelbė rašytinę medžiagą sveikatos priežiūros specialistams bei Danijos gyventojams. 2010 m. išleistos naujos gairės bendrosios praktikos gydytojams, kuriose didelis dėmesys buvo skiriamas pabrėžiant, jog nerimo sutrikimų gydymas benzodiazepinai neturėtų būti pirmos eilės pasirinkimu bei skiriamas trumpalaikiam gydymui. Po ketverių metų, 2014 m., Danijos sveikatos ministerija paskelbė gaires „Dėl gydymo antipsichoziniais vaistais vyresniems negu 18 metų asmenims, sergantiems psichoziniais sutrikimais“, kuriose nurodyta, jog benzodiazepinų bei antipsichozinių vaistinių preparatų vartojimas kartu turėtų būti vengiamas. O nuo 2017 m. keičiama priklausomybę sukeliančių vaistinių preparatų, kaip benzodiazepinų, opioidų, receptų reikalavimai. 2018 m. Danijoje buvo priimta tvarka, jog vaistai, kurie sukelia priklausomybę, išrašomi tik elektroninės formos receptuose (58). Nuo 2003 iki 2013 m.

ilgo veikimo benzodiazepinų suvartojimas Danijoje sumažėjo 68 proc., o tuo tarpu trumpo veikimo benzodiazepinų suvartojimas sumažėjo 37 proc. (71).

Švedija

Apžvelgiant Švedijos benzodiazepinų skyrimo praktiką, 2004 m. Nacionalinė sveikatos ir gerovės taryba (angl. *National Board of Health and Welfare*) išleido rekomendacijas, kuriose buvo akcentuojama, jog vyresniems negu 70 metų asmenims rekomenduojama vengti ilgo veikimo benzodiazepinų skyrimo. Po dviejų metų, 2006 m., Švedijos vaistų agentūros (angl. *Swedish Medical Products Agency*) paskelbtose nerimo sutrikimų gydymo rekomendacijose nurodė, jog sergant minėtu sutrikimu, benzodiazepinų nerekomenduojama skirti. Kiek vėliau, 2017 m. pastarosios rekomendacijos buvo atnaujintos ir buvo pridėta, jog benzodiazepiniais nerekomenduojama gydyti tokių sutrikimų, kaip potrauminio streso sindromo, generalizuoto nerimo sindromo. Nuolatinis gairių bei rekomendacijų, susijusių su benzodiazepinų vartojimu, užtikrino mažėjantį NPD/1000 gyv. rodiklį (58).

Nyderlandai

Nyderlandų populiacijoje ilgalaikis benzodiazepinų vartojimas buvo didelė problema, nepaisant bandymų sumažinti jų vartojimą, atnaujinant rekomendacijas. 2007 m. Nyderlanduose buvo išrašyta daugiau nei 10 mln. benzodiazepinų receptų, kurie buvo skirti 1,8 mln. pacientų. Siekiant sumažinti šių vaistų suvartojimą šalyje, buvo nuspręsta daugumai pacientų nutraukti benzodiazepinų kompensavimą. Kompensavimas buvo paliktas tokiems pacientams, kuriems šiais vaistais yra gydoma epilepsija, nerimo sutrikimai, kai netinka bent du antidepresantai, kai diagnozuotos terminalinės grupės ir kita. Ruošiantis šio reglamento įgyvendimui, gydytojų bei vaistininkų buvo prašoma informuoti pacientus, jog nuo 2009 m. sausio 1 dienos bus nutrauktas benzodiazepinų kompensavimas ir pacientai turės patys padengti šių vaistų įsigijimo išlaidas. Gydytojai iš anksto buvo raginami aptarti gydymo nutraukimą su pacientais bei pasiūlyti alternatyvų gydymą. Po šio ribojimo įvedimo buvo pastebimas nustatytos paros dozės sumažėjimas, kuris 2009 m. buvo tris kartus mažesnis nei 2008 m. Taip pat, buvo pastebėta, jog nuo 2009 iki 2010 m. ilgą laiką vartojančių benzodiazepinus skaičius sumažėjo 2,3 proc., o pacientų, kurie visiškai nevartojo benzodiazepinų, skaičius padidėjo 4,2 proc (72).

Kanada

Kanadoje benzodiazepinų suvartojimas 2017 m. buvo 8,2 NPD/1000 gyv., o tai yra 4 kartus mažesnis, negu Lietuvoje, kurios NPD/1000 gyv. siekė 37,8 (73). Vis dėlto susirūpinimas benzodiazepinų suvartojimu išlieka aktualia problema Kanadoje. 2018 m. gegužės mėnesį buvo išleistos naujos rekomendacijos, kaip palaiapsniui nutraukti šių vaistų vartojimą, o ypatingas dėmesys buvo skirtas vyresnio amžiaus pacientų grupei. Šios gaires buvo paremtos Otavos universiteto mokslininkų atlikta sisteminė analize (74). Taip pat panašias rekomendacijas parengė Kanados vaistų ir medicinos technologijų agentūra (angl. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*). Buvo nustatytos tokios priemonės, kaip prevencinis laiškas iš šeimos gydytojo, pokalbiai su šeimos gydytojais apie ilgalaikio benzodiazepinų vartojimo žalą (75).

1.11 Benzodiazepinų išrašymo tvarka Lietuvoje

Nuo 2021 m. liepos 1 dienos tokie vaistai, kaip migdomieji bei raminamieji, yra išrašomi tik elektroniniuose receptuose arba 2 formos, specialiuose receptų blankuose. Lietuvos Respublikos SAM įsakyme „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“ pasiūlė 44.1 papunkučio korekciją, skatinant racionalų psichotropinių vaistinių preparatų vartojimą. Vadovaujantis 2021 m. pirmojo ketvirčio duomenimis, 33 proc. iš visų išrašytų benzodiazepinų, buvo išrašomi popieriniuose, 1 formos, receptuose. Įstatymo korekcija turėtų užtikrinti išrašomų psichotropinių vaistinių preparatų receptų apskaitą, o dėl specialiosios receptų formos būtų užkirstas kelias receptų klastojimui (6,13).

1.12 Benzodiazepinų skyrimo bei vartojimo mažinimo ar nutraukimo gairės

Įvairių sutrikimų gydymo gairės yra viena iš pagrindinių sveikatos priežiūros priemonių. Tokias gaires rengia ekspertų grupės bei medicinos organizacijos, o naujausi tryimai bei klinikinės žinios yra sujungiamos į aiškias rekomendacijas sveikatos priežiūros specialistams. Specialistams šis įrankis leidžia užtikrinti, jog pacientai aukštos kokybės sveikatos priežiūros paslaugą bei atlieka lemiamą vaidmenį, didinant sveikatos priežiūros paslaugų teikimo veiksmingumą, efektyvumą (76,77).

Skatinant racionalų benzodiazepinų vartojimą, Lietuvos Respublikos SAM 2020 m. paskelbė įstatymą „Dėl benzodiazepinų ir benzodiazepinų dariniams priskiriamų bei panašaus veikimo mechanizmo vaistinių preparatų skyrimo ir vartojimo mažinimo ar nutraukimo metodinių rekomendacijų patvirtinimo“. Šiose gairėse yra pabrėžiama, jog gydymas benzodiazepiniais turėtų būti skiriamas trumpiausią įmanomą laiką, o prieš skiriant juos nemigos ar nerimo gydymui, pirmiausia, turi būti įvertinamos nemedikamentinio gydymo galimybės. Patvirtintame įstatyme yra nustatyta maksimali rekomenduojama gydymo trukmė šiems sutrikimams:

- Gydant nerimo sutrikimus – 12 savaičių;
- Gydant trumpalaikę nemigą – 4 savaitės, įskaitant vaisto dozės mažinimo etapą.

Taip pat šiame įstatyme išskirtos grupės, kurioms priklausantiems pacientams, benzodiazepinų išrašymas pirmą kartą nėra rekomenduojamas:

- 65 metų bei vyresnio amžiaus pacientams;
- Pacientėms, kurios planuoja arba yra nustatytas nėštumas;
- Pacientams, kuriems nustatytas sunkaus laipsnio inkstų, kepenų, kvėpavimo funkcijos nepakankamumas;
- Pacientams, kurių dokumentuose pažymėtas arba įtariamas priklausomybės sindromas. Išskyrus tuos atvejus, kai benzodiazepinai skiriami abstinencijos gydymui.

Trečiajame skyriuje nurodytos gairės, dėl gydytojo veiksmų, kuomet pacientas ilgą laiką vartoja benzodiazepinų klasės vaistinius preparatus. Gydantis gydytojas pacientui turėtų skirti laipsnišką šių vaistų vartojimo mažinimą ar nutraukimą, taikant pakaitinę terapiją arba mažinant vartojamo benzodiazepino dozę ir vartojimo dažnį, kai benzodiazepinai yra vartojami 3 mėnesius ir ilgiau 4 kartus per savaitę ar dažniau.

Taip pat gairėse nurodyti atvejai, kuomet įvertinus ilgalaikio benzodiazepinų vartojimo naudos ir žalos santykį, gydantis gydytojas gali tęsti ilgalaikį vartojimą esamomis dozėmis bei dažnumu:

- Esant ilgalaikio benzodiazepinų vartojimui senyvo amžiaus asmenims, kurie yra 65 metų ar vyresni;
- Jeigu pacientas benzodiazepinus vartoja 10 metų ar ilgiau stabilia, ne didesne nei vidutine terapine doze ir nesutinka sumažinti ar nutraukti šios klasės vaistinių preparatų vartojimo;

- Gydytojui psichiatrui skyrus, lėtinėmis psichikos ligomis sergantiems pacientams.

Išskirtos rekomendacijos, jog gydantis gydytojas turėtų pacientams pasiūlyti benzodiazepinų vartojimo mažinimą ar jų nutraukimą, jeigu pacientai yra iki 35 metų, benzodiazepinų vartojamos dozės viršija maksimalias terapines dozes, medicinos dokumentuose pažymėta priklausomybė šiems vaistams.

Šiame įstatyme nurodytos rekomendacijos, dėl benzodiazepinų vartojimo mažinimo ar nutraukimo proceso. Pacientui sutikus pradėti šios klasės vaistinių preparatų vartojimo mažinimą ar nutraukimą, gydantis gydytojas tai turi pažymėti medicinos dokumentuose. Svarbu pacientą supažindinti, apie ilgalaikio benzodiazepinų vartojimo pasekmes ir naudą, sumažinus šių vaistų vartojimą, galimus simptomus nutraukimo metu, numatomą vartojimo mažinimo trukmę, grafiką bei griežto paskyrimų režimo laikymosi svarbą.

Taip pat nurodyti būdai, kuriais galimas benzodiazepinų vartojimo laipsniškas mažinimas ar pilnas vartojimo nutraukimas:

- Benzodiazepinų vartojimo mažinimas be pakaitinės terapijos. Šiuo būdu vartojamo benzodiazepino dozė bei dažnumas yra laipsniškai mažinamas tol, kol pasiekiamą pageidaujama dozė ir dažnumas arba benzodiazepinų vartojimas yra visiškai nutraukiamas;
- Benzodiazepinų vartojimo mažinimas kartu taikant pakaitinę terapiją. Priklausomai nuo paciento vartojamo benzodiazepino, jo dozės ir vartojamo dažnumo, laipsniškai pakeičiama ekvivalentine ilgo veikimo benzodiazepino doze ir tuomet mažinamas vartojamas, vadovaujantis metodinėmis rekomendacijomis;
- Benzodiazepinų vartojimo mažinimas, taikant gydymą antidepresantais;
- Benzodiazepinų vartojimo mažinimas stacionarinėje asmens sveikatos priežiūros įstaigoje. Šis būdas naudojamas tuomet, kai ambulatorinis benzodiazepinų vartojimo mažinimas ar nutraukimas yra neefektyvus.

Nurodyta, jog benzodiazepinų vartojimo mažinimas be pakaitinės terapijos turėtų būti atliekamas laipsniškai. Tokiu būdu benzodiazepinų dozė turėtų būti mažinama palaipsniui, po 5 – 10 proc. nuo pradinės dozės kas 1 – 2 savaites. Pacientams, kurie benzodiazepines vartoja ilgą laiką ir didesnę dozę, šių vaistų vartojimo nutraukimas gali trukti kelis mėnesius ar metus. Pabrėžta, jog kuo lėčiau yra mažinamos dozės, tuo pacientai geriau toleruoja pokytį.

Išskirtos rekomendacijos, kokiems kriterijams esant, pacientui yra taikomas benzodiazepinų vartojimo mažinimo būdas kartu taikant pakaitinę terapiją:

- Kai pacientas vartoja trumpo veikimo benzodiazepinus ir yra išsivystęs priklausomybės sindromas ar pasireiškia abstinencijos simptomai, kai yra sumažinama vaisto dozė ar pilnai nutraukiamas vartojimas;
- Benzodiazepinai yra vartojami ilgą laiką;
- Pacientas vartoja 2 ir daugiau skirtingų benzodiazepinų vienu metu;
- Kuomet ankstesnis benzodiazepinų vartojimo sumažinimo ar nutraukimo bandymas be pakaitinės terapijos nebuvo sėkmingas.

Nerimas ir nemiga yra svarbios sveikatos problemos, kurios gali turėti didelės įtakos gyvenimo kokybei bei sudaryti palankias sąlygas įvairių komplikacijų vystymuisi. Ir nors šių būklių gydymas gali apimti benzodiazepinų vartojimą, tai turėtų būti reikalingą tik labai retais atvejais. Pirmiausia, pacientas turėtų būti supažindinamas su miego higienos svarba, atsipalaidavimo principais. Tinkamiausi pirmos eilės nemedikamentinio gydymo būdai galėtų būti psichologo konsultacijos (3). Vis dėlto, jeigu pacientas vartoja šiuos vaistus, esant galimybei, turėtų būti suteikiama papildoma informacija, susijusi su vartojimo mažinimu ar nutraukimu, ilgalaikio benzodiazepinų vartojimo pasekmes (78).

2. TYRIMO METODAI IR APIMTIS

2.1 Tyrimo planavimas

Tyrimo pradžioje buvo atlikta su magistrinio darbo tema susijusios literatūros analizė. Analizės metu buvo išnagrinėta mokslinė literatūra, naudojant tokias duomenų bazines kaip ScienceDirect, Pubmed, National Center for Biotechnology Information ir kt. Išsikeltam darbo tikslui bei uždaviniams pasiekti buvo pasirinktas mišrus tyrimo metodas, kurį sudaro kiekybinė ir kokybinė dalys. Kiekybinei tyrimo daliai buvo naudoti Valstybinėje vaistų kontrolės tarnybos (VVKT) tinklalapyje atviri skelbiami 2019 – 2023 m. vaistinių preparatų pardavimų duomenys vaistinėms bei asmens sveikatos priežiūros įstaigoms (ASPI) ir atlikta minėtų duomenų analizė. Kokybinei tyrimo daliai buvo apklausiami ekspertai, kurių atsakymai į klausimus padėjo įvertinti benzodiazepinų suvartojimo pokyčius tiriamajame laikotarpyje.

2.2 Tyrimo objektas

Atliekant kiekybinę tyrimo dalį, buvo analizuojami VVKT pateikti duomenys apie vaistinių preparatų pakuočių pardavimus vaistinėms bei ASPI 2019 – 2023 m. laikotarpyje.

Kokybinio tyrimo metu buvo apklausiami ekspertai, kurie kasdieniniame darbe susiduria su benzodiazepinais bei gali turėti reikšmingų įžvalgų šiam magistriniam darbui. Ekspertų buvo iš anksto atsiklausta, ar jie sutinka dalyvauti tyrime bei, ar sutinka, jog jų atsakymai bus naudojami tyrime.

Ekspertai: Respublikinės Vilniaus universitetinės ligoninės toksikologijos centro vadovas, klinikinės toksikologijos gydytojas, gydytojas anesteziologas reanimatologas Dr. Robertas Badaras, klinikinės toksikologijos gydytoja, Respublikinės Vilniaus universitetinės ligoninės ūminių apsinuodijimų skyriaus ir toksikologijos RITS vedėja Gabija Sakalauskienė Laubner bei gydytojas psichiatras Edgaras Čiūras.

2.3 Tyrimo metodai

Tyrime buvo naudotas mišrus tyrimo metodas, kurį sudarė kiekybinė ir kokybinė tyrimo dalys. Kiekybinei daliai naudota duomenų analizė, kurios tikslas nustatyti 2019 – 2023 m. suvartotų benzodiazepinų pokyčius, įvykusius tiriamųjų metų laikotarpyje ir jų statistinį reikšmingumą. Tyrimo

kokybinėje dalyje naudojamas pusiau struktūrizuotas interviu metodas, kuris skirtas peržiūrėti kiekybinio tyrimo rezultatus ir įvertinti nustatytus pokyčius.

2.4 Tyrimo eiga

Kiekybinei tyrimo daliai buvo naudojami atviri 2019 – 2023 m. VVKT duomenys, atrenkant vaistinius preparatus, kurie priklauso benzodiazepinų klasei (1 lentelė). VVKT pateiktoje ataskaitoje yra informacija apie parduotų vaistinių preparatų pakuočių kiekius vaistinėms bei ASPI, tačiau šie duomenys nėra tinkami vaistinių preparatų vartojimo apimčių nustatymui bei suvartojimo duomenų palyginimui su kitomis šalimis.

1 lentelė. Tyrime atrinktų benzodiazepinų klasifikacija pagal ATC klasifikaciją

Vaistų grupė, ATC kodas	Vaistinių medžiagų pavadinimai
Antiepilepsiniai, N03AE	Klonazepamas
Benzodiazepino dariniai, N05BA	Alprazolamas Bromazepamas Chlordiazepoksidas Diazepamas Diklio klorazepatas Lorazepamas Medazepamas Oksazepamas
Benzodiazepino dariniai, N05CD	Estazolamas Midazolamas Nitrazepamas Triazolamas

Vaistinių preparatų suvartojimo analizei buvo naudojama nustatytų paros dozių kiekio 1000-čiui gyventojų per dieną (NPD/TGD) metodologija. Kiekvienai vaistinei medžiagai perskaičiuoti buvo naudotos dvi formulės:

Pirmiausiai, apskaičiuotas NPD/TGD dydis pakuotėje:

$$\frac{\text{pakuočių skaičius} \times \text{tablečių skaičius pakuotėje} \times \text{medžiagos kiekis (g)}}{\text{NPD pagal ATC}}$$

Atlikus pirmąjį skaičiavimą, toliau buvo skaičiuojamas NPD/TGD suvartojimas:

$$\frac{\text{NPD/TGD dydis pakuotėje}}{\text{gyventojų skaičius (Lietuvoje)} \times \text{sukauptų duomenų periodo dienų skaičius (365/366)}} \times 1000$$

Formulėje reikalingas pakuočių skaičius, tablečių skaičius pakuotėje bei medžiagos kiekis buvo gautas iš VVKT pateiktų ataskaitų. Nustatytos paros dozės (NPD) (angl. *defined daily dose*) pagal ATC reikšmė buvo gauta iš *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* internetinės svetainės (2 lentelė)

2 lentelė. Veikliųjų medžiagų NPD reikšmės pagal ATC

Bendrinis pavadinimas, ATC kodas	NPD pagal ATC	Matavimo vienetai	Vartojimo būdas
Alprazolamas, N05BA12	1	mg	Per burną
Bromazepamas, N05BA08	10	mg	Per burną
Chloridazepoksidai, N05BA02	30 50	mg mg	Per burną Parenterinis
Diazepamas, N05BA01	10	mg	Per burną, parenterinis
Dikalio klorazepatas, N05BA05	20	mg	Per burną
Estazolamas, N05CD04	3	mg	Per burną
Klonazepamas, N03AE01	8	mg	Per burną, parenterinis
Lorazepamas, N05BA06	2,5	mg	Per burną, parenterinis, poliežuvinis
Medazepamas, N05BA03	20	mg	Per burną
Midazolamas, N05CD08	5 15 10	mg mg mg	Į nosį Per burną, parenterinis Poliežuvinis

Nitrazepamas, N05CD02	5	mg	Per burną
Oksazepamas, N05BA04	50	mg	Per burną
Triazolamas, N05CD05	0,25 0,2	mg mg	Per burną Poliežuvinis

Gyventojų skaičiai Lietuvoje, tiriamųjų metų laikotarpyje, buvo gauti iš Oficialiosios statistikos internetinio portalo.

Gauti duomenys agreguoti naudojantis MS Office 2016 programų paketo MS Excel skaičiuokle. Statiniam reikšmingumui nustatyti buvo naudojama R Studio programa.

Statistinio reikšmingumo patvirtinimui naudotas tiesinės regresijos testas. Statistiškai reikšmingai duomenys buvo laikomi, kuomet gauta p-value reikšmė buvo mažiau, nei 0,05.

Kokybinei tyrimo daliai buvo naudojamas specialiai sukurtas interviu, remiantis anksčiau atliktu kiekybiniu vizualizaciniu tyrimu. Šio tyrimo metu buvo apklausiami iš anksto atsirinkti ekspertai, kurie turėjo suteikti pagrįstas nuomones apie benzodiazepinų vartojimą. Interviu metu tyrimo dalyviams buvo užduodami iš anksto paruošti atviro pobūdžio klausimai.

2.5 Tyrimo instrumentas

Tyrimo sutikusiems dalyvauti ekspertams buvo užduodami 3 lentelėje matomi atviro tipo klausimai. Prie kiekvieno klausimo, kuriame buvo naudotas analizės grafikas, įdėtas paveikslo numeris, kuriuo buvo naudotasi užduodant klausimą, žymima x paveikslas (x – paveikslo numeris).

3 lentelė. Interviu klausimai skirti ekspertams

Ižanga	Sveiki, esu Kamilė Eskytė, penkto kurso farmacijos studentė Vilniaus universitete. Šuo metu atlieku magistrinio darbo, kurio pavadinimas „Benzodiazepinų suvartojimo ypatumai Lietuvoje“ tyrimą, kurio pagrindinis tikslas yra išanalizuoti, kaip keitėsi šios klasės vaistinių preparatų suvartojimas 2019 – 2023 metų laikotarpyje. Šis tyrimas susideda iš dviejų dalių. Pirmojoje tyrimo dalyje buvo išanalizuoti benzodiazepinų suvartojimo duomenys, kurie buvo gauti remiantis VVKT pateiktomis ataskaitomis apie vaistinių preparatų pardavimus vaistinėms bei ASPĮ.
--------	--

	<p>Antrojoje tyrimo dalyje norėčiau paprašyti Jūsų atsakyti į klausimus, kurie susiję su šiuo tyrimu.</p> <p>Pokalbis užtrunka pusvalandį laiko, kurio metu Jūsų atsakymai bus įrašinėjami. Įrašinėjant pokalbį, būsiu tikra, jog analizuojant gautus atsakymus, nepraleisiu nei vieno Jūsų komentaro. Ar sutinkate, jog Jūsų, kaip eksperto, vardas, pavardė bei nuomonė būtų viešinami mano magistriniame darbe?</p> <p>Ar turite kokių nors klausimų, susijusių su šiuo tyrimu, prieš pradėdant pokalbį?</p> <p>Ar sutinkate dalyvauti šiame tyrime?</p>
Klausimai	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ar galėtumėte trumpai papasakoti, kokią reikšmę Jūsų profesinėje veikloje užima benzodiazepinų klasės vaistiniai preparatai? Kaip dažnai tenka susidurti su šiais vaistiniais preparatais? 2. Remiantis savo profesine patirtimi, ar pastebėjote benzodiazepinų vartojimo pokyčius bei pakitusias tendencijas? Galbūt anksčiau buvo paplitęs tam tikro benzodiazepino vartojimas, kuris šiomis dienomis nebėra prieinamas ar populiarus? 3. Kaip dažnai tenka susidurti su pacientais, kurie kreipiasi dėl netaisyklingo benzodiazepinų vartojimo padarinių ar pagalbos, siekiant nutraukti šių vaistinių preparatų vartojimą? 4. Analizuojant, kaip keitėsi bendras benzodiazepinų suvartojimas 2019 – 2023 metų laikotarpyje, matomas mažėjimas nuo 35,72 NPD/TGD iki 26,13 NPD/TGD (2 pav.). Ar savo profesinėje praktikoje pastebėjote šį suvartojimo sumažėjimą? Kaip manote, kas turėjo įtakos šiems pokyčiams?

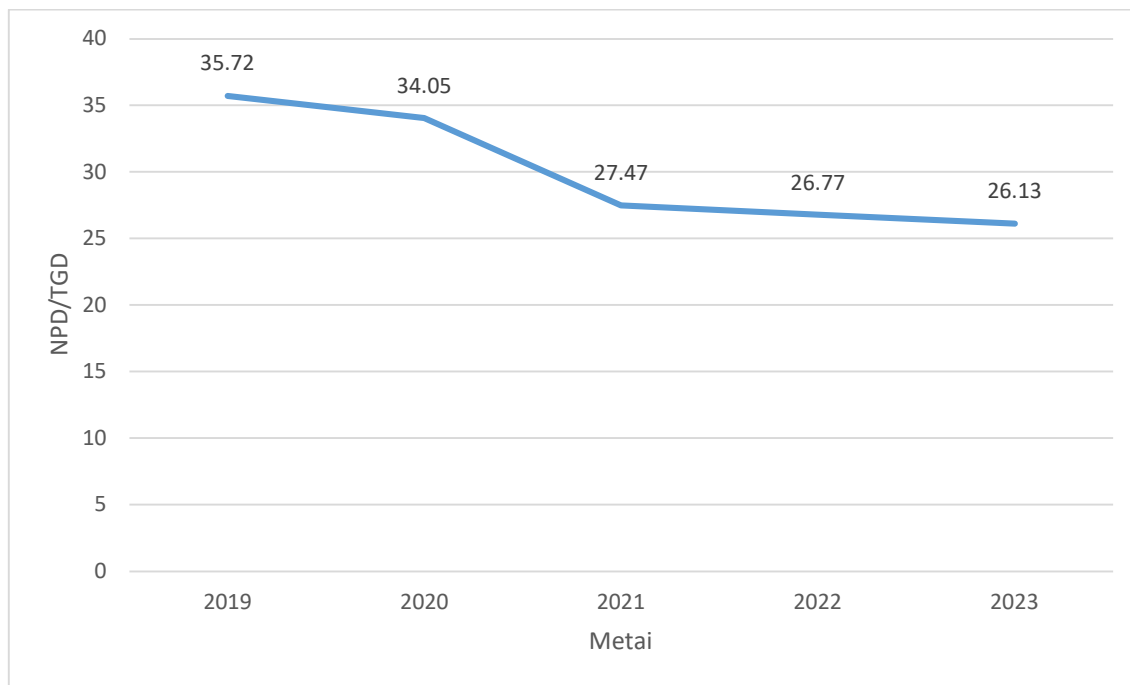
5. Stebint benzodiazepinų suvartojimą pamėnesiui (5 pav.), didžiausias suvartojimas pastebimas kovo, gegužės mėnesiais bei rudens laikotarpiu. Tuo tarpu sumažėjimas matomas vasaros metu bei vasario mėnesį. Ar savo profesinėje praktikoje pastebite šiuos benzodiazepinų vartojimo pokyčius? Kaip manote, kas lemia, tokius pokyčius?
6. Nuo 2021 metų liepos 1 dienos tokie vaistai, kaip migdomieji bei raminamieji, yra išrašomi tik elektroniniuose receptuose arba 2 formos, specialiuose receptų blankuose. Ar šis vaistinių preparatų skyrimo pakeitimas turėjo įtakos benzodiazepinų vartojimo pokyčiuose? Kaip vertinate šią pataisą?
7. 2020 metais buvo patvirtintos metodinės rekomendacijos, dėl benzodiazepinų ir benzodiazepinų dariniams priskiriamų bei panašaus veikimo mechanizmo vaistinių preparatų skyrimo ir vartojimo mažinimo ar nutraukimo. Ar naudojate šias metodines rekomendacijas, gydant pacientą minėtais vaistiniais preparatais? Kaip vertinate šias metodines rekomendacijas?
8. 2020 metais visame pasaulyje prasidėjusi COVID-19 pandemija prisidėjo prie suprastėjusios žmonių psichikos sveikatos. Viešojoje erdvėje bei įvairiuose tyrimuose buvo skelbiama, apie tai, kaip ši pandemija turėjo įtakos žmonių psichologinei sveikatai. Žvelgiant į benzodiazepinų suvartojimo duomenis (2 pav.), matoma, jog nuo 2019 metų iki 2020 metų minėtų vaistinių preparatų vartojimas sumažėjo nuo 35,72 NPD/TGD iki 34,05 NPD/TGD. Kodėl, Jūsų nuomone, nepastebima benzodiazepinų vartojimo padidėjimo COVID-19 pandemijos metu, nepaisant blogėjančios psichologinės sveikatos?

	<p>9. Jūsų nuomone, kokios pagrindinės priežastys lemia benzodiazepinų didelį suvartojimą Lietuvoje, lyginant su šiaurės šalimis? Kokie veiksmai būtų veiksmingiausi siekiant mažinti benzodiazepinų suvartojimą Lietuvoje?</p> <p>10. Ar yra papildomos informacijos ar įžvalgų, kuriomis norėtumėte pasidalinti apie benzodiazepinų vartojimą Lietuvoje ar susijusiomis temomis?</p>
Pabaiga	Ačiū už Jūsų skirtą laiką, dalyvaujant šiame tyrime.

3. TYRIMO REZULTATAI

3.1 Benzodiazepinų suvartojimo analizė

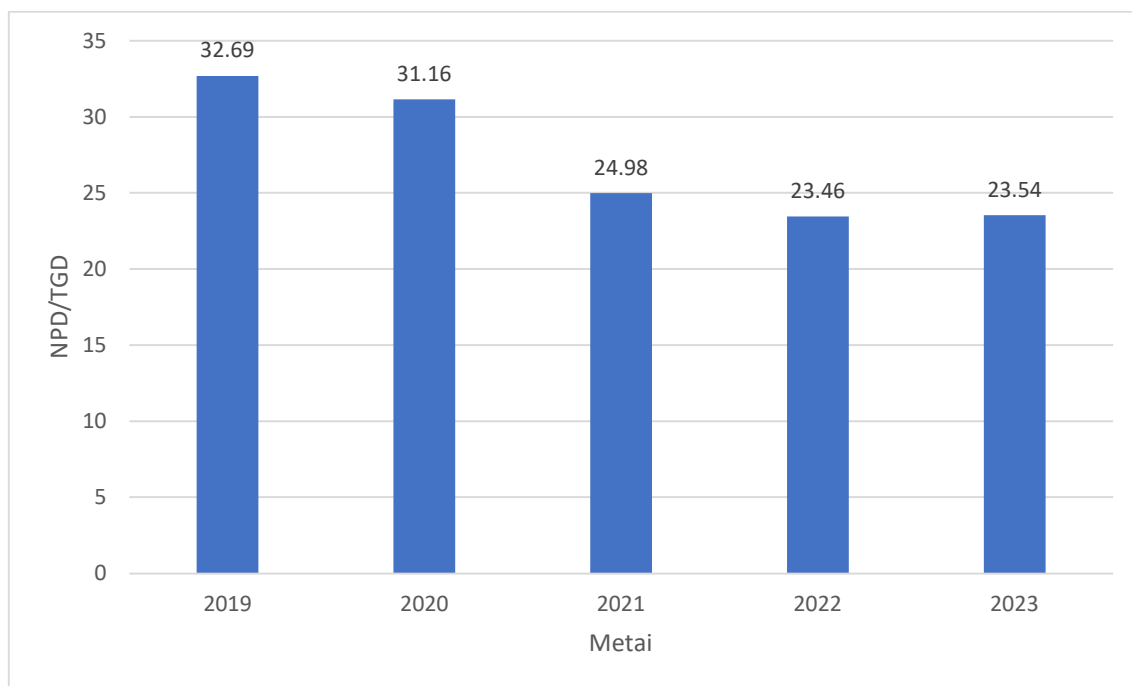
Buvo analizuojamas benzodiazepinų suvartojimo kitimas 2019-2023 metų eigoje. Suvartojimo analizei atlikti buvo pasirinkti 13 skirtingi benzodiazepinai: alprazolamas, bromazepamas, chlordiazepoksidai, diazepamai, dikalio klorazepatas, estazolamas, klonazepamas, lorazepamas, medazepamas, midazolamas, nitrazepamas, oksazepamas bei triazolamas.



2 pav. Benzodiazepinų suvartojimas pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms bei ASPĮ duomenimis

Atlikus tiesinės regresijos testą, gauta p-value reikšmė lygi 0,02, todėl suvartojimo pokytis vertinamas statistiškai reikšmingu. 2 paveiksle stebint, kaip benzodiazepinų suvartojimas keitėsi nuo 2019 metų iki 2023 metų, remiantis apskaičiuota nustatyta paros doze tūkstančiui gyventojui per parą (NPD/TGD) remiantis pardavimais vaistinėms bei asmens sveikatos priežiūros įstaigoms (ASPĮ), didžiausias šių vaistų suvartojimas, tiriamųjų metų ruože, pastebėtas 2019 metais, kuomet NPD/TGD siekė 35,72. 2020 metais matomas nedidelis benzodiazepinų suvartojimo sumažėjimas, NPD/TGD sumažėja iki 34,05. Tuo tarpu didžiausias šių vaistų vartojimo sumažėjimas yra pastebimas 2020 m. – 2021 m. laikotarpyje, kuriame matomas NPD/TGD dydžio sumažėjimas iki 27,47. Benzodiazepinų

suvartojimas ir vėliau mažėjo, nuo 26,77 NPD/TGD iki 26,13 NPD/TGD 2022 ir 2023 metais atitinkamai. Apibendrinant, tiriamųjų metų laikotarpyje, pastebimas bendras benzodiazepinų mažėjimas.

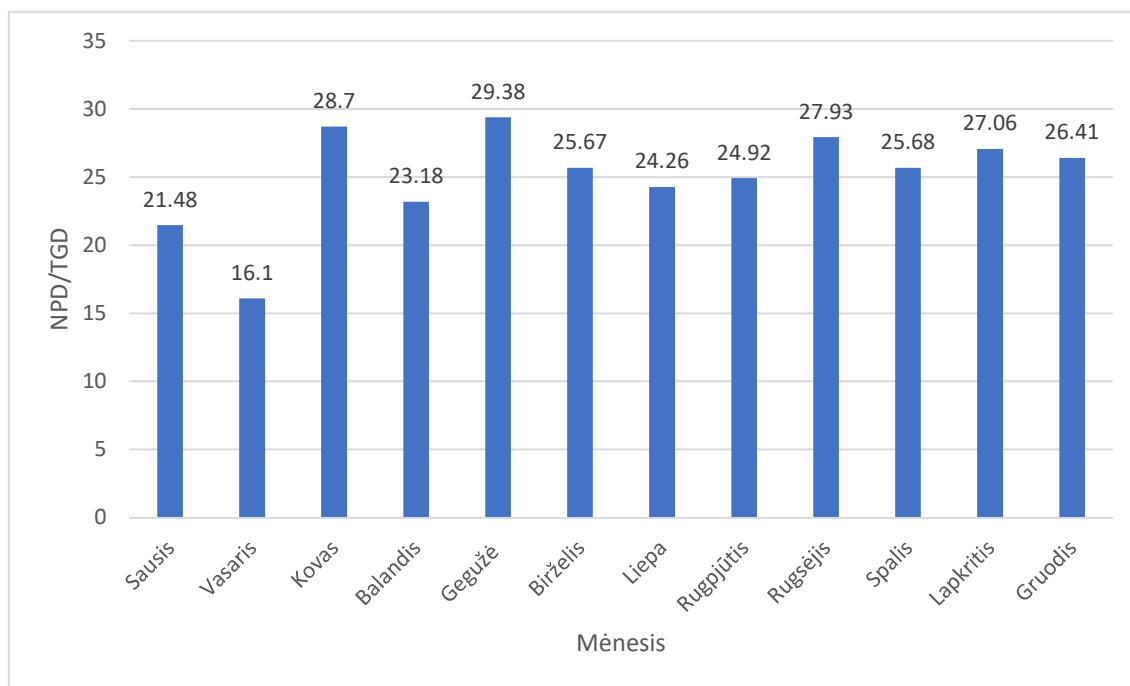


3 pav. Benzodiazepinų suvartojimas pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms duomenimis

Panaši benzodiazepinų suvartojimo tendencija pamečiui, matoma 3 paveiksle. Remiantis duomenimis apie benzodiazepinų pardavimus vaistinėms, pastebima, kad 2019 metais buvo užfiksuotas didžiausias benzodiazepinų suvartojimas, siekiantis 32,69 NPD/TGD, o mažiausias suvartojimas šių vaistų buvo 2022 metais - 23,46 NPD/TGD. Išskirtinis suvartojimo pokytis pasireiškė nuo 2020 iki 2021 metų, kai benzodiazepinų suvartojimas sumažėjo nuo 31,16 iki 24,98 NPD/TGD. 2023 metais benzodiazepinų suvartojimas, lyginant su ankstesniais metais, nežymiai padidėjo iki 23,54 NPD/TGD. Benzodiazepinų suvartojimas pamečiui, remiantis pardavimų vaistinėms duomenimis, statistiškai reikšmingai mažėjo (p-value reikšmė lygi 0,02).

Tuo tarpu remiantis benzodiazepinų pardavimais ASPĮ duomenimis, didžiausias šių vaistinių preparatų suvartojimas pastebimas 2019 metais, siekiantis 3,03 NPD/TGD. 2020 m. benzodiazepinų suvartojimas sumažėjo iki 2,89 NPD/TGD. Tuo tarpu mažiausias suvartojimas išsiskiria nuo anksčiau aptartų duomenų ir matomas 2021 metais, kai NPD/TGD siekė 2,48. Lyginant su benzodiazepinų pardavimų vaistinėms duomenimis, matomas skirtumas, jog 2022 šių vaistų suvartojimas didėjo iki

2,81 NPD/TGD, o 2023 m. NPD/TGD dydis šiek tiek sumažėjo iki 2,597. Benzodiazepinų suvartojimas pamečiui, remiantis pardavimų ASPĮ duomenimis, statistiškai reikšmingai nekito (p-value reikšmė lygi 0,21).

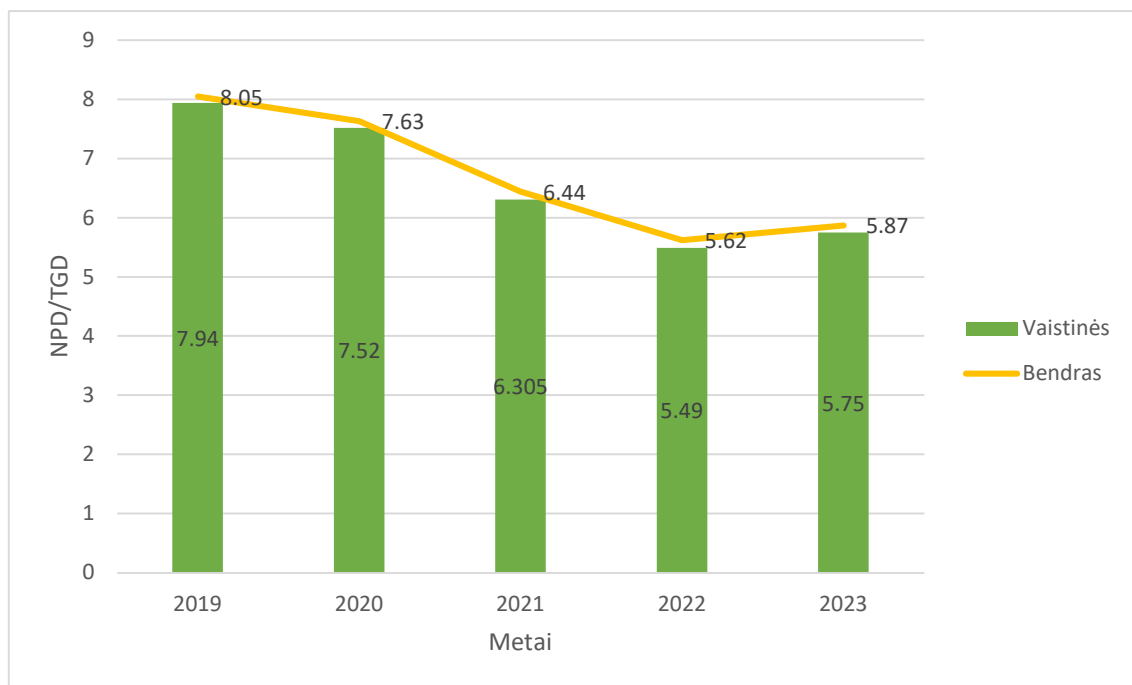


4 pav. Benzodiazepinų suvartojimas pamėnesiui 2023 metais remiantis pardavimų vaistinėms ir ASPĮ duomenimis.

Iš pateiktų duomenų 4 paveiksle, galima matyti, kaip kinta benzodiazepinų suvartojimas pamėnesiui 2023 metais. Didžiausias suvartojimas yra pastebimas gegužės mėnesį, kai NPD/TGD siekia 29,38. Didžiausias pokytis šių vaistų suvartojime pastebimas tarp sausio ir vasario mėnesio, kuomet NPD/TGD sumažėja nuo 21,48 iki 16,1 atitinkamai. Didesniu suvartojimo kiekiu pasižymi kovo mėnesis, kurio metu benzodiazepinų suvartojama iki 28,7 NPD/TGD. Reikšmingesnis pokytis matomas artėjant rudeniui, pavyzdžiui, rugpjūčio ir rugsėjo mėnesio NPD/TGD yra 24,92 bei 27,93 atitinkamai. Nors, atlikus statistinio reikšmingumo testą, gautas rezultatas atskleidė, jog šis suvartojimas nekito statistiškai reikšmingai (p-value reikšmė lygi 0,11), vis dėlto tyrime šie duomenys buvo nuspręsti naudoti toliau.

Atlikus linijinės regresijos testą, nustatyta, jog benzodiazepinų suvartojimas pamėnesiui, remiantis pardavimų vaistinėms duomenimis (p-value reikšmė lygi 0,33) ir pardavimų ASPĮ duomenimis (p-value reikšmė lygi 0,18), statistiškai reikšmingai nekito. Analizuojant, kaip

benzodiazepinų suvartojimas keitėsi pamėnesiui, remiantis pardavimų vaistinėms duomenimis, mažiausias benzodiazepinų suvartojimas buvo pastebėtas sausio mėnesį, kai NPD/TGD siekia 18,73. Tuo tarpu remiantis pardavimų ASPĮ duomenimis, mažiausias suvartojimas pastebimas liepos mėnesį, kai NPD/TGD siekia 2,27. Abiejų pardavimų duomenimis, didžiausias suvartojimas matomas gegužės mėnesį, kai NPD/TGD yra 26,59 ir 2,79.

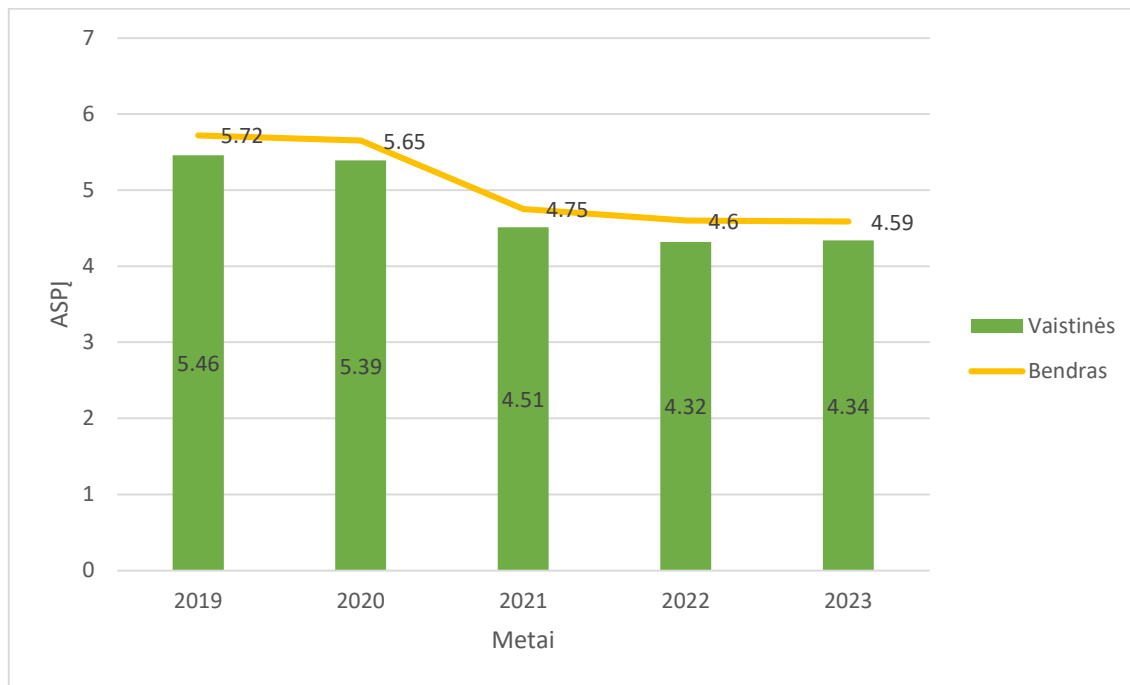


5 pav. Alprazolamo suvartojimas pamečiui remiantis bendrais bei vaistinėms pardavimų duomenimis

Atlikus tiesinės regresijos testą nustatyta, jog remiantis pardavimų vaistinėms (p-value reikšmė lygi 0,02) ir bendrais (p-value reikšmė lygi 0,02) duomenimis, alprazolamo suvartojimas statistiškai reikšmingai kito.). Analizuojant bendrą alprazolamo suvartojimą pamečiui (8 pav.), matomas nuoseklus mažėjimas. Vis dėlto, 2023 metais matomas nedidelis padidėjimas, iki 5,87 NPD/TGD. Didžiausias alprazolamo suvartojimas matomas tiriamųjų metų pradžioje, 2019 metais, kai remiantis pardavimų ASPĮ bei vaistinėms duomenimis, NPD/TGD siekė 8,05. Tuo tarpu mažiausias suvartojimas matomas 2022 metais – 5,62 NPD/TGD.

Suvartojimas, remiantis pardavimų vaistinėms duomenimis buvo didžiausias tiriamųjų metų pradžioje – 2019 m., kai NPD/TGD reikšmė siekė 7,94, o mažiausia reikšmė matoma 2022 m. – NPD/TGD lygus 5,49.

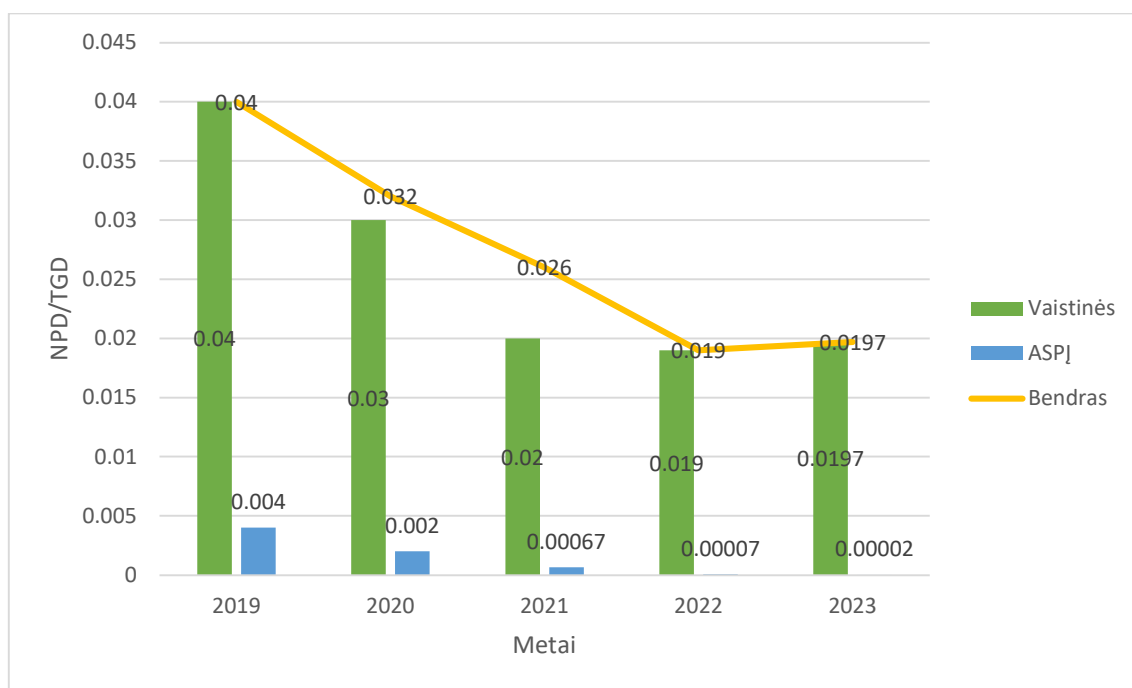
Atlikus tiesinės regresijos testą nustatyta, jog suvartojimas, remiantis ASPĮ duomenimis, statistiškai reikšmingai nekito (p-value reikšmė lygi 0,52). Remiantis pardavimų ASPĮ duomenimis, 2019 m. ir 2020 m. buvo 0,11 NPD/TGD. 2021 m. alprazolamo suvartojimas šiek tiek padidėjo iki 0,14 NPD/TGD, o vėliau, 2022 m. ir 2023 m., sumažėjo iki 0,12.



6 pav. Bromazepamo suvartojimas pamečiui remiantis pardavimų ASPĮ bei vaistinėms duomenimis

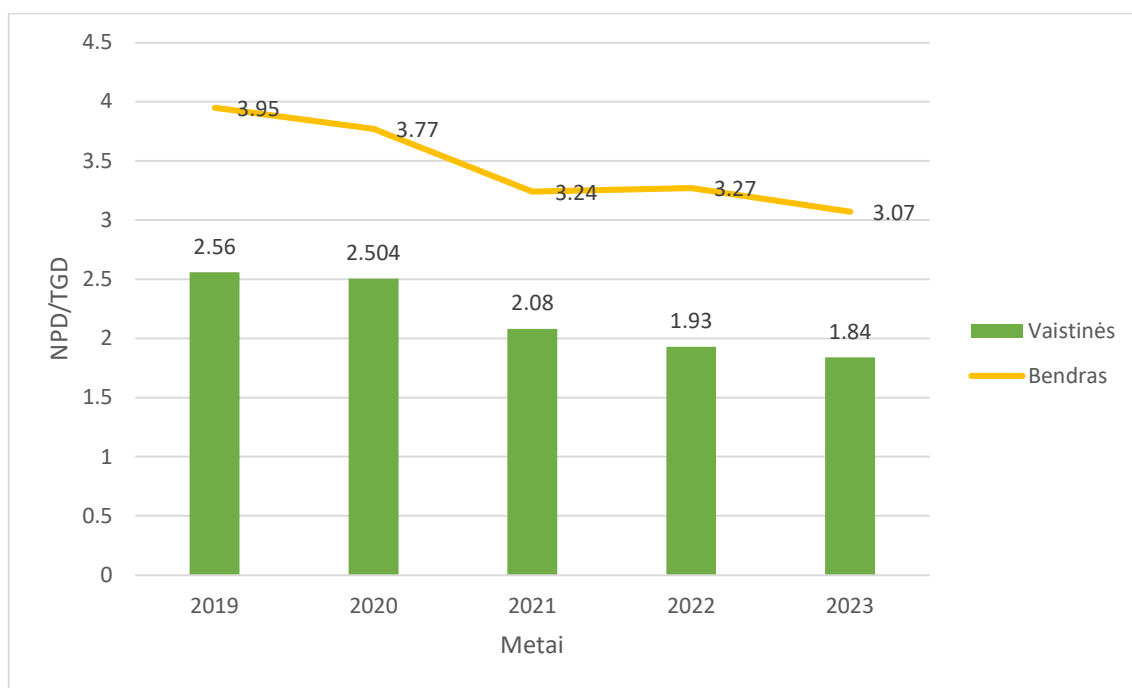
Atlikus statistinę analizę, buvo nustatyta, jog statistiškai reikšmingai mažėjo bromazepamo suvartojimas, remiantis bendrais (p-value reikšmė lygi 0,03) bei vaistinės pardavimų (p-value reikšmė lygi 0,03) duomenimis. Apibendrinant 9 paveiksle pateiktais duomenimis, matomas bromazepamo suvartojimo mažėjimas visu tiriamuoju laikotarpiu – nuo 5,72 NPD/TGD iki 4,59 NPD/TGD. Remiantis pardavimų vaistinėms duomenimis, bromazepamo didžiausias suvartojimas pastebimas 2019 metais, kai NPD/TGD siekia 5,46, mažiausias suvartojimas – 2022 metais, kai bromazepamo suvartojimas siekia 4,32 NPD/TGD.

Remiantis ASPĮ pardavimų duomenimis, pokytis nebuvo statistiškai reikšmingas (p-value reikšmė lygi 1,00). Didžiausias bromazepamo suvartojimas, remiantis pardavimų ASPĮ duomenimis, buvo 2022 m., kai NPD/TGD reikšmė lygi 0,28. Mažiausias suvartojimas pastebėtas 2021 m., NPD/TGD reikšmė lygi 0,24.



7 pav. Chlordiazepoksido suvartojimas pamečiui remiantis pardavimų ASPI bei vaistinėms duomenimis

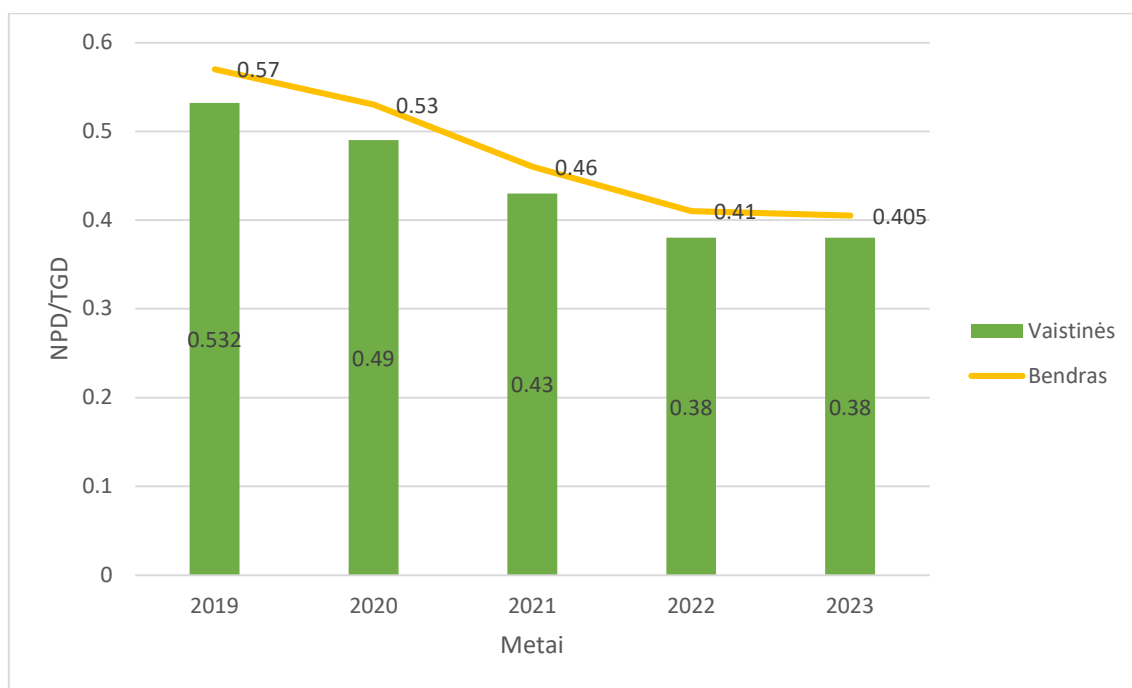
Atlikus statistinę analizę, buvo nustatyta, jog statistiškai reikšmingai mažėjo chlordiazepoksido suvartojimas, remiantis bendrais (p-value reikšmė lygi 0,009) bei vaistinės pardavimų (p-value reikšmė lygi 0,04) duomenimis. Analizuojant kaip keitėsi chlordiazepoksido suvartojimas pamečiui (10 pav.), taip pat matomas bendras suvartojimo mažėjimas. Didžiausias šios veikliosios medžiagos turinčių preparatų suvartojimas matomas 2019 metais remiantis bendrais bei vaistinės pardavimų duomenimis, kai NPD/TGD siekia 0,04. Tuo tarpu mažiausias suvartojimas matomas 2022 metais, kai NPD/TGD siekia 0,019. Analizuojant chlordiazepoksido suvartojimą remiantis pardavimų ASPI duomenimis, matoma, jog šių vaistų suvartojimas ASPI yra mažas, o didžiausias suvartojimas pasiekiamas 2019 metais, 0,004 NPD/TGD.



8 pav. Diazepamo suvartojimas pamečiui remiantis bendrais pardavimų bei vaistinėms duomenimis

Atlikus tiesinės regresijos testą, statistiniam reikšmingumui nustatyti, nustatyta, jog diazepamo suvartojimas, remiantis vaistinės (p-value reikšmė lygi 0,008) bei bendrais (p-value reikšmė lygi 0,02) pardavimų duomenimis statistiškai reikšmingai kito. Diazepamo didžiausias suvartojimas (11 pav.), remiantis pardavimų bendrais bei vaistinėms duomenimis, matomas 2019 – 3,95 NPD/TGD ir 2,504 NPD/TGD atitinkamai. Tuo tarpu mažiausias diazepamo suvartojimas, remiantis pardavimų vaistinėms bei bendrais duomenimis, matomas 2023 – NPD/TGD siekia 1,84 ir 3,07 atitinkamai.

Analizuojant, kaip keitėsi diazepamo suvartojimas pagal pardavimų ASPĮ duomenis, didžiausias suvartojimas buvo 2019 m., kai NPD/TGD siekė 1,39. Vėliau, 2020 m. ir 2021 m., šis dydis mažėjo iki 1,27 ir 1,16 atitinkamai. 2022 m. diazepamo suvartojimas ASPĮ padidėjo iki 1,34 NPD/TGD ir 2023 m. sumažėjo iki 1,23 NPD/TGD. Remiantis pardavimų ASPĮ duomenimis, statistiškai reikšmingai nekito (p-value reikšmė lygi 0,29).

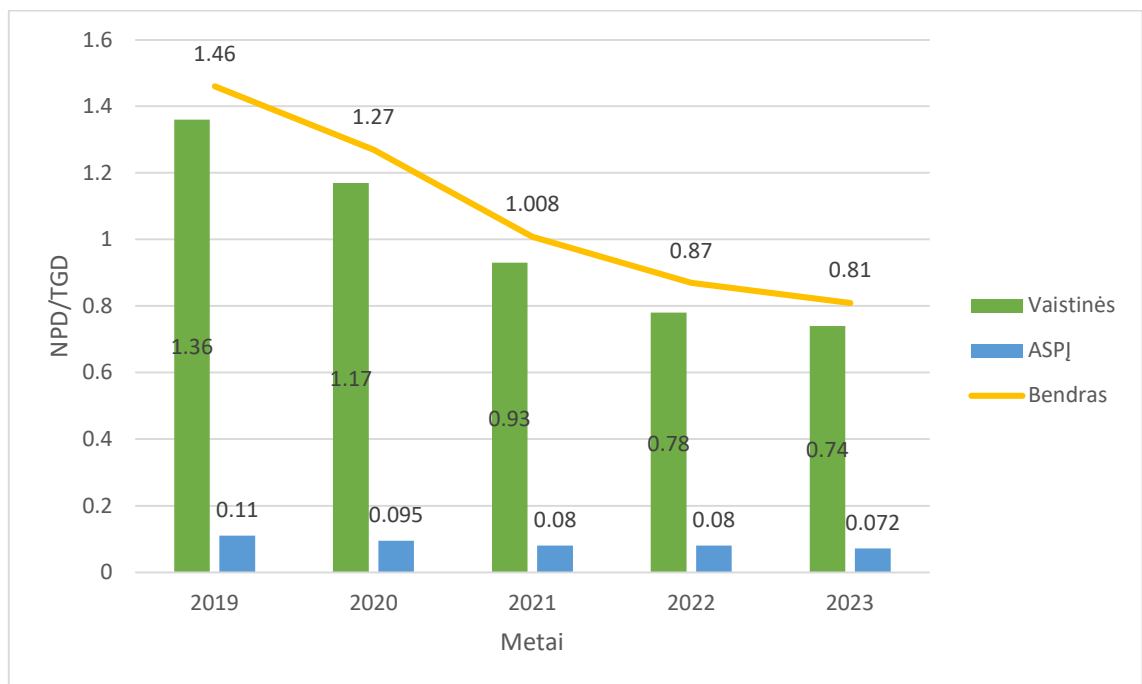


12 pav. Diklio klorazepato suvartojimas pamečiui remiantis pardavimų ASPĮ bei vaistinėms duomenimis

Atlikus tiesinės regresijos testą, statistiniam reikšmingumui nustatyti, nustatyta, jog diklio klorazepato suvartojimas, remiantis vaistinės (p-value reikšmė lygi 0,006) bei bendrais (p-value reikšmė lygi 0,005) pardavimų duomenimis statistiškai reikšmingai mažėjo. Remiantis 12 paveiksle pateiktais duomenimis, matoma, jog didžiausias diklio klorazepato suvartojimas esti 2019 metais, kuomet bendrais pardavimų duomenimis, NPD/TGD siekia 0,532. Didžiausias suvartojimo sumažėjimas pastebimas nuo 2020 iki 2021 metų, kuomet diklio klorazepato suvartojimas apskaičiuotas 0,53 ir 0,46 NPD/TGD atitinkamai. Mažiausias šios medžiagos turinčių vaistinių preparatų suvartojimas pastebimas 2023 metais – 0,405 NPD/TGD. Panaši suvartojimo tendencija matoma remiantis pardavimų vaistinėms duomenimis.

Pagal pardavimų ASPĮ duomenis, didžiausias diklio klorazepato suvartojimas buvo 2019 m., kai NPD/TGD dydis siekė 0,042. Trejus metus, 2020 m. – 2021 m. laikotarpyje, suvartojimas buvo lygus 0,03 NPD/TGD, o 2023 m. sumažėjo iki 0,025 NPD/TGD reikšmės. Atlikus tiesinės regresijos statistinę analizę, benzodiazepinų suvartojimas remiantis pardavimų ASPĮ duomenimis, statistiškai reikšmingai nekito (p-value reikšmė lygi 0,06).

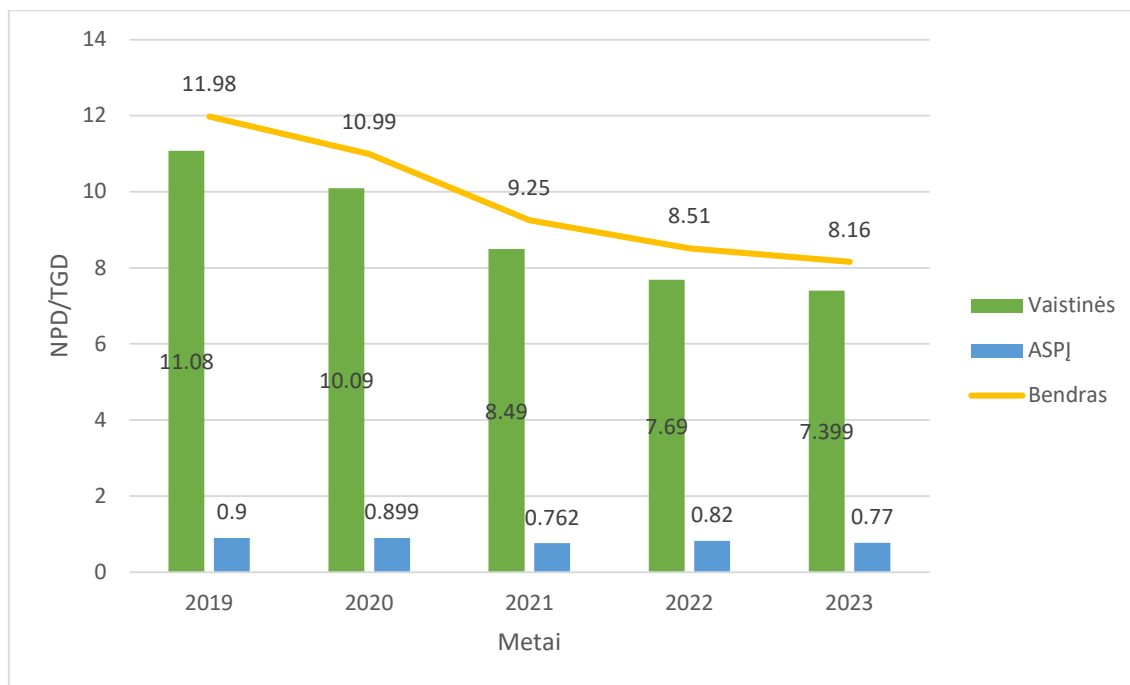
Nagrinėjant, kaip keitėsi estazolamo suvartojimas remiantis bendrais pardavimų vaistinėms bei ASPĮ duomenimis, didžiausias estazolamo suvartojimas pastebimas 2020 metais, kuomet NPD/TGD siekia 0,35. Tuomet seka akivaizdus suvartojimo sumažėjimas iki mažiausios reikšmės per visus tiriamuosius metus – 0,031 NPD/TGD. Svarbu pabrėžti, jog šio vaisto suvartojimą lemia vaistinėse apsilankantys pacientai, nes stebint pardavimų duomenis ASPĮ, beveik visus tiriamuosius metus NPD/TGD buvo lygus 0. Atlikus tiesinės regresijos testą, nustatyta, jog estazolamo suvartojimas pagal vaistinės (p-value reikšmė lygi 0,72), ASPĮ (p-value reikšmė lygi 0,22) ir bendrus pardavimus (p-value reikšmė lygi 0,61) statistiškai reikšmingai nekito.



13 pav. Klonazepamo suvartojimas pamečiui remiantis pardavimų ASPĮ bei vaistinėms duomenimis

Atlikus tiesinės regresijos testą, statistiniam reikšmingumui nustatyti, nustatyta, jog klonazepamo suvartojimas, remiantis vaistinės (p-value reikšmė lygi 0,005), bendrais (p-value reikšmė lygi 0,004) ir ASPĮ (p-value reikšmė lygi 0,01) pardavimų duomenimis statistiškai reikšmingai kito. 13 paveiksle matoma, jog klonazepamo suvartojimas, remiantis pardavimų ASPĮ bei vaistinėms duomenimis, visą tiriamųjų metų laikotarpį, nuo 2019 metų iki 2023 metų, sumažėjo nuo 1,46 NPD/TGD iki 0,81 NPD/TGD. Remiantis pardavimų skirtumais tarp vaistinių ir ASPĮ, galima matyti, jog klonazepamo preparatai daugiausia yra suvartojami per į vaistines besikreipiančius pacientus.

Remiantis pardavimų ASPĮ duomenimis, mažiausias suvartojimas matomas 2023 metais, kuomet klonazepamo NPD/TGD siekia vos 0,072.

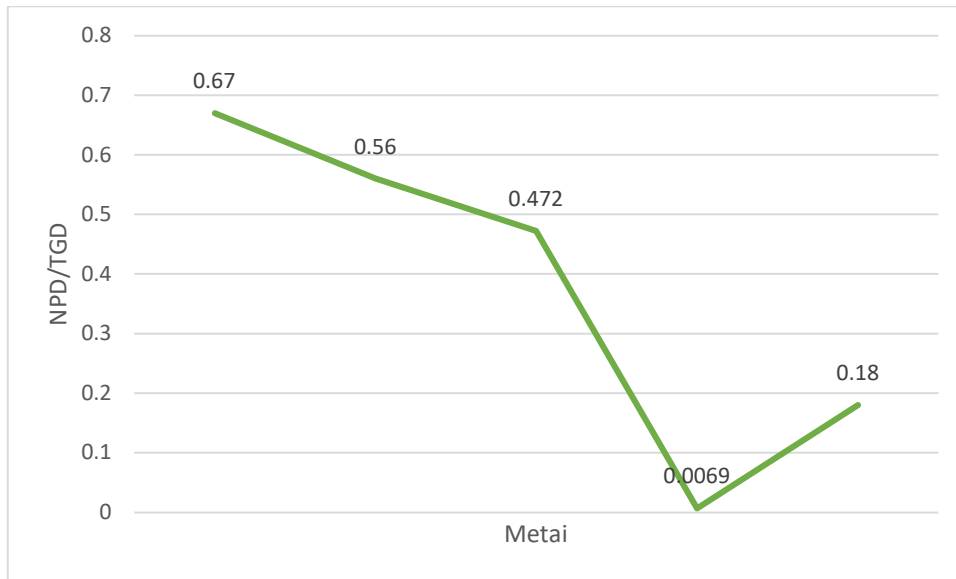


14 pav. Lorazepamo suvartojimas pamečiui remiantis pardavimų ASPĮ bei vaistinėms duomenimis

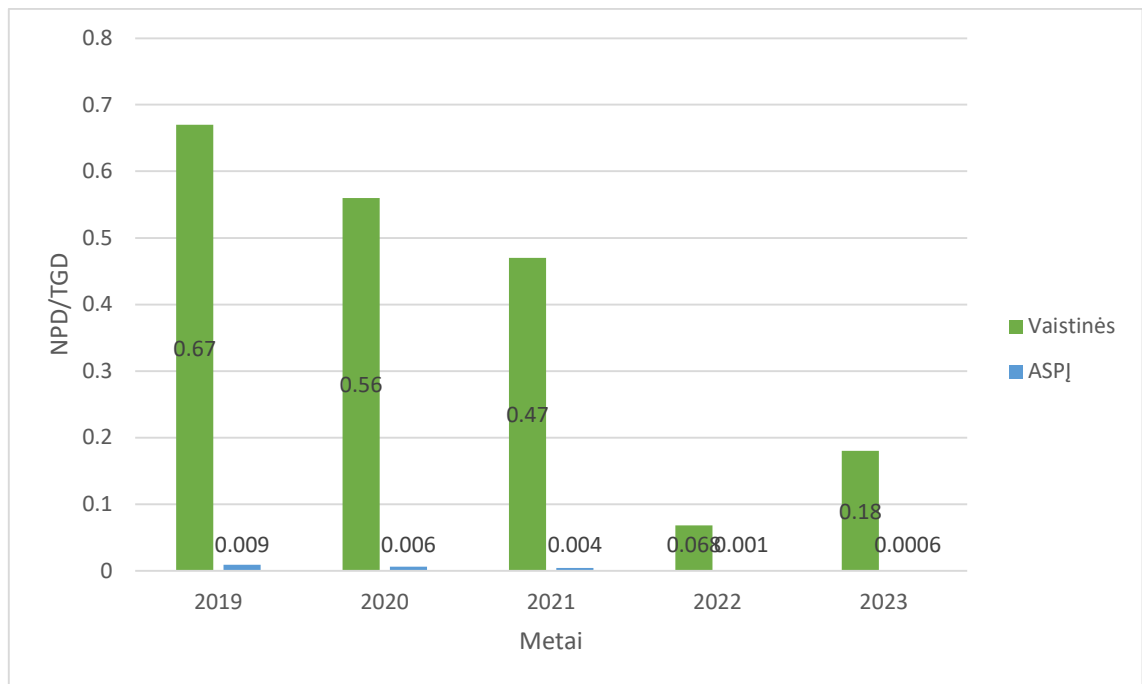
Atlikus tiesinės regresijos testą, statistiniam reikšmingumui nustatyti, nustatyta, jog lorazepamo suvartojimas, remiantis vaistinės (p-value reikšmė lygi 0,005) bei bendrais (p-value reikšmė lygi 0,005) pardavimų duomenimis statistiškai reikšmingai kito. Apibendrinant 14 paveiksle pateiktus duomenis, matomas tolygus lorazepamo suvartojimo sumažėjimas pamečiui. Remiantis bendrais pardavimų duomenimis, didžiausias lorazepamo suvartojimas matomas 2019 metais, kai NPD/TGD siekia 11,98. Per visą tiriamąjį laikotarpį, lorazepamo veikliosios medžiagos turinčių preparatų suvartojimas sumažėja iki 8,16 NPD/TGD (2023 metais). Stebint NPD/TGD reikšmę, pagal pardavimų ASPĮ duomenis, matoma, jog 2022 ši reikšmė nežymiai padidėjo, palyginus su 2021 metais, ir buvo lygis 0,82.

Remiantis pardavimų ASPĮ duomenimis, statistiškai reikšmingai nekito (p-value reikšmė lygi 0,1). Didžiausias lorazepamo suvartojimas, remiantis pardavimų ASPĮ duomenimis, pastebėtas 2019 m., kai NPD/TGD reikšmė lygi 0,9. Panašus suvartojimas buvo 2020 m. – NPD/TGD reikšmė lygi 0,889. 2021 m. suvartojimas šiek tiek sumažėjo iki 0,762 NPD/TGD, o 2022 m. vėl padidėjo iki 0,82

NPD/TGD. Per visą tiriamąjį laikotarpį mažiausias suvartojimas pagal ASPĮ duomenis buvo 2023 m., kai NPD/TGD dydis buvo lygus 0,77.

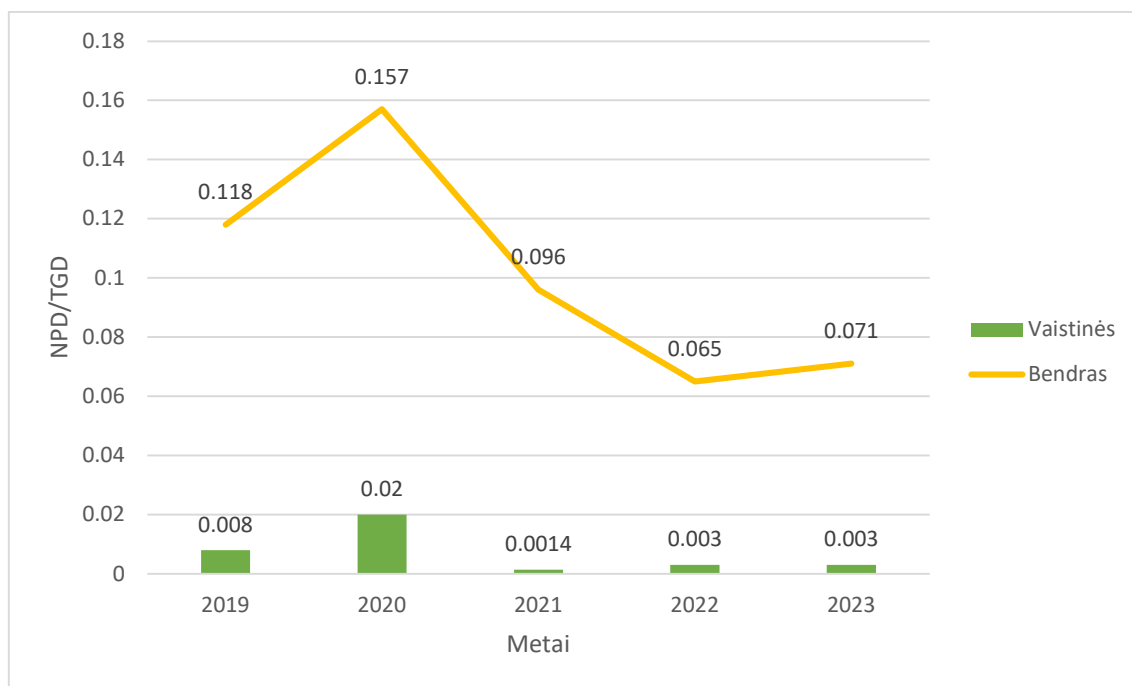


15 pav. Medazepamo suvartojimas pamečiui remiantis bendrais pardavimų duomenimis



16 pav. Medazepamo suvartojimas pamečiui remiantis pardavimų ASPĮ bei vaistinėms duomenimis

Atlikus tiesinės regresijos testą, statistiniam reikšmingumui nustatyti, nustatyta, jog medazepamo suvartojimas, remiantis vaistinės (p-value reikšmė lygi 0,03), bendrais (p-value reikšmė lygi 0,049) bei ASPĮ (p-value reikšmė lygi 0,003) pardavimų duomenimis statistiškai reikšmingai kito. Remiantis medazepamo suvartojimo 15 paveiksle pateiktais duomenimis, matoma, jog nuo 2019 metų iki 2023 metų šio vaisto suvartojimas atitinkamai sumažėjo nuo 0,67 NPD/TGD iki 0,18 NPD/TGD. Paveiksle itin išsiskiria 2021 metų ir 2022 metų laikotarpis, kuriuo itin pasikeičia NPD/TGD reikšmė – nuo 0,47 sumažėja iki 0,068, remiantis bendrais pardavimų duomenimis. Vėliau, 2023 metais, medazepamo suvartojimas šiek tiek padidėja iki 0,18 NPD/TGD. Remiantis 16 paveiksle pateiktais duomenimis, galima matyti, jog šios veikliosios medžiagos suvartojimui svarbesnės reikšmės turi pardavimai vaistinėms, negu ASPĮ.

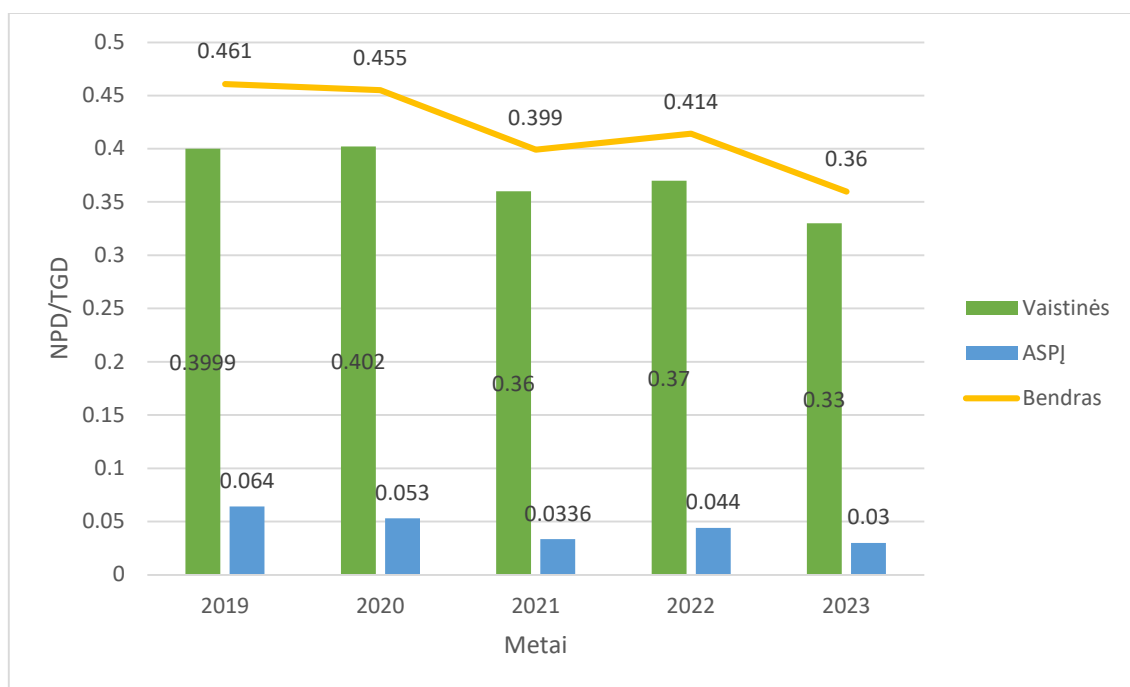


17 pav. Midazolamo suvartojimas pamečiui remiantis pardavimų ASPĮ bei vaistinėms duomenimis

Atlikus tiesinės regresijos testą, statistiniam reikšmingumui nustatyti, nustatyta, jog midazolamo suvartojimas, remiantis vaistinės (p-value reikšmė lygi) bei bendrais (p-value reikšmė lygi) pardavimų duomenimis statistiškai reikšmingai kito. Apibendrinant 17 paveiksle pateikta informacija, matoma, jog didžiausia suvartojimo reikšmė, 0,157 NPD/TGD, pasiekama 2020 metais, remiantis bendrais pardavimų duomenimis. Vėliau, 2021 ir 2022 metais, seka tolygus mažėjimas – 0,096 NPD/TGD ir

0,065 NPD/TGD atitinkamai. Tiriamųjų metų pabaigoje, 2023 metais, suvartojimas šiek tiek padidėja ir NPD/TGD reikšmė tampa lygi 0,071. Tuo tarpu remiantis pardavimų vaistinėms duomenimis, didžiausias suvartojimas matomas 2020 m., kai NPD/TGD reikšmė lygi 0,02.

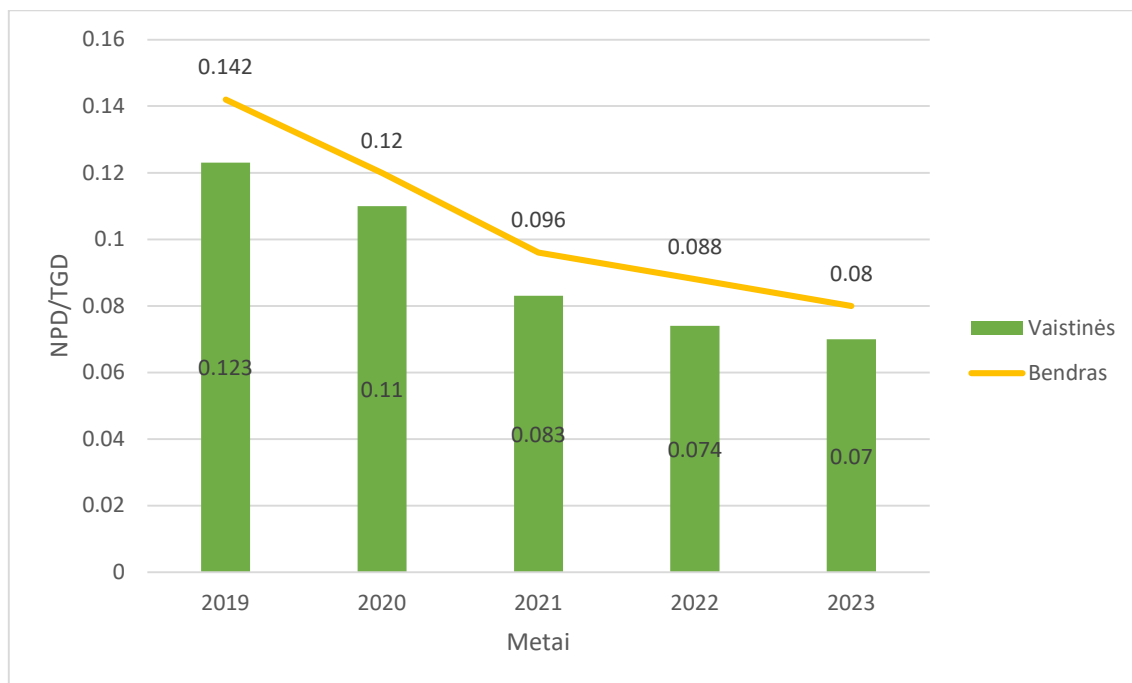
Analizuojant, kaip keitėsi midazolamo suvartojimas pagal pardavimų duomenis ASPĮ, didžiausias suvartojimas pastebimas 2020 m., kai NPD/TGD reikšmė lygi 0,13. Mažiausia NPD/TGD reikšmė pasiekama 2022 m., kuri lygi 0,062. Remiantis pardavimų ASPĮ duomenimis, statistiškai reikšmingai nekito (p-value reikšmė lygi 0,07).



18 pav. Nitrazepamo suvartojimas pamečiui remiantis pardavimų ASPĮ bei vaistinėms duomenimis

Atlikus tiesinės regresijos testą, statistiniam reikšmingumui nustatyti, nustatyta, jog nitrazepamo suvartojimas, remiantis vaistinės (p-value reikšmė lygi 0,03) bei bendrais (p-value reikšmė lygi 0,03) pardavimų duomenimis statistiškai reikšmingai kito. Tuo tarpu, remiantis pardavimų ASPĮ duomenimis, statistiškai reikšmingai nekito (p-value reikšmė lygi 0,05), todėl toliau šie duomenys nėra nagrinėjami. Remiantis 18 paveiksle pateiktais duomenimis, matomas nitrazepamo vartojimo bendras sumažėjimas nuo 0,461 NPD/TGD iki 0,36 NPD/TGD nuo 2019 iki 2023 metų atitinkamai. Mažiausia suvartojimo reikšmė pasiekama 2021 metais, kai NPD/TGD reikšmė pasiekia 0,399. Tiesa,

suvartojimas 2022 metais šiek tiek padidėja iki 0,414 NPD/TGD. Vertinant vaistinės pardavimų duomenimis, didžiausia NPD/TGD reikšmė, kuri lygi 0,402, pasiekama 2020 metais.



19 pav. Oksazepamo suvartojimas pamečiui remiantis pardavimų ASPĮ bei vaistinėms duomenimis

Atlikus tiesinės regresijos testą, statistiniam reikšmingumui nustatyti, nustatyta, jog oksazepamo suvartojimas, remiantis vaistinės (p-value reikšmė lygi 0,008) bei bendrais (p-value reikšmė lygi 0,006) pardavimų duomenimis statistiškai reikšmingai kito.. Apibendrinant 19 paveiksle pateikta informaciją, matomas tolygus suvartojimo mažėjimas pamečiui. Didžiausias oksazepamo suvartojimas, remiantis bendrais pardavimų duomenimis, matomas 2019 metais, kai NPD/TGD reikšmė siekia 0,142. Mažiausia reikšmė pasiekama tiriamųjų metų pabaigoje, 2023 metais, kai NPD/TGD lygus 0,08. Tolygiai, nuo 0,123 NPD/TGD iki 0,07 NPD/TGD, mažėja vaistinėms parduotų oksazepamo preparatų suvartojimas.

Oksazepamo didžiausias suvartojimas, pagal pardavimų ASPĮ duomenis, buvo 2019 m., kai NPD/TGD reikšmė lygi 0,019. 2020 m. NPD/TGD dydis šiek tiek sumažėjo iki 0,01, o vėliau, 2021 m., 2022 m., 2023 m., keitėsi iki 0,013, 0,014 ir 0,01 NPD/TGD dydžio atitinkamai. Atlikus tiesinės regresijos testą, suvartojimo pagal pardavimų ASPĮ duomenis, nustatyta, jog statistiškai reikšmingai nekito (p-value reikšmė lygi 0,29).

Atlikus tiesinės regresijos testą, statistiniam reikšmingumui nustatyti, nustatyta, jog triazolamo suvartojimas, remiantis vaistinės (p-value reikšmė lygi 0,48), bendrais (p-value reikšmė lygi 0,49 ir ASPI (p-value reikšmė lygi 0,9) pardavimų duomenimis statistiškai reikšmingai nekito. Palyginus, kaip suvartojimas keičiasi visu tiriamuoju laikotarpiu, buvo matoma, jog nuo 2019 metų iki 2020 metų suvartojimas šiek tiek padidėjo nuo 2,51 NPD/TGD iki 2,72 NPD/TGD atitinkamai. Vėliau, bendrais pardavimų duomenimis remiantis, triazolamo suvartojimas 2021 metais sumažėjo iki 2,21 NPD/TGD. Pateiktame paveiksle matomas didėjantis šios veikliosios medžiagos suvartojimas, nuo 2022 iki 2023 NPD/TGD reikšmė padidėjo nuo 2,26 iki 2,47 atitinkamai.

3.2 Ekspertų nuomonė apie benzodiazepinų suvartojimo pokyčius Lietuvoje

Tyrimo metu buvo siekiama išsiaiškinti ne tik apie benzodiazepinų suvartojimo pokyčius Lietuvoje tiriamųjų metų laikotarpyje, bet ir išsiaiškinti pokyčių atsiradimo priežastis, todėl buvo nuspręsta atlikti kokybinį tyrimą. Kokybinio tyrimo metu buvo naudojamas pusiau struktūrizuotas, iš anksto paruoštas interviu. Šio interviu pagalba buvo siekiama išsiaiškinti tyrime sutikusių dalyvauti ekspertų, Gabijos Sakalauskiene Laubner, Edgaro Čiūro bei Roberto Badaro, nuomonės apie benzodiazepinų vartojimo tendencijas bei pokyčius Lietuvoje. Prieš prasidedant interviu, respondentai buvo supažindinti su tyrimo esme, pagrindiniais tikslais bei uždaviniais. Taip pat buvo atsiklausta, ar galima naudoti jų, kaip ekspertų nuomonę darbe bei atsiklausta, ar sutinka, jog interviu būtų įrašinėjamas. Gavus ekspertų leidimą, pokalbis buvo pradėtas įrašinėti, o gauti įrašai vėliau buvo naudojami turinio analizei.

Pirmasis interviu vyko nuotoliniu būdu, naudojant „MS Teams“ platformą, 2024 m. kovo 19 d., trukmė – 25 min. Interviu respondentė – Respublikinės Vilniaus universitetinės ligoninės ūminių apsinuodijimų skyriaus bei toksikologijos reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriaus vedėja, klinikinės toksikologijos gydytoja, gydytoja anesteziologė – reanimatologė Gabija Sakalauskiene Laubner.

Antrasis interviu taip pat vyko nuotoliniu būdu, naudojant „MS Teams“ platformą, 2024 m., kovo 21 d., trukmė – 32 min. Interviu respondentas – gydytojas psichiatras, psichoterapeutas Edgaras Čiūras.

Trečiasis pusiau struktūrizuotas interviu vyko nuotoliniu būdu, naudojant „MS teams“ platformą, 2024 m., kovo 24 d., trukmė – 19 min. Interviu respondentas – Respublikinės Vilniaus

universitetinės ligoninės toksikologijos centro vadovas, klinikinės toksikologijos gydytojas, gydytojas anesteziologas – reanimatologas Dr. Robertas Badaras.

- Pusiau struktūrizuoto ekspertų interviu eiga;
- Tyrėjo pristatymas, trumpas darbo pristatymas;
- Prašymas trumpai pakomentuoti tyrimo dalyvio darbo veiklą bei sąsają su benzodiazepiniais profesinėje praktikoje;
- Respondento pastebėjimai benzodiazepinų suvartojimo pokyčių tema;
- Klausimai susiję su 2019-2023 m. benzodiazepinų suvartojimo analize;
- Klausimai susiję su benzodiazepinų vartojimo metodinėmis gairėmis bei pakeitimais dėl šių vaistinių preparatų išrašymo tvarkos;
- Benzodiazepinų vartojimo bei COVID-19 pandemijos sąsaja;
- Benzodiazepinų suvartojimo palyginimas su šiaurės šalimis bei ekspertų pasiūlymai benzodiazepinų suvartojimo mažinimui.

3.2.1 Tyrime dalyvaujančių ekspertų profesinės praktikos sąsaja su benzodiazepiniais

Pirmoji respondentė, Gabija Sakalauskienė Laubner, kuri dirba Respublikinės Vilniaus universitetinės ligoninės ūminių apsinuodijimų bei toksikologijos skyriuje, atsako, jog su šiais vaistiniais preparatais susiduria kone kiekvieną dieną:

„Tai yra vaistai, be kurių nei viena diena medicinoje nėra įsivaizduojama. Aš dažnai bandau palyginti su opioidais, nes dažnai yra klausiama ar opioidai gerai, ar blogai. Tai aš visuomet sakau, kad bet kokią ligoninę būtų galima uždaryti, jeigu nebūtų opioidų, nes be jų nebūtų galima atlikti ne ivienos operacijos [...]. Tai ir su benzodiazepiniais, jie turi labai aiškias indikacijas [...]. Pavyzdžiui, labai trumpa procedūra, kurios metu reikia pacientą pamigdyti, jog jam nebūtų baisu, tarkim [...] pacientui yra taikoma plaučių ventiliacija ar yra smegenų pažeidimas, trauma tinimas, kuomet reikalinga žmogų tikrai į vesti į miego būseną. Profesinėje veikloje užima labai dalį, nes jie yra naudojami kiekvieną dieną. Konkrečiai mūsų skyriuje yra didelė dalis pacientų, kuriems yra alkoholinė abstinencija ir tai yra pirmo pasirinkimo vaistas naudojamas abstinencijai lengvinti ir apskirtai simptomams, kurie yra dėl kažkokios medžiagos nutraukimo, nerimo, panikos, tremoro,, nemigos.“

Antrasis kalbintas respondentas, psichiatras bei psichoterapeutas Edgaras Čiūras, teigia, jog su benzodiazepiniais profesinėje veikloje šiuo metu susiduria kiek rečiau:

„Toks dažnas vaistas, kadangi psichiatrijoje jisai naudojamas, tai dažnai ir susiduriu su šiais vaistais. Šiuo metu mažiau tenka susidurti, kadangi mano darbe yra psichoterapijos ir panašiai. Per savaitę tikrai susiduriu [...], vienam kitam žmogui gali reikėti. Bet nėra taip, jog su kiekvienu pacientu tektų susidurti su benzodiazepiniais. Gali būti, kad ir per dieną netenka išrašyti. Bet aš esu dirbęs anksčiau šiek tiek kitokį darbą, tuomet daugiau buvo.“

Trečiais respondentas, Respublikinės Vilniaus universitetinės ligoninės toksikologijos centro vadovas Dr. Robertas Badaras taip pat teigia, jog su šiais vaistiniais preparatais susiduria kiekvieną dieną:

„Tai labai svarbi vaistų grupė, tiek gydomąja prasme, tiek kaip darbo objektas kai jie yra vartojami apsinuodijimams ar priklausomybei. Kiek dažnai tenka susidurti – drįstu sakyti, jog praktiškai kiekvieną darbo dieną. Mes arba juos skiriame, arba gydome pacientus, kurie piktnaudžiauja arba apsinuodija šiais vaistais.“

Toliau tyrime dalyvaujančių ekspertų pasiteirauta, kaip dažnai profesinėje veikloje tenka susidurti su pacientais, kurie kreipiasi dėl netaisyklingo benzodiazepinų vartojimo. G. Sakalauskiene Laubner atskleidžia, jog su tokiais pacientais tenka susidurti dažnai:

„Nepaisant to, kad tai yra labai plačiai naudojama su indikacijomis, yra labai daug žmonių, kurie vartoja ne pagal indikaciją. Kadangi benzodiazepinų vartojimo laikas yra galimas keturias savaites, tikrai yra dažnas pacientas, kuris ambulatoriškai [...] vaistus vartoja savo nuožiūra ir tikrai yra tokių pacientų, kurie vartoja ilgą laiką. Esu turėjusi pacientų, kurie vartoja netgi 30 metų benzodiazepinus. Bet šiaip pakankamai dažnai.“

Tuo tarpu antrasis respondentas, E. Čiūras, teigia, jog tokių pacientų, kurie patys kreiptųsi dėl pagalbos, mažinant benzodiazepinų vartojimą, pasitaiko retai. Dėl minėtų vaistinių preparatų vartojimo mažinimo ar nutraukimo dažniau pradedama domėtis gydytojo iniciatyva:

„Asmeniškai taip, kad į mane kreiptųsi dėl nutraukimo, tai nėra dažnas atvejis. Daugiau prieinam prie to konsultacijos metu. Prieiname prie to punkto, jog reikia mažinti tuos vaistus, jeigu matosi, kad ilgai vartoja. Bet kad kryptingai kreiptųsi dėl pačio nutraukimo, tikrai nebūna.“

Tuo tarpu trečiasis respondentas, R. Badaras, trumpai atsako, jog kiekvienu metu ūminių apsinuodijimų bei toksikologijos skyriuje yra bent du pacientai, kurie kreipiasi dėl netaisyklingo benzodiazepinų vartojimo, tačiau prioritetu pacientai, kuriems nustatytas ūminis apsinuodijimas:

„Kiekvienu metu mes tokių pacientų turime po du skyriuje, daug neturime, jog nebūtų problema guldėti ūminius pacientus, bet porą tokių pacientų turime pastoviai.“

3.2.2 Tyrime dalyvaujančių ekspertų pastebėjimai apie benzodiazepinų vartojimo pokyčius

Anot Gabijos Sakalauskienės Laubner, labiausiai vartojimo pasikeitimus pastebėjo po šių vaistinių preparatų išrašymo sugriežtinimo tvarkos:

„Jeigu žiūrėti tą tendenciją, tai labiausiai turbūt vartojimo pokyčiai arba kreipimaisi į medikus pasikeitė tada, kai buvo sugriežtinta išdavimo tvarka ir kuomet jie galimi tik elektroniniu receptu arba taip vadinami tie raudonieji receptai. Tai tada pastebėjome tuom, kad atsirado tokių pacientų, kurie iš tiesų ne pagal indikacijas vartoja. Ir gydytojai tuos pacientus, kadangi patys bijodami tuos vaistus ne pagal indikacijas skirti, pradėjo siųsti toksikologo konsultacijai, kiek yra reikalinga.“ Taip pat specialistė pridėjo, kad galbūt anksčiau buvo populiariesnis stereotipas, jog benzodiazepinai yra dažniau vartojami vyresnio amžiaus grupės. Dabar vis dažniau benzodiazepinų vartojimas yra pastebimas jaunesnių asmenų grupėse: *„Bet šiaip iš bendro ta tendencija, gal anksčiau buvo tas stereotipas, jog tai yra senjorų amžiaus grupių vaistai. Tai dabar, man bent jau taip susidaro įspūdis, jog nebėra iš viso grupės amžinės, kurioje yra daugiau vartojami benzodiazepinai. Tiesiog atlaidžiau žiūrime į senjorus. Bet šiaip vartoja ir darbingo amžiaus žmonės, netgi ir vaikai [...].“*

E. Čiūras teigia teigia, jog didžiausią pokytį pastebėjo pasikeitus preparatų išrašymo tvarkai:

„Tai daug labai tendencijų buvo. Tie pokyčiai ir pastebėjimai keitėsi su darbo pokyčiais [...]. Kai pradėjau dirbti, tuomet susidurdavau daugiau su benzodiazepinų vartojimu, nes nebuvo jie kontroliuojami arba mažiau tos kontrolės. Yra tekę susidurti, kai žmonės net po kelis benzodiazepinus vartoja. [...] Ypač daugiausia pastebėjimų buvo, kai atsirado tik elektroniniai receptai, čia didžiausias tas lūžis buvo. Bet tada daugiausiai ir kreipdavosi žmonės, net dažnai būdavo, kad net nebuve pas psichiatrus, o pasikreipia prasitęsti tik benzodiazepinus. Nes iki tol, dešimtmečiais šeimos gydytojai išrašydavo. Dabar, aišku, to mažiau, ta banga kaip ir atslūgo.“ Taip pat specialistas pridėjo, jog profesinėje praktikoje teko susidurti su situacija, kuomet pasikeitė indikacija vaistinių preparatų, kurių

veiklioji medžiaga yra klonazepamas, bei kokios įtakos turėjo profesinei praktikai: „Paskui keitėsi indikacijos klonazepamui. Tuomet praėjom tą, kad kaip ir nebebuvo jo galima psichiatrams skirti, nes jis liko tik epilepsijai gydyti, o žmonės eidavo dėl nerimo sutrikimų. Tai tekdavo keisti kitais vaistais, ieškoti tų būdų, aiškinti, kuo tie žmonės serga ir panašiai. “

Dr. Robertas Badaras taip pat išskiria sugriežtintą benzodiazepinų išrašymo tvarką, teigdamas, jog po šio pokyčio pastebėjo vartojimo mažėjimą, nes iki tol šiuos vaistinius preparatus išrašydavo netaisyklingai, pacientams sudarant sąlygas jais piktnaudžiauti:

„Tam tikri pokyčiai prasidėjo po to, kai benzodiazepinai buvo Lietuvoje pagaliau išrašinėti tik elektroniniais receptais, nes anksčiau buvo labai daug skiriama, daugiau buvo priklausomybių piktnaudžiaujant, per kelis gydytojus. Bet dabar, kai pradėjo išrašyti elektroniniu būdu, mano žiniomis, tas vartojimas smarkiai sumažėjo. “

Ekspertų pasiteiravus, ar pastebi benzodiazepinų suvartojimo pokytį stebint pamėnesiui, iš visų respondentų buvo gautas atsakymas, jog tokio pokyčio neteko pastebėti. Tačiau visi ekspertai pasvarstė, jog mažesnis suvartojimas šiltesniu metų laiku gali būti siejamas su geresne nuotaika, savijauta. G. Saklauskienė Laubner teigia:

„Man atrodo, kad tie žmonės, kurie yra priklausomi, kad tikrai jiems nesvarbu koks yra metų laikas ir kuri savaitės diena. Ar žmonės užsiprekina lapkritį, gruodį ir tada nereikia pirkti vasarį. Ar geresnė nuotaika ir daugiau saulės ir vitamino D, tuomet nereikia birželį, liepą. Aišku, tie skaičiai ne taip labai skiriasi. “

E. Čiūras svarsto, jog žiemos bei pavasario laikotarpis gali neigiamai paveikti psichologinę sveikatą:

„Pamėnesiui labai, kad pastebėti, tai nelabai pasijaučia. Gal bendrai labiau būna kažkokie tarsi pablogėjimai tamsiuoju paros metu [...]. Pavasarį irgi būna tokių pablogėjimų, nes kaip ir tikimes daugiau šviesos ir lyg gerėti turi, bet kitiems blogėja pavasarį. Gamtos pabudimas ir šviesos atsiradimas, kartais priešingai paveikia emocinę būklę. [...] tikrai jaučiam, kad yra tikrai sunkiau žiemos laikotarpiu. “

Tuo tarpu Dr. R. Badaras trumpai atsako:

„Labai įdomus duomenys, tiesą sakant niekada nepastebėjau tokio dalyko. Čia galima bandyti pritraukti prie to, jog vasarą pakankamai daug saulės.“

3.2.3 Klausimai, susiję su 2019-2023 m. benzodiazepinų suvartojimo analize

Specialistų pasiteiravus, ar profesinėje praktikoje pastebėjo, jog benzodiazepinų suvartojimas 2019-2023 m. laikotarpyje sumažėjo nuo 35,72 NPD/TGD iki 26,13 NPD/TGD bei jų nuomonės, kas turėjo įtakos šiam pokyčiui, visi respondentai paminėjo, jog didžiausią įtaką turėjo 2021 m. sugriežtinta nauja šių vaistinių preparatų išrašymo tvarka.

Klinikinės toksikologijos gydytoja Gabija Sakalauskienė Laubner paminėjo, jog atsiradus minėtam sugriežtinimui, pacientai rado būdą, kaip benzodiazepinų įsigyti nelegaliu būdu:

„Vienareikšmiškai tai turėjo įtakos būtent sugriežtinimas receptų. Kitas dalykas tie žmonės, kurie vartojo, aš nelabai tikiu, kad jie tiesiog paėmė ir uždraudus receptus paėmė ir pradėjo nebevertoti. Tai atsidarė kita rinka., Mūsų pacientai patys sako, jog jie eina į turgų ir tiesiog nusiperka iš Baltarusijos nelegaliai įvežamus benzodiazepinus.“

Antrasis apklaustas respondentas, E. Čiūras, taip pat patikino, jog vartojimo pokytis susijęs su pasikeitusia benzodiazepinų išrašymo tvarka:

„Tikrai stebėjosi tas mažėjimas. Labiausiai turbūt susiję su tuo, kad nebeliko paprastų receptų, kurie nebuvo apskaitomi. Nes iki tol žmonės išsirašydavo pas šeimos gydytoją, kardiologą. Aš manau, kad daugiausiai su tuo siečiau tą mažėjimą. Nežinau kaip ta edukacija žmones pasiekia, nes kažkokia lyg tais buvo, šiek tiek kalbama apie benzodiazepinų naudojimą, bet man atrodo, kad gal per mažai pasiekė. Gal nelabai įtinama buvo, man atrodo.“ Psichiatras pridėjo, jog suvartojimo mažėjimui galėjo turėti įtakos ir tai, jog šios klasės vaistiniai preparatai anksčiau buvo kompensuojami, esant tam tikroms diagnozėms: *„Kažkada šie vaistai buvo net kompensuojami prie tam tikrų diagnozių, ypač senyviem žmonėm. Tai to irgi nebeliko. Gal nereikšmingai paveikė, nes tų benzodiazepinų kaina nėra labai didelė, bet kažkiek galėjo turėti kažkokios įtakos.“*

Trečiasis respondentas, Dr. R. Badaras, trumpai patvirtino, jog benzodiazepinų suvartojimo mažėjimą taip pat pajuto po minėtų pasikeitimų:

„Pastebėjau ir net neabejoju, kad įtakos turėjo civilizuotas psichotropinių medikamentų išrašymo būdas pradėtas [...], nes kai galėjo išrašyti bet kas, tai tie receptai galėjo būti ir

padirbinėjami. O dabar yra taip, kaip ir turėtų būti. Yra skiriami atsakingai, pagal aiškias indikacijas.
“

3.2.4 Klausimai susiję su benzodiazepinų vartojimo metodinėmis gairėmis bei pakeitimais dėl šių vaistinių preparatų išrašymo tvarkos

Specialistų toliau buvo teiraujama apie nuo 2021 m. liepos 1 d. pradėtą taikyti migdomųjų bei raminamųjų pasikeitusią išrašymo tvarką. Kadangi ankstesniuose savo atsakymuose paminėjo, jog būtent šis pakeitimas turėjo įtakos benzodiazepinų vartojimo pokyčiuose ir tai lėmė suvartojimo mažėjimą, todėl ekspertų buvo prašoma išreikšti savo nuomonę apie minėtą pataisą. Gabija Sakalauskienė Laubner teigia, jog anksčiau buvo didesnė padirbinėjamų receptų rizika bei prastas paciento gydymo istorijos atsekamumas, kadangi šios klasės vaistų receptai nebuvo apskaitomi. Minėtą pataisą vertina teigiamai bei mano, jog tai yra paskata gyventojams siekti pagalbos mažinant šių vaistinių preparatų vartojimą:

„Aš tai labai vienareikšmiškai gerai vertinu. Tiek kiek mes žinom iš prieš tai buvusių atvejų, kai žmogus eina pas vieną gydytoją, pas kitą gydytoją, jam be saiko išrašinėja. Tie patys popieriniai receptai apskritai buvo labai padirbinėjimo rizika, kai juos spausdindavo. Man pačiai iš vaistinės yra skambinę ir sakę, kad čia su spalvotu printeriu prispausdino jūsų receptų [...]. Kitas dalykas, jog tai yra paskata, detoksikacijai nuo benzodiazepinų, ką mes ir darome.“ Specialistė pridėjo, jog šią pataisą neigiamai galėjo vertinti anonimines paslaugas teikiantys specialistai: *„Kam nepatiko šita pataisa, tai ypatingai anonimines paslaugas teikiantiems specialistams. [...] Kuomet anonimiškai kreipiasi į juos pacientas, jie niekaip negali išrašyti benzodiazepinų, nes jie negali fiksuoti vizito [...]“*

Psichiatras E. Čiūras tikina, jog ši pataisa naudinga psichiatro praktikoje, pakeitimas itin naudingas, gydant pacientus, kadangi tai suteikė daugiau aiškumo:

„Aš tai teigiamai vertinu. [...] didelė bėda yra priklausomybė, [...] didesnė kontrolė seniau jau buvo reikalinga. Kaip psichiatrui yra svarbu daugiau aiškumo. Tada matosi, kiek žmogus vartoja benzodiazepinus, kiek sunaudoja. Ir kliniškai tai labai svarbu. Matome kokios dozės, vartojimo tendencijos, ar kažkur kitur dar papildomai išsirašo. Svarbu ir gydymui, ir bendradarbiavimui.“

R. Badaras trumpai atsako, jog džiaugiasi šia patvirtinta pataisa bei teigia, jog pačiam specialistui teko prisidėti prie jos ruošimo:

„Labai pavėluota, bet visiškai privaloma. Labai džiaugiuosi, jog ši pataisa buvo pagaliau padaryti. Man teko dalyvauti pačioje pataisos ruošimo virtuvėje. ”

Toliau ekspertų teiraujamosi apie 2020 m. patvirtintas metodines rekomendacijas dėl benzodiazepinų ir benzodiazepinų dariniams priskiriamų bei panašaus veikimo vaistinių preparatų skyrimo ir vartojimo mažinimo. Gydytoja toksikologė G. Sakalauskienė Laubner teigia, jog šiomis gairėmis naudojasi retai, kadangi minėtų preparatų vartojimo mažinimą atlieka stacionariu metodu, kuris yra efektyvesnis siekiant nutraukti benzodiazepinų vartojimą:

„Ambulatoriškai nutraukti benzodiazepinus pavyksta 5 proc. pacientų. Tai pakankamai sudėtingas procesas padaryti pačia, namuose netgi su gydytojo ambulatoriška priežiūra [...]. Iš patirties, kadangi mes tas detoksikacijas darome beveik dešimt metų, jeigu pacientas vartoja didelį kiekį benzodiazepine, tai praktiškai visą laiką jam rekomenduojame stacionarę detoksikaciją ir nesvarbu net jeigu stacionarinę įvykdyta per dvi savaites, vis tiek ambulatorinis sekimas iki metų užtrunka. Bet šiaip faina, kad toks dalykas kaip pasirinkimas, yra. Ir aš tikrai žinau žmonių, kurie tas rekomendacijas taiko. Mes patys jų taikome labia labia retai, nes mes turim galimybę daryti stacionarinę detoksikaciją, kuri yra tikrai žymiai efektyvesnė. Čia jau žmogus turi būti labai stipriai sąmoningas, kad ambulatoriškai pats galėtų daryti detoksikaciją mažinimo. “

Anot antrojo respondento, 2020 m. patvirtintos gairės psichiatrams buvo žinomos ir anksčiau. Specialistas teigia, jog šios gairės labiau padėjo bendradarbiauti su pacientais, mažinant benzodiazepinų vartojimą:

„Mes savo praktikoje naudojome iki patvirtinimo, čia buvo labiau tas, kad atsirado patvirtintas lietuviškas. Nutraukimo gairės, kuom, ką, kaip keisti buvo žinomos iš anksčiau, tik jos nebuvo patvirtintos. Ir su kuo teko susidurti pradėjus dirbti, kai dar nebuvo įstatymų pokyčių, tai jau tada asmeniškai labai daug su žmonėm kalbėdavau, konsultuodavau, pykdavau, kad reikia mažinti. Kai oficialus atsirado, žmonės pradėjo daugiau kalbėti ir panašiai. “

R. Badaras taip pat paantrino pirmosios respondentės nuomonei, teigdamas, jog šių gairių profesinėje praktikoje nenaudoja, kadangi benzodiazepinų vartojimo mažinimą atlieka stacionariu metodu:

„Ne, nenaudojame šių rekomendacijų. Rekomendacijas padarė ambulatoriniam gydymui, mes benzodiazepinus nutraukiam stacionariai [...]. Man palyginamųjų studijų neteko matyti, kuris būdas,

stacionarus ar ambulatorinis, yra efektyvesnis. Bet tokius sunkius atvejus yra žymiai lengviau spręsti čia ir dabar. “

3.2.5 Benzodiazepinų vartojimo bei COVID-19 pandemijos sąsaja

Gautus ekspertų atsakymus į klausimą, kodėl COVID-19 pandemijos laikotarpiu, nepaisant suprasėjusios žmonių psichologinės sveikatos, bendras benzodiazepinų suvartojimo didėjimas nėra pastebimas, priešingai – matomas suvartojimo mažėjimas, galima suskirstyti į dvi grupes.

Pirmoji respondentė, G. Sakalauskienė Laubner, bei trečiasis respondentas, Dr. R. Badaras, teigia, jog benzodiazepinų suvartojimo mažėjimas gali būti siejamas su padidėjusiu alkoholio suvartojimu. G. Sakalauskienė Laubner trumpia atsako:

„Jeigu kalbėti apie psichologines problemas, tai buvo pastebėta, jog COVID-19 pandemijos metu labai aiškiai padidėjo alkoholio suvartojimas. “

Dr. R. Badaras taip pat savo atsakyme pamini padidėjusį alkoholio vartojimą bei įvardija sumažėjusio benzodiazepinų suvartojimo priežastį – dėl pandemijos atsiradęs ribotas priėjimas pas gydytojus specialistus. Taip pat svarsto, jog oficialūs duomenys neatskleidžia realybės, spėliodamas, jog benzodiazepinus galėjo įsigyti ir juodojoje rinkoje:

„Jūs tiesiogiai siejate benzodiazepinų vartojimą su oficialiais duomenimis. Tai yra tik dalis tiesos [...]. Remtis ir pilnai pasitikėti šiais duomenimis mes, deja, negalime. Labai didelė dalis benzodiazepinų ateina iš juodosios rinkos. [...]. Sumažėjo beveik visų psichoaktyvių medžiagų suvartojimas visame pasaulyje, o padidėjo alkoholio. [...] buvo sunku patekti pas gydytojus. “

Tuo tarpu antrasis respondentas, E. Čiūras, šį sumažėjimą sieja su padažnėjusia komunikacija apie psichologinę sveikatą bei būtent 2020 m. liepos mėnesį patvirtintu nauju griežtinimu dėl migdomųjų bei raminamųjų vaistinių preparatų receptų išrašymo:

„Bendras fonas keitėsi, bet kitą vertus, žmonėms nereikėjo eiti į darbą, mažiau socialinių situacijų, kur daugiau nerimo – galbūt tai skatino mažiau vartoti šių vaistų. Gal žmonės pradėjo kalbėti apie psichologinę būseną, atsirado labai daug transliacijų, mokymų. Įžymesni žmonės pradėjo dalintis apie savo emocinę būseną, gal stigma mažesnė. Gal žmonės pradėjo kreiptis į terapeutus, kas tikrai įvyko. Atsirado didesnis terapijos poveikis. Patenka ir griežtinimas, ir kontrolė. Atsirado daugiau kalbama, daugiau kitų pagalbos siūloma ir tikrai prieinamesnė nuotoliu. “

3.2.6 Benzodiazepinų suvartojimo palyginimas su Šiaurės šalimis bei ekspertų pasiūlymai benzodiazepinų suvartojimo mažinimui

Pasiteiravus tyrime sutikusių dalyvauti respondentų nuomonės, kokios priežastys Lietuvoje lemia didelį benzodiazepinų suvartojimą bei kokie veiksmai būtų veiksmingiausi, mažinant šių vaistinių preparatų suvartojimą, buvo gauti įvairūs atsakymai.

Anot G. Sakalauskienei Laubner, viena iš priežasčių, kodėl Lietuva pasižymi didesniu benzodiazepinų suvartojimu yra stigmatizavimo trūkumas:

„Viena iš priežasčių yra stigmatizavimas psichologinių problemų. Normalu, jog žmonės susiduria su gyvenimu – netektimis, santykiais, darbo pakeitimais, nelaimėmis, skrybomis. Žmonės tuomet susiduria su labai stipriu nerimu, nemiga ir panašiai [...], tikriausiai kultūriškai taip susiklostę, kad psichologinės ar psichoterapinės pagalbos ieškoma dabar tik daugiau, tas jaučiasi iš jaunų žmonių, kurie sąmoningai supranta, kad tai yra nieko tokio. Kultūriškai yra posovietinis supratimas, jeigu žmogus eina psichologinės pagalbos, tai reikia izoliuoti jį.“

Taip pat ekspertė įvardija ir antrąją priežastį – įstatyminė bazė:

„Antras dalykas, kuris yra labai svarbus, mūsų įstatyminė bazė. Beveik visų sričių ministerijose yra apribojimai taikomi žmonėms, kurie susiduria su F diagnozėmis. Jeigu žmogus turi priklausomybę, depresiją, kažkokią tai diagnozę, dėl kurios galimai kreipiasi į gydytoją, [...] bus oficialiai bus išgryninta, jog dėl benzodiazepinų turės diagnozę. [...] jie labai vengia tai daryti. Mūsų pačių pacientai, ypačingai jeigu yra valstybės tarnyba, ginklo įsigijimas, vaikų darželiai, mokytojai, netgi tie patys gydytojai, tikrai nenori eit pas psichiatrą, kad jam neįrašytų diagnozės. Mūsų įstatyminė bazė, sudaro labai didelius ribojimus, žmonėms, kurie turi F diagnozę. Ar jis yra priklausomas nuo alkoholio ir jau seniai pasveikęs, bet vis tiek tą diagnozę turi. Ar jis turi depresiją, ar turi priklausomybę prie benzodiazepinų, ar turi priklausomybę nuo kažkokios tai kitos medžiagos ir panašiai., Tuomet jie labai vengia kreiptis pagalbos.“

G. Sakalauskienei Laubner įvardija veiksmus, kurie galėtų būti veiksmingi, mažinant benzodiazepinų vartojimą:

„Iš pradžių pripažinti, jog yra problema ir labai aiškiai įvardinti, jog tai nėra nuosprendis, o yra pagalba. Turbūt susiveda atgal, kad žmogus, kai reikia pagalbos, tai ne stigmatizuoti, o pasiūlyti jam tuos dalykus. “

Psichiatras E. Čiūras svarsto, jog šiaurės šalyse yra skirtingos pagalbos priemonės, kurios galėtų užtikrinti geresnę psichologinę sveikatą vyresnio amžiaus gyventojams:

„Man atrodo, kad nulemia kompleksiškas labai dalykas, kaip buvo žiūrima į emocinę būseną. [...] turbūt šiaurės šalyse yra kitokios pagalbos priemonės, bendruomenė gauna kitokių dalykų. Kad žmonės vieni su kitais galbūt daugiau bendrauja, gal santykiai yra šiltesni tarp jų, gal dėl to jie bendrai geriau jaučiasi. Seniorai kitose šalyse turi orų gyvenimą ir pilnavertišką priežiūrą, o nėra palikti vieni. Man atrodo, kad ten yra daug kartų viskas stipriau. Ir apie kitus aspektus galime kalbėti kitose amžiaus grupėse, kur net nėra susiję su psichine sveikata susiję, bet gal gali prisidėti prie to mažesnio vartojimo. Ypač seniorams svarbu bendravimas, rūpestis ir dėmesys, Lietuvoje, man atrodo, toli gražu nėra užtikrinama iki to, kad turėtų emocinį palaikymą. Jeigu to nėra, tai žmogui bus neramu, jausis vienišas, tai tą kažkaip slopinti poreikis atsiras. Vyresnio amžiaus Lietuvoje tikrai daug yra skiriama benzodiazepinų. “

Taip pat antrasis respondentas svarsto, galbūt kitose šalyse, lyginant su Lietuva, psichoterapija yra labiau prieinama:

„Su kitais pagalbos būdais galime sieti. Galbūt kitur daugiau skiriama dėmesio psichoterapijai. Nerimo ar miego sutrikimų gydymui pirmas pasirinkimas yra psichoterapija. Ir Lietuvoje tas prieinamumas dabar tik po truputį daugėja, bet anksčiau buvo dar mažiau. Labai svarbu užtikrinti, kitus būdus spręsti emocinius sunkumus. “

E. Čiūras įvardija kelias priemones, kurios, jo nuomone, būtų efektyvios, siekiant sumažinti benzodiazepinų vartojimą. Ekspertas pamini pacientų švietimo bei bendruomenės svarbą, gydant su nerimo sutrikimais susijusias veiklas:

„Edukacija labai svarbi. Aiškinimas, kuo čia negerai tie raminantys. Bet paaiškinti, kad šitie vaistai yra blogis ir nepasiūlyti alternatyvos – tai ne sprendimas. Nes turim labai aiškiai siūlyti alternatyvas ir kalbėti apie antidepresantų vartojimą, kad esant nerimo sutrikimams, jie yra pirmo pasirinkimo vaistai. Svarbu edukuoti, kad ne tik blogai vartoti, bet ir ką vartoti. Labai daug padėtų bendruomeninės veiklos, įtraukimas į nemokamus jogos užsiėmimus, šiaurietiškas vaikščiojimas. Ne

tik, kad apmokytų, bet ir tėtų veiklą. Bendrauti žmonėms svarbu, nes atsiranda bendrystė tarp žmonių užsiėmimuose, o ir pats užsiėmimas veikia raminančiai. Tokie paprasti, toliau nuo medicinos, bet jie susiję ir padeda jaustis žmonėms geriau. “

Paskutinysis kalbinta ekspertas, Dr. R. Badaras, didelį benzodiazepinų suvartojimą Lietuvoje sieja su užsivėlinusiu supratimu apie priklausomybę šiems vaistiniams preparatams:

„[...] Europos šalys tos, kurios gerbia mokslą, šią benzodiazepinų priklausomybę žino jau seniai, o Lietuvoje ne taip seniai dar galėjai įlįsti į rimtą konfliktą, jeigu būtum pasakęs, jog benzodiazepinai gali sukelti priklausomybę. “

Kaip vieną iš problemų įvardija ir nelegalų vaistinių preparatų įsigijimą. Dr. R. Badaras, mano, jog vienas iš veiksnių, mažinant benzodiazepinų suvartojimą, galėtų būti oficialios struktūros įsteigimas, kuri būtų atsakinga už nelegalios prekybos vaistiniais preparatais mažinimą:

„Dabar aš, pavyzdžiui, galiu įdėti skelbimą, jog parduodu Xanax ir niekas man nepaskambins, niekas to neuždraus. [...] esmė ta, jog šiuo metu Lietuvoje nėra struktūros, kuri formaliai atsakytų už nelegaliai parduodamus vaistus. VVKT dirba tik su legaliai parduodamais vaistais, o policija dirba su nusikaltimais. Čia reiktų pradėti [...] nuo prekybos nelegaliais prekybos vaistais, bent jau pasiskirstyti, kas turėtų tuo domėtis. “

Ekspertų pasiteiravus, ar turi papildomų įžvalgų, informacijos, kuria norėtų pasidalinti, baigiantis interviu, antrasis respondentas, E. Čiūras dar kartą pabrėžia apie nemedikamentinio gydymo naudą, remdamasis Suomijos pavyzdžiu:

„Džiaugiuosi už tuos pokyčius ir kartu norėtu, kad būtų kompleksiskai žiūrima į žmonių psichinę, emocinę sveikatą. Pavyzdžiui, Suomijos ligonių kasos yra įtraukę gydymą miško terapija, jeigu neklystu, kaip gydymo pasirinkimą. Jeigu Lietuvoje tai taptų prieinama – nemedikamentinės priemonės, kas mažina stresą, nerimą ar įtampą, mokyti apie tai. “

4. REZULTATŲ APTARIMAS

Šis tyrimas buvo atliekamas dvejais etapais. Pirmojo tyrimo etapu metu buvo atlikta VVKT skelbiamų atvirų vaistinių preparatų pardavimų vaistinėms bei ASPĮ duomenų analizė. Antrojo tyrimo etapo metu pusiau struktūrizuoto interviu metodu buvo apklausiami ekspertai, kurie profesinėje veikloje susiduria su benzodiazepiniais.

Atlikus VVKT skelbiamus atvirus vaistinių preparatų pardavimų duomenis vaistinėms bei ASPĮ 2019 – 2023 m. laikotarpiu, matomas bendras benzodiazepinų suvartojimo mažėjimas pamečiui. Didžiausias šios klasės vaistinių preparatų suvartojimas buvo tiriamųjų metų pradžioje, 2019 m., kai NPD/TGD dydis siekė 35,72. Tuo tarpu mažiausias benzodiazepinų suvartojimas matomas 2023 m., kai NPD/TGD dydis yra lygus 26,13. Didžiausias benzodiazepinų suvartojimo pokytis matomas nuo 2020 m. iki 2021 m., kai NPD/TGD dydis sumažėjo nuo 28,13 proc. Stebint, kaip benzodiazepinų suvartojimas pamėnesiui keitėsi remiantis pardavimų duomenimis vaistinėms, taip pat matomos panašios suvartojimo tendencijos. Didžiausias suvartojimas esti 2019 m. – 32,69 NPD/TGD. Žymiausias suvartojimo pokytis taip pat matomas nuo 2020 m. iki 2021 m., kai NPD/TGD dydis sumažėjo 19,81 proc. Vis dėlto, mažiausias suvartojimas pagal vaistinių preparatų pardavimus buvo 2022 m., kuomet NPD/TGD dydis siekė 23,46. Stebint, kaip benzodiazepinų suvartojimas keitėsi pagal pardavimų duomenis ASPĮ, taip pat matomas didžiausias suvartojimas 2019 m. – NPD/TGD lygus 3,03. Didžiausias suvartojimo pokytis taip pat pastebimas tuo pačiu laikotarpiu, kaip ir ankstesniuose atvejuose, kai NPD/TGD sumažėja 14,20 proc. Tačiau pastebimas ir skirtumas, kadangi ASPĮ suvartojimas 2022 m. padidėja iki 2,81 NPD/TGD. Galima daryti išvadą, jog benzodiazepinų suvartojimą lemia į vaistines besikreipiantys pacientai, o mažesnė dalis šių vaistinių preparatų suvartojama ASPĮ.

Analizuojant apklaustų ekspertų atsakymus, paaiškėjo, jog minėtus benzodiazepinų suvartojimo pokyčius pastebėjo būtent tuomet, kai pasikeitė migdomųjų ir raminamųjų vaistinių preparatų išrašymo tvarka. Anot Dr. R. Badaro, dėl pasikeitusios išrašymo tvarkos, benzodiazepinai buvo pradėti skirti pagal aiškias indikacijas bei atsakingiau, todėl padidėjo pacientų skaičius, kuriuos nukreipia gydytojo toksikologo konsultacijai, dėl netinkamo ir per ilgo benzodiazepinų vartojimo. Padidėjusią netaisyklingai benzodiazepinus vartojančių pacientų antplūdį pastebėjo gydytoja toksikologė G. Sakalauskienė Laubner, kuri teigia, jog po sugriežtintos išrašymo tvarkos, bendrosios praktikos

gydytojai dažniau pacientus nukreipinėjo gydytojo toksikologo konsultacijai. Ekspertai teigiamai atsiliepė apie minėta migdomųjų bei raminamųjų vaistinių preparatų išrašymo pataisą, teigdami, jog tai padeda labiau bendradarbiauti su pacientu, valdant ligą, bei užkerta kelią receptų padirbinėjimui. Vadovaujantis Šiaurės Europos valstybių praktikomis, kurios aprašytos 2004 – 2020 m. atliktame tyrime, matomas bendras benzodiazepinų suvartojimo NPD/TGD dydžio mažėjimas, kuris siejamas su nuolatiniu gairių bei rekomendacijų, susijusių su benzodiazepinų vartojimu, atnaujinimu (51).

5. TYRIMO IŠVADOS

1. Atlikta duomenų analizė atskleidė, jog benzodiazepinų suvartojimas, remiantis pardavimų duomenimis vaistinėms bei ASPĮ, statistiškai reikšmingai mažėjo. Tiriamųjų metų laikotarpyje itin išsiskiria 2020 – 2021 m. laikotarpis, kuomet benzodiazepinų suvartojimas sumažėjo 28,13 proc. Daugiausiai benzodiazepinų suvartota tiriamųjų metų pradžioje, 2019 m., kuomet NPD/TGD reikšmė lygi 35,72, o mažiausiai benzodiazepinų suvartota 2023 m., kai NPD/TGD reikšmė lygi 26,13. Analizuojant, kaip keitėsi benzodiazepinų grupės pavienių junginių suvartojimas tiriamųjų metų laikotarpyje, galima matyti, jog Lietuvoje dažniausiai yra vartojamas lorazepamas, kurio NPD/TGD 2019 – 2023 m. laikotarpyje sumažėjo 31,89 proc. Antroje vietoje, pagal dažniausiai vartojamus benzodiazepinus, rikiuojasi alprazolamas, kurio suvartojimas nuo tiriamųjų metų pradžios iki pabaigos sumažėjo 27,09 proc. O trečioje vietoje pagal vartojimo dažnumą yra bromazepamas, kurio suvartojimas 2019 – 2023 m. laikotarpyje sumažėjo 19,76 proc. Tuo tarpu triazolamo suvartojimas tiriamųjų metų laikotarpyje išsiskyrė iš kitų pavienių benzodiazepinų junginių ir nuo 2021 m. iki 2023 m. yra matomas šio vaistinio preparato suvartojimo didėjimas 11,76 proc.
2. Aiškinantis, ar 2021 m. liepos mėnesį patvirtinta pasikeitusi psichotropinių vaistinių preparatų išrašymo tvarka turėjo įtakos benzodiazepinų suvartojimo kiekiui, užfiksuotas ryškus benzodiazepinų suvartojimo mažėjimas. Stebint benzodiazepinų suvartojimo pokytį tiriamųjų metų laikotarpiu, remiantis bendrais pardavimų duomenimis, ryškiausias pokytis matomas 2020 – 2021 m. laikotarpiu, kuomet NPD/TGD reikšmė sumažėja nuo 34,05 iki 27,47. Šis suvartojimo pokytis pastebimas ir analizuojant pavienių benzodiazepinų suvartojimą. Pavyzdžiui, alprazolamo suvartojimas remiantis bendrais pardavimų duomenimis, 2020 – 2021 m. laikotarpyje sumažėjo nuo 7,63 NPD/TGD iki 6,44 NPD/TGD. Tyrime dalyvavę ekspertai taip pat patvirtina, jog ši Lietuvos Respublikos SAM pataisa turėjo įtakos benzodiazepinų vartojimo sumažėjimui, kadangi pacientai dažniau konsultavosi su toksikologais, dėl vartojimo mažinimo ar nutraukimo.
3. Kalbintų ekspertų atsakymus apibendrinant, visi trys specialistai patvirtino, jog profesinėje praktikoje pastebėjo bendrą mažėjantį benzodiazepinų suvartojimo sumažėjimą. Specialistai teigiamai vertina 2021 m. liepos mėnesį įsigaliojusią pasikeitusią psichotropinių vaistinių

preparatų išrašymo tvarką ir ją sieja su mažėjančiu benzodiazepinų suvartojimu Lietuvoje. Kalbinti toksikologai teigė, jog su pacientais, kurie kreipiasi dėl netaisyklingo benzodiazepinų vartojimo, susiduria dažnai. Tuo tarpu kalbintas gydytojas psichiatras paminėjo, jog su tokiais pacientais nesusiduria dažnai ir dėl benzodiazepinų vartojimo mažinimo ar nutraukimo dažniau pradama domėtis gydytojo iniciatyva. Kalbinti ekspertai nurodė šias didelio benzodiazepinų suvartojimo Lietuvoje priežastis: psichologinės sveikatos stigmatizavimas Lietuvoje, griežta įstatyminė bazė, dėl kurios pacientai vengia kreiptis į specialistus, dėl galimos priklausomybės diagnozės, prastesnis psichoterapijos prieinamumas Lietuvoje bei uždelstas supratimas bei dėmesys dėl benzodiazepinų sukeltos priklausomybės.

6. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Tolesniam benzodiazepinų suvartojimo mažinimui reikėtų naudoti kompleksines priemones. Edukuoti bei skelbti gyventojams apie tai, jog pajutus benzodiazepinų vaistiniams preparatams pripratimo simptomus, nebijoti kreiptis pagalbos. Užtikrinti geresnę prieinamumą psichoterapijai, kuri kaip nemedikamentinė pagalba užtikrintų mažėjantį vaistinių preparatų vartojimą.

Literatūros sąrašas

1. Edinoff AN, Nix CA, Hollier J, Sagrera CE, Delacroix BM, Abubakar T, et al. Benzodiazepines: Uses, Dangers, and Clinical Considerations. *Neurol Int.* 2021 Nov 10;13(4):594–607.
2. Howard P, Twycross R, Shuster J, Mihalyo M, Wilcock A. Benzodiazepines. *Journal of Pain and Symptom Management.* 2014 May 1;47(5):955–64.
3. Kennedy KM, O’Riordan J. Prescribing benzodiazepines in general practice. *Br J Gen Pract.* 2019 Mar;69(680):152–3.
4. Willems IAT, Gorgels WJM, Oude Voshaar RC, Mulder J, Lucassen PLBJ. Tolerance to benzodiazepines among long-term users in primary care. *Family Practice.* 2013 Aug 1;30(4):404–10.
5. Votaw VR, Geyer R, Rieselbach MM, McHugh RK. The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review*. *Drug Alcohol Depend.* 2019 Jul 1;200:95–114.
6. Migdomųjų ir raminamųjų vaistų skyrimo tvarka lieka tokia pati, keičiasi išrašomų receptų forma [Internet]. [cited 2023 Oct 8]. Available from: <https://sam.lrv.lt/lt/naujienos/migdomuju-ir-raminamuju-vaistu-skyrimo-tvarka-lieka-tokia-pati-keiciasi-israsomu-receptu-forma>
7. Siekiama mažinti pacientų priklausomybę nuo raminamųjų vaistų [Internet]. [cited 2023 Oct 4]. Available from: <https://sam.lrv.lt/lt/naujienos/siekiama-mazinti-pacientu-priklausomybe-nuo-raminamuju-vaistu>
8. Seilis A., Gailite E., Rootslane L., Laius O., Savaikis L. TR. *Baltic Statistics on Medicines 2016 – 2018.* 2019.
9. Maust DT, Lin LA, Blow FC. Benzodiazepine Use and Misuse Among Adults in the United States. *Psychiatr Serv.* 2019 Feb 1;70(2):97–106.
10. Gøtzsche PC. Our prescription drugs kill us in large numbers. *Pol Arch Med Wewn.* 2014;124(11):628–34.
11. Jones CM, Mack KA, Paulozzi LJ. Pharmaceutical Overdose Deaths, United States, 2010. *JAMA.* 2013 Feb 20;309(7):657–9.
12. Nationwide Population-Based Study About Patterns of Prescription Opioid Use and Misuse Among Young Adults in Spain - PMC [Internet]. [cited 2024 Apr 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9437214/>
13. Keičiamos sąlygos popierinių receptų išrašymui migdomiesiems ir raminamiesiems vaistams [Internet]. [cited 2023 Oct 8]. Available from: <https://sam.lrv.lt/lt/naujienos/keiciamos-salygos-popieriniu-receptu-israsymui-migdomiesiems-ir-raminamiesiems-vaistams>

14. Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, De Micheli A, Nieman DH, Correll CU, Kessing LV, et al. What is good mental health? A scoping review. *European Neuropsychopharmacology*. 2020 Feb 1;31:33–46.
15. Health (UK) NCC for M. COMMON MENTAL HEALTH DISORDERS. In: *Common Mental Health Disorders: Identification and Pathways to Care* [Internet]. British Psychological Society (UK); 2011 [cited 2024 Apr 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92254/>
16. Knifton L, Inglis G. Poverty and mental health: policy, practice and research implications. *BJPsych Bull*. 44(5):193–6.
17. Rajgopal T. Mental well-being at the workplace. *Indian J Occup Environ Med*. 2010;14(3):63–5.
18. Wijker D, Sillitti P, Hewlett E. The provision of community-based mental health care in Lithuania [Internet]. Paris: OECD; 2022 Jul [cited 2024 Apr 14]. Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/the-provision-of-community-base-mental-health-care-in-lithuania_18de24d5-en;jsessionid=Tfm9EI_romcxjpd6BDj1JT5DaaF-6oCTZGEZEY8p.ip-10-240-5-50
19. López-Muñoz F, Álamo C, García-García P. The discovery of chlordiazepoxide and the clinical introduction of benzodiazepines: Half a century of anxiolytic drugs. *Journal of Anxiety Disorders*. 2011 May 1;25(4):554–62.
20. López-Muñoz F, Ucha-Udabe R, Alamo C. The history of barbiturates a century after their clinical introduction. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2005 Dec;1(4):329–43.
21. A Brief History Of Benzodiazepines [Internet]. Benzodiazepine Information Coalition. [cited 2023 Oct 7]. Available from: <https://www.benzoinfo.com/a-brief-history-of-benzodiazepines/>
22. Wick JY. The history of benzodiazepines. *Consult Pharm*. 2013 Sep;28(9):538–48.
23. Sternbach LH. The benzodiazepine story. *J Med Chem*. 1979 Jan 1;22(1):1–7.
24. Malamed SF, editor. Chapter 7 - Oral Sedation. In: *Sedation (Sixth Edition)* [Internet]. Mosby; 2018 [cited 2023 Oct 8]. p. 95–119. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032340053400007X>
25. Sternbach LH. The discovery of librium. *Agents and Actions*. 1972 Jun 1;2(4):193–6.
26. Elisabet Batlle, Enric Lizano, Miquel Viñas and, Maria Dolors Pujol. 1,4-Benzodiazepines and New Derivatives: Description, Analysis, and Organic Synthesis.
27. Mehrazar M, Hassankalhari M, Toolabi M, Goli F, Moghimi S, Nadri H, et al. Design and synthesis of benzodiazepine-1,2,3-triazole hybrid derivatives as selective butyrylcholinesterase inhibitors. *Mol Divers*. 2020 Nov;24(4):997–1013.
28. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System–Mediated Effects. *Ochsner J*. 2013;13(2):214–23.

29. Allen MJ, Sabir S, Sharma S. GABA Receptor. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Oct 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526124/>
30. Möhler H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology*. 2012 Jan 1;62(1):42–53.
31. Rudolph U, Möhler H. GABAA Receptor Subtypes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014;54:483–507.
32. Perlis ML, Posner D, Riemann D, Bastien CH, Teel J, Thase M. Insomnia. *The Lancet*. 2022 Sep 24;400(10357):1047–60.
33. Momin RR, Ketvertis K. Short-Term Insomnia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2024 Jan 2]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554516/>
34. Colten HR, Altevogt BM, Research I of M (US) C on SM and. Extent and Health Consequences of Chronic Sleep Loss and Sleep Disorders. In: *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem* [Internet]. National Academies Press (US); 2006 [cited 2023 Jun 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19961/>
35. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ*. 2000 Jan 25;162(2):225–33.
36. Cackovic C, Nazir S, Marwaha R. Panic Disorder. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2024 Jan 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430973/>
37. Quagliato LA, Freire RC, Nardi AE. Risks and benefits of medications for panic disorder: a comparison of SSRIs and benzodiazepines. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2018 Mar 4;17(3):315–24.
38. Huff JS, Murr N. Seizure. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2024 Jan 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430765/>
39. Kienitz R, Kay L, Beuchat I, Gelhard S, von Brauchitsch S, Mann C, et al. Benzodiazepines in the Management of Seizures and Status Epilepticus: A Review of Routes of Delivery, Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability. *CNS Drugs*. 2022;36(9):951–75.
40. Sachdeva A, Choudhary M, Chandra M. Alcohol Withdrawal Syndrome: Benzodiazepines and Beyond. *J Clin Diagn Res*. 2015 Sep;9(9):VE01–7.
41. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med (Lond)*. 2016 Oct;16(5):481–5.
42. Vinkers CH, Olivier B. Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABAA Receptor Modulators? *Adv Pharmacol Sci*. 2012;2012:416864.

43. Stewart SA. The Effects of Benzodiazepines on Cognition. *J Clin Psychiatry*.
44. Kaplan K, Hunsberger HC. Benzodiazepine-induced anterograde amnesia: detrimental side effect to novel study tool. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 4];14. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1257030>
45. Mejo SL. Anterograde amnesia linked to benzodiazepines. *Nurse Pract*. 1992 Oct;17(10):44, 49–50.
46. Brett J, Murnion B. Management of benzodiazepine misuse and dependence. *Aust Prescr*. 2015 Oct;38(5):152–5.
47. Hood SD, Norman A, Hince DA, Melichar JK, Hulse GK. Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;77(2):285–94.
48. Sharpe M, Baldwin D, Walker J. 17 - Neurotic, stress-related and somatoform disorders. In: Johnstone EC, Owens DC, Lawrie SM, McIntosh AM, Sharpe M, editors. *Companion to Psychiatric Studies (Eighth Edition)* [Internet]. St. Louis: Churchill Livingstone; 2010 [cited 2023 Dec 4]. p. 453–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702031373000176>
49. Brunetti P, Giorgetti R, Tagliabracci A, Huestis MA, Busardò FP. Designer Benzodiazepines: A Review of Toxicology and Public Health Risks. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Jun 11;14(6):560.
50. Blanco C, Alderson D, Ogburn E, Grant BF, Nunes EV, Hatzenbuehler ML, et al. Changes in the prevalence of non-medical prescription drug use and drug use disorders in the United States: 1991–1992 and 2001–2002. *Drug and Alcohol Dependence*. 2007 Oct 8;90(2):252–60.
51. Roache JD, Meisch RA. Findings from self-administration research on the addiction potential of benzodiazepines. *Psychiatric Annals*. 1995;25(3):153–7.
52. Perelló M, Rio-Aige K, Guayta-Escolies R, Gascón P, Rius P, Jambriña AM, et al. Evaluation of Medicine Abuse Trends in Community Pharmacies: The Medicine Abuse Observatory (MAO) in a Region of Southern Europe. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul 23;18(15):7818.
53. Kang M, Galuska MA, Ghassemzadeh S. Benzodiazepine Toxicity. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Dec 11]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482238/>
54. Höjer J, Baehrendtz S, Gustafsson L. Benzodiazepine poisoning: experience of 702 admissions to an intensive care unit during a 14-year period. *J Intern Med*. 1989 Aug;226(2):117–22.
55. Sharbaf Shoar N, Bistas KG, Saadabadi A. Flumazenil. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Dec 11]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470180/>
56. Renner JA, Ross JD, Gastfriend DR. 15 - Drug-Addicted Patients. In: Stern TA, Fricchione GL, Cassem NH, Jellinek MS, Rosenbaum JF, editors. *Massachusetts General Hospital Handbook of General Hospital Psychiatry (Sixth Edition)* [Internet]. Saint Louis: W.B. Saunders; 2010 [cited

2023 Dec 11]. p. 163–72. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437719277000157>

57. Zimmerman JL, Rudis M. Chapter 69 - Poisonings. In: Parrillo JE, Dellinger RP, editors. *Critical Care Medicine (Third Edition)* [Internet]. Philadelphia: Mosby; 2008 [cited 2023 Dec 11]. p. 1453–74. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323048415500716>
58. 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*. 2023 Jan;132(1):60–70.
59. Sánchez Díaz M, Martín-Calvo ML, Mateos-Campos R. Trends in the Use of Anxiolytics in Castile and Leon, Spain, between 2015–2020: Evaluating the Impact of COVID-19. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jun 1;18(11):5944.
60. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine Use in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015 Feb 1;72(2):136–42.
61. Research C for DE and. FDA Holds Workshop to Discuss the Safe Use of Benzodiazepines. FDA [Internet]. 2023 Nov 2 [cited 2023 Dec 29]; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/our-perspective/fda-holds-workshop-discuss-safe-use-benzodiazepines>
62. OECD [Internet]. [cited 2024 Feb 8]. The territorial impact of COVID-19: Managing the crisis across levels of government. Available from: <https://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/the-territorial-impact-of-covid-19-managing-the-crisis-across-levels-of-government-d3e314e1/>
63. Sarangi A, McMahon T, Gude J. Benzodiazepine Misuse: An Epidemic Within a Pandemic. *Cureus*. 13(6):e15816.
64. Costa AC dos S, Menon V, Phadke R, Dapke K, Miranda AV, Ahmad S, et al. Mental health in the post COVID-19 era: future perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 20:eCE6760.
65. Lin LY, Wang J, Ou-Yang XY, Miao Q, Chen R, Liang FX, et al. The immediate impact of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak on subjective sleep status. *Sleep Med*. 2021 Jan;77:348–54.
66. Kamble S, Joshi A, Kamble R, Kumari S. Influence of COVID-19 Pandemic on Psychological Status: An Elaborate Review. *Cureus*. 14(10):e29820.
67. Bäuerle A, Teufel M, Musche V, Weismüller B, Kohler H, Hetkamp M, et al. Increased generalized anxiety, depression and distress during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study in Germany. *J Public Health (Oxf)*. 2020 Nov 23;42(4):672–8.
68. Woods A, Begum M, Gonzalez-Chica D, Bernardo C, Hoon E, Stocks N. Long-term benzodiazepines and z-drug prescribing in Australian general practice between 2011 and 2018: A national study. *Pharmacol Res Perspect*. 2021 Dec 17;10(1):e00896.

69. Care AGD of H and A. Australian Government Department of Health and Aged Care. Australian Government Department of Health and Aged Care; 2023 [cited 2023 Dec 14]. National Real Time Prescription Monitoring (RTPM). Available from: <https://www.health.gov.au/our-work/national-real-time-prescription-monitoring-rtpm>
70. Dündar Y, Dodd S, Strobl J, Boland A, Dickson R, Walley T. Comparative efficacy of newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol*. 2004 Jul;19(5):305–22.
71. 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 & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2015;116(6):499–502.
72. de Gier N a. H, Gorgels WJMJ, Lucassen PLBJ, Oude Voshaar R, Mulder J, Zitman F. Discontinuation of long-term benzodiazepine use: 10-year follow-up. *Fam Pract*. 2011 Jun;28(3):253–9.
73. Pharmaceutical Market [Internet]. [cited 2023 Dec 14]. Available from: https://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_PHMC
74. Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski CA, Welch V, et al. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2018 May;64(5):339–51.
49. Benzodiazepines for the Treatment of Adults with Mental Health Conditions or Sleep Disorders: Guidelines. Ottawa: CADTH; 2019 August. (CADTH rapid response report: summary of abstracts).
76. Guerra-Farfan E, Garcia-Sanchez Y, Jornet-Gibert M, Nuñez JH, Balaguer-Castro M, Madden K. Clinical practice guidelines: The good, the bad, and the ugly. *Injury*. 2023 May 1;54:S26–9.
77. Clinical Practice Guidelines as a quality strategy - Improving healthcare quality in Europe - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2023 Dec 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549283/>
78. V-1610 Dėl Benzodiazepinų ir benzodiazepinų dariniams priskiriamų bei panašaus veikimo mechanizmo vaisti... [Internet]. [cited 2023 Dec 17]. Available from: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/18ccfed0c01711eaae0db016672cba9c>

Priedai

```
Call:
lm(formula = Bendras ~ Laiko.momentas, data = Dataset)

Residuals:
    1     2     3     4     5 
0.400  1.376 -2.558 -0.612  1.394

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)   37.9660     2.0005  18.978  0.000319 ***
Laiko.momentas -2.6460     0.6032  -4.387  0.021939 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 1.907 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.8651, Adjusted R-squared:  0.8202
F-statistic: 19.24 on 1 and 3 DF, p-value: 0.02194
```

20 pav. Benzodiazepinų suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms bei ASPĮ duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```
Call:
lm(formula = Vaistinės ~ Laiko.momentas, data = Dataset)

Residuals:
    1     2     3     4     5 
0.324  1.394 -2.186 -1.106  1.574

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)   34.9660     1.9647  17.797  0.000387 ***
Laiko.momentas -2.6000     0.5924  -4.389  0.021909 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 1.873 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.8653, Adjusted R-squared:  0.8203
F-statistic: 19.26 on 1 and 3 DF, p-value: 0.02191
```

21 pav. Benzodiazepinų suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = ASPI ~ Laiko.momentas, data = Dataset)

Residuals:
    1     2     3     4     5 
0.0794 0.0340 -0.2814 0.1432 0.0248

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  3.04520    0.19878  15.319 0.000604 ***
Laiko.momentas -0.09460    0.05994  -1.578 0.212593
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.1895 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.4537, Adjusted R-squared:  0.2716
F-statistic: 2.491 on 1 and 3 DF, p-value: 0.2126

```

22 pav. Benzodiazepinų suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų ASPI duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Bendras ~ Laiko.momentas, data = Pamenesiui)

Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-6.7505 -1.0641 -0.7665  1.0479  5.3576

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value    Pr(>|t|)
(Intercept)  21.8667    2.0358  10.741 0.000000822 ***
Laiko.momentas  0.4919    0.2766   1.778   0.106
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 3.308 on 10 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.2403, Adjusted R-squared:  0.1643
F-statistic: 3.163 on 1 and 10 DF, p-value: 0.1057

```

23 pav. Benzodiazepinų suvartojimo pamėnesiui remiantis pardavimų vaistinėms bei ASPI duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Vaistinės ~ Laiko.momentas, data = Pamenesiu)

Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-3.5059 -1.1758 -0.2875  1.1150  3.5808

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)    22.0426     1.3740  16.043 0.0000000183 ***
Laiko.momentas  0.1933     0.1867   1.036   0.325
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 2.232 on 10 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.09685, Adjusted R-squared:  0.006536
F-statistic: 1.072 on 1 and 10 DF, p-value: 0.3248

```

23 pav. Benzodiazepinų suvartojimo pamėnesiui remiantis pardavimų vaistinėms duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = ASPI ~ Laiko.momentas, data = Pamenesiu)

Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.32029 -0.03006  0.02079  0.07002  0.16754

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)    2.70288     0.08289  32.609 1.73e-11 ***
Laiko.momentas -0.01608     0.01126  -1.428   0.184
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.1347 on 10 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.1694, Adjusted R-squared:  0.08635
F-statistic: 2.04 on 1 and 10 DF, p-value: 0.1837

```

24 pav. Benzodiazepinų suvartojimo pamėnesiui remiantis pardavimų ASPI duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Bendras ~ Laiko.momentas, data = Alprazolamas)

Residuals:
 2019   2020   2021   2022   2023 
 0.054  0.271 -0.282 -0.465  0.422 

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)    8.6330     0.4492  19.221 0.000308 ***
Laiko.momentas -0.6370     0.1354  -4.704 0.018182 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.4282 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.8806, Adjusted R-squared:  0.8408 
F-statistic: 22.13 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.01818

```

25 pav. Alprazolamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms bei ASPĮ duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Vaistinės ~ Laiko.momentas, data = Alprazolamas)

Residuals:
 2019   2020   2021   2022   2023 
 0.057  0.278 -0.296 -0.470  0.431 

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)    8.5240     0.4591  18.567 0.000341 ***
Laiko.momentas -0.6410     0.1384  -4.631 0.018967 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.4377 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.8773, Adjusted R-squared:  0.8364 
F-statistic: 21.44 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.01897

```

26 pav. Alprazolamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = ASPĮ ~ Laiko.momentas, data = Alprazolamas)

Residuals:
 2019  2020  2021  2022  2023 
-0.004 -0.007  0.020 -0.003 -0.006 

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  0.111000   0.013675   8.117  0.00391 **
Laiko.momentas 0.003000   0.004123   0.728  0.51950
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.01304 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.15, Adjusted R-squared:  -0.1333
F-statistic: 0.5294 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.5195

```

27 pav. Alprazolamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų ASPĮ duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Bendras ~ Laiko.momentas, data = Bromazepamas)

Residuals:
 2019  2020  2021  2022  2023 
-0.004  0.257 -0.312 -0.131  0.190 

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  6.05500   0.28186  21.482 0.000221 ***
Laiko.momentas -0.33100   0.08498  -3.895 0.030024 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.2687 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.8349, Adjusted R-squared:  0.7799
F-statistic: 15.17 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.03002

```

28 pav. Bromazepamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms bei ASPĮ duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Vaistinės ~ Laiko.momentas, data = Bromazepamas)

Residuals:
 2019  2020  2021  2022  2023
-0.006  0.255 -0.294 -0.153  0.198

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)   5.79700    0.28019  20.689 0.000247 ***
Laiko.momentas -0.33100    0.08448  -3.918 0.029564 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.2672 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.8365, Adjusted R-squared:  0.782
F-statistic: 15.35 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.02956

```

29 pav. Bromazepamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = ASPI ~ Laiko.momentas, data = Bromazepamas)

Residuals:
 2019  2020  2021  2022  2023
 0.002  0.002 -0.018  0.022 -0.008

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  2.580e-01  1.796e-02  14.36 0.000732 ***
Laiko.momentas -1.721e-17  5.416e-03   0.00 1.000000
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.01713 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  7.003e-30, Adjusted R-squared: -0.3333
F-statistic: 2.101e-29 on 1 and 3 DF,  p-value: 1

```

30 pav. Bromazepamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų ASPI duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Bendras ~ Laiko.momentas, data = Chlordiazepoksidas)

Residuals:
    2019     2020     2021     2022     2023 
0.00194 -0.00070 -0.00134 -0.00298  0.00308

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)   0.0434200  0.0029921  14.512 0.000709 ***
Laiko.momentas -0.0053600  0.0009021  -5.941 0.009532 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.002853 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.9217, Adjusted R-squared:  0.8956 
F-statistic: 35.3 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.009532

```

31 pav. Chlordiazepoksido suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms bei ASPĮ duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Vaistinės ~ Laiko.momentas, data = Chlordiazepoksidas)

Residuals:
    2019     2020     2021     2022     2023 
0.00394 -0.00090 -0.00574 -0.00158  0.00428

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)   0.041220  0.005070  8.131 0.00389 **
Laiko.momentas -0.005160  0.001529  -3.376 0.04323 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.004834 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.7916, Adjusted R-squared:  0.7221 
F-statistic: 11.4 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.04323

```

32 pav. Chlordiazepoksido suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas


```

Call:
lm(formula = ASPI ~ Laiko.momentas, data = Chlordiazepokisdas)

Residuals:
    2019     2020     2021     2022     2023 
0.000670 -0.000341 -0.000682 -0.000293  0.000646

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  0.0043190  0.0007498   5.760  0.0104 *
Laiko.momentas -0.0009890  0.0002261  -4.374  0.0221 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.000715 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.8645, Adjusted R-squared:  0.8193
F-statistic: 19.14 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.02211

```

33 pav. Chlordiazepoksido suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų ASPI duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Bendras ~ Laiko.momentas, data = Diazepamas)

Residuals:
    2019     2020     2021     2022     2023 
0.038  0.084 -0.220  0.036  0.062

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  4.13800    0.15082  27.44 0.000106 ***
Laiko.momentas -0.22600    0.04548  -4.97 0.015651 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.1438 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.8917, Adjusted R-squared:  0.8556
F-statistic: 24.7 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.01565

```

34 pav. Diazepamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms bei ASPI duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Vaistinės ~ Laiko.momentas, data = Diazepamas)

Residuals:
    2019    2020    2021    2022    2023 
-0.0256  0.1198 -0.1028 -0.0514  0.0600

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)    2.78700    0.10801  25.803 0.000128 ***
Laiko.momentas -0.20140    0.03257  -6.184 0.008515 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.103 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.9273, Adjusted R-squared:  0.903
F-statistic: 38.25 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.008515

```

35 pav. Diazepamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = ASPI ~ Laiko.momentas, data = Diazepamas)

Residuals:
    2019    2020    2021    2022    2023 
 0.062 -0.033 -0.118  0.087  0.002

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)    1.35300    0.09844  13.744 0.000834 ***
Laiko.momentas -0.02500    0.02968  -0.842 0.461483
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.09386 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.1912, Adjusted R-squared: -0.07834
F-statistic: 0.7094 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.4615

```

36 pav. Diazepamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų ASPI duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Bendras ~ Laiko.momentas, data = Dikalioklorazepatas)

Residuals:
 2019  2020  2021  2022  2023
 0.005  0.010 -0.015 -0.020  0.020

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)   0.610000   0.020535  29.706 0.0000838 ***
Laiko.momentas -0.045000   0.006191  -7.268  0.00537 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.01958 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.9463, Adjusted R-squared:  0.9283
F-statistic: 52.83 on 1 and 3 DF, p-value: 0.005375

```

37 pav. Diklio klorazepato suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms bei ASPĮ duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Vaistinės ~ Laiko.momentas, data = Dikalioklorazepatas)

Residuals:
 2019  2020  2021  2022  2023
 0.0068  0.0062 -0.0124 -0.0210  0.0204

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)   0.566600   0.020043  28.269 0.0000972 ***
Laiko.momentas -0.041400   0.006043  -6.851  0.00637 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.01911 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.9399, Adjusted R-squared:  0.9199
F-statistic: 46.93 on 1 and 3 DF, p-value: 0.006367

```

38 pav. Diklio klorazepato suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = ASPI ~ Laiko.momentas, data = Dikalioklorazepatas)

Residuals:
    2019    2020    2021    2022    2023 
0.0038 -0.0048 -0.0014  0.0020  0.0004 

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  0.041600  0.003998  10.40  0.00189 **
Laiko.momentas -0.003400  0.001206  -2.82  0.06672 .
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.003812 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.7261, Adjusted R-squared:  0.6348 
F-statistic: 7.954 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.06672

```

39 pav. Dikalioklorazepato suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų ASPI duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Bendras ~ Laiko.momentas, data = Estazolamas)

Residuals:
    2019    2020    2021    2022    2023 
-0.1234  0.2138 -0.0780  0.0082 -0.0206 

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  0.19060  0.15734  1.211  0.312
Laiko.momentas -0.02720  0.04744  -0.573  0.607

Residual standard error: 0.15 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.09876, Adjusted R-squared:  -0.2017 
F-statistic: 0.3288 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.6066

```

40 pav. Estazolamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms bei ASPI duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Vaistinės ~ Laiko.momentas, data = Estazolamas)

Residuals:
    2019    2020    2021    2022    2023 
 0.0020 -0.0065 -0.0150  0.0415 -0.0220 

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)   0.034500   0.030140   1.145   0.335
Laiko.momentas 0.003500   0.009088   0.385   0.726

Residual standard error: 0.02874 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.04712, Adjusted R-squared:  -0.2705
F-statistic: 0.1483 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.7258

```

41 pav. Estazolamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = ASPI ~ Laiko.momentas, data = Estazolamas)

Residuals:
    2019    2020    2021    2022    2023 
 0.000008 -0.000018  0.000046 -0.000070  0.000034 

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept) -0.00003400  0.00005602  -0.607   0.587
Laiko.momentas 0.00002600  0.00001689   1.539   0.221

Residual standard error: 0.00005342 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.4413, Adjusted R-squared:  0.255
F-statistic: 2.369 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.2214

```

42 pav. Estazolamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų ASPI duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Bendras ~ Laiko.momentas, data = Klonazepamas)

Residuals:
 2019   2020   2021   2022   2023 
0.0364  0.0164 -0.0756 -0.0436  0.0664 

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)    1.59360    0.07067  22.551 0.000191 ***
Laiko.momentas -0.17000    0.02131  -7.979 0.004108 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.06738 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.955, Adjusted R-squared:  0.94
F-statistic: 63.66 on 1 and 3 DF, p-value: 0.004108

```

43 pav. Klonazepamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms bei ASPĮ duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Vaistinės ~ Laiko.momentas, data = Klonazepamas)

Residuals:
 2019   2020   2021   2022   2023 
0.038  0.011 -0.066 -0.053  0.070 

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)    1.48500    0.07069  21.006 0.000236 ***
Laiko.momentas -0.16300    0.02132  -7.647 0.004644 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.0674 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.9512, Adjusted R-squared:  0.9349
F-statistic: 58.48 on 1 and 3 DF, p-value: 0.004644

```

44 pav. Klonazepamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = ASPI ~ Laiko.momentas, data = Klonazepamas)

Residuals:
    2019    2020    2021    2022    2023 
 0.0044 -0.0015 -0.0074  0.0017  0.0028 

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)   0.114700   0.005651  20.296 0.000261 ***
Laiko.momentas -0.009100   0.001704  -5.341 0.012836 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.005388 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.9048, Adjusted R-squared:  0.8731 
F-statistic: 28.52 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.01284

```

45 pav. Klonazepamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų ASPI duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Bendras ~ Laiko.momentas, data = Lorazepamas)

Residuals:
    2019    2020    2021    2022    2023 
 0.178  0.200 -0.528 -0.256  0.406 

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)   12.8140    0.4615  27.766 0.000103 ***
Laiko.momentas -1.0120    0.1391  -7.273 0.005365 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.44 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.9463, Adjusted R-squared:  0.9284 
F-statistic: 52.9 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.005365

```

46 pav. Lorazepamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms bei ASPI duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Vaistinės ~ Laiko.momentas, data = Lorazepamas)

Residuals:
    2019     2020     2021     2022     2023 
 0.1778  0.1640 -0.4598 -0.2836  0.4016 

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)    11.8784     0.4331  27.425 0.000106 ***
Laiko.momentas -0.9762     0.1306  -7.475 0.004958 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.413 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.949, Adjusted R-squared:  0.9321 
F-statistic: 55.88 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.004958

```

47 pav. Lorazepamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = ASPI ~ Laiko.momentas, data = Lorazepamas)

Residuals:
    2019     2020     2021     2022     2023 
 0.0020  0.0349 -0.0682  0.0237  0.0076 

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)    0.93190     0.04879  19.099 0.000313 ***
Laiko.momentas -0.03390     0.01471  -2.304 0.104571
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.04652 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.639, Adjusted R-squared:  0.5187 
F-statistic:  5.31 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.1046

```

48 pav. Lorazepamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų ASPI duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas


```

Call:
lm(formula = Bendras ~ Laiko.momentas, data = Medazepamas)

Residuals:
    2019     2020     2021     2022     2023 
-0.01440  0.02891  0.09422 -0.21757  0.10884 

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)    0.83771    0.15918   5.263  0.0134 *
Laiko.momentas -0.15331    0.04799  -3.194  0.0495 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.1518 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.7728, Adjusted R-squared:  0.6971
F-statistic: 10.2 on 1 and 3 DF, p-value: 0.04955

```

49 pav. Medazepamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms bei ASPĮ duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Vaistinės ~ Laiko.momentas, data = Medazepamas)

Residuals:
    2019     2020     2021     2022     2023 
-0.0140  0.0232  0.0804 -0.1744  0.0848 

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)    0.83120    0.12817   6.485  0.00744 **
Laiko.momentas -0.14720    0.03865  -3.809  0.03181 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.1222 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.8287, Adjusted R-squared:  0.7715
F-statistic: 14.51 on 1 and 3 DF, p-value: 0.03181

```

49 pav. Medazepamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = ASPI ~ Laiko.momentas, data = Medazepam)

Residuals:
    2019    2020    2021    2022    2023
 0.00052 -0.00030 -0.00012 -0.00094  0.00084

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)   0.0106600  0.0008486   12.56  0.00109 **
Laiko.momentas -0.0021800  0.0002559   -8.52  0.00340 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.0008091 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.9603, Adjusted R-squared:  0.9471
F-statistic: 72.59 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.003396

```

50 pav. Medazepamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų ASPI duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Bendras ~ Laiko.momentas, data = Midazolamas)

Residuals:
    2019    2020    2021    2022    2023
-0.0206  0.0370 -0.0054 -0.0178  0.0068

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)   0.157200  0.028309   5.553  0.0115 *
Laiko.momentas -0.018600  0.008535  -2.179  0.1174
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.02699 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.6128, Adjusted R-squared:  0.4838
F-statistic: 4.749 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.1174

```

51 pav. Midazolamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms bei ASPI duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Vaistinės ~ Laiko.momentas, data = Midazolamas)

Residuals:
    2019    2020    2021    2022    2023 
-0.00448  0.01022 -0.00568 -0.00138  0.00132

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  0.015180  0.007670   1.979   0.142
Laiko.momentas -0.002700  0.002312  -1.168   0.327

Residual standard error: 0.007313 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.3124, Adjusted R-squared:  0.08325
F-statistic: 1.363 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.3273

```

52 pav. Midazolamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = ASPĮ ~ Laiko.momentas, data = Midazolamas)

Residuals:
    2019    2020    2021    2022    2023 
-0.0134  0.0218  0.0020 -0.0158  0.0054

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  0.13860  0.01854   7.475 0.00496 **
Laiko.momentas -0.01520  0.00559  -2.719 0.07262 .
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.01768 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.7113, Adjusted R-squared:  0.6151
F-statistic: 7.392 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.07262

```

53 pav. Midazolamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų ASPĮ duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Bendras ~ Laiko.momentas, data = Nitrazepamas)

Residuals:
    2019    2020    2021    2022    2023 
-0.0054  0.0129 -0.0188  0.0205 -0.0092

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  0.490700   0.019658   24.96 0.000141 ***
Laiko.momentas -0.024300   0.005927   -4.10 0.026253 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.01874 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.8486, Adjusted R-squared:  0.7981
F-statistic: 16.81 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.02625

```

54 pav. Nitrazepamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms bei ASPĮ duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Vaistinės ~ Laiko.momentas, data = Nitrazepamas)

Residuals:
    2019    2020    2021    2022    2023 
-0.00684  0.01244 -0.01238  0.01480 -0.00802

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  0.423920   0.015297   27.713 0.000103 ***
Laiko.momentas -0.017180   0.004612   -3.725 0.033692 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.01458 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.8222, Adjusted R-squared:  0.763
F-statistic: 13.88 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.03369

```

55 pav. Nitrazepamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = ASPĮ ~ Laiko.momentas, data = Nitrazepamas)

Residuals:
    2019    2020    2021    2022    2023 
0.00368 0.00038 -0.01132 0.00678 0.00048

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  0.068020   0.008303   8.192 0.00381 **
Laiko.momentas -0.007700   0.002504  -3.076 0.05432 .
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.007917 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.7592, Adjusted R-squared:  0.679
F-statistic: 9.46 on 1 and 3 DF, p-value: 0.05432

```

56 pav. Nitrazepamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų ASPĮ duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Bendras ~ Laiko.momentas, data = Oksazepamas)

Residuals:
    2019    2020    2021    2022    2023 
0.00556 -0.00008 -0.00092 -0.0016 0.0060

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  0.152000   0.007544  20.149 0.000267 ***
Laiko.momentas -0.015600   0.002274  -6.859 0.006346 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.007193 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.94, Adjusted R-squared:  0.9201
F-statistic: 47.04 on 1 and 3 DF, p-value: 0.006346

```

57 pav. Oksazepamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms bei ASPĮ duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Vaistinės ~ Laiko.momentas, data = Oksazepamas)

Residuals:
    2019     2020     2021     2022     2023 
 0.0026  0.0038 -0.0090 -0.0038  0.0064 

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)   0.134600   0.007602  17.706 0.000393 ***
Laiko.momentas -0.014200   0.002292  -6.195 0.008471 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.007248 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.9275, Adjusted R-squared:  0.9033 
F-statistic: 38.38 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.008471

```

58 pav. Okszepamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = ASPI ~ Laiko.momentas, data = Oksazepamas)

Residuals:
    2019     2020     2021     2022     2023 
 0.0030 -0.0046 -0.0002  0.0022 -0.0004 

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)   0.017400   0.003593   4.843  0.0168 *
Laiko.momentas -0.001400   0.001083  -1.292  0.2867
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.003425 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.3577, Adjusted R-squared:  0.1436 
F-statistic:  1.67 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.2867

```

59 pav. Okszepamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų ASPI duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Bendras ~ Laiko.momentas, data = Triazolamas)

Residuals:
 2019  2020  2021  2022  2023
-0.032  0.232 -0.224 -0.120  0.144

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)    2.59600    0.22670   11.45  0.00143 **
Laiko.momentas -0.05400    0.06835   -0.79  0.48720
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.2161 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.1722, Adjusted R-squared:  -0.1037
F-statistic: 0.6241 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.4872

```

60 pav. Triazolamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms bei ASPĮ duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = Vaistinės ~ Laiko.momentas, data = Triazolamas)

Residuals:
 2019  2020  2021  2022  2023
-0.0316  0.2323 -0.2218 -0.1269  0.1480

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)    2.57650    0.22831   11.285  0.00149 **
Laiko.momentas -0.05490    0.06884   -0.798  0.48344
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.2177 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.1749, Adjusted R-squared:  -0.1001
F-statistic: 0.636 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.4834

```

61 pav. Triazolamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų vaistinėms duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas

```

Call:
lm(formula = ASPI ~ Laiko.momentas, data = Triazolamas)

Residuals:
    2019    2020    2021    2022    2023 
 0.0044 -0.0027 -0.0068  0.0041  0.0010 

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  0.018500   0.005767   3.208   0.049 *
Laiko.momentas 0.000100   0.001739   0.058   0.958
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.005498 on 3 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.001101, Adjusted R-squared:  -0.3319 
F-statistic: 0.003308 on 1 and 3 DF,  p-value: 0.9578

```

62 pav. Triazolamo suvartojimo pamečiui remiantis pardavimų ASPI duomenimis statistinio reikšmingumo įvertinimas