

VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS  
Farmacijos ir farmakologijos centras

# MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

## BENZODIAZEPINŲ VARTOJIMAS LIETUVOJE

**Studentė: Lurdes Gaidelytė**  
Farmacija 5 kursas, 1 grupė

Darbo vadovas:

Vyresn. lektorius Dr. Kostas Ivanauskas

(Parašas)

Farmacijos centro vadovė:

Doc. Dr. Kristina Garuolienė

(Parašas)

Biomedicinos mokslų instituto direktorius:

Prof. Dr. Algirdas Edvardas Tamošiūnas

(Parašas)

Darbo įteikimo data: 2024.05.14 Registracijos Nr. \_\_\_\_\_

Studento elektroninio pašto adresas: lurdes.gaidelyte@mf.stud.vu.lt

2024, Vilnius

# TURINYS

SANTRAUKA.....	3
SUMMARY.....	4
SANTRUMPOS.....	5
ĮVADAS.....	6
DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI .....	9
1. LITERATŪROS APŽVALGA .....	10
1.1. Benzodiazepinų vartojimo mechanizmas .....	10
1.2. Benzodiazepinų terapinis poveikis visoms amžiaus grupėms .....	11
1.3. Benzodiazepinų nepageidaujamas poveikis.....	13
1.4. Apsinuodijimas ir perdozavimas benzodiazepiniais.....	14
1.5. Priklausomybė benzodiazepinams ir priklausomybės neigiami padariniai.	15
1.6. Priklausomybės ir perdozavimo benzodiazepiniais (su)valdymas.....	16
1.7. Benzodiazepinų vartojimas su kitomis medžiagomis.....	17
1.8. Užsienio šalių požiūris į benzodiazepinus ir benzodiazepinų vartojimo suvaldymas.....	19
2. TYRIMO METODAI.....	20
3. REZULTATAI.....	22
4. TYRIMO TRŪKUMAI .....	37
5. TYRIMO IŠVADOS.....	38
6. REKOMENDACIJOS .....	40
7. ŠALTINIAI .....	41
8. PRIEDAI.....	48

## SANTRAUKA

Lurdes Gaidelytės magistro baigiamasis darbas, darbo vadovas Kostas Ivanauskas:  
Benzodiazepinų vartojimas Lietuvoje. Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas - Vilnius.

**Darbo tikslas:** Ištirti ir išanalizuoti benzodiazepinų vartojimą Lietuvoje nepriklausomai nuo lyties ir tarp įvairių amžiaus grupių pacientų.

**Darbo uždaviniai:** Įvertinti 2018–2021 m. benzodiazepinų vartojimo duomenis Lietuvoje, palyginant esveikatoje pateiktų išrašytų elektroninių receptų skaičių su Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos pateiktais duomenimis. Įvertinti benzodiazepinų vartojimą tarp visų amžiaus ir lyties grupių nuo 2018 m. iki 2021 m.; Įvertinti benzodiazepinų vartojimą tarp jaunimo amžiaus grupės nuo 2018 m. iki 2021 m.; Įvertinti benzodiazepinų vartojimą tarp skirtingų amžiaus grupių 2021 m.; Įvertinti benzodiazepinų vartojimą tarp skirtingų lyčių 2021 m.; Įvertinti benzodiazepinų vartojimo priežastis tarp skirtingų amžiaus grupių 2021 m.

**Metodai:** Tyrimui buvo naudojami atviri ESPBI IS elektroninių receptų posistemės duomenys, kurie yra pateikiami Registrų centro Lietuvos atvirų duomenų portale. Pasirinkta ištirti 2018, 2019, 2020 ir 2021 metų duomenis apie pacientams išduotus anksiolitikų N05BA vaistų grupės receptus Lietuvoje, nagrinėti visi vaistiniai preparatai, įtraukti į šias vaistų grupes pagal ATC kodą. Įvertinta, kokią dalį sudarė elektroniniai receptai bei popieriniai receptai 2018–2021 metais remiantis Valstybinės Vaistų Kontrolės Tarnybos vaistų suvartojimo ataskaitos duomenimis.

Toliau naudotas kiekybinės analizės metodas. Skaičiavimai atlikti pagal elektroninių receptų skaičius, kurie tenka 1000 gyventojų dienoje.

**Rezultatai ir išvados** Lorazepamas ir Alprazolamas yra dažniausiai skiriami benzodiazepinai, tad jų vartojimas gali atspindėti ir dažniausias benzodiazepinų paskyrimo priežastis. Moterys daugiau linkusios vartoti benzodiazepinus dėl nerimo, depresijos ir miego sutrikimų, o vyrai - dėl paranoidinės šizofrenijos. Šis skirtingas benzodiazepinų receptų paskyrimas parodo skirtingą šių vaistų vartojimo poreikį priklausantį nuo lyties. Bendras E-receptų paskyrimas benzodiazepinams išlieka stabilus, o popierinių receptų paskyrimas pastaraisiais metais smarkiai sumažėjo, galbūt, tai rodo didesnį

susirūpinimą dėl šių vaistų vartojimo, pavojingų šalutinių reiškinių, kita vertus tai gali rodyti bendrinį tiek sveikatos priežiūros specialistų, tiek pacientų sąmoningumą.

## SUMMARY

Lurdes Gaidelytė's master's thesis, supervisor Kostas Ivanauskas:

Benzodiazepine use in Lithuania. Vilnius University Faculty of Medicine - Vilnius.

**Aim:** To investigate and analyse the use of benzodiazepines in Lithuania regardless of gender and among patients of different age groups.

**Objectives:** To assess the data on benzodiazepine use in Lithuania for the period 2018-2021, comparing the number of e-prescriptions provided in the esveikatos with the data provided by the State Medicines Control Authority. To assess benzodiazepine use among all age and sex groups from 2018 to 2021; To assess benzodiazepine use among young people from 2018 to 2021; To assess benzodiazepine use among different age groups in 2021; To assess benzodiazepine use among different sexes in 2021; To assess the causes of benzodiazepine use among different age groups in 2021.

**Methodology:** The study used open data from the ESPBI IS electronic prescription subsystem, which are available on the Lithuanian Open Data Portal of the Centre of Registers. The data on prescriptions for anxiolytics N05BA in Lithuania for the years 2018, 2019, 2020 and 2021 were selected for analysis, and all medicines included in these groups according to the ATC code were analysed. The share of electronic prescriptions and paper prescriptions in 2018-2021 was assessed based on the data from the State Medicines Control Authority's Drug Consumption Report.

A quantitative analysis method was further used. Calculations were based on the number of electronic prescriptions per 1000 inhabitants per day.

**Results and conclusions:** Lorazepam and Alprazolam are the most commonly prescribed benzodiazepines, which may reflect their popularity and the most common reasons for use. Women are more likely to use benzodiazepines for anxiety, depression and sleep disorders,

while men are more likely to use benzodiazepines for paranoid schizophrenia. This reflects the different mental health problems and needs of women and men, which suggests some gender differences in the prescription of benzodiazepines for different conditions. Overall E-prescribing for benzodiazepines remains stable, while paper prescribing has declined sharply in recent years, perhaps reflecting greater concern about the dangerous side effects of these drugs, or perhaps reflecting a general awareness among both healthcare professionals and patients.

## SANTRUMPOS

VVKT – Valstybės vaistų kontrolės tarnyba.

CNS – Centrinė nervų sistema.

BZD – Benzodiazepinai.

PSO – Pasaulio sveikatos organizacija.

JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos.

GABA – Gama-aminosviesto rūgštis.

FDA – Maisto ir vaistų administracija.

NPD – Nustatyta paros dozė

PPD – Paskirta paros dozė

## IVADAS

Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, benzodiazepinai (BZD) yra pagrindiniai vaistai, vartojami daugeliui klinikinių sutrikimų, įskaitant įvairius epilepsijos priepuolius, paniką, fobijas, depresiją, susijaudinimą, agresyvumą, nerimą, nemigą ir kt., gydyti [1]. Benzodiazepinai veikia prisijungdami prie GABA-benzodiazepino receptorių komplekso, kuris daro įtaką centrinei nervų sistemai (CNS) limbinėje, gumburinėje ir pagumburio srityse ir gali sukelti CNS slopinimą, įskaitant sedaciją, hipnozę, skeleto raumenų atsipalaidavimą ir antikonvulsinį poveikį [2]. Dėl greito poveikio atsiradimo ir greito simptomų palengvinimo BZD skiriami tiems, kurie patiria nemigos, nerimo, raumenų atsipalaidavimo ir epilepsijos simptomus [3]. Ilgalaikis benzodiazepinų vartojimas gali sukelti neigiamas pasekmes - fizinę ir/ar psichinę priklausomybę. Kuo didesnė dozė ir kuo ilgesnį laiką ji vartojama, tuo didesnė yra priklausomybės rizika [4]. Per pastarąjį dešimtmetį padaugėjo su benzodiazepiniais susijusių mirčių dėl perdozavimo, o piktnaudžiavimas benzodiazepiniais kasmet sukelia tūkstančius skubios pagalbos reikalaujančių atvejų, iš kurių didžiausias skaičius tenka paaugliams ir jauniems suaugusiesiems [5].

Nepaisant visų benzodiazepinų teikiamų privalumų (malšina nerimą, raumenų spazmus, gydo epilepsiją, miego sutrikimus)[6], šių vaistų vartojimas reikalauja atsakingo jų skyrimo. Rekomenduojama laikytis medicininių rekomendacijų dėl vartojimo ir dozavimo, vartojimo intervalų ir bendro gydymo laiko, taip pat juos naudoti tik terapiniais tikslais [1]. Britų medicinos asociacijos ir Karališkosios farmacijos draugijos duomenimis, BZD turėtų būti skiriami trumpalaikiam vartojimui (2-4 savaitės), tačiau duomenys rodo, kad BZD paprastai vartojami ilgesnį laiką [7]. Gydytojai turėtų išrašyti pacientui mažiausią veiksmingą vaisto dozę, būtiną simptomų kontrolei, ir mažiausią prieinamą vaisto pakuotę, skirtą trumpalaikiam vartojimui. Tai reikalinga tam, kad nebūtų galimybės vaisto vartoti ilgiau ar didesne doze nei būtina ir, kad pacientai nekauptų benzodiazepinų namų vaistinėlėse [4]. Nepaisant užfiksuoto BZD ilgalaikio vartojimo sukeliama nepageidaujamo poveikio, BZD Europos šalyse tebenaudoja 2-3 % visų gyventojų. Be to, Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) BZD receptų skaičius labai išaugo, o su BZD perdozavimu susijusių mirčių skaičius padidėjo keturis kartus[7].

Netinkamas benzodiazepinų vartojimas (vaistas vartojamas ne pagal receptą ar kitaip nei nurodyta gydytojo), apibrėžiamas kaip benzodiazepinų vartojimas ne pagal paskirtį, kuris sudaro beveik 20 % benzodiazepinų vartojimų Los Andžele ir Kalifornijoje Jungtinėse Amerikos Valstijose, o netinkamas benzodiazepinų vartojimas yra toks pat

paplitęs kaip ir vartojimas pagal receptą tarp 18-25 metų amžiaus asmenų [8]. Piktnaudžiavimas benzodiazepiniais tarp jaunų žmonių yra didėjanti ir nepakankamai ištirta visuomenės problema [9]. Todėl reikėtų vengti ilgalaikio benzodiazepinų vartojimo, o pradėjus vartoti benzodiazepinus – imtis specialiai pritaikytų intervencijų, skirtų benzodiazepinų vartojimui mažinti [10]. Nuo 2016 m. iki 2023 m. buvo atliktas tyrimas jaunimo grupėje, vartojančioje benzodiazepinus ir turinčioje vartojimo sutrikimų, kurie pasireiškė sustiprėjusiais depresijos simptomais, nerimu, kanabinoidų ir/ar opioidų vartojimu [2]. Šio tyrimo metu buvo ištirti 118 jaunuolių iš vienos gydymo įstaigos, tad galima teigti, kad problema yra aktuali užsienio valstybėse ir remiantis visa šia informacija galime spekuliuoti šios situacijos aktualumu Lietuvoje tarp visų amžiaus grupių nepriklausomai nuo lyties. daryti prielaidą, kad ši situacija yra aktuali ir Lietuvoje tarp visų amžiaus grupių nepriklausomai nuo lyties [8].



# DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

## Tikslas

Išanalizuoti benzodiazepinų vartojimą Lietuvoje nepriklausomai nuo lyties ir tarp įvairių amžiaus grupių pacientų.

## Uždaviniai

- Įvertinti 2018 – 2021 m. benzodiazepinų vartojimo duomenis Lietuvoje, palyginant esveikatoje pateiktą išrašytų elektroninių receptų skaičių su Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos pateiktais duomenimis.
- Įvertinti benzodiazepinų vartojimą tarp visų amžiaus ir lyties grupių nuo 2018 m. iki 2021 m.
- Įvertinti benzodiazepinų vartojimą tarp jaunimo amžiaus grupės nuo 2018 m. iki 2021 m.
- Įvertinti benzodiazepinų vartojimą tarp skirtingų amžiaus grupių 2021 m.
- Įvertinti benzodiazepinų vartojimą tarp skirtingų lyčių 2021 m.
- Įvertinti benzodiazepinų vartojimo priežastis tarp skirtingų amžiaus grupių 2021 m.

# 1. LITERATŪROS APŽVALGA

## 1.1 Benzodiazepinų veikimo mechanizmas

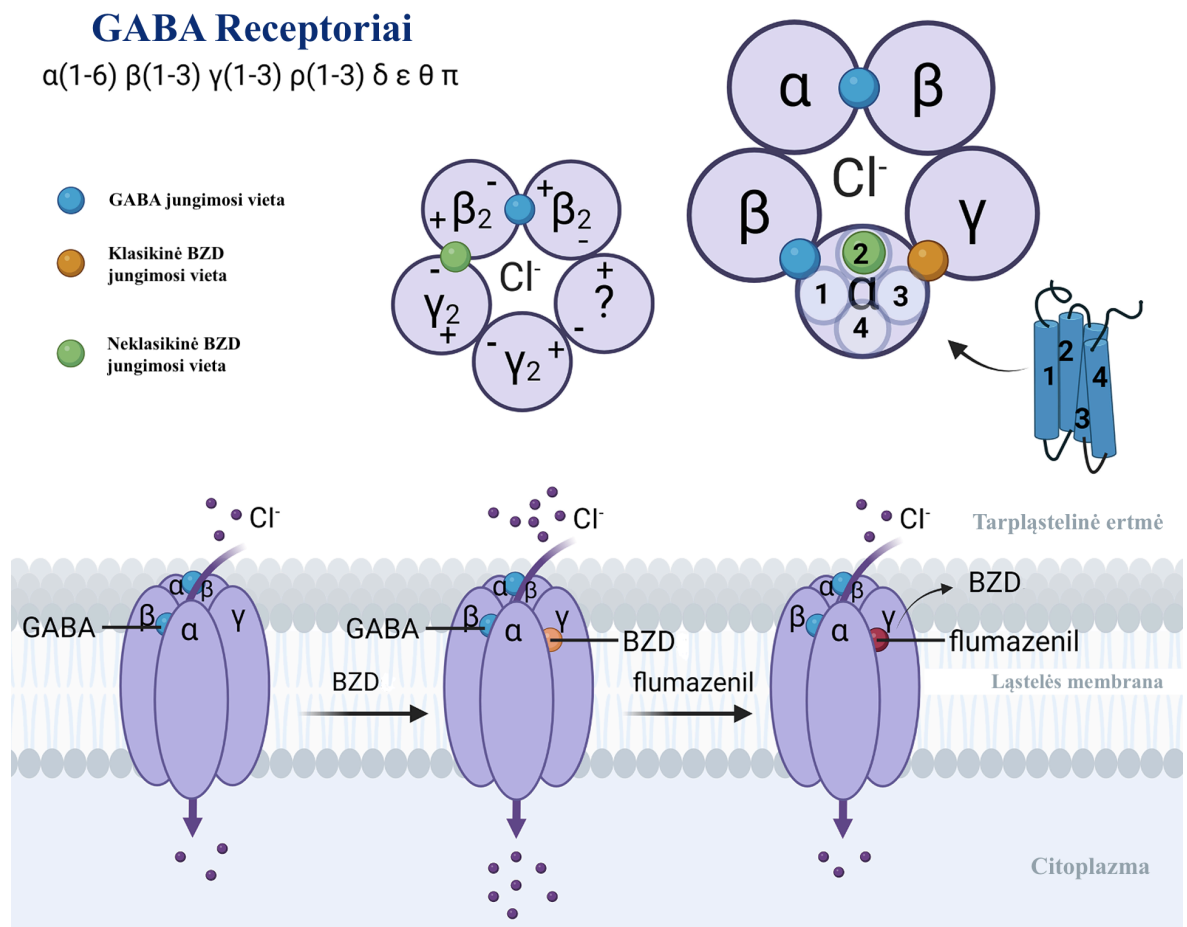
Benzodiazepinai yra azoto heterociklai, turintys šešių narių benzeno žiedo sistemą, sujungtą su septynių narių žiedo sistema ir su dviem azoto atomais [11]. Gama-aminosviesto rūgštis (GABA) yra pagrindinis slopinamasis neuromediatorius [12]. GABA receptoriai yra baltymai, sudaryti iš transmembraninių subvienetų, kurie centre sudaro jonų kanalą (Cl<sup>-</sup>), t. y. GABA<sub>A</sub> receptorių. Šiuo metu žinoma, kad žinduoliai turi 19 skirtingų GABA<sub>A</sub> subvienetų ( $\alpha$ 1-6,  $\beta$ 1-3,  $\gamma$ 1-3,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\theta$  ir  $\rho$ 1-3), kurie kilę iš septynių receptorių subvienetų šeimų, kurių daugelis egzistuoja kaip kelios izoformos [13][14]. BZD giminingumas ir prisijungimas prie specifinės prisijungimo vietos GABA<sub>A</sub> receptoriuose sukelia farmakologinį poveikį (pav. 1). BZD receptorių agonistai padidina selektyvių chloro jonų kanalų atsidarymo dažnį, po kurio seka postsinapsinės membranos hiperpolarizacija [15].

Be poveikio klasikinio benzodiazepinų prisijungimo vietoje, BZD taip pat gali sąveikauti su nestandartinėmis prisijungimo vietomis (pavyzdžiui:  $\alpha$ +/ $\beta$ - arba  $\beta$ -/ $\gamma$ + sąsajoje), todėl gali sukelti poveikį, kurio flumazenilas negali neutralizuoti. Vyraujanti hipotezė teigia, kad klasikinė vieta visų pirma tarpininkauja mažesnių BZD dozių sukeliama raminajamam ir nerimą mažinančiam poveikiui, o nestandartinės prisijungimo vietos yra susijusios su anestetiniu poveikiu, kurį sukelia didesnės BZD dozės [14].

Raminamasis ir (arba) anksiolitinis (t. y. mažinantis nerimą) ir hipnotizuojantis ir (arba) migdomasis (t. y. skatinantis miegą) poveikis pasireiškia, kaip ir buvo minėta anksčiau, stiprinant GABA (pagrindinio slopinamojo neurotransmiterio centrinėje nervų sistemoje) poveikį [8]. BZD giminingumas ir prisijungimas prie specifinės prisijungimo vietos GABA<sub>A</sub> receptoriuose sukelia farmakologinį poveikį [15]. Visi BZD sąveikauja su šiuo kompleksu ir gali sukelti tiek hipnotinį, tiek anksiolitinį poveikį, nepaisant specifinių FDA indikacijų tam tikriems sutrikimams gydyti. Todėl konkretaus preparato parinkimas konkrečiam pacientui daugiausia priklauso nuo farmakokinetinių, o ne farmakodinaminių savybių. [16] BZD sąveikaujant su GABA<sub>A</sub> receptoriais dažniau atsidaro jonų kanalai, todėl padidėja chlorido jonų pritekėjimas, o tai didina membranos poliarizaciją ir slopina nervinių impulsų sklaidimą neuronu. Dėl to pasireiškia CNS depresija. Nors GABA receptoriai išsidėstę visoje CNS, pagrindinis pageidaujamas BZD aktyvumo taikinytis, siekiant anksiolitinio poveikio, yra migdolinė liauka ir susijusios grandinės. Todėl teoriškai manoma, kad BZD gali normalizuoti šių smegenų sričių veiklą asmenims, kurių GABA

aktyvumas yra hipoaktyvus (pvz., užtikrinti slopinimą esant hiperaktyvioje būsenoje), ir taip sumažinti nerimą bei pagerinti miegą [17].

Benzodiazepinų farmakokinetika pasižymi tuo, jog šie preparatai yra metabolizuojami kepenyse veikiant CYP3A4 fermentams ir šio proceso metu susidaro mažai aktyvūs arba visai neaktyvūs metabolitai. Gali pasireikšti sąveika su kitais vaistais, kurie pirmenybę teikia šio fermento slopinimui arba indukcijai. Tokia sąveika pasitaiko tokiems vaistams kaip ketokonazolas ir itrakonazolas, kurie yra stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, todėl draudžiama vartoti tokius vaistų derinius. [2].



Pav. 1. Benzodiazepinų veikimo mechanizmas [14].

## 1.2 Benzodiazepinų terapinis poveikis visoms amžiaus grupėms

Benzodiazepinų vartojimas didėja su amžiumi, jauniems suaugusiesiems (18–24 metų amžiaus) benzodiazepinų išrašoma maždaug keturis-septynis kartus daugiau nei vaikams [18]. BZD dažniausiai skiriami psichikos sveikatos sutrikimams gydyti ir dažniau skiriami moterims [19]. Atsižvelgiant į bendrą paskirtų ir nereceptinių vaistų poveikį, dešimtadalis JAV vyresniųjų klasių moksleivių praneša apie ankstesnę benzodiazepinų

vartojimą [20]. BZD veiksmingumas įrodytas tik kelių būklių atvejais (panikos sutrikimams, nerimo sutrikimams, socialinio nerimo sutrikimams, nemigai) ir rekomenduojami tik trumpalaikiam gydymui, trumpesniam nei 2-4 savaičių laikotarpiui ir atspariems gydymui atvejams, po to, kai nepavyksta taikyti kelių pirmos ar net antros eilės gydymo būdų [17].

**Vaikams ir paaugliams** benzodiazepinai skiriami dėl įvairių psichikos ir kitų medicininių būklių, kurių daugelio veiksmingumas vaikams nėra įrodytas [21]. Nors JAV Maisto ir vaistų administracija patvirtino benzodiazepinus tam tikroms suaugusiųjų ligoms gydyti, vaikams benzodiazepinų naudojimas dar vis lieka nepatvirtintas, išskyrus epilepsiją ir traukulius [22]. Vaikystėje benzodiazepinai dar gali būti skiriami tokiems psichikos sveikatos sutrikimams, kaip nerimas ir miego sutrikimas [23] [24]. Švedijoje atliktas tyrimas atskleidė, kad pusei paauglių, kuriems buvo paskirti benzodiazepinai, per kelis mėnesius po benzodiazepinų vartojimo pradžios buvo diagnozuoti psichikos sveikatos sutrikimai; dažniausiai tai buvo nerimas ir depresija [24].

**Suaugusiems žmonėms** benzodiazepinai skiriami dėl įvairių klinikinių indikacijų, įskaitant nerimo sutrikimus, miego sutrikimus ir nuotaikos sutrikimus [19] [25]. Gydytojai taip pat skiria benzodiazepinus kaip raumenis atpalaiduojančius vaistus nuo skausmo [19]. Benzodiazepinų veiksmingumas gydant suaugusiųjų nerimo sutrikimus buvo įrodytas, tačiau keliuose vaikų nerimo sutrikimų tyrimuose jų veiksmingumas, palyginti su placebo, nepasireiškė [22]. Panašiai skiriasi suaugusiųjų ir vaikų miego sutrikimų gydymo benzodiazepiniais įrodymai ir rekomendacijos [26].

**Vyresnio amžiaus suaugusiems** benzodiazepinai dažnai (42 %) skiriami be rekomenduojamų indikacijų [22]. Dažniausiai vyresnio amžiaus suaugusieji BDZ vartoja pastovų laikotarpį, bet ilgalaikis BZD vartojimas pradeda atvirksčiau terapinį poveikį - didina nerimą, stiprina nemigą, blogina pažinimo funkciją, ligas, asteniją ir kritimus, lemia Alzheimerio ligą, dėl kurios gali prireikti sveikatos priežiūros paslaugų [27].

Kuomet kruopščiai skiriami tinkamiems pacientams, Benzodiazepinai gali būti itin kliniškai naudingi vaistai. Tačiau jie kelia labai didelę riziką [28] [29]. Taip pat, pagal naujausius tyrimus vis daugėja straipsnių apie COVID-19 gydymą benzodiazepiniais. Viename straipsnyje pranešama apie benzodiazepino darinius kaip naują pagrindinės proteazės (Mpro) inhibitorių klasę. Pagrindinė proteazė (Mpro) yra labai svarbus vaistų kūrimo taikynys dėl jos vaidmens viruso dauginimosi ir transkripcijos procese. Atlikus struktūros ir aktyvumo ryšio tyrimus, buvo atrastas aktyviausias junginys – metilo 10-(2-chloracetil)-1-okso-11-(4-(4-(trifluormetil)fenil)-2,3,4,5,10,11-heksahidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]-diazepino-7-karboksilatas (11a), kurio IC<sub>50</sub> vertė yra 0,180 ± 0,004 μM.

Rentgeno spindulių kristalinė struktūra rodo, kad 11a kovalentiškai jungiasi su Mpro. Apibendrinus gautas naujas mažos molekulinės masės inhibitorius, nukreiptas į Mpro, kuris gali būti pagrindinis junginys tolesniems vaistų nuo SARS-CoV-2 atradimams [30].

### **1.3. Benzodiazepinų nepageidaujamas poveikis**

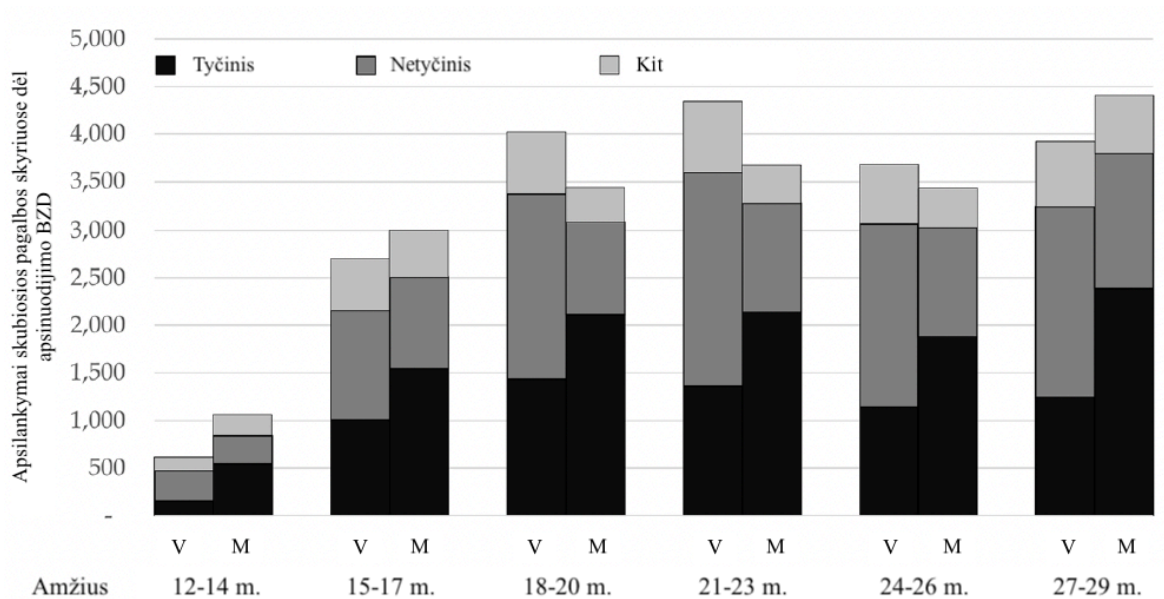
Benzodiazepinai yra susiję su įvairiais nepageidaujamais poveikiais (nesvarbu, vartojami ilgai, trumpai, ar pagal poreikį) [17]. Metaanalizės parodė, kad ilgą laiką benzodiazepinus vartojančių asmenų kognityviniai gebėjimai visose srityse yra prastesni. Didžiausias poveikis nustatytas jutimų apdorojimo, psichomotorinio greičio, epizodinės atminties, vykdomosios funkcijos ir vizualinių gebėjimų srityse; mažesnis poveikis nustatytas verbalinio mąstymo, darbinės atminties ir motorinės kontrolės srityse [31]. Kitaip tariant gydymas benzodiazepiniais kelia susirūpinimą dėl sumažėjusio budrumo, lengvo atminties sutrikimo, sulėtėjusios reakcijos ir priklausomybės nuo benzodiazepinų, todėl rekomendacijose patariama juos vartoti tik trumpą laiką. Nepaisant to, ilgalaikis benzodiazepinų vartojimas yra stipriai paplitęs. Atmetus visas saugumo problemas, jei skiriami teisingai, benzodiazepinai gali būti labai naudingi vaistai [21].

Motivoms, nėštumo metu vartojusioms BZD, padidėja priešlaikinio gimdymo ir mažo naujagimio svorio rizika. Nors tyrimas parodė tam tikrą BZD teratogeninį poveikį vaisiams, tačiau rezultatas nėra statistiškai reikšmingas, o kai kurie tyrimo metu pastebėti vaisiaus apsigimimai galėjo atsirasti dėl kitų vaistų, pavyzdžiui, antidepresantų, vartojimo [32]. Vienas tyrimas rodo, kad egzistuoja dozės ir atsako ryšys, nes tolerancija raminajam poveikiui lėtinio benzodiazepinų vartojimo metu gali lemti dozės kiekio ar dažnio padidėjimą, o tai gali dar labiau sustiprinti šalutinį kognityvinį poveikį [31].

Vaikai benzodiazepinus toleruoja ganėtinai gerai, tačiau jiems gali pasireikšti nenumatytas šalutinis poveikis, pavyzdžiui, susijaudinimas, paradoksinės reakcijos, kvėpavimo slopinimas ir (arba) apnėja, kartus skonis burnoje, gleivinės dirginimas, galvos svaigimas, pykinimas ir vėmimas [33]. Viename vaikų odontologų atliktame įvykių po išrašymo tyrime su midazolamo vartojimu buvo siejamas motorinės pusiausvyros sutrikimas, kuris gali sukelti nepageidaujamus reiškinius, pavyzdžiui, kritimus [34]. Kadangi benzodiazepinai pasižymi įvairiais nepageidaujamais poveikiais, tokiais kaip priklausomybė, sąveika su alkoholiu, amnezija ir somnolencija, nuolat ieškoma agonistų, turinčių mažiau šalutinių poveikių [15].

#### **1. 4. Apsinuodijimas ir perdozavimas benzodiazepiniais**

Apsilankymai skubiosios pagalbos skyriuose JAV dėl nepageidaujamų reiškinių, susijusių su benzodiazepiniais, pagal 2020 metais atliktą tyrimą kelia didelį susirūpinimą. Atliktame tyrime buvo remiamasi 6 148 atvejais ir apskaičiuota, kad per metus dėl nepageidaujamų reiškinių, susijusių su benzodiazepiniais, įvyko 212 770 apsilankymų skubios pagalbos skyriuose JAV, rezultate daugiau nei pusė apsilankymų buvo susiję su nemedicininio benzodiazepinų vartojimu, trečdalis apsilankymų buvo susiję su savęs žalojimu benzodiazepiniais, o mažesnė dalis apsilankymų buvo susiję su terapiniu benzodiazepinų vartojimu. Apskaičiuotas gyventojų apsilankymų rodiklis buvo didžiausias dėl nemedikamentinio benzodiazepinų vartojimo 15-34 metų amžiaus pacientams (7,4 apsilankymo 10 000 gyventojų) [35]. Jaunesni 18-34 metų suaugusieji dažniau vartojo receptinius opioidus ir (arba) benzodiazepinus ne gydymo tikslais, palyginti su 35 metų ir vyresniais suaugusiaisiais [36]. Benzodiazepinai užima antrą vietą po receptinių opioidų tarp receptinių vaistų, nuo kurių perdozavimo mirštama [5]. JAV jau nuo 2019 metų perdozavimo benzodiazepiniais mirčių skaičius pradėjo didėti. 2019 metais šis skaičius buvo 9 711 , o jau 2021 m. išaugo iki 12 499. Na, o palyginus su 2015 metais šis skaičius buvo keliais tūkstančiais mažesnis, net 8 791 [37]. Kitame tyrime taip pat matome svarbius apsinuodijusių BZD jaunuolių apsilankymų skubiosios pagalbos skyriuose dažnio pagal lytį rodmenis. Nustatyti 8703 paauglių ir jaunų suaugusiųjų (12-29 m.) apsilankymai skubiosios pagalbos skyriuose dėl apsinuodijimų BZD 2016 m., iš viso 38 308 apsilankymai visoje šalyje (JAV). Apsilankymų dėl apsinuodijimų BZD skubiosios pagalbos skyriuje padaugėjo amžiaus grupėje nuo 12-18 metų (pav. 2.) [5].



Pav. 2.. Apsinuodijus benzodiazepiniais moterų ir vyrų apsilankymai skubios pagalbos skyriuose pagal užregistruotą ketinimą, Jungtinės Amerikos Valstijos, 2016 m. [5]  
 V: Vyrai; M: Moterys.

## 1.5 Piktnaudžiavimas benzodiazepiniais ir neigiami priklausomybės padariniai

Tiek paskirti benzodiazepinai, tiek netinkamas benzodiazepinų vartojimas prisideda prie apsinuodijimų benzodiazepiniais [19]. Apskaičiuota, kad vienas iš keturių paauglių, kuriems išrašomi benzodiazepinai, vėliau jais piktnaudžiauja, o moterys tai daro dažniau. Priimdami sprendimą skirti benzodiazepinus, paslaugų teikėjai (gydytojai, vaistininkai, slaugytojai) turėtų atsižvelgti į paciento piktnaudžiavimo riziką, o jaunuoliai, gydomi benzodiazepiniais, turėtų būti atidžiai stebimi dėl piktnaudžiavimo [38].

Tyrimas, kurio metu išanalizuota daugiau kaip 1000 mirties nuo piktnaudžiavimo narkotikais atvejų, susijusių su oksikodono vartojimu, parodė, kad BZD yra vieni iš dažniausiai vartojamų vaistų tarp asmenų, vartojančių kelis narkotikus, kuriais piktnaudžiaujama. Šis tyrimas tai pat parodė, kad tarp vartojančiųjų oksikodoną labiausiai paplitęs kombinuotas vartojimas su diazepamu [39]. Tyrimo rezultatuose matoma, kad 64% heroino vartotojų taip pat piktnaudžiauja ir BZD [40].

## 1.6 Priklausomybės ir perdozavimo benzodiazepiniais (su)valdymas

Nagrinėjant mokslinius straipsnius galima rasti daug vaistų, kurie padeda palengvinti BZD vartojimo nutraukimą ir susilpninti nepageidaujamą nutraukimo poveikį. Tačiau palaipsniui mažinant vaisto dozavimą ne visada pavyksta sėkmingai nutraukti vaisto vartojimą. Šiuo metu nuo BZD priklausomų pacientų palaikomajam gydymui taikomas laipsniškas mažinimas klonazepamu. Tačiau vis tiek kyla piktnaudžiavimo ir priklausomybės rizika, nes tai taip pat yra benzodiazepinas, nors ir lėtai veikiantis [3].

Vienas iš vaistų, kuris nėra BZD, bet buvo naudojamas BZD nutraukimo gydymui, yra flumazenas. Flumazenas ir naloksonas laikomi farmakologiškai idealiais priešnuodžiais. Dėl konkurencinio prisijungimo prie molekulinų tikslinių receptorių jie yra labai specifiniai dviejų svarbių vaistų klasių – benzodiazepinų ir opioidų – antagonistai. Abu antidotai pasižymi greita veikimo pradžia ir trumpa poveikio trukme po parenterinio vartojimo, yra lengvai titruojami ir iš esmės neturi agonistinio poveikio [41]. Flumazenas veikia išstumdamas BZD iš jo surišimo vietos, bet neturėdamas poveikio pačiai GABA. Pagrindinės Maisto ir vaistų administracijos (FDA) patvirtintos klinikinės flumazeno naudojimo sritys yra benzodiazepinų perdozavimo ir pooperacinės sedacijos po benzodiazepinų anestetikų panaikinimas. Flumazeno injekcija skirta visiškai arba iš dalies panaikinti benzodiazepinų raminamąjį poveikį sąmoningai sedacijai ir bendrajai anestezijai suaugusiesiems ir vaikams [42]. Tačiau flumazenas kelia didelę traukulių riziką, todėl skiriant šį vaistą reikia būti atsargiems. Mokslinėje literatūroje dažnai minima, kad flumazenas yra tinkamas BZD nutraukimo gydymo būdas, tačiau kiti šiuo metu rinkoje esantys vaistai gali būti veiksmingesni [3]. Flumazeno nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra nežinomas arba mišrus perdozavimas vaistais, sumažėjusi benzodiazepinų tolerancija, sustiprėję virškinimo trakto sutrikimai, padaugėję traukulių ar pailgėjęs QRS intervalas [43]. Pacientams, perdozavusiems mišrių vaistų, pavyzdžiui, benzodiazepinų, sumaišytų su opioidais, gali būti didesnė traukulių ir kitokio nepageidaujamo poveikio dėl flumazeno vartojimo rizika [44]. Dėl šių priežasčių mokslinėje literatūroje buvo suabejota gydymo flumazenu klinicine nauda [45].

Kaptopraminas yra įdomi strategija, leidžianti pakeisti benzodiazepinus, esant nedidelei priklausomybės ar kognityvinių funkcijų sutrikimo rizikai. Atlikti tyrimai parodė, kad perėjimas prie kaptopramino buvo susijęs su budrumo pagerėjimu, o tai gali būti privalumas bendram anksiolitinio gydymo saugumui, pavyzdžiui, eismo saugumo požiūriu. Gydant kaptopraminu buvo pastebėta, kad vartojimo nutraukimas nebuvo susijęs su



grįžtamojo nerimo atsiradimu, o tai rodo gana sėkmingą benzodiazepinų nutraukimo būdą be abstinencijos sindromo atsiradimo [46].

## **1.7 Benzodiazepinų vartojimas su kitomis medžiagomis.**

Farmakodinaminiu požiūriu didžiausią susirūpinimą kelia BZD sukeliamas CNS ir kvėpavimo slopinimas [17]. Pasitaiko tokių atvejų, kai Benzodiazepinai būna susiję su tokiais įvykiais, kai pacientai kreipiasi į skubios pagalbos skyrių ne tik dėl perdozavimo ar mirties atveju, bet ir dėl kritimų, lūžių, transporto priemonių avarijų ir kognityvinių sutrikimų, sukeltų benzodiazepinų [19]. Todėl BZD draudžiama vartoti kartu su kitais CNS slopinančiais vaistais [17]. Šie pavojai labiau pasireiškia, kai benzodiazepinai vartojami kartu su alkoholiu, opioidais ar kitais centrinę nervų sistemą (CNS) veikiančiais vaistais. Dėl šių priežasčių pagal Beerso kriterijus rekomenduojama vengti skirti benzodiazepinus vyresnio amžiaus pacientams [19].

Pirminis susidūrimas su alkoholiu ir narkotikais dažnu atveju įvyksta paauglystėje kartu su galimybe vartoti receptinius vaistus ne gydymo tikslais [47]. Narkotinių medžiagų mišiniai tyčinio perdozavimo atvejais taip pat labai skiriasi tarp jaunimo ir suaugusiųjų [48]. Šis poveikis tikriausiai yra susijęs su padidėjusiu rizikingu elgesiu paauglystėje [49]. Todėl paauglystė ir jaunystė yra ypatingas psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo problemų rizikos atsiradimo laikotarpis. Paauglių ir jaunų suaugusiųjų alkoholio ir narkotikų vartojimo tikrinimas gali padėti nustatyti jaunuolius, kuriems reikalinga intervencija, o tiems, kurie vartoja BZD, gali pasiūlyti terapinę alternatyvą BZD skyrimui [50]. Tikėtina, kad su BZD perdozavimais susijusios gretutinės medžiagos taip pat skiriasi pagal lytį, atsižvelgiant į psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo skirtumus, kai neteisėtus narkotikus ir alkoholį dažniau vartoja jauni suaugę vyrai nei moterys [5].

Papildoma rizika yra benzodiazepinų vartojimas su antidepresantais. Yra pastebėta, kad po apsilankymų skubios pagalbos skyriuje dėl raminamųjų ir migdomųjų vaistų perdozavimo padidėja savižudybių rizika [51]. Dėl šios padidėjusios rizikos ir dėl to, kad apsinuodijimų benzodiazepiniais dalis yra tyčiniai, benzodiazepiniais apsinuodiję jaunuoliai, ypač jaunos moterys, patenka į didelės rizikos grupę, kuriai reikia tinkamo savižudybės rizikos įvertinimo apsilankymo skubios pagalbos skyriuje metu ir tolesnės ir atidesnės priežiūros. Didelės skubiosios pagalbos skyriaus pacientų savižudybės rizikos patikrinimas kartu su tolesnių priemonių teikimu ir skambučiais telefonu po išrašymo iš skubiosios pagalbos skyriaus sumažino savižudiško elgesio atvejų skaičių [52]. Atsižvelgiant į tai, kad

benzodiazepinai nuolat įtraukiami į tyčinius bandymus nusižudyti, būtina patvirtinti benzodiazepinų vartotojų savęs žalojimo rizikos nustatymo priemonę [53].

CNS slopinantys vaistai, laikomi turinčiais „didelę“ sąveiką (t. y. vartojimas kartu gali sukelti kvėpavimo slopinimą, hipotenziją, gilią sedaciją ir net mirtį), yra šie: Barbitūratai (pvz., butalbitalis, kuris kartais būna vaistų nuo galvos skausmo sudėtyje), kanabinoidai, etanolis, melatoninas (kuris, kaip nustatyta, taip pat didina BZD prisijungimą receptorių vietose), opioidai ir opiatų agonistai (pvz., tramadolis, buprenorfinas), pramipeksolis ir natrio oksibatas [54]. Kalbant apie opioidus ir BZD, JAV Maisto ir vaistų administracija (FDA), atlikusi peržiūrą, nustatė, kad vis dažniau vartojant opioidinius vaistus kartu su benzodiazepiniais ar kitais centrinę nervų sistemą slopinančiais vaistais, pasireiškė rimtas šalutinis poveikis, įskaitant sulėtėjusį ar pasunkėjusį kvėpavimą ir mirtį. Siekdami sumažinti opioidų ir benzodiazepinų, arba opioidų ir kitų CNS slopinančių vaistų, vartojimą kartu, receptinių opioidinių vaistų nuo skausmo ir kosulio bei benzodiazepinų ženklumą FDA papildė griežtesniais įspėjimais. Bet jei šie vaistai yra skiriami kartu, reikia apriboti kiekvieno vaisto dozes ir trukmę iki mažiausių įmanomų, kad būtų pasiektas pageidaujamas klinikinis poveikis. [35].

„Vidutinio sunkumo“ sąveika apima: Antikonvulsantus, antihistamininius ir antipsichozinius vaistus (visi jie dažnai vartojami psichikos sveikatos pacientams). Tokie vaistai kaip pseudoefedrinas, fenilefrinas ir kofeinas gali turėti nedidelę ar vidutinio sunkumo sąveiką su BZD, nes jie slopina raminamąjį BZD poveikį, todėl kai kurie pacientai gali vartoti daugiau BZD, kad neutralizuotų stimuliatorių poveikį [54].

## **1.8 Užsienio šalių požiūris į benzodiazepinus ir benzodiazepinų vartojimo suvaldymas.**

Atsižvelgiant į tai, kad daugelis mirtinų BZD perdozavimo atvejų yra susiję su neseniai išrašytais BZD receptais, kontaktai su sveikatos priežiūros sistema gali suteikti galimybių užkirsti kelią su BZD susijusiems perdozavimams [56]. Buvo pastebėta, kad pastaruoju metu, ypač po COVID–19 pandemijos ir kitų vėlesnių visuomenės sveikatos pokyčių, atrodo, jog pasaulyje dar labiau padidėjo nelegalių narkotikų pasiūla ir su jais susijusi žala [57].

2020 m. rugsėjo 23 d. JAV Maisto ir vaistų administracija paskelbė apie planuojamą BZD įspėjimo dėl galimo vartojimo, piktnaudžiavimo, priklausomybės ir kitos rizikos atnaujinimą. Atnaujintas įspėjimas gali padidinti pacientų ir paslaugų teikėjų švietimą apie galimą nepageidaujamą riziką, susijusią su gydymu BZD [4].

Benzodiazepinų paplitimas Europoje: per tiriamąjį laikotarpį BZD skyrimo paplitimas svyravo nuo 570 iki 1700 atvejų 10 000 žmonių. Pagal tyrime aprašytas gautas benzodiazepinų vartojimo duomenų bazes ir palyginus jas su kitais panašiais vaistais, matome šiuos prieaugius ir nuokryčius. Ispanijos (+13 %) ir Jungtinės Karalystės (+2 % ir +8 %) paplitimo rodikliai tyrimo laikotarpiu padidėjo, o Nyderlandų (-4 % ir -22 %), Vokietijos (-12 %) ir Danijos (-26 %) rodikliai sumažėjo. Paplitimo rodikliai nuosekliai didėja su amžiumi ir visose duomenų bazėse buvo du kartus didesni tarp moterų nei tarp vyrų. Vidutiniškai 18 % vartotojų 2008 m. gavo 10 ar daugiau receptų [25].

Perdozavimo krizė Kanadoje nuolat kinta ir ją suvaldyti darosi vis sunkiau, o vyriausybių ir politikos formuotojų pastangos ją spręsti dažnai buvo nepakankamos ir sukėlė neapgalvotų pasekmių. Vienas iš pagrindinių padarinių - beprecedentis falsifikuojančių medžiagų, įskaitant įvairius farmakologinius ir psichoaktyvius junginius bei chemines medžiagas, pagausėjimas nelegalių narkotikų pasiūloje, todėl narkotikų pasiūla tampa vis toksiškesnė [58].

Todėl dėl rizikos ir benzodiazepinų paplitimo didėjimo neteisėtoje narkotikų pasiūloje būtina teikti daugiau žinių, švietimo ir taip pat informuotumo, pranešimų tiek narkotikus vartojantiems žmonėms, tiek sveikatos priežiūros specialistams. Pavyzdžiui, benzodiazepinų ir opioidų perdozavimo simptomai yra panašūs, tačiau pagrindinė farmakoterapija, naudojama opioidų antidotas (t. y. naloksonas), neatgaivins benzodiazepinų perdozavusio asmens, o tai dar labiau apsunkina reagavimo į perdozavimą pastangas [59].

## TYRIMO METODAI

Baigiamojo darbo tyrimui buvo naudojami atviri ESPBI IS elektroninių receptų posistemės duomenys, kurie yra pateikiami Registrų centro Lietuvos atvirų duomenų portale, šioje sistemoje galima gauti informaciją apie skiriamus vaistus. Pasirinkta ištirti 2018, 2019, 2020 ir 2021 metų duomenis apie pacientams išduotus anksiolitikų N05BA vaistų grupės receptus Lietuvoje, nagrinėti visi vaistiniai preparatai, įtraukti į šias vaistų grupes pagal ATC kodą (1 lentelė). Analizės metu buvo atsižvelgiama į diagnozę pagal TLK-10-AM ligos kodus, ligos pavadinimą, vaisto bendrinį pavadinimą, vaisto stiprumą, farmacinę formą ir išduotų dozių skaičių. Taip pat buvo nagrinėjama pacientų amžiaus grupės, lytis. Įvertinta, kokią dalį sudarė elektroniniai receptai bei popieriniai receptai 2018–2021 metais remiantis Valstybinės Vaistų Kontrolės Tarnybos vaistų suvartojimo ataskaitos duomenimis.

Norint nustatyti suvartojimo dažnį, naudojamas paplitimo rodiklis – tai populiacijos, kuri tam tikru metu ar laikotarpiu serga tam tikra liga ar pasižymi tam tikra savybe, dalis [60]. Vaistų suvartojimas gali būti išreikštas išlaidomis, vienetų skaičiumi, receptų skaičiumi arba fiziniu vaistų kiekiu. Tačiau šie kintamieji laikui bėgant gali skirtis įvairiuose regionuose ir šalyse. Tai riboja vaistų suvartojimo palyginimą tarptautiniu lygmeniu. Šiai problemai spręsti buvo sukurtas techninis matavimo vienetas - nustatyta paros dozė (NPD) (angl. Defined Daily Dose, DDD). DDD yra matavimo vienetas, tad jis nebūtinai gali atitinti rekomenduojamą arba paskirtą paros dozę (PDD) [61]. Magistrinio darbo tyrime skaičiavimai atlikti pagal elektroninių receptų skaičius, kurie tenka 1000 gyventojų populiacijos dienoje. Ši vienetų sistema leidžia įvertinti populiacijos dalį, vartojančią tam tikrą vaistą, pvz.: vaisto suvartojimas 10 DDD / 1000 gyventojų/ per dieną rodo, jog šį vaistinį preparatą kasdien vartoja 1% populiacijos [62].

Naudota formulė:

$$\frac{\text{Suvartotas vaisto kiekis mg.}}{\text{DDD}} / \frac{\text{Gyventojų skaičius}}{\text{Metų skaičius (365d.)}} \times 1000$$

Statistinis reikšmingumas buvo apskaičiuotas keliais būdais. Duomenų pasiskirstymas pagal normalųjį skirstinį vertintas naudojant **Kolmogorovo–Smirnov** testą. Nesant normaliojo duomenų pasiskirstymo, nepriklausomoms dviem grupėms lyginti naudotas **Mano–Vitnio U** testas. Taip pat, kitiems paskaičiavimams buvo taikytas **Kruskalo–Voliso** testas, nes duomenys buvo pasiskirstę ne pagal normalųjį skirstinį.

Vaistų grupė	ATC kodas	Vaistai	ATC kodas
Benzodiazepinų dariniai	N05BA	Diazepamas	N05BA01
		Chlordiazepoksidas	N05BA02
		Medazepamas	N05BA03
		Oksazepamas	N05BA04
		Diklio klorazepatas	N05BA05
		Lorazepamas	N05BA06
		Bromazepamas	N05BA08
		Klobazamas	N05BA09
		Alprazolamas	N05BA12
		Tofizopamas	N05BA23

*Lentelė 1 - Vaistai priklausantys N05BA*

## REZULTATAI

### 1. Įvertinti 2018–2021 m. benzodiazepinų vartojimo duomenis Lietuvoje, palyginant esveikatoje pateiktų išrašytų elektroninių receptų skaičių su Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos pateiktais duomenimis.

Išnagrinėjus Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos (VVKT) pateiktus duomenis apie parduotas vaistų pakuotes ir apskaičiavus gautus duomenis iš Valstybinės duomenų agentūros benzodiazepinų elektroninius receptus buvo galima apskaičiuoti kokią dalį sudarė popieriniai receptai.

Pirmiausia palyginkime benzodiazepinų darinių vartojamumo pokyčius. Pagal apskaičiuotus duomenis, matome DDD/ 1000 gyventojų/ per dieną:

Benzodiazepino dariniai (N05BA)

- 2018 metais VVKT: 33,67; E receptai: 9,272
- 2019 metais VVKT: 32,732; E receptai: 13,072
- 2020 metais VVKT: 29,518; E receptai: 18,028
- 2021 metais VVKT: 24,884; E receptai: 18,951

Diazepamas (N05BA01)

- 2018 metais VVKT: 4,422; E receptai: 0,973
- 2019 metais VVKT: 3,976; E receptai: 1,375
- 2020 metais VVKT: 3,804; E receptai: 1,752
- 2021 metais VVKT: 3,312; E receptai: 1,822

Lorazepamas (N05BA06):

- 2018 metais VVKT: 13,697; E receptai: 5,269
- 2019 metais VVKT: 11,984; E receptai: 6,598
- 2020 metais VVKT: 11,069; E receptai: 7,761
- 2021 metais VVKT: 9,287; E receptai: 7,776

Alprazolamas (N05BA12):

- 2018 metais VVKT: 8,127; E receptai: 1,500
- 2019 metais VVKT: 7,598; E receptai: 2,435
- 2020 metais VVKT: 7,675; E receptai: 4,213
- 2021 metais VVKT: 6,463; E receptai: 4,750

Pagal VVKT pateiktus duomenis galime teigti, kad benzodiazepinų suvartojimas mažėja, 2019 metais matomas pasiektas aukščiausias pikas su skaičiumi 32,67 DDD/1000

gyventojų/ per dieną, kas leidžia apskaičiuoti, kad šį vaistinį preparatą kasdien vartoja 3,2 proc. Lietuvos populiacijos. Vėliau šis skaičius sparčiai mažėja ir yra pateiktas 2022 m. skaičius - 22, 310 DDD/1000 gyventojų/ per dieną, kas yra 2,2 proc., tad sumažėjimas yra net 1 proc. Lietuvos žmonių.

Rezultatai rodo, kad popieriniai receptai dominavo benzodiazepinų paskyrimu, tačiau pastaraisiais metais jų paskyrimas smarkiai sumažėjo, o e-receptų paskyrimas išliko stabilus. Galima daryti prielaidą, jog popierinių receptų mažėjimą lemia daugybė veiksnių: geresnis elektroninės sistemos įvaldymas sveikatos priežiūros specialistų tarpe, COVID-19 laikotarpis, kai buvo apsunkintas patekimas į gydymo įstaigas, vartojimo ir paskyrimo sąmoningumas ir pan.

Toliau nagrinėjant atskirai kiekvieną veikliąją medžiagą, galime pastebėti, kad Lorazepamo (N05BA06) ir Alprazolamo (N05BA12) paskyrimas e-receptais yra dažniausias lyginant su kitais benzodiazepinų preparatais. Diazepamo (N05BA01) paskyrimas popieriniais receptais buvo dažnas, bet pastaruoju metu mažėja.

Duomenys iš VVKT		DDD /1000 Lietuvos gyventojų/per dieną				
ATC Kodas	Veiklioji	2018	2019	2020	2021	2022
<b>N05BA</b>	<b>Benzodiazepino dariniai</b>	33,67	32,732	29,518	24,884	22,31
N05BA01	Diazepamas (DDD 10 mg)	4,422	3,976	3,804	3,312	3,207
N05BA02	Chlordiazepoksidą (DDD 30 mg/O; 50 mg/P)	0,044	0,04	0,032	0,025	0,019
N05BA03	Medazepamas (DDD 20 mg)	0,641	0,674	0,57	0,472	0,068
N05BA04	Oksazepamas (DDD 50 mg)	0,152	0,143	0,121	0,095	0,087
N05BA05	Klorazepato kalio druska (DDD 20 mg)	0,6	0,572	0,529	0,459	0,408
N05BA06	Lorazepamas (DDD 2,5 mg)	13,697	11,984	11,069	9,287	8,417
N05BA08	Bromazepamas (DDD 10 mg)	5,987	7,745	5,718	4,771	4,553
N05BA12	Alprazolamas (DDD 1 mg)	8,127	7,598	7,675	6,463	5,551

Lentelė 2 - Vaistų suvartojimo ataskaita (Benzodiazepinai) [62].

E receptų duomenys		DDD /1000 Lietuvos gyventojų/per dieną				
ATC kodas	Grupė/ Veiklioji	2018	2019	2020	2021	Bendras
<b>Gyventojų skaičius Lietuvoje:</b>		2826200	2812200	2809977	2810761	11259138
<b>N05BA</b>	<b>Benzodiazepino dariniai</b>	9,272	13,072	18,028	18,951	59,324
N05BA01	Diazepamas (DDD 10 mg)	0,973	1,375	1,752	1,822	5,922
N05BA02	Chlordiazepoksidą (DDD 30 mg/O; 50 mg/P)	0,008	0,013	0,018	0,020	0,060
N05BA03	Medazepamas (DDD 20 mg)	0,128	0,220	0,342	0,094	0,784
N05BA04	Oksazepamas (DDD 50 mg)	0,027	0,041	0,060	0,059	0,188
N05BA05	Klorazepato kalio druska (DDD 20 mg)	0,079	0,252	0,352	0,374	1,057
N05BA06	Lorazepamas (DDD 2,5 mg)	5,269	6,598	7,761	7,776	27,404
N05BA08	Bromazepamas (DDD 10 mg)	1,289	2,138	3,529	3,772	10,728
N05BA12	Alprazolamas (DDD 1 mg)	1,500	2,435	4,213	4,750	12,898

Lentelė 3 - Elektroninių receptų skaičius apskaičiuotas DDD/1000 Lietuvos gyventojų/per dieną.

Popieriniai receptai		DDD /1000 Lietuvos gyventojų/per dieną				
ATC kodas	Grupė/ Veiklioji	2018	2019	2020	2021	Bendras:
<b>Gyventojų skaičius Lietuvoje:</b>		2826200	2812200	2809977	2810761	11259138
<b>N05BA</b>	<b>Benzodiazepino dariniai</b>	24,398	19,660	11,490	5,933	61,480
N05BA01	Diazepamas (DDD 10 mg)	3,449	2,601	2,052	1,490	9,592
N05BA02	Chlordiazepoksidą (DDD 30 mg/O; 50 mg/P)	0,036	0,027	0,014	0,005	0,081
N05BA03	Medazepamas (DDD 20 mg)	0,514	0,454	0,228	0,094	1,290
N05BA04	Oksazepamas (DDD 50 mg)	0,125	0,102	0,061	0,036	0,323
N05BA05	Klorazepato kalio druska (DDD 20 mg)	0,521	0,320	0,177	0,085	1,103
N05BA06	Lorazepamas (DDD 2,5 mg)	8,428	5,386	3,308	1,511	18,633
N05BA08	Bromazepamas (DDD 10 mg)	4,698	5,607	2,189	0,999	13,493
N05BA12	Alprazolamas (DDD 1 mg)	6,627	5,163	3,462	1,713	16,965

Lentelė 4 - Popierinių receptų skaičius apskaičiuotas DDD/1000 Lietuvos gyventojų/per dieną.



## 2. Įvertinti benzodiazepinų vartojimą tarp visų amžiaus ir lyties grupių nuo 2018 m. iki 2021m.

Pagal gautus elektroninių receptų duomenis matome kylančias vartojimo tendencijas, kurias aptarėme prie ankstesnio uždavinio rezultatų. Šiame uždavinyje daugiau lyginame benzodiazepinų darinių išrašytų ereceptų skaičių vienetais paplitimą tarp visų amžiaus ir lyties grupių nuo 2018 m. iki 2021 m.

Lorazepamas (N05BA06) ir Bromazepamas (N05BA08) yra dažniausiai vartojami benzodiazepinai per visą laikotarpį (Pav. 3). 621953 vienetai yra išrašyti per 4 metus, nuo 2018 iki 2021 metų Lorazepamo, o Bromazepamo per šiuos metus buvo išrašyta viso 886995077 vienetai elektroninių receptų. Alprazolamas (N05BA12) taip pat yra populiarus benzodiazepinas, nors jo vartojimas yra mažesnis nei Lorazepamo ir Bromazepamo.

Statistiškai palyginta lentelė (lentelė 5) parodė vidutinį (arba medianos) išrašytų E receptų skaičių vienetais 2018-2021 m. duomenys statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp šių veikliųjų medžiagų grupių:

Chlordiazepoksidą (vidurkis 892.75, mediana 941.50) vs Alprazolamas (vidurkis 126566.50, mediana 130814.50) (p=.033)

Chlordiazepoksidą (vidurkis 892.75, mediana 941.50) vs Lorazepamas (vidurkis 155488.25, mediana 161685.50) (p=.008)

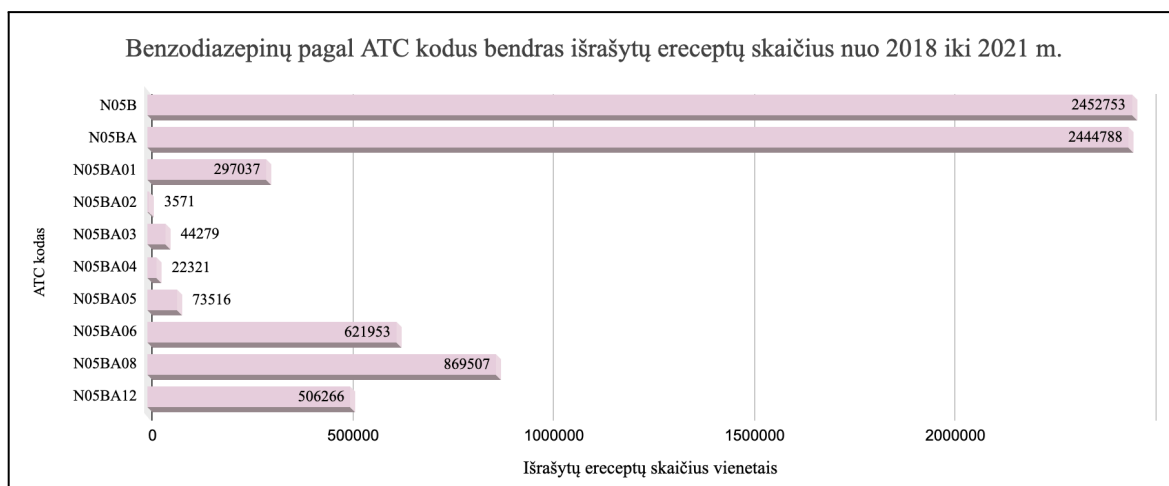
Chlordiazepoksidą (vidurkis 892.75, mediana 941.50) vs Bromazepamas (vidurkis 217376.75, mediana 227608.50) (p=.003)

Oksazepamas (vidurkis 5580.25, mediana 5961.50) vs Bromazepamas (vidurkis 217376.75, mediana 227608.50) (p=.038)

Duomenys buvo pasiskirstę ne pagal normalųjį skirstinį, todėl taikytas neparametrinis Kruskalo-Voliso testas.

Elektorinių receptų duomenys		Išrašytų elektorininių receptų skaičius vienetais				
ATC kodas	Grupė/ Veiklioji	2018	2019	2020	2021	Bendras
<b>N05B</b>	<b>Anksiolitikai</b>	352393	518009	757798	821916	2452753
<b>N05BA</b>	<b>Benzodiazepino dariniai</b>	351498	516512	757798	818980	2444788
N05BA01	Diazepamas	46974	67989	87732	94342	297037
N05BA02	Chlordiazepoksidas	499	797	1086	1189	3571
N05BA03	Medazepamas	5256	9097	14182	15744	44279
N05BA04	Oksazepamas	3179	4871	7219	7052	22321
N05BA05	Klorazepato kalio druska	11349	16126	21863	24178	73516
N05BA06	Lorazepamas	118418	147519	175852	180164	621953
N05BA08	Bromazepamas	104536	171714	283503	309754	869507
N05BA12	Alprazolamas	60552	97278	164351	184085	506266

Lentelė 5 - Elektroninių išrašytų receptų skaičius vienetais.



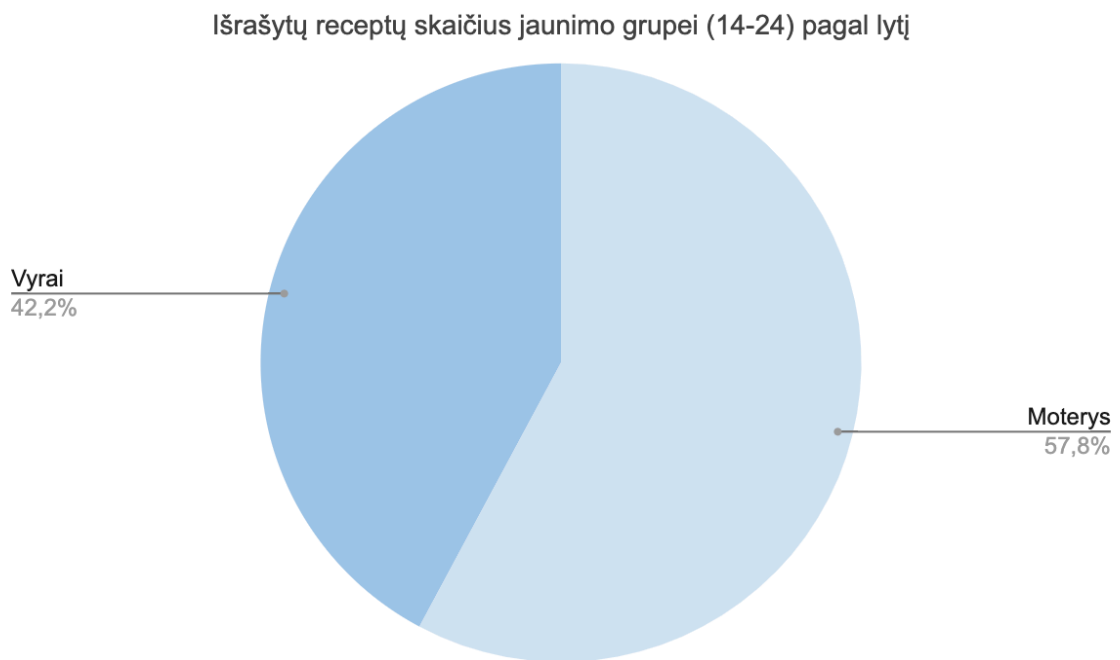
Pav. 3. Benzodiazepinų pagal ATC kodus bendras išrašytų Receptų skaičius nuo 2018 iki 2021 m.

### 3. Įvertinti benzodiazepinų vartojimą tarp jaunimo amžiaus grupės nuo 2018m. iki 2021m.

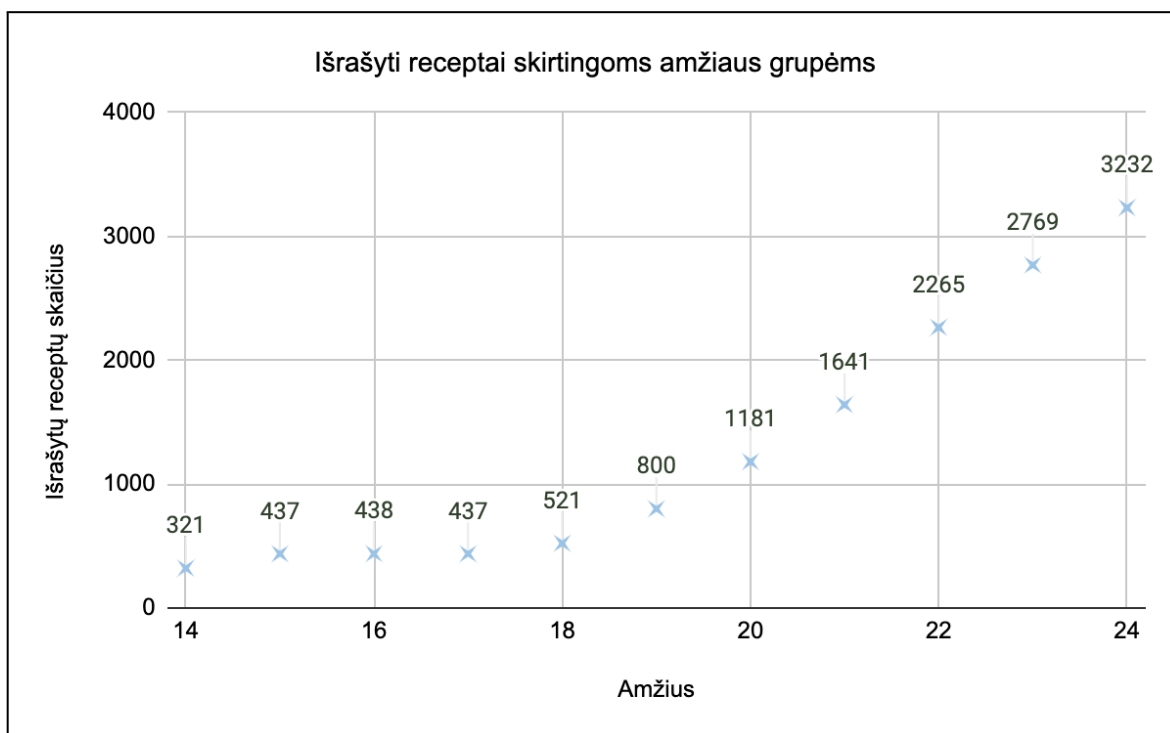
Išanalizavus elektroninių receptų paskyrimą jaunimo amžiaus grupei pagal veikliąsias medžiagas iš N05BA benzodiazepinų darinių, galime pastebėti šiuos rezultatus. Benzodiazepinai yra plačiai naudojami jaunimo amžiaus grupėje psichinės sveikatos sutrikimams gydyti, ypač depresijai ir nerimui. Bendrai apskaičiavus jaunimo amžiaus grupei (nuo 14m. iki 24m.) viso išrašytų elektroninių receptų skaičius yra 14042, daugiau

nei pusė šio skaičiaus sudarė moterys, 57,8 proc. (8118 išrašyti elektroniniai receptai), kai tuo tarpu vyrai 42,2 proc. (5924 išrašyti elektroniniai receptai) (Pav.4). Dažniausia to priežastis buvo vidutinio sunkumo depresijos epizodas, taip pat mišrus nerimo ir depresinis sutrikimas, nepatikslingas nerimo sutrikimas ir panikos sutrikimas. Tai yra svarbios benzodiazepinų vartojimo priežastys šioje amžiaus grupėje (Pav.6). Paranoidinė šizofrenija taip pat yra viena iš priežasčių benzodiazepinų vartojimui, tačiau šios diagnozės atveju benzodiazepinai dažniau vartojami kaip papildomas gydymo būdas kartu su antipsichotiniais vaistais.

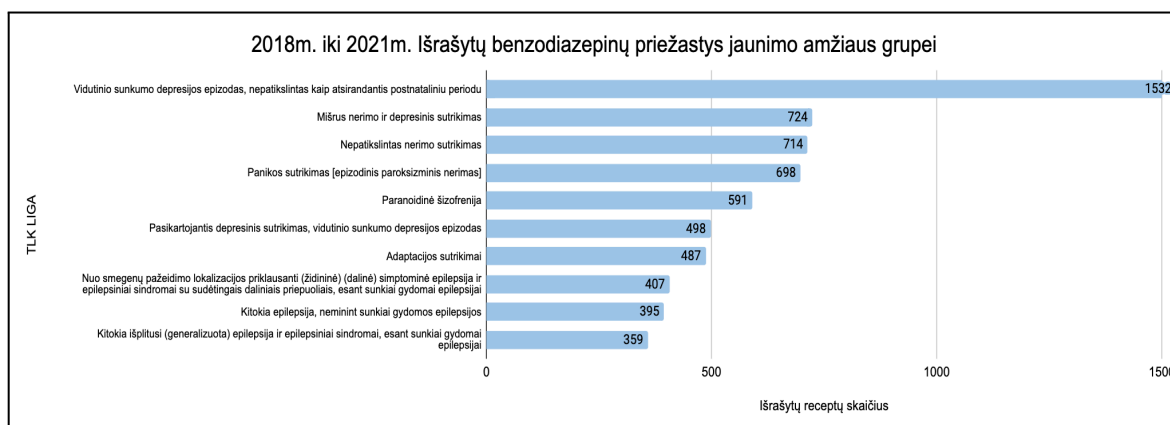
Bendrai galime stebėti, kad didėjant amžiui auga ir išrašytų receptų skaičius (pav.5). Reikia atkreipti dėmesį į tai, kad benzodiazepinų vartojimas jaunimo amžiaus grupėje gali turėti ilgalaikių padarinių ir turi būti geriamas tik pagal gydytojo nurodymus.



Pav. 4. Išrašytų receptų skaičius jaunimo amžiaus grupei (14-24m.) pagal lytį.



Pav. 5. Išrašyti receptai skirtingoms amžiaus grupėms.



Pav. 6. 2018 m. iki 2021m. Išrašytų benzodiazepinų priežastys jaunimo amžiaus grupei.

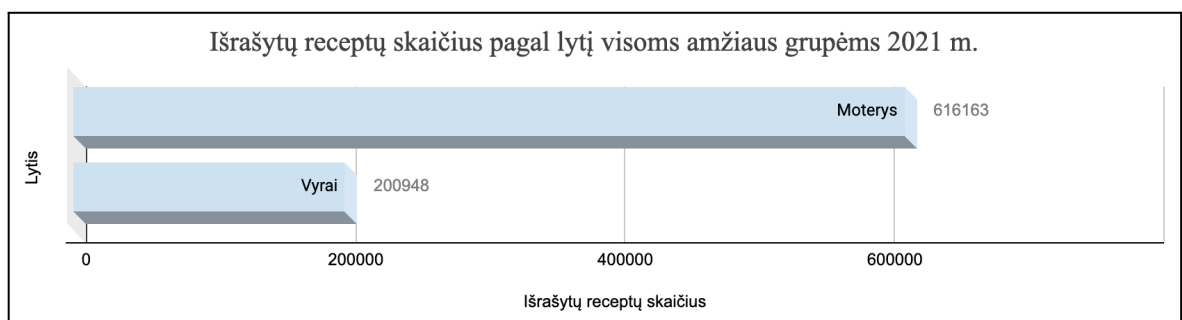
#### 4. Įvertinti benzodiazepinų vartojimą tarp skirtingų amžiaus grupių 2021m.

Išanalizavus elektroninių receptų paskyrimą skirtingoms amžiaus grupėms 2021 m. pagal veikliąsias medžiagas iš N05BA benzodiazepinų darinių galime pastebėti šiuos rezultatus. Iš viso buvo išrašyta 818980 elektroninių receptų visoms amžiaus grupėms 2021 metais. Moterys dažniau naudojo benzodiazepinus nei vyrai – jų išrašytų receptų skaičius yra net apie tris kartus didesnis nei vyrų (Pav. 7), t.y. vyrams buvo išrašyti

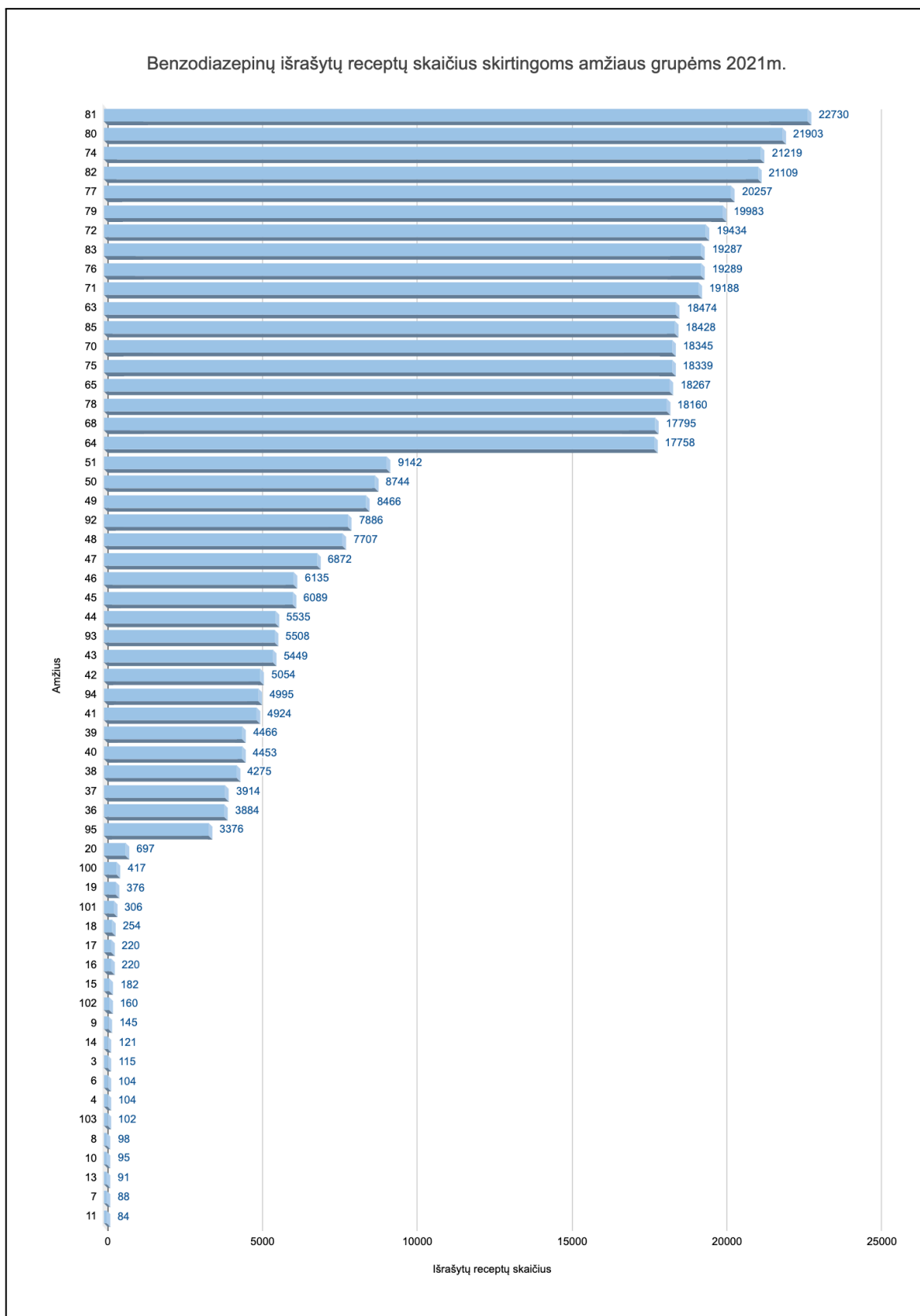
benzodiazepinų receptai 200948 kartus, kas sudaro 26,6 proc., kai moterims buvo išrašyta 616163 kartus, kas sudarė daugumą receptų – net 75,4 proc.

Didžiausias benzodiazepinų receptų skaičius registruotas vyresnėms amžiaus grupėms, pradedant nuo 70 metų (Pav. 8). Tai gali rodyti didesnę šios gyventojų amžiaus grupės sveikatos problemų skaičių arba didesnę pasitikėjimą benzodiazepinų vartojimu. Tačiau reikia atkreipti dėmesį, kad benzodiazepinų receptų skaičius yra didelis ir jaunesnėse amžiaus grupėse, tokiose kaip 20 – 40 metų, nors jų skaičius yra mažesnis palyginti su vyresnėmis grupėmis. Apskaičiavus 65 m. ir vyresnių asmenų amžiaus grupėje nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis išrašytų receptų skaičius (vidurkis 14020,13) lyginant su jaunesnių nei 65 m. asmenų amžiaus grupe (vidurkis 3951,03) ( $p < 0,001$ ).

Šios išvados rodo, kad benzodiazepinų vartojimas yra plačiai paplitęs, ypač tarp vyresnių amžiaus grupių, ir kad skirtingų lyčių atstovai gali turėti skirtingus benzodiazepinų vartojimo įpročius arba susidariusias sveikatos problemas. Taip pat tai atkreipia dėmesį į poreikį stebėti benzodiazepinų vartotojus ir teikti jiems reikiamą pagalbą bei įvertinti vartojimo pasekmes.



Pav. 7. Išrašytų receptų skaičius pagal lytį visoms amžiaus grupėms.



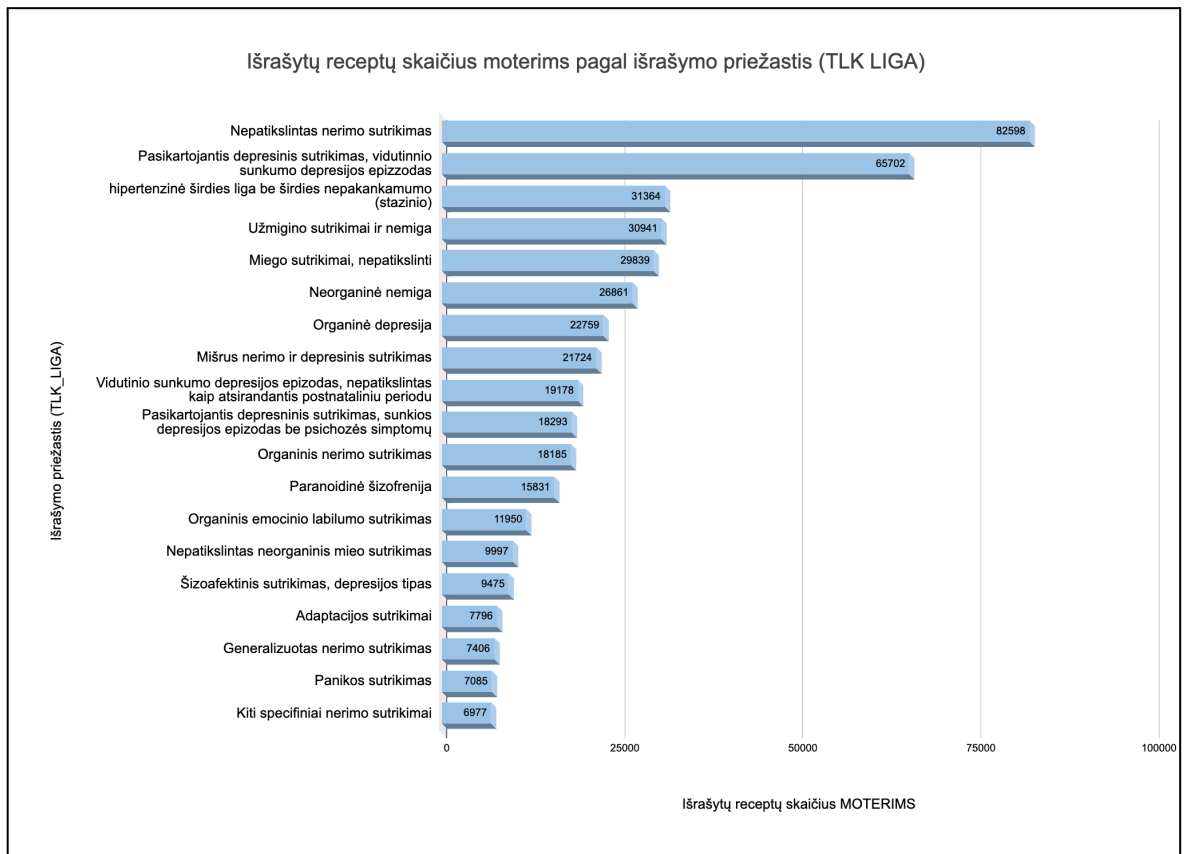
Pav. 8. Benzodiazepinų išrašytų receptų skaičius skirtingoms amžiaus grupėms 2021m.

## 5. Įvertinti benzodiazepinų vartojimą tarp skirtingų lyčių 2021m.

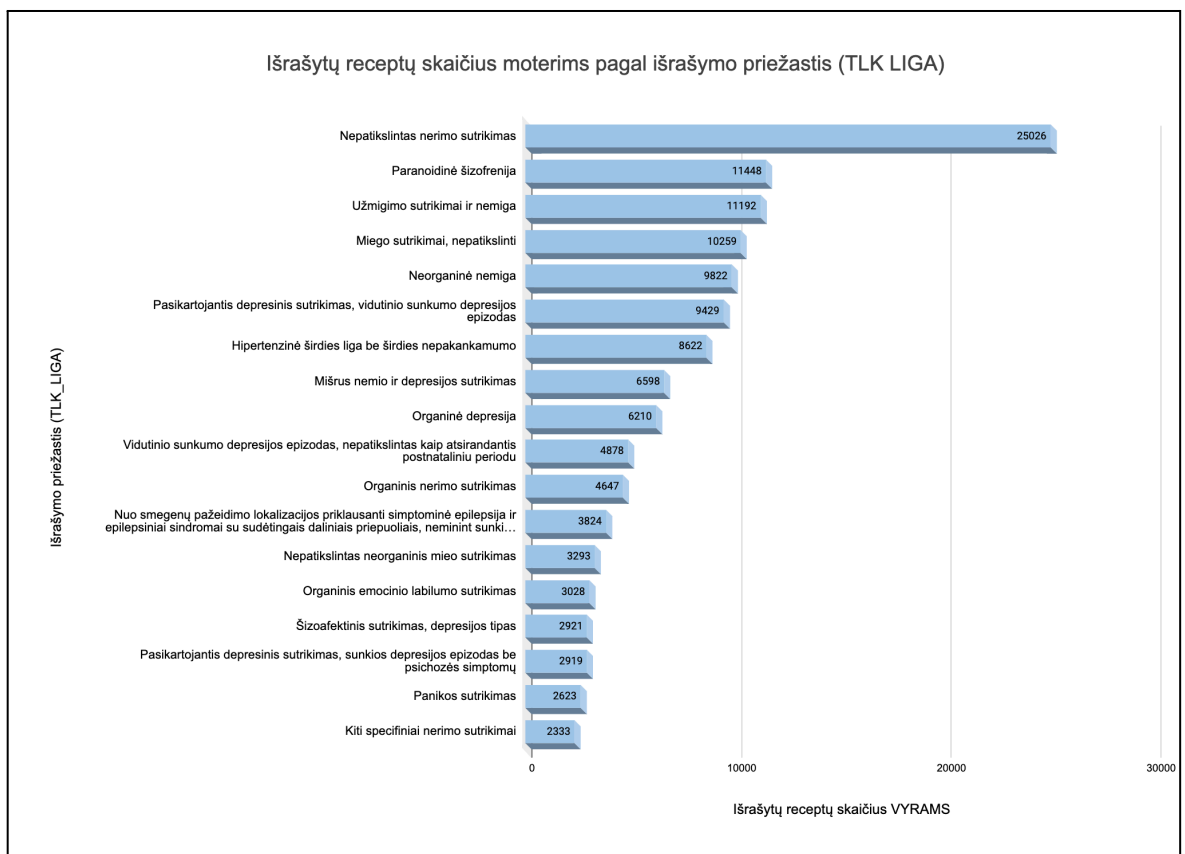
Išanalizavus elektroninių receptų paskyrimą skirtingoms lytims 2021 m. pagal veikliąsias medžiagas iš N05BA benzodiazepinų darnių galime pastebėti šiuos rezultatus. Bendrai 2021m. buvo išrašyta daugiausiai receptų moterims – net 75,4 proc. (Pav. 7).

Palyginę moterų ir vyrų benzodiazepinų receptų paskyrimą pagal TLK ligas (Pav. 9)(Pav. 10), galime pastebėti šiuos skirtumus: Moterims dažniau skiriami benzodiazepinai dėl nepatikslingo nerimo sutrikimo nei vyrams. Moterys gavo 82598 receptus, palyginti su 25026 receptais, kuriuos gavo vyrai. Tai rodo, kad moterys yra labiau linkusios nei vyrai kreiptis pagalbos dėl bendro nerimo sutrikimo. Moterims, ir vyrams dažnai diagnozuojamas vidutinio sunkumo depresijos epizodas, tačiau moterys gavo šiek tiek daugiau receptų (65702 receptai palyginti su 9429 vyrams). Tai gali rodyti, kad moterys labiau linkusios gauti farmakologinę pagalbą depresijos atveju. Benzodiazepinų vartojimas paranoidinei šizofrenijai yra dažnesnis vyrams (11448 receptai) nei moterims (15831 receptai). Užmigimo sutrikimai ir nemiga, nepatikslingi miego sutrikimai, nepatikslinga neorganinė nemiga – šioms diagnozėms moterys gavo daugiau benzodiazepinų receptų negu vyrai. Tai rodo, kad moterys dažniau kreipiasi pagalbos dėl miego sutrikimų ir nemigos negu vyrai. Pagal gautus rezultatus dar palyginome, kokias veikliąsias medžiagas dažniausiai skiria moterims ir vyrams (Pav. 11). Dažniausiai abiem lytims yra skiriamas bromazepamas, alprazolamas, lorazepamas ir diazepamas. Išskyrus pagal kiekvieną TLK ligą šių veikliųjų skyrimo dažnumas nepasikeičia, tad galime matyti ryškia tendenciją kelių veikliųjų populiarume.

Benzodiazepinų receptų paskyrimas skirtingoms ligoms rodo tam tikrus lyčių skirtumus. Moterims dažniau skiriami benzodiazepinai dėl nerimo, depresijos ir miego sutrikimų, o vyrams – dėl paranoidinės šizofrenijos. Tai atspindi skirtingas psichikos sveikatos problemas ir poreikius gydymui moterims ir vyrams.

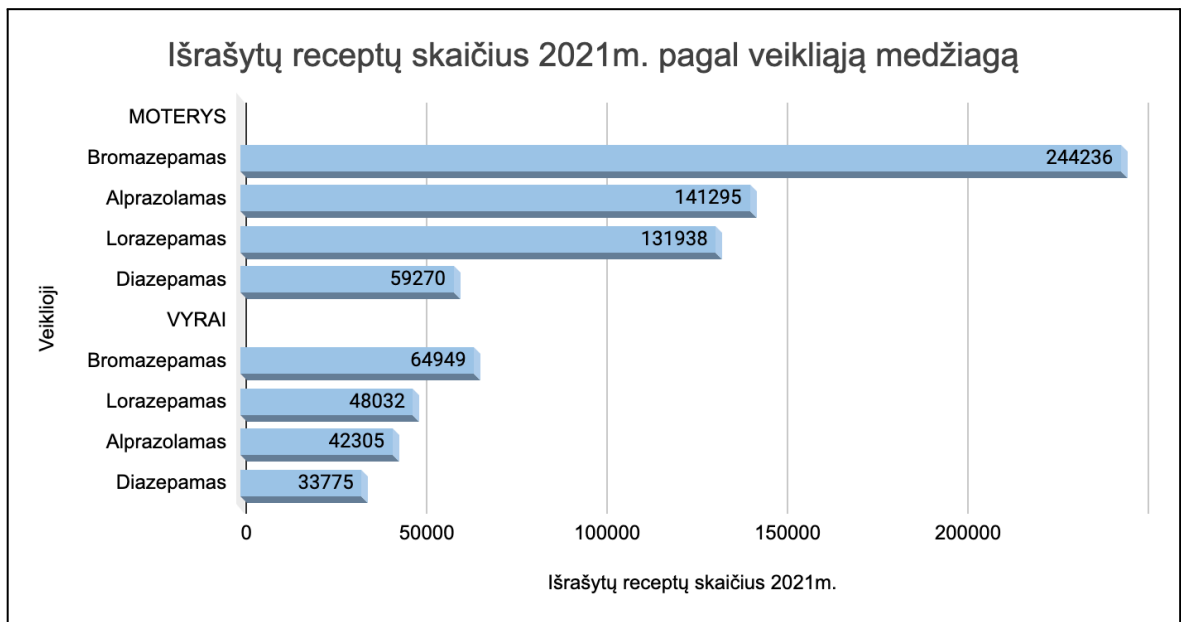


Pav. 9. Išrašytų receptų skaičius moterims pagal TLK LIGA.



Pav. 10. Išrašytų receptų skaičius vyrams pagal TLK LIGA.





*Pav. 11. Išrašytų receptų skaičius 2021 m. pagal veikliąją medžiagą.*

## **6. Įvertinti benzodiazepinų vartojimo priežastis tarp skirtingų amžiaus grupių 2021m.**

Benzodiazepinai yra vaistai, kurie dažnai naudojami nerimo, depresijos ar epilepsijos gydymui. Remiantis pateiktais elektroninių receptų duomenimis, galima pastebėti tam tikras tendencijas priežaščių benzodiazepinų vartojimui skirtingose amžiaus grupėse.

0–17 metų amžiaus grupėje benzodiazepinai pagrinde dažniausiai naudojami įvairių epilepsijų gydymui, kiek mažiau vidutinio sunkumo depresijos epizodams. Tai gali rodyti, kad ši amžiaus grupė dažniau patiria epilepsijos priepuolius ir nesusiduria su nerimo, nemigos problemomis (Pav. 12).

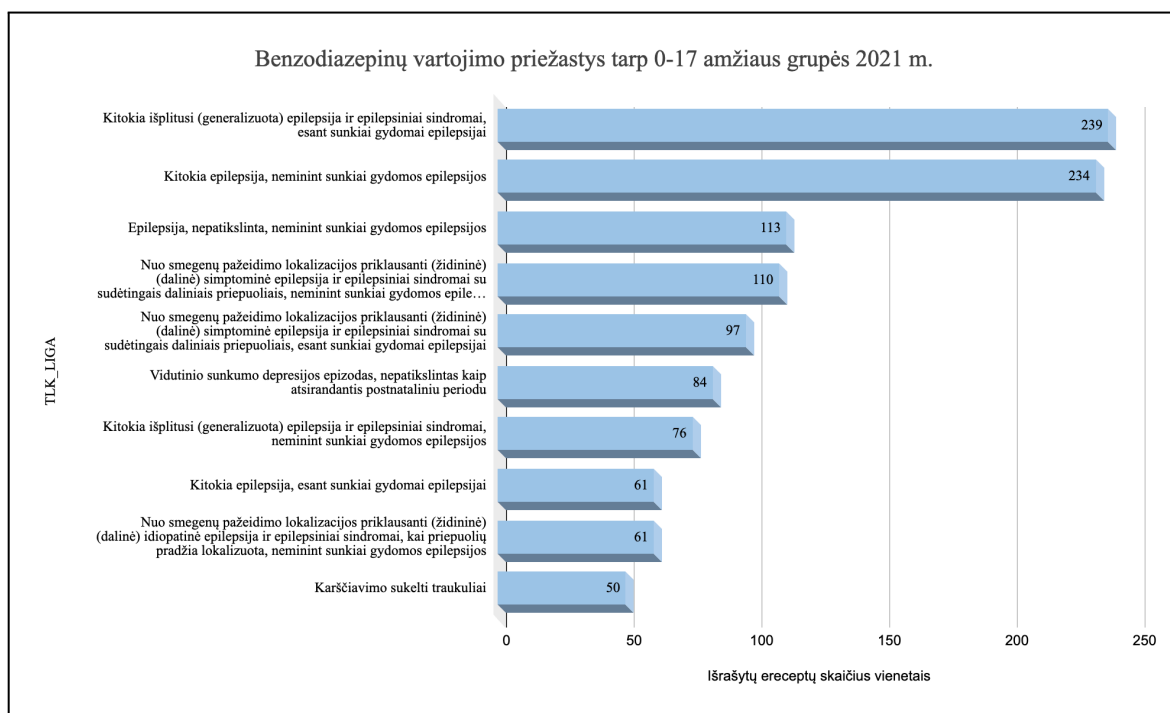
Tarp jaunimo grupės (18–24 metų) pagrindinės benzodiazepinų vartojimo priežastys yra vidutinio sunkumo depresijos epizodas, mišrus nerimo ir depresinis sutrikimas bei nepatikslingas nerimo sutrikimas. Tai gali būti susiję su jaunų žmonių emocinių išbandymų, socialinio spaudimo arba psichologinių problemų patirtimi, kurią jie galbūt bando spręsti medicininiu būdu (Pav. 13).

25–40 metų amžiaus grupėje benzodiazepinų vartojimo priežastys vėlgi siejamos su psichikos sveikatos sutrikimais, tokiomis kaip paranoidinė šizofrenija, nepatikslingas nerimo sutrikimas ir pasikartojantis depresinis sutrikimas. Tai gali būti susiję su profesiniu ar asmeniniu spaudimu, kuris būdingas šiai amžiaus grupei (Pav. 14).

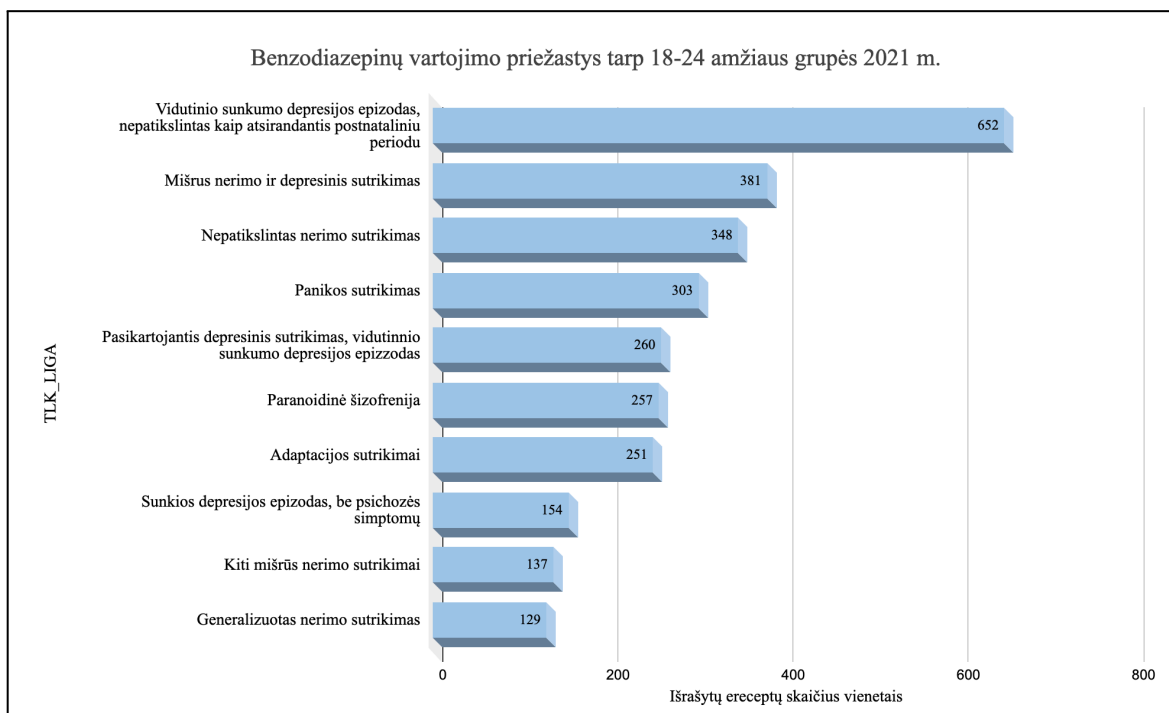
41–65 metų amžiaus grupėje pasikartojantis depresinis sutrikimas, paranoidinė šizofrenija ir mišrus nerimo ir depresinis sutrikimas yra pagrindinės benzodiazepinų vartojimo priežastys. Šiose amžiaus grupėse gali būti didesnė rizika susidurti su psichikos sveikatos sutrikimais arba su jau diagnozuotomis širdies ligomis, kurios gali būti susijusios su miego sutrikimais arba padidėjusiu nerimu (Pav. 15).

Daugiau nei 65 metų amžiaus grupėje benzodiazepinų vartojimo priežastys skiriasi ir dažniausiai siejamos su psichikos ir miego sutrikimais, taip pat su širdies ligomis (Pav. 16).

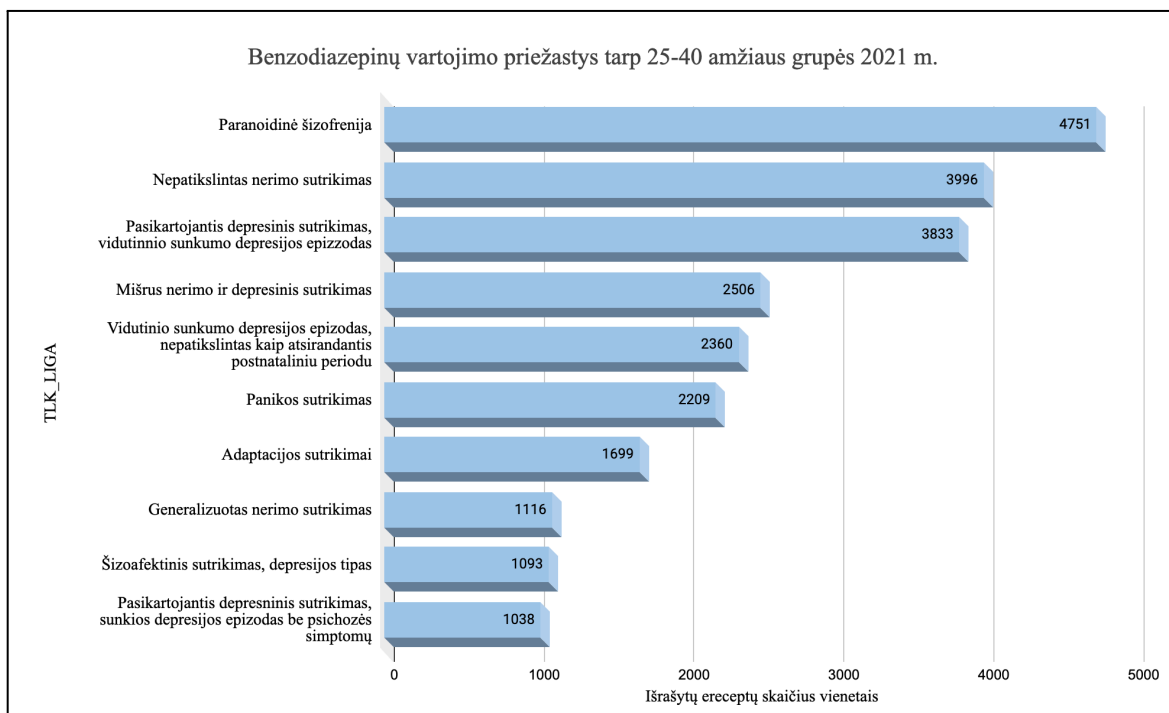
Bendrai galime pastebėti, kad daugelis receptų paskyrimo priežasčių (TLK Ligų) yra pasikartojančios ir pagrinde dominuoja šios paskyrimo priežastys: nepatikslintas nerimo sutrikimas, pasikartojantis depresinis sutrikimas, vidutinio sunkumo depresijos epizodas. Rečiausiai skiriama šioms tlk ligoms: Organiniams kliedesiams [panašiams į šizofreniją] sutrikimams, neurastenijai, vidutinio sunkumo depresijos epizodams, atsirandantiems postnataliniu periodu.



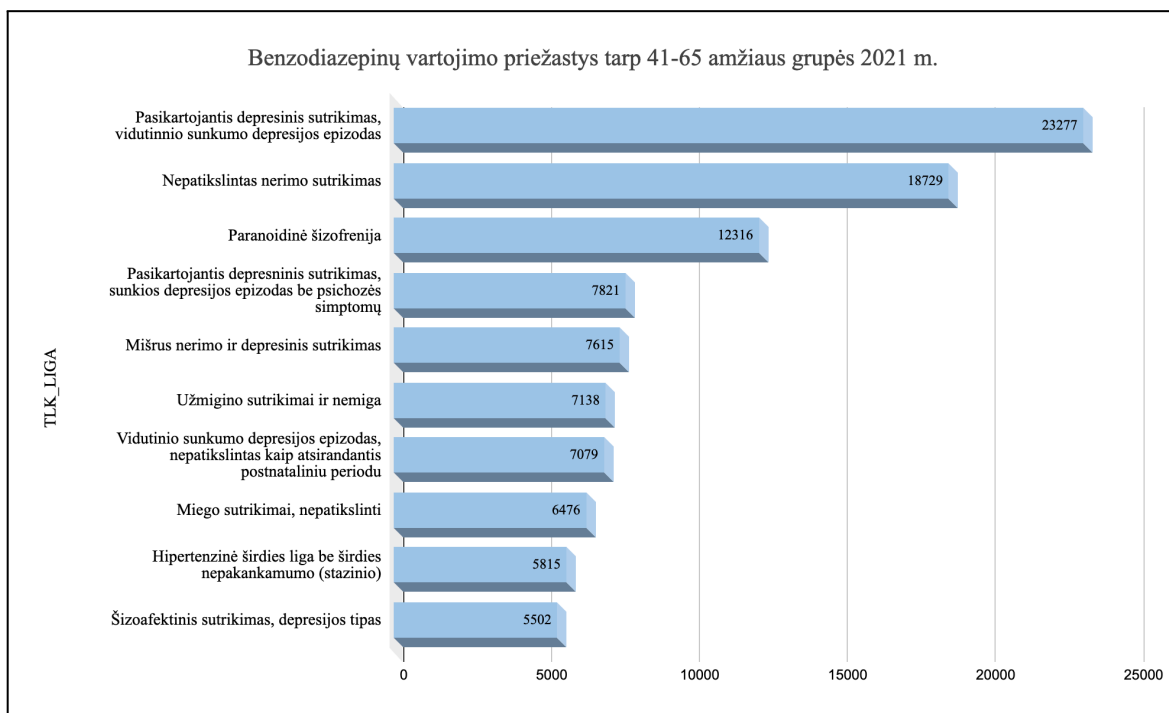
Pav. 12. Benzodiazepinų vartojimo priežastys tarp 0–17 amžiaus grupės 2021 m.



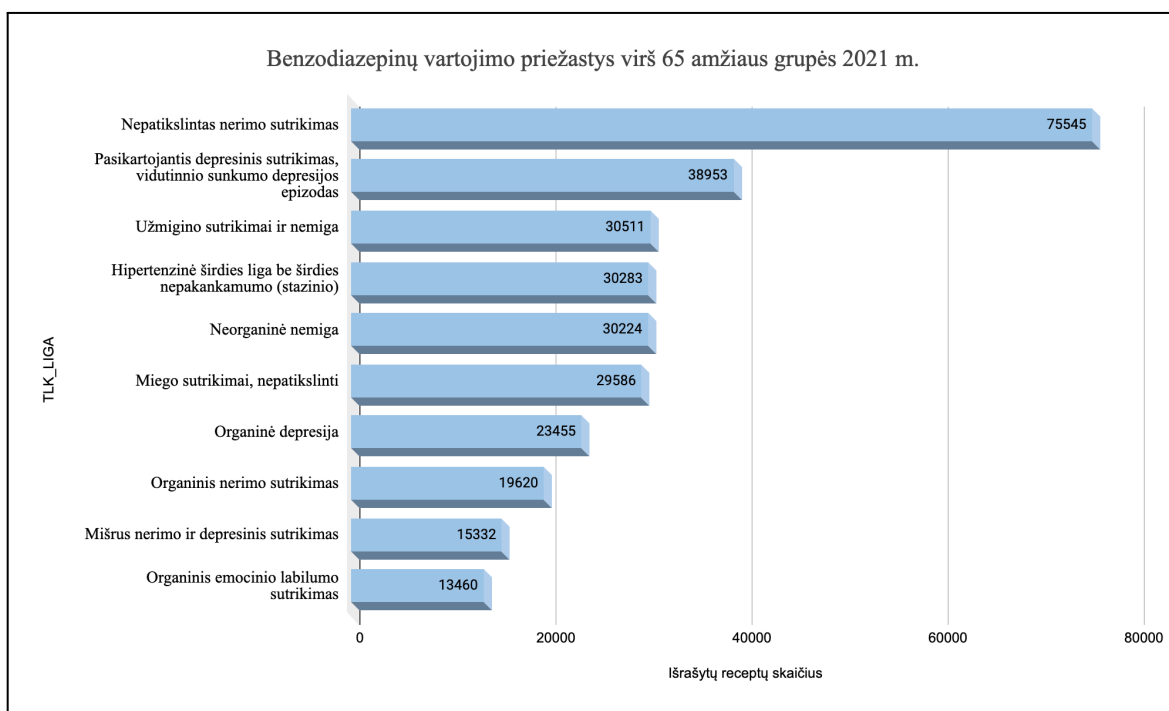
Pav. 13. Benzodiazepinų vartojimo priežastys tarp 18–24 amžiaus grupės 2021 m.



Pav. 14. Benzodiazepinų vartojimo priežastys tarp 25–40 amžiaus grupės 2021 m.



*Pav. 15. Benzodiazepinų vartojimo priežastys tarp 41–65 amžiaus grupės 2021 m.*



*Pav. 16. Benzodiazepinų vartojimo priežastys virš 65 amžiaus grupės 2021 m.*

## TYRIMO TRŪKUMAI

Šiame tyrime analizuoti elektroninių receptų duomenys gali atskleisti benzodiazepinų vartojimo tendencijas ir paplitimą, tačiau nematoma reali situacija. Rezultatuose yra galima paklaida dėl duomenų nesutapimo, VVKT pateikti duomenys yra apie suvartotų vaistų skaičių, o elektroninių receptų sistema tik paskirtų, tad pacientai, kuriems paskyrė benzodiazepinų receptą galėjo jo ir neatsiimti, taip pat galėjo gydytojas paskirti kelis benzodiazepinus, iš kurių atsiėmė tik vienus. Taip pat VVKT pabrėžia, kad būtina atsižvelgti į faktą, kad parduotų vaistinių preparatų pakuočių skaičius, pateiktas didmeninio platinimo įmonių, 100 % neatspindi tikrų suvartotų vaistų skaičiaus, kadangi vaistai gali būti vis dar vaistinėse, ligoninėse ar namuose [62].

Taip pat yra spekuliuojama, kad benzodiazepinų galima įsigyti ir nelegalioje rinkoje, taip pat yra tikimybė, kad vaikai ar jauni suaugusieji, o gal ir suaugusieji vartoja benzodiazepinus išrašytus ne jiems, o jų pažįstamiems ar giminaičiams ir tai gali kiek iškreipti gautus rezultatus.

## TYRIMO IŠVADOS

1. Benzodiazepinų vartojimas mažėja. Pagal gautus duomenis iš VVKT ir apskaičiavus elektroninių receptų paskyrimą kartu su popierinių receptų palyginimu galime teigti, kad benzodiazepinų suvartojimas Lietuvoje mažėja. Nors ir elektroninių receptų skaičius išlieka stabilus arba didėja, bet popierinių receptų skaičius mažėja ir toliau tikėtina sparčiai mažės dėl nuo 2021 metų atsiradusios naujos pataisos įstatyme (44.1 papunkčio korekcija, nurodant, jog nuo 2021 m. liepos 1 d. 2 formos specialusis recepto blankas bus skirtas išrašyti ne tik narkotiniams, bet ir psichotropiniams vaistams.)[63]. Taip pat, popierinių receptų skaičius gali mažėti ir atskleisti, kad sveikatos priežiūros specialistai vis labiau pasitiki elektroninėmis receptų sistemos galimybėmis ir naudoja jas dažniau.
2. Lorazepamas (N05BA06) ir Bromazepamas (N05BA08) yra dažniausiai vartojami benzodiazepinai per visą laikotarpį.
3. Analizuojant benzodiazepinų elektroninių receptų duomenis jaunimo amžiaus grupėje, pastebima, kad ši vaistų grupė yra gan plačiai naudojama ir ypač moterims. Pagrindinės benzodiazepinų vartojimo priežastys šioje amžiaus grupėje yra vidutinio sunkumo depresijos epizodai, mišrus nerimo ir depresinis sutrikimas, bei panikos sutrikimas. Be to, pastebimas didėjantis benzodiazepinų receptų skaičius vyresnėse amžiaus grupėse ir taip pat pastebėta, kad moterims dažniau skiriami šie vaistais nei vyrams. skirkime daugiau dėmesio į tai, kad benzodiazepinų vartojimas jaunimo amžiaus grupėje gali turėti ilgalaikių padarinių ir turi būti geriamas tik pagal gydytojo nurodymus, dėl anksčiau jau išvardintų neigiamų padarinių rizikos. Šios išvados pabrėžia svarbą kontroliuoti benzodiazepinų vartojimą jaunimo amžiaus grupėje ir užtikrinti, kad jie būtų skiriami atsargiai ir tik tuo atveju, jei kiti gydymo metodai yra nepakankami arba neveiksmingi.
4. Benzodiazepinų vartojimas yra plačiai paplitęs tarp visų amžiaus grupių, ypač tarp vyresnių. 818980 elektroninių receptų buvo išrašyta iš viso visoms amžiaus grupėms 2021 metais. Ir pagal šį skaičių sistemoje buvo galima matyti, kad moterys dažniau naudojo benzodiazepinus nei vyrai – jų išrašytų receptų skaičius yra net apie tris kartus didesnis nei vyrų. Vienas iš didžiausių benzodiazepinų receptų skaičių buvo registruotas vyresnėms amžiaus grupėms, pradedant nuo 70 metų. Šiam rodikliui gali daryti įtaką įvairiausi vardikliai, tiek turimų įvairiausių

sveikatos problemų skaičius arba didesnis pasitikėjimas benzodiazepiniais ir taip pat priklausomybės galimybės.

5. Skirtingos amžiaus ir lyties grupės turi skirtingus benzodiazepinų vartojimo mastus, kurie gali būti susiję su skirtingomis psichikos sveikatos problemomis ir gydymo įpročiais. Išrašytų receptų moterims ir vyrams skaičiai rodo, kad benzodiazepinai dažniausiai skiriami moterims ir to priežastys būna nepatikslingas nerimo sutrikimas, pasikartojantys depresiniai sutrikimai. Bet vyrams taip pat skiriami benzodiazepinai, tik ne tokiais skaičiais kaip moterims ir to priežastys dažniausiai būna susijusios su paranoidine šizofrenija ir miego sutrikimais. Tai parodo, kad benzodiazepinų vartojimo motyvai skiriasi pagal lytį, galbūt atspindintys skirtingus psichinio sveikatos poreikius ir diagnozes tarp lyčių.
6. Benzodiazepinai yra dažnai naudojami epilepsijos gydymui 0–17 metų amžiaus grupėje, tai rodo didesnę priepuolių paplitimą šioje amžiaus grupėje. Jaunimo grupėje (18–24 metų) benzodiazepinų vartojimo priežastys yra susijusios su emociniais išbandymais ir psichologinėmis problemomis. Vyresnėse amžiaus grupėse (25–40 ir 41–65 metų) benzodiazepinų vartojimo priežastys siejamos su psichikos sveikatos sutrikimais, profesiniu ar asmeniniu spaudimu bei susirgimais, galinčiais sukelti miego sutrikimus arba padidėjusį nerimą. Daugiau nei 65 metų amžiaus grupėje benzodiazepinų vartojimo priežastys dažniausiai yra susijusios su psichikos ir miego sutrikimais bei širdies ligomis.

## **REKOMENDACIJOS**

Pastebima, kad keičiantis kartoms ir augant visuomenei suvokimas apie tinkamą sveikatos priežiūrą auga ir tobulėja. Tad rekomendacijos būtų toliau šviesti visuomenę mokslu, kad tiek pacientai turėtų suvokimą apie galimus neigiamus padarinius jų sveikatai, kaip jų išvengti ir tiek sveikatos priežiūros specialistai toliau tobulintų savo žinias ties kokybiškesnėmis paslaugomis ir mokslo kūrimu.

Žinoma, be visuomenės švietimo geriausiai viską kontroliuoja aukštesnių institucijų priežiūra. Rekomenduojame daugiau kontrolės ties nelegalia prekyba vaistinių preparatų, kurie iškreipia skaičiavimų rodiklius ir sukelia pavojų žmonių sveikatai.



## ŠALTINIAI

1. Sanabria, E.; Cuenca, R.E.; Estes, M.Á.; Maldonado, M. Benzodiazepines: Their Use either as Essential Medicines or as Toxic Substances. *Toxics* 2021, 9, 25. DOI:<https://doi.org/10.3390/toxics9020025>
2. ClinicalKey [Internet] DRUG CLASS OVERVIEW. Benzodiazepines. Available from: [https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug\\_class\\_overview/79-s2.0-1216715](https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug_class_overview/79-s2.0-1216715)
3. Edinoff, A.N.; Nix, C.A.; Hollier, J.; Sagera, C.E.; Delacroix, B.M.; Abubakar, T.; Cornett, E.M.; Kaye, A.M.; Kaye, A.D. Benzodiazepines: Uses, Dangers, and Clinical Considerations. *Neurol. Int.* 2021, 13, 594–607.
4. LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJA [Internet]. Raminamųjų bei migdomųjų vaistų vartojimo grėsmės. Available from: <https://sam.lrv.lt/lt/news/raminamuju-bei-migdomuju-vaistu-vartojimo-gresmes/>
5. Greta A. Bushnell, Mark Olfson, Silvia S. Martins. Sex differences in US emergency department non-fatal visits for benzodiazepine poisonings in adolescents and young adults. *Drug and Alcohol Dependence* 221 (2021) 108609. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108609>
6. Hossein Fasihi, Elham Rezaee, Mahsa Mehranfar, Mojdeh Safari, Motahareh Sabbagh Bajestani, Soraya Shahhosseini, Mona Khoramjouy, Mehrdad Faizi, Sayyed Abbas Tabatabai. Novel agonists of benzodiazepine receptors: Design, synthesis, binding assay and pharmacological evaluation of diphenyl-1,2,4-triazole derivatives. *Results in Chemistry*. Volume 7, January 2024, 101411. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2024.101411>
7. Fatemah Zakariya Ashkanani, Adam Pattison Rathbone, Laura Lindsey. The role of pharmacists in deprescribing benzodiazepines: A scoping review. *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy*. Volume 12, December 2023, 100328. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rcsop.2023.100328>
8. Tania Gregorian, Kristin Bradley, Scott Campbell, Rachel Mashburn, Richard Beuttler, Michelle S. Keller. Design, implementation, and evaluation of a pharmacist-led outpatient benzodiazepine-tapering clinic. *Journal of the American Pharmacists Association*. *Journal of the American Pharmacists Association* 63 (2023) 409-415. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.japh.2022.09.025>
9. Colin Burke MD, Sylvia Lanni BA, Amy F. Berger BS, Ronan L.H. Wilson BA, James McKowen PhD and Timothy E. Wilens MD. Characteristics and Outcomes of Youth With Benzodiazepine Use Disorder in Outpatient Dual Diagnosis Treatment. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2023, Volume 62, Issue 10

10. Shirley P.G. Zetsen, Arnt F.A. Schellekens, Erik P. Paling, Cornelis C. Kan, Roy P.C. Kessels. Cognitive Functioning in Long-Term Benzodiazepine Users. *Eur Addict Res* 2022;28:377–381. Doi: 10.1159/000525988
11. Anirudh Singh Bhathiwal, Anjaneyulu Bendi, Aditi Tiwari. A study on synthesis of benzodiazepine scaffolds using biologically active chalcones as precursors. *Journal of Molecular Structure*. Volume 1258, 15 June 2022, 132649. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132649>
12. Ilaria Colombi, Mohit Rastogi, Martina Parrini, Micol Alberti, Alberto Potenzieri, Mariam Marie Chellali, Silvia Rosati, Michela Chiappalone, Marina Nanni, Andrea Contestabile, Laura Cancedda. Heterogeneous subpopulations of GABAAR-responding neurons coexist across neuronal network scales and developmental stages in health and disease. *iScience*. Volume 27, Issue 4, 19 April 2024, 109438. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109438>
13. Stefano Pallanti, Joseph Zohar, Siegfried Kasper, Hans-Jürgen Möller, Eric Hollander. Revisiting benzodiazepines (GABA Enhancers): A transdiagnostic and precision medicine approach. *Journal of Psychiatric Research*. Volume 170, February 2024, Pages 65-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.11.042>
14. Yiheng Chang, Xueting Xie, Yudan Liu, Meichen Liu, Huimin Zhang. Exploring clinical applications and long-term effectiveness of benzodiazepines: An integrated perspective on mechanisms, imaging, and personalized medicine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. Volume 173, April 2024, 116329. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116329>
15. Hossein Fasihi, Elham Rezaee, Mahsa Mehranfar, Mojdeh Safari, Motahareh Sabbagh Bajestani, Soraya Shahhosseini, Mona Khoramjouy, Mehrdad Faizi, Sayyed Abbas Tabatabai. Novel agonists of benzodiazepine receptors: Design, synthesis, binding assay and pharmacological evaluation of diphenyl-1,2,4-triazole derivatives. *Results in Chemistry*. Volume 7, January 2024, 101411. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2024.101411>
16. Schatzberg, A.F.; Nemeroff, C.B. *The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychopharmacology*; American Psychiatric Publishing: Arlington, VA, USA, 2017. [Google Scholar]
17. Jeffrey Guina, Brian Merrill. Benzodiazepines I: Upping the Care on Downers: The Evidence of Risks, Benefits and Alternatives. *J. Clin. Med.* 2018, 7(2), 17; Doi: <https://doi.org/10.3390/jcm7020017>
18. Hales CM, Kit BK, Gu Q, Ogden CL. Trends in Prescription Medication Use Among Children and Adolescents—United States, 1999-2014. *JAMA*. 2018;319(19):2009–2020. doi:10.1001/jama.2018.5690

19. Agarwal SD, Landon BE. Patterns in Outpatient Benzodiazepine Prescribing in the United States. *JAMA Netw Open.* 2019 ;2(1). doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7399
20. McCabe SE, West BT. Medical and nonmedical use of prescription benzodiazepine anxiolytics among U.S. high school seniors. *Addict Behav.* 2014;39(5):959–964. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.01.009>.
21. Greta A. Bushnell, PhD, Stephen Crystal, PhD, Mark Olfson, MD. Prescription Benzodiazepine Use in Privately Insured U.S. Children and Adolescents. *American Journal of Preventive Medicine.* 2019;57(6):775–785. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2019.07.006>
22. Wang Z, Whiteside SPH, Sim L, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Cognitive Behavioral Therapy and Pharmacotherapy for Childhood Anxiety Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2017;171(11):1049–1056. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.3036
23. BushnellGA, Compton SN, Dusetzina SB, et al. Treating pediatric anxiety: initial use of SSRIs and other antianxiety prescription medications. *J Clin Psychiatry.* 2018;79(1):16m11415. Doi: <https://doi.org/10.4088/jcp.16m11415>.
24. Sidorchuk A, Isomura K, Molero Y, et al. Benzodiazepine prescribing for children, adolescents, and young adults from 2006 through 2013: a total population register-linkage study. *PLOS Med.* 2018;15(8):e1002635. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002635>.
25. Huerta C, Abbing-Karahagopian V, Requena G, et al. Exposure to benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs) in seven European electronic healthcare databases: a cross-national descriptive study from the PROTECT-EU Project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(suppl 1):56–65. <https://doi.org/10.1002/pds.3825>.
26. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017;26(6):675–700. Doi: <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>.
27. Fatemah Zakariya Ashkanani, Adam Pattison Rathbone, Laura Lindsey. The role of pharmacists in deprescribing benzodiazepines: A scoping review. *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy.* Volume 12, December 2023, 100328. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rcsop.2023.100328>
28. Lembke A, Papac J, Humphreys K. Our other prescription drug problem. *N Engl J Med.* 2018;378(8):693–695. Doi: <https://doi.org/10.1056/nejmp1715050>.
29. Guina J, Merrill B. Benzodiazepines I: Upping the care on downers: the evidence of risks, benefits and alternatives. *J Clin Med.* 2018;7 (2):17. Doi: <https://doi.org/10.3390/jcm7020017>.

30. Falu Wang, Rui Zeng, Jingxin Qiao, Anjie Xia, Yueshan Li, Feng Li, Yunjie Wu, Yuanzhi Liu, Xiu Zhao, Jian Lei, Shengyong Yang. Discovery of benzodiazepine derivatives as a new class of covalent inhibitors of SARS-CoV-2 main protease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. Volume 92, 15 August 2023, 129407. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2023.129407>
31. Shirley P.G. Zetsen, Arnt F.A. Schellekens, Erik P. Paling, Cornelis C. Kan, Roy P.C. Kessels. Cognitive Functioning in Long-Term Benzodiazepine Users. *European Addiction Research*. 2022;28:377–381. Doi: 10.1159/000525988
32. Wikner BN, Stiller CO, Bergman U, Asker C, Källén B. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Nov;16(11):1203-10. doi: 10.1002/pds.1457. PMID: 17894421.
33. Anne Faulk, Julia Power, Hector Mejia, Miranda Dunnam, Hannah Dimmitt, Amanda Osborne, Laura Flowers, Rene Guilbeau, David C. Yu and Jessica A. Zagory, MD. Integration of Certified Child Life Specialists to Decrease in Periprocedural Benzodiazepine Use: A Pilot Study. *Journal of Surgical Research*. Volume 298, June 2024, Pages 209-213. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2024.03.022>
34. Dosani FZ, Flaitz CM, Whitmire HC Jr, Vance BJ, Hill JR. Postdischarge events occurring after pediatric sedation for dentistry. *Pediatr Dent*. 2014;36(5):411-416. PMID: 25303509
35. Ruth N. Moro MD, MPH, Andrew I. Geller MD, Nina J. Weidle PharmD, Jennifer N. Lind PharmD, MPH, Maribeth C. Lovegrove MPH, Kathleen O. Rose RN, BSN, Sandra K. Goring RN, BSN, Jana K. McAninch MD, MPH, MS, Deborah Dowell MD, MPH, Daniel S. Budnitz MD, MPH. Emergency Department Visits Attributed to Adverse Events Involving Benzodiazepines, 2016–2017. *American Journal of Preventive Medicine*. Volume 58, Issue 4, April 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2019.11.017>
36. Chihua Li, Julian Santaella-Tenorio, Pia M. Mauro, Silvia S. Martins. Past-year use of prescription opioids and/or benzodiazepines among adults in the United States: Estimating medical and nonmedical use in 2015–2016. *Drug and Alcohol Dependence*. Volume 204, 1 November 2019, 107458. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.04.029>
37. National Institute on Drug Abuse. 'Overdose Death Rates. Accessed June 30 2023. Available from: <https://www.drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>.
38. McCabe, S.E., Veliz, P., Wilens, T.E., West, B.T., Schepis, T.S., Ford, J.A., Pomykacz, C., Boyd, C.J.; Sources of nonmedical prescription drug misuse among US high school seniors: differences in motives and substance use behaviors. *J. Am.*

Acad. Child Adolesc. Psychiatry 58, 681–691. 2019. doi:  
<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.11.018>

39. Edward J. Cone, Reginald V. Fant, Jeffrey M. Rohay, Yale H. Caplan, Mayra Ballina, Robert F. Reder, Daniel Spyker, J. David Haddox, Oxycodone Involvement in Drug Abuse Deaths: A DAWN-Based Classification Scheme Applied to an Oxycodone Postmortem Database Containing Over 1000 Cases, *Journal of Analytical Toxicology*, Volume 27, Issue 2, March 2003, Pages 57–67, <https://doi.org/10.1093/jat/27.2.57>
40. Weich S, Pearce H L, Croft P, Singh S, Crome I, Bashford J et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study *BMJ* 2014; 348 :g1996 doi:10.1136/bmj.g1996
41. Marco L.A. Sivilotti. Flumazenil, naloxone and the ‘coma cocktail’. *British Journal of Clinical Pharmacolog. Antidotes in Clinical Toxicology*. Volume 81, Issue 3. March 2016. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.12731>
42. Sharbaf Shoar N, Bistas KG, Saadabadi A. Flumazenil. [Updated 2023 May 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470180/>
43. Howard An, Jesse Godwin . Flumazenil in benzodiazepine overdose. *CMAJ* Dec 2016, 188 (17-18) E537; DOI: 10.1503/cmaj.160357
44. British Columbia centre on substance use [Internet]. *Clinical Bulletin: Benzodiazepines and Opioids*. June 8, 2021 Available from: <https://www.bccsu.ca/wp-content/uploads/2021/06/Bulletin-Benzos-and-Opioids.pdf>
45. Penninga EI, Graudal N, Ladekarl MB, Jürgens G. Adverse Events Associated with Flumazenil Treatment for the Management of Suspected Benzodiazepine Intoxication--A Systematic Review with Meta-Analyses of Randomised Trials. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016 Jan;118(1):37-44. doi: 10.1111/bcpt.12434
46. Mercier-Guyon, C., J. P. Chabannes, and P. Saviuc. “The Role of Captodiamine in the Withdrawal from Long-Term Benzodiazepine Treatment.” *Current Medical Research and Opinion* 20, no. 9 (2004): 1347–55. doi:10.1185/030079904125004457.
47. Conway, K.P., Swendsen, J., Husky, M.M., He, J.P., Merikangas, K.R.; Association of lifetime mental disorders and subsequent alcohol and illicit drug use: results from the national comorbidity survey-adolescent supplement. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*; Volume 55, Issue 4, April 2016. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.01.006>
48. Miller TR, Swedler DI, Lawrence BA, et al. Incidence and Lethality of Suicidal Overdoses by Drug Class. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3). doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.0607

49. Patton, G.C., Sawyer, S.M., Santelli, J.S., Ross, D.A., Afifi, R., Allen, N.B., Arora, M., Azzopardi, P., Baldwin, W., Bonell, C., Kakuma, R., Kennedy, E., Mahon, J., McGovern, T., Mokdad, A.H., Patel, V., Petroni, S., Reavley, N., Taiwo, K., Waldfogel, J., Wickremarathne, D., Barroso, C., Bhutta, Z., Fatusi, A.O., Mattoo, A., Diers, J., Fang, J., Ferguson, J., Ssewamala, F., Viner, R.M.; Our future: a Lancet commission on adolescent health and wellbeing. *Lancet* Volume 387, Issue 10036, June 2016. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00579-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00579-1)
50. National Institute on Drug Abuse. 'Overdose Death Rates. Accessed June 30 2023. Available from: <https://www.drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>.
51. Goldman-Mellor, S., Olfson, M., Lidon-Moyano, C., Schoenbaum, M.; Mortality following nonfatal opioid and Sedative/Hypnotic drug overdose. *American Journal of Preventive Medicine*. Volume 59, Issue 1, July 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2020.02.012>
52. Miller IW, Camargo CA, Arias SA, et al. Suicide Prevention in an Emergency Department Population: The ED-SAFE Study. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(6):563–570. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0678
53. Moro, R.N., Geller, A.I., Weidle, N.J., Lind, J.N., Lovegrove, M.C., Rose, K.O., Goring, S.K., McAninch, J.K., Dowell, D., Budnitz, D.S.; Emergency department visits attributed to adverse events involving benzodiazepines, 2016-2017'. *American Journal of Preventive Medicine*. Volume 58, Issue 4, April 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2019.11.017>
54. PDR Network. Physicians' Desk Reference. 2017. Available online: <http://www.pdr.net>
55. FDA Drug Safety Podcast: FDA warns about serious risks and death when combining opioid pain or cough medicines with benzodiazepines; requires its strongest warning. 2022. Available online: <https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-drug-safety-podcast-fda-warns-about-serious-risks-and-death-when-combining-opioid-pain-or-cough>
56. Austin, A.E., Proescholdbell, S.K., Creppage, K.E., Asbun, A.; Characteristics of self-inflicted drug overdose deaths in North Carolina. *Drug Alcohol Depend*. 181, 44–49. 2017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.09.014>
57. Ali, F., Russell, C., Nafeh, F., Rehm, J., LeBlanc, S., & Elton-Marshall, T. Changes in substance supply and use characteristics among people who use drugs (PWUD) during the COVID-19 global pandemic: A national qualitative assessment in Canada. *International Journal of Drug Policy*, Volume 93, July 2021, 103237 . Doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2021.103237>
58. Cayley Russell, Justine Law, Matthew Bonn, Jürgen Rehm, Fariyah Ali. The increase in benzodiazepine-laced drugs and related risks in Canada: The urgent

need for effective and sustainable solutions. *International Journal of Drug Policy*. Volume 111, January 2023, 103933. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2022.103933>

59. British Columbia Centre on Substance Use (BCCSU). 2021. Clinical Bulletin: Benzodiazepines and opioids Available online: <https://www.bccsu.ca/wp-content/uploads/2021/06/Bulletin-Benzos-and-Opioids.pdf>
60. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Lesson 3: Measures of Risk. Available from: <https://archive.cdc.gov/#/details?url=https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/lesson3/section2.html>
61. World Health Organization [Internet] Defined Daily Dose (DDD). Available from: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>
62. Valstybinė Vaistų Kontrolės Tarnyba prie LR sveikatos apsaugos ministerijos [Internet]. Vaistų suvartojimo 2022 m. ataskaita. Available from: <https://vvkt.lrv.lt/lt/specialistams/vaistu-suvartojimo-2022-m-ataskaita/>
63. V-2771 Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. kovo 8 d. įsakymo Nr. 112 „Dėl Recep... [Internet]. [cited 2022 Mar 4]. Available from: <https://www.e-tar.lt/portal/legalAct.html?documentId=4cf51490331211eb932eb1ed7f923910>

# PRIEDAI



## VALSTYBĖS DUOMENŲ AGENTŪRA

Biudžetinė įstaiga, Gedimino pr. 29, 01500 Vilnius, tel.: +370 656 97121,  
el. p. statistika@stat.gov.lt, info@stat.gov.lt  
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 188600177

### PATIKSLINTAS 2023 M. GEGUŽĖS 5 D. LEIDIMAS NR. 6 PAKARTOTINAI NAUDOTI SVEIKATOS DUOMENIS

2023-12-12 Nr. 4

Vilnius

Vidinis paraiškos numeris: 006

Paraišką pateikė (vardas, pavardė): **Kristina Garuolienė**

Paraišką teikiančios įstaigos pavadinimas: **Vilniaus universitetas**

Įstaigos adresas: **Universiteto g. 3, Vilnius, 01513**

Pakartotinio sveikatos duomenų naudojimo tikslas: **Moksliniai tyrimai ir eksperimentinė plėtra**

Tyrimo/projekto pavadinimas: **„Psichotropinių ir kitų nervų sistemą veikiančių vaistų suvartojimo tendencijos Lietuvoje“**

Įgalioti tyrėjai, kuriems suteikiama prieiga prie tyrimui reikalingų sveikatos duomenų:

Nr.	Vardas Pavardė	El. paštas	Tel. nr.
1.	Kristina Garuolienė	<a href="mailto:kristina.garuoliene@mf.vu.lt">kristina.garuoliene@mf.vu.lt</a>	+37068695497
2.	Indrė Trečiokienė	<a href="mailto:indre.treciokiene@mf.vu.lt">indre.treciokiene@mf.vu.lt</a>	+37068250549
3.	Dovilė Baltrūnaitė	<a href="mailto:dovile.baltrunaite@mf.stud.vu.lt">dovile.baltrunaite@mf.stud.vu.lt</a>	37060293554
4.	Julija Ivanova	<a href="mailto:julija.ivanova@mf.stud.vu.lt">julija.ivanova@mf.stud.vu.lt</a>	37067236588
5.	Ugnius Vaiciukevičius	<a href="mailto:ugnius.vaiciukevicius@mf.stud.vu.lt">ugnius.vaiciukevicius@mf.stud.vu.lt</a>	37065894161
6.	Ugnius Dionyzas Dikmonas	<a href="mailto:dionyzas.dikmonas@mf.stud.vu.lt">dionyzas.dikmonas@mf.stud.vu.lt</a>	37062819779
7.	Kamilė Eskytė	<a href="mailto:kamile.eskyte@mf.stud.vu.lt">kamile.eskyte@mf.stud.vu.lt</a>	37069189354
8.	Lurdes Gaidelytė	<a href="mailto:lurdes.gaidelyte@mf.stud.vu.lt">lurdes.gaidelyte@mf.stud.vu.lt</a>	37062914399

### SPRENDIMAS

Nurodytiems tyrėjams Valstybės sveikatos duomenų pakartotinio naudojimo platformoje suteikti prieigą prie paraiškoje nurodytų tyrimui reikalingų **nuasmenintų** sveikatos duomenų nuo **2023-05-05** iki **2025-05-05**.

Duomenų prieiga yra asmeninė ir negali būti perduota kitiems asmenims. Duomenų, išskyrus tyrimo rezultatus, atsiuntimas ar kitoks perkėlimas iš Valstybės duomenų valdymo platformos yra draudžiamas. Pareiškėjas ir tyrėjai prisiima atsakomybę už tinkamą naudojimąsi duomenimis ir yra susipažinę su Lietuvos Respublikos pakartotinio sveikatos duomenų naudojimo įstatymu bei Leidimų išdavimo ir sveikatos duomenų teikimo pakartotinai naudoti tvarkos aprašu.

Generalinė direktorė

Jūratė Petrauskienė