

**VILNIAUS UNIVERSITETAS**

**MEDICINOS FAKULTETAS**

**Biomedicinos mokslų institutas (Farmacijos ir farmakologijos centras)**

**MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS**

PROTONŲ SIURBLIO INHIBITORIŲ SUVARTOJIMO TYRIMAS LIETUVOJE 2022 METAIS

*(darbo pavadinimas)*

**Studentas (-ė): IEVA KILIŪTĖ**

*(vardas, pavardė, parašas)*

V kursas, II grupė

Darbo vadovas: Doc. Dr. Kristina Garuolienė

*(pedagoginis vardas, mokslo vardas, vardas, pavardė, parašas)*

Farmacijos ir farmakologijos centro vadovas:

Doc. Dr. Kristina Garuolienė

*(pedagoginis vardas, mokslo vardas, vardas, pavardė, parašas)*

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

*(pedagoginis vardas, mokslo vardas, vardas, pavardė, parašas)*

Darbo įteikimo data: 2024 - 05 - 14 Registracijos Nr. \_\_\_\_\_

Studento elektroninio pašto adresas: [ieva.kiliute@mf.stud.vu.lt](mailto:ieva.kiliute@mf.stud.vu.lt)

2024

# TURINYS

<b>SANTRAUKA</b> .....	<b>3</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>5</b>
<b>SANTRUMPOS</b> .....	<b>7</b>
<b>SĄVOKOS</b> .....	<b>8</b>
<b>ĮVADAS</b> .....	<b>9</b>
<b>DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI</b> .....	<b>11</b>
<b>1. LITERATŪROS APŽVALGA</b> .....	<b>12</b>
1.1. Protonų siurblio inhibitoriai.....	12
Protonų siurblio inhibitoriai - bendrai.....	12
Klasifikacija ir skyrimo indikacijos.....	12
PSI svarba.....	14
1.2. Protonų siurblio inhibitorių vartojimo ypatumai Lietuvoje ir pasaulyje.....	15
PSI suvartojimas Lietuvoje.....	15
PSI suvartojimas pasaulyje.....	17
PSI suvartojimas suaugusiųjų populiacijoje.....	17
PSI suvartojimas vaikų populiacijoje.....	19
1.3. Protonų siurblio inhibitorių ilgalaikio ir neracionalaus vartojimo pasekmės.....	21
1.4. Regioninių skirtumų svarba gydymo kokybei.....	24
1.5. Šiuolaikinės protonų siurblio inhibitorių vartojimo tendencijos.....	25
<b>2. TYRIMO METODAI</b> .....	<b>27</b>
2.1. Tyrimo objektas.....	27
2.2. Tyrimo dizainas/planavimas.....	27
2.3. Tyrimo metodai.....	27
2.4. Tyrimo eigos aprašymas.....	28
2.5. Statistinė analizė.....	29
2.6. Etikos klausimai.....	29
<b>3. REZULTATAI</b> .....	<b>30</b>
<b>4. REZULTATŲ APTARIMAS</b> .....	<b>52</b>
<b>5. IŠVADOS</b> .....	<b>59</b>
<b>6. REKOMENDACIJOS</b> .....	<b>60</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIJA</b> .....	<b>61</b>
<b>8. PRIEDAI</b> .....	<b>67</b>

# SANTRAUKA

Ievos Kiliūtės magistro baigiamojo darbo mokslinė vadovė Doc. Dr. Kristina Garuolienė; Vilniaus Universiteto, Medicinos fakulteto, Biomedicinos mokslų institutas, Farmacijos ir farmakologijos centras, Vilnius.

**Magistrinio darbo tema:** Protonų siurblio inhibitorių suvartojimo tyrimas Lietuvoje 2022 metais.

**Tyrimo tikslas:** remiantis 2022 metais išrašytais elektroniniais receptais, išanalizuoti protonų siurblio inhibitorių vartojimo tendencijas Lietuvoje pagal amžių, indikacijas bei savivaldybėse.

## **Tyrimo uždaviniai:**

1. Nustatyti receptinių, skiriant pagal elektroninius receptus, PSI skyrimą Lietuvos gyventojams 2022 metais.
2. Išanalizuoti protonų siurblio inhibitorių suvartojimą keturiose amžiaus grupėse (0-17 m., 18-44 m., 45-64 m., nuo 65 m. ir vyresnių Lietuvos gyventojų).
3. Nustatyti, kokioms pagrindinėms indikacijoms buvo skirti PSI Lietuvoje 2022 metais.
4. Aptarti šios vaistų klasės skyrimo tendencijas tarp, išrašiusių receptus, specialistų Lietuvoje 2022 metais.
5. Palyginti PSI suvartojimo tendencijas Lietuvos savivaldybėse 2022 metais.

## **Tyrimo metodai:**

- Aprašomasis, vienmomentis skerspjūvio tyrimas (angl. cross - sectional study) - nustatyti PSI išrašymo tendencijas tarp skirtingų amžiaus grupių, skirtingose savivaldybėse, bei vertinant PSI išrašymo tendencijas Lietuvoje 2022 metais.
- Statistinė analizė - atliekama "SPSS" programa.

**Tyrimo rezultatai:** ezomeprazolas daugiausiai suvartojimas PSI Lietuvoje (e-receptų skaičius atitekęs ezomeprazolui: 34,58 %), ( $p < 0,05$ ). Mažiausias išrašytų receptų kiekis 2022 metais atiteko rabeprazolui bei lansoprazolui (po 1,54 %). Nors pagal gyventojų skaičių Lietuvoje, grupė nėra didžiausia 2022 metais, visgi PSI suvartojime ji pagrindinė (65 m. ir vyresnių). Vaikų

amžiaus grupėje iki 17 m. PSI suvartojimas mažiausias. Bendrą nustatyta PSI paros dozė 1000 Lietuvos gyventojų = 1.865. Lyginant su ankstesniais metais, PSI vartojimas išaugęs. Pagrindinės nustatytos Lietuvoje indikacijos: **K21.9**, **K21.0**, K29.90, B96.81, K29.70. Protonų siurblio inhibitorių suvartojimas Lietuvos savivaldybėse skiriasi. Vertinant bendrą PSI suvartojimą tarp savivaldybių, Rokiškio rajono savivaldybėje net tris kartus didesnis PSI suvartojimas negu Plungės rajono savivaldybėje (15.15 : 4.66). Vartojimo netolygumai pastebimi ir tarp skirtingų PSI. Omeprazolas su ezomeprazolu buvo vartojami labai netolygiai, o kiti protonų siurblio inhibitoriai turėjo panašias vartojimo tendencijas.

### **Išvados:**

1. Ezomeprazolo suvartojimas Lietuvoje 2022 metais buvo didžiausias. Mažiausias suvartojimas rabeprazolo bei lansoprazolo.
2. Didžiausias PSI suvartojimas Lietuvoje 2022 metais buvo vyresnio amžiaus kategorijoje: 65 metų ir vyresnių. Mažiausias 0-17 metų vaikų amžiaus grupėje.
3. Pagrindinės indikacijos PSI vartojimui Lietuvoje 2022 metais buvo:
  - K21.9: GERL be ezofagito;
  - K21.0: GERL su ezofagitu;
4. Didžiausias PSI suvartojimas Rokiškio rajono savivaldybėje = **15.15** DDD/1000 gyventojų. Mažiausias - Plungės rajono savivaldybėje = **4.66** DDD/1000 gyventojų. Didžiausi netolygumai Lietuvos savivaldybėse pastebimi omeprazolo ir ezomeprazolo suvartojime.
5. Lietuvoje šeimos gydytojai labiau linkę skirti omeprazolą, o gydytojai gastroenterologai - ezomeprazolą.

## SUMMARY

Ievos Kiliūtės master's thesis scientific supervisor Doc. Dr. Kristina Garuolienė; Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Pharmacy and Pharmacology Center, Vilnius.

**Master's thesis topic:** Research on the Consumption of Proton Pump Inhibitors in Lithuania in 2022.

**The aim of the research:** Based on electronic prescriptions issued in 2022, to analyze the trends in the use of proton pump inhibitors in Lithuania according to age, indications and municipalities.

### **Tasks of the Research:**

1. To determine the prescribing of PPIs to the Lithuanian population in 2022 by analyzing electronic prescriptions.
2. To analyze the consumption of proton pump inhibitors in four age groups (0-17, 18-44, 45-64 and 65 or older).
3. To determine the main indications for which PPIs were prescribed in Lithuania in 2022.
4. To discuss the prescribing trends of this drug class among prescribing specialists in Lithuania in 2022.
5. To compare PPI consumption trends in Lithuanian municipalities in 2022.

### **Research methods:**

- Descriptive, Single-Moment Cross-Sectional Study: To determine the trends of PPI prescribing among different age groups, different municipalities, evaluating the trends of PPI prescribing in Lithuania in 2022.
- Statistical Analysis: Conducted using the "SPSS" program.

**Research results:** Esomeprazole is the most used PPI in Lithuania (number of e-prescriptions for esomeprazole: 34.58%), ( $p < 0,05$ ). The lowest number of prescriptions issued in 2022 was

for rabeprazole and lansoprazole (1.54% each). Although the population group aged 65 and older is not the largest in Lithuania, it is still the main group in PPI consumption. In the children's age group (0-17), PPI consumption was the lowest. The total determined daily dose of PPI per 1,000 inhabitants of Lithuania = 1,865. Compared to previous years, PPI consumption has increased. The main indications established in Lithuania: K21.9, K21.0, K29.90, B96.81, K29.70. The consumption of proton pump inhibitors varies across Lithuanian municipalities. Evaluating the total PPI consumption among municipalities, PPI consumption is three times higher in Rokiškis district municipality than in Plungė district municipality (15.15 vs. 4.66). Inconsistencies in use are also observed between different PPIs. Omeprazole and esomeprazole were very unevenly used, while other proton pump inhibitors showed similar usage trends.

### **Conclusions:**

1. The consumption of esomeprazole in Lithuania was the highest in 2022, with minimal consumption of rabeprazole and lansoprazole.
2. The highest PPI consumption in Lithuania in 2022 was in the older age category (65 years and older) and the lowest in the age group of children (0-17 years).
3. The main indications for PPI use in Lithuania in 2022 were:
  - K21.9: GERD without esophagitis
  - K21.0: GERD with esophagitis
4. The highest PPI consumption was in Rokiškis district municipality (15.15 DDD/1000 inhabitants) and the lowest in Plungė district municipality (4.66 DDD/1000 inhabitants). The greatest disparities in PPI consumption among Lithuanian municipalities were observed with omeprazole and esomeprazole.
5. In Lithuania, family doctors are more inclined to prescribe omeprazole, while gastroenterologists tend to prescribe esomeprazole.

## SANTRUMPOS

PSI - protonų siurblio inhibitoriai.

DDD - “defined daily dose”, lietuviškai: nustatyta vaisto paros dozė.

NVNU - nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo.

E-receptas - elektroniniu būdu išrašytas receptas.

ATC - angl. Anatomical Therapeutic Chemical - klasifikacijos sistema, naudojama vaistams organizuoti ir skirstyti į kategorijas pagal jų terapines indikacijas, farmakologines savybes ir cheminę struktūrą. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) sukurta ATC sistema suteikia standartizuotą klasifikavimo sistemą, kuri palengvina vaistų vartojimo tyrimus ir palyginimus įvairiose šalyse ir regionuose.

SPSS - angl. Statistical Package for the Social Sciences - programinė įranga, naudojama statistinei analizei įvairiose srityse, įskaitant socialinius mokslus, verslą, sveikatos priežiūrą ir akademinę bendruomenę.

TLK - tarptautiniai ligų kodai.

VVKT - Valstybinė Vaistų kontrolės tarnyba.

SVEIDRA - privalomojo sveikatos draudimo informacinės sistemos.

GERL - angl. GERD (gastroesophageal reflux disease) gastroezofaginio reflukso liga.

FDA - angl. Food and Drug Administration - tai Jungtinių Amerikos Valstijų maisto ir vaistų administracija, kuri yra federalinė Jungtinių Amerikos Valstijų sveikatos ir žmoniškųjų paslaugų departamento agentūra.

## SAVOKOS

Gastroezofaginio reflukso liga - lėtinis virškinimo sutrikimas, kuriam būdingas skrandžio rūgštis ir (arba) tulžies refluksas (tekėjimas atgal) į stemplę, sukeliantis tokius simptomus kaip rėmuo, regurgitacija, krūtinės skausmas ir rijimo pasunkėjimas.

Racionalus vaistų vartojimas - reiškia tinkamą ir apgalvotą vaistų vartojimą, pagrįstą įrodymais pagrįstomis gairėmis, atsižvelgiant į tokius veiksnius kaip diagnozė, paciento charakteristikos, saugumo profilis, veiksmingumas, ekonomiškumas ir pacientų pageidavimai. Tai apima vaistų skyrimą tinkamomis dozėmis, trukme ir dažnumu, kad būtų pasiekti optimalūs terapiniai rezultatai.

Peritonitas - pilvaplėvės, plonos membranos, kuri iškloja vidinę pilvo sienelę ir dengia pilvo organus, uždegimas arba infekcija.

Nepageidaujama reakcija į vaistą - bet koks nenumatytas ir žalingas atsakas į vaistą, atsirandantis vartojant įprastai gydymui skiriamas dozes.

Epigastrinis skausmas - reiškia diskomfortą arba skausmą viršutinėje pilvo dalyje, po šonkauliais, virš bambos. Jį gali sukelti įvairios sąlygos, įskaitant virškinimo sutrikimą, gastritą, pepsinės opas, GERL ir pankreatitą.

Erozinis ezofagitas - Erozinis ezofagitas yra būklė, kuriai būdingas stemplės gleivinės uždegimas, dirginimas ir erozija (pažeidimas), paprastai dėl lėtinio skrandžio rūgštis poveikio nuo GERL.

Potentially inappropriate medicines - liet. galimai netinkami vaistai - tai vaistai, kurie kelia didesnę nepageidaujamo poveikio riziką, kai jie naudojami tam tikroms populiacijoms, ypač vyresnio amžiaus žmonėms arba asmenims, turintiems specifinių sveikatos sutrikimų.

Gydytojas gastroenterologas - gastroenterologas yra medicinos specialistas, kurio pagrindinis tikslas yra diagnozuoti ir gydyti virškinimo trakto (GI) sutrikimus, apimančius virškinimo sistemos organus.



## IVADAS

Protonų siurblio inhibitoriai (PSI) - vaistai, kurie priklauso skrandžio rūgšties gamybos mažinimo, klasei. Devintojo dešimtmečio pabaigoje, kuomet jie pirmą kartą buvo pristatyti rinkai, vartojimas itin išaugo ir šiomis dienomis vis daugiau kalbama apie šių vaistų perteklinį vartojimą [1]. Lietuvoje šiuo metu vartojamos šios klasės veikliosios medžiagos: omeprazolas, ezomeprazolas, pantoprazolas, lansoprazolas, rabeprazolas ir dekslansoprazolas.

Šios klasės vaistai ženkliai pagerino pacientų, kurie anksčiau kovojo su nuolatiniais gastroezofaginio reflukso simptomais ir su juo susijusiomis komplikacijomis, gyvenimo kokybę. Visgi PSI turi daug indikacijų ir ne visuomet yra skiriami pagal jas arba skiriami per didelėmis dozėmis ir ilgą laiką, kas gali lemti nepageidaujamus reiškinius [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. Todėl FDA publikavo pagrindines PSI vartojimo gaires [10]. Taigi saugus protonų siurblio inhibitorių naudojimas, pagal rekomenduojamas gaires, yra perspektyvus būdas spręsti įvairias su rūgštingumu susijusias problemas [11].

2020 metais publikuoti nacionalinio PSI suvartojimo tyrimo, vykusio Prancūzijoje, rezultatai. Susumavus visus duomenis nustatyta, jog net 30% visų Prancūzijos gyventojų 2015 metais vartojo protonų siurblio inhibitorių klasės vaistus. Apie 54% atvejų indikacija buvo susijusi su NVNU vartojimu, visgi tyrimo metu išaiškėjo, jog didelė dalis PSI skyrimo nebuvo patvirtinta endoskopiniais tyrimais, todėl nėra aišku, ar indikacijos tvirtos, skiriant PSI [12].

2016 metais Danijoje atliktame tyrime apie protonų siurblio inhibitorių suvartojimą, nustatyta, jog vidutiniškai DDD buvo 56, o vartojimas augantis kartu su metais ir net 30% nustatytų vartotojų protonų siurblio inhibitorius vartojo nuo 3-5 metų [13]. Abiejuose tyrimuose didžioji dalis pacientų buvo vyresni nei 65 metų, o pagrindinė PSI skyrusių gydytojų specializacija - bendrosios praktikos gydytojai (šeimos gydytojai).

2022 metais atliktame tyrime Prancūzijoje apie šios klasės vaistų skyrimą vaikų grupėje, tik 35% šių vaistų buvo skirta laikantis tarptautinių rekomendacijų, o 10% iki vienerių metų, skyrimas buvo netinkamas [14].

Vaistų suvartojimo vertinimas regioniniu mastu svarbus įvertinti problematiškas vietas, tuo pačiu optimizuojant sveikatos priežiūros procedūras [15]. Vienas iš pavyzdžių: 2020 metais atliktas tyrimas Italijoje. Jo metu rasti dideli skirtumai tarp vaistų suvartojimo skirtinguose regionuose [16]. Šio ir kitų tyrimų metu, nagrinėjant vaistų skyrimo ir suvartojimo netolygumus skirtingose

šalies vietovėse [17, 18], nustatyta, jog vienos iš galimų priežasčių tokiam vaistų skyrimui - netolygumai sveikatos priežiūros srityje (infrastruktūra) bei socialiniai faktoriai.

Pasaulyje matoma PSI suvartojimo didėjimo tendencija [1, 13], kurios pasekmės vis labiau diskutuojamos mokslinėse publikacijose [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. Taigi racionalus šios klasės vaistų vartojimas ypač aktualus šiais laikais. Deja, Lietuvoje be statistinių duomenų, mokslinių publikacijų apie PSI suvartojimą nėra daug. Suvartojimo pagal regionus, amžiaus grupes tyrimų Lietuvos mastu taip pat nėra daug.

Šis darbas pirmasis, kuris parodys skirtingas receptinių PSI suvartojimo tendencijas tiek pagal amžiaus grupes, tiek pagal regionus bei indikacijas.

# DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

**Darbo tema:** Protonų siurblio inhibitorių suvartojimo tyrimas Lietuvoje 2022 metais.

**Tyrimo tikslas:** remiantis 2022 metais išrašytais elektroniniais receptais, išanalizuoti protonų siurblio inhibitorių vartojimo tendencijas Lietuvoje pagal amžių, indikacijas bei savivaldybėse.

## **Tyrimo uždaviniai:**

1. Nustatyti receptinių, skiriant pagal elektroninius receptus, PSI skyrimą Lietuvos gyventojams 2022 metais.
2. Išanalizuoti protonų siurblio inhibitorių suvartojimą keturiose amžiaus grupėse (0-17 m., 18-44 m., 45-64 m., nuo 65 m. ir vyresnių Lietuvos gyventojų).
3. Nustatyti, kokioms pagrindinėms indikacijoms buvo skirti PSI Lietuvoje 2022 metais.
4. Aptarti šios vaistų klasės skyrimo tendencijas tarp išrašiusių receptus specialistų Lietuvoje 2022 metais.
5. Palyginti PSI suvartojimo tendencijas Lietuvos savivaldybėse 2022 metais.

**Tyrimo objektas:** išrašyti elektroniniai protonų siurblio inhibitorių receptai 2022 metais Lietuvoje.

## **Tyrimo metodai:**

- Aprašomasis, vienmomentis skerspjūvio tyrimas (angl. cross - sectional study) - nustatyti PSI išrašymo tendencijas tarp skirtingų amžiaus grupių, skirtingose savivaldybėse, bei vertinant PSI išrašymo tendencijas Lietuvoje 2022 metais.
- Statistinė analizė - atliekama “SPSS” programa.

# 1. LITERATŪROS APŽVALGA

## 1.1. Protonų siurblio inhibitoriai

### Protonų siurblio inhibitoriai - bendrai

Protonų siurblio inhibitoriai (PSI) - tai vaistų klasė, kurios veikimas pagrįstas skrandžio rūgšties gamybos mažinimu. Nuo pat pirmojo šios klasės vaisto atsiradimo 1987 metais Švedijoje - omeprazolo, šių vaistų klasė vis didėjo, indikacijos plėtėsi, o vartojimas augo [1].

Ankstesnių metų šaltiniuose teigiama, jog tai nepakeičiama, itin efektyvi ir mažai nepageidaujamų reiškinių turinti vaistų klasė [19], visgi laikui bėgant atsirado abejonių, susijusių su ilgalaikiu, didelių dozių protonų siurblio inhibitorių klasės vartojimu, apie kuri bus kalbama literatūros apžvalgos vėlesniuose skyriuose.

### Klasifikacija ir skyrimo indikacijos

Iki 2024 metų FDA iš viso patvirtintos septynios šios vaistų klasės veikliosios medžiagos [20], tai yra: omeprazolas (1989 m.), lansoprazolas (1995 m.), rabeprazolas (1999 m.), pantoprazolas (2000 m.), ezomeprazolas (2001 m.), dekslansoprazolas (2009 m.) bei naujausias, 2023 metų lapkritį FDA patvirtintas - vonoprazanas [21].

Nors šių protonų siurblio inhibitorių veikimo mechanizmai panašūs, visgi skyrimas vieno ar kito PSI individualus, priklausomai nuo esamų indikacijų ar paciento pasirinkimo tam tikrais atvejais.

Pirmasis rinkoje pasirodęs omeprazolas pasižymi plačiu ištyrimo koeficientu, kadangi tai pirmasis sukurtas PSI. Ezomeprazolas su kitais PSI (išskyrus omeprazolą), saugus vartoti nėštumo metu, taip pat atlikta nemažai tyrimų, kuriuose teigiama, jog ezomeprazolas efektyvesnis už omeprazolą [22, 23], tačiau tam patvirtinti reikalingi papildomi tyrimai.

Pantoprazolas su rabeprazolu dažnai skiriami vyresnio amžiaus pacientams dėl efektyvesnio ezofagito gydymo bei tyrimai rodo, jog šis PSI sumažina epigastrinį skausmą būtent senyviems pacientams [24].

Lansoprazolas atrastas ir FDA patvirtintas dar iki 2000-ųjų metų, visgi mokslinių publikacijų dėl jo išskirtinumų lyginant su kitais PSI labai nedaug. O štai dekslansoprazolas, naujos kartos protonų siurblio inhibitorius turi didelių pranašumų lyginant su senos kartos PSI. Jo vartojimas galimas kartu su maistu, taigi užtikrinamas patogumas pacientui ir vartojimo režimo laikymasis. Taip pat pastebėta, jog pacientai, kurie vartoja dekslansoprazolą, rečiau kreipiasi dėl šalutinio vaisto poveikio [25].

Naujas PSI vanoprazanas kaip teigiama FDA tyrimuose, efektyvesnis už omeprazolą, tačiau tai nauja veiklioji medžiaga ir reikia papildomų tyrimų ir laiko vertinant šią naują veikliąją medžiagą [21].

Dėl aukšto toleravimo lygio bei saugumo, atsiradus šioms visoms veikliosioms medžiagoms, išaugo ir šios vaistų grupės vartojimas, o būtent jis ir paskatino FDA pateikti rekomendacijas dėl PSI vartojimo apimant tiek ilgalaikį, tiek trumpalaikį vartojimą (1 lent.) [10].

**1 lentelė.** FDA patvirtintos indikacijos ir dozės taikant PSI gydymą [10]

FDA-Approved Indications and Doses for PPI Therapy						
FDA-Approved Indications	Omeprazole	Esomeprazole	Pantoprazole	Lansoprazole	Dexlansoprazole	Rabeprazole
Duodenal ulcer (treatment)	20 mg once a day	N/A	N/A	15 mg once a day for 4 weeks	N/A	20 mg once a day for 4 weeks
Duodenal ulcer (maintenance)	N/A	N/A	N/A	15 mg once a day	N/A	N/A
<i>H. pylori</i> eradication (duodenal ulcer, reduce risk of recurrence)	Triple therapy: 20 mg bid for 10 days Dual therapy: 40 mg once a day for 14 days	Triple therapy: 40 mg once a day for 10 days	N/A	Triple therapy: 30 mg bid for 10-14 days Dual therapy: 30 mg tid for 14 days	N/A	Triple therapy: 20 mg bid for 7 days
Erosive esophagitis (treatment)	20 mg once a day for 4-8 weeks	20 mg or 40 mg once a day for 4-8 weeks, longer course may be warranted	40 mg once a day for up to 8 weeks	30 mg once a day for up to 8 weeks	60 mg once a day for up to 8 weeks	N/A
Erosive esophagitis (maintenance)	20 mg once a day	20 mg once a day	40 mg once a day	15 mg once a day	30 mg once a day	N/A
GERD (healing of erosive or ulcerative)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	20 mg once a day for 4-8 weeks
GERD (maintenance of healing for erosive or ulcerative)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	20 mg once a day
GERD (nonerosive symptomatic)	20 mg once a day for up to 4 weeks	20 mg once a day for longer course may be warranted	N/A	15 mg once a day for up to 8 weeks	30 mg once a day for 4 weeks	20 mg once a day for 4 weeks
Gastric ulcer (benign short-term treatment)	40 mg once a day for 4-8 weeks	N/A	N/A	30 mg once a day for up to 8 weeks	N/A	N/A
Gastric ulcer (NSAID-associated)	N/A	N/A	N/A	30 mg once a day for up to 8 weeks	N/A	N/A
Gastric ulcer (risk reduction of NSAID-associated)	N/A	20 mg or 40 mg once a day for up to 6 months	N/A	15 mg once a day for up to 12 weeks	N/A	N/A
Heartburn OTC treatment	20 mg once a day for 14 days, may repeat every 4 months	N/A	N/A	15 mg once a day for 14 days	N/A	N/A
Pathological hypersecretory conditions	60 mg once a day, may adjust to patient needs	N/A	40 mg bid, may increase up to 240 mg	60 mg once a day, may adjust to patient needs	N/A	60 mg once a day, may adjust to patient needs

FDA patvirtintų indikacijų PSI skyrimui [10] yra pakankamai daug. Pradedant nuo gastroezofaginio reflukso iki opų ir ezofagito. Daugiausiai indikacijų gydymui priskirta lansoprazolui. Mažiausiai - pantoprazolui ir deklansoprazolui. Visgi šiose rekomendacijos galima pastebėti ir minusus: ne prie visų indikacijų yra nurodytas maksimalus vartojimo laikas, pvz.: erozinio ezofagito atveju, taip pat ir patologinės hipersekrecijos būklės atvejais, kai rekomendacijos siekia net iki 240 mg (pantoprazolo). Neapibrėžtas vartojimo laikas gali daryti įtaką ilgalaikio ir nekontroliuojamo vartojimo atsiradimui, kas lemia neigiamas pasekmes, apie kurias bus kalbama ilgalaikio vartojimo literatūros apžvalgos skyriuje.

Remiantis tyrimais Prancūzijoje [12] bei Vokietijoje [26], dažniausiai išrašomas PSI - omeprazolas. Atliktame tyrime Prancūzijoje taip pat pastebėta tendencija, jog didelė dalis indikacijų nėra patvirtintos endoskopiniais tyrimais (tik 8% tiriamųjų pacientų buvo atlikti endoskopiniai tyrimai), todėl galima daryti prielaidą, jog PSI skirti ne pagal indikaciją arba indikacijos nebuvo patvirtintos reikiama tyrimais.

Taigi kiekvieno protonų siurblio inhibitorių parinkimas individualus, priklausantis nuo esamų indikacijų, paciento būklės bei kitų faktorių (kaina, vartojimo patogumas, vaisto forma). Pozityvi pusė tai, jog gydant su padidėjusiu rūgštingumu susijusias ligas, šios vaistų klasės gydymo pasirinkimas platus ir reikšmingas.

### **PSI svarba**

Pasirodžius pirmiesiems PSI, jų vartojimas pasaulyje išaugo ir toliau auga [27]. Iki protonų siurblio inhibitorių atsiradimo, rūgštingumo problematikai mažinti, buvo naudojami histamino receptorių antagonistai (H2RA), anticholinerginiai vaistai bei sintetiniai prostaglandinų analogai, o šiais laikais pirmo pasirinkimo vaistais tapo protonų siurblio inhibitoriai.

Histamino receptorių antagonistai (H2RA) tyrimuose [28] rodo panašias efektyvumo tendencijas net ir kūdikių populiacijoje. Lietuvoje populiariausio atstovo - ranitidino vartojimas buvo pakankamai didelis, palyginimui 2018 metais ranitidino DDD/1000 gyventojų buvo: 11,306, o omeprazolo: 22,144. Visgi dėl rastų priemaišų tokių kaip N-nitrozodimetilaminas (NDMA) (kuris siejamas su vėžinių ląstelių atsiradimu), nuspręsta ranitidino kaip veikliosios medžiagos tiekimą Lietuvos rinkai uždrausti. Tą padarė ir daugelis kitų Europos šalių (Vengrija, Portugalija,

Ispanija, Danija ir kt.) [29]. Ranitidino išėmimas iš rinkos padarė pakankamai didelę įtaką PSI vartojimui. Pastarosios vaistų klasės vartojimas ženkliai išaugo: 2018 metais DDD/1000 gyventojų buvo: 33,290, po ranitidino uždraudimo, 2020 metais PSI DDD/1000 gyventojų: 54,096, taigi beveik pusantro karto šios klasės vartojimas išaugo vos per vienerius metus.

Kaip ir buvo minėta anksčiau, ilgai manyta, jog tai nepakeičiama, itin efektyvi ir mažai nepageidaujamų reiškinių turinti vaistų klasė [19]. Šiuo metu tai tikrai nepakeičiama, efektyvi vaistų klasė kovojant su tokiais ligomis kaip ezofagitas, GERL, opaligės, *Helicobacter pylori* infekcija. Tai vaistų klasė, kurios tikslingas skyrimas gerina pacientų gyvenimo kokybę bei gerina visuomenės sveikatos rodiklius, o tai viršija galimos žalos rodiklius [30]. Visgi, svarbu laikytis tarptautinių rekomendacijų ir gydymo gairių tam, kad nepasireikštų jau šiais laikais žinomi nepageidaujami reiškiniai [2-9].

Dėl savo efektyvumo, protonų siurblio inhibitoriai nepakeičiami vaistai, gydant su rūgštingumu susijusias ligas. Tačiau tik tinkamas, tikslingas šios vaistų klasės skyrimas ir užtikrina maksimalų efektyvumą, be nepageidaujamų reiškinių [19].

## **1.2. Protonų siurblio inhibitorių vartojimo ypatumai Lietuvoje ir pasaulyje**

### **PSI suvartojimas Lietuvoje**

Iki šių dienų, protonų siurblio inhibitorių suvartojimo tyrimų bendros statistikos ar individualių situacijų, Lietuvoje nėra. Visgi tam tikri šių vaistų suvartojimo duomenys yra pasiekiami ir registruojami. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba kiekvienais metais publikuoja bendrus vaistų suvartojimo rodiklius (ir palyginimus su praėjusiais metais). Taip pat Registrų centras publikuoja receptinių vaistinių preparatų išrašymo duomenis.

Remiantis Lietuvos vaistų suvartojimo ataskaita [31], nuo 2018-2022 metų, protonų siurblio inhibitorių vartojimas Lietuvoje išaugo beveik dvigubai: 33,290 - 55,130 DDD/1000 gyventojų. Didžiausias pakilimas pastebimas omeprazolo: 22,144-33,461 DDD/1000 gyventojų, ezomeprazolo: 3,529 - 8,833 DDD/1000 gyventojų bei pantoprazolo: 5,755 - 10,666 DDD/1000 gyventojų. Pakilimo pokytis labiausiai matomas nuo 2020 metų. Tam įtaką galėjo turėti histamino receptorių antagonistų atstovo - ranitidino išregistravimas Lietuvoje [29].

2011 metais publikuotame darbe “Cross-national comparison of Drug Utilisation (DU) in Europe”, buvo išanalizuoti ir pateikti PSI suvartojimo duomenys Lietuvoje nuo 2000-2009 metų (buvo remtasi SVEIDRA ir VAISMIS duomenimis). Rezultatai parodė, jog nuo 2000 iki 2009 metų, šios klasės vaistų vartojimas ženkliai išaugo: nuo 0,1 DDD/1000 iki 2,8 DDD/1000 gyventojų, o plačiausiai vartojamas protonų siurblio inhibitorius - omeprazolas bei antroje vietoje - rabeprazolas [32].

Skirtingų PSI suvartojimo rodiklius galima paaiškinti tuo, jog tiek omeprazolas, tiek rabeprazolas buvo kompensuojami ligonių kasų. Visgi nuo 2006 metų vienintelis kompensuojamasis liko tik omeprazolas, tai paaiškina ir vaistų suvartojimo ataskaitoje publikuoti suvartojimo duomenys - daugiausiai suvartojama omeprazolo [31]. Šių statistinių tyrimų metu nebuvo aptarta pacientų lytis, amžius ar kiti faktoriai.

Remiantis Higienos instituto publikuotu leidiniu “Lietuvos sveikatos statistika 2022 metais” (informacinis šaltinis: privalomojo sveikatos draudimo informacinės sistemos) [33] virškinamojo trakto ligų susirgimai šalyje užėmė trečią vietą - 896344 sergančiųjų (pirmoje - kvėpavimo sistemos ligos, antroje - kraujotakos sistemos ligos). Tarp jų dominavo moteriška lytis, o amžiaus kategorijoje vyresnio amžiaus žmonės: nuo 65 metų. Iš 896344 sergančiųjų - 256801 sudarė K20-K31 klasifikacijos ligos: stemplės, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos ligos, iš kurių: 137792 sudarė K20-K23 klasifikacijos stemplės ligos, tokios kaip: K21 - gastroezofaginio reflukso liga, K21.0 - gastroezofaginio reflukso liga su ezofagitu, K21.9 - gastroezofaginio reflukso liga be ezofagito. Iš 256801 sergančiųjų stemplės, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos ligomis, 109532 sudarė pacientai sergantys K29 (gastritas ir duodenitas) klasifikacijos ligomis kaip: K29.1 - kitas ūminis gastritas (nenurodant kraujavimo), K29.30 - lėtinis paviršinis gastritas, nenurodant kraujavimo, K29.60 - kitas gastritas, nenurodant kraujavimo, K29.70 - gastritas, nepatikslintas, nenurodant kraujavimo bei K29.90 - gastroduodenitas, nepatikslintas, nenurodant kraujavimo. Iš 256801 sergančiųjų stemplės, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos ligomis, 48372 sudarė pacientai sergantys K30-K31 klasifikacijos ligomis: dispepsija ir kitos skrandžio ir dvylikapirštės žarnos ligos, viena iš jų: K30 - funkcinė dispepsija [34].

Taigi didelė dalis virškinamojo trakto ligomis sergančiųjų turėjo K20-K31 klasifikacijos ligas, kurių daugelio gydymui pagal FDA rekomenduojama PSI terapija [10].

Konkrečių tyrimų dėl PSI suvartojimo Lietuvoje trūksta. Nors ši vaistų grupė sąlyginai didelė ir kurios vartojimas vis auga [1], dėl duomenų, papildomų tyrimų stokos, sunku įvertinti realią



suvartojimo situaciją šalyje. Viešai publikuoti 2022 metų vaistų suvartojimo duomenys [31] neatskleidžia demografinių rodiklių bei receptinių/nereceptinių PSI vartojimo. Kadangi Lietuvoje yra didelis pasirinkimas nereceptinių PSI, reikalingi papildomi tyrimai, kurie parodytų kokią dalį sudaro nereceptinių PSI suvartojimas Lietuvoje. Esant tokiems tyrimams būtų galima tikslingiau įvertinti receptinių vaistų skyrimą. Taip pat įvertinti, ar žmonės labiau linkę savarankiškai, be gydytojo skyrimo vartoti šiuos vaistus, ar visgi didesnę dalis šių vaistų yra skiriami gydytojo (su receptu). Todėl be papildomų tyrimų, esami duomenys gali iškreipti realią šių vaistų suvartojimo tendenciją šalyje.

Ir nors šis baigiamojo darbo tyrimas atspindi tik receptinių vaistinių preparatų vartojimo tendencijas šalyje, tai bus vienas iš nedaugelio atliktų šios klasės vaistų suvartojimo tyrimų per paskutinius porą metų Lietuvoje.

## **PSI suvartojimas pasaulyje**

### **PSI suvartojimas suaugusiųjų populiacijoje**

Nors Lietuvoje PSI suvartojimo tyrimų beveik nėra, pasaulyje bėgant metams atsiranda vis daugiau publikacijų apie jų suvartojimą. Tam įtaką padarė atsiradusios publikacijos apie šių vaistų ilgalaikio vartojimo pasekmes [2-9], o atsiradusios publikacijos patvirtino faktą, jog vartojimas šių vaistų tik didėja ir vartojimo trukmė nustatoma nesilaikant rekomendacijų.

Vienas iš tokių tyrimų atliktas Prancūzijoje [12], remiantis 2015 metų duomenimis. Net 29,8% - beveik trečdalis visos šalies populiacijos bent kartą vartojo nors vieną iš PSI. Didžioji dalis - moterys (apie 57%). Apie 25% vartotojų sudarė 18–65 amžiaus žmonės, o 46,4% vyresni nei 65 metai. Beveik pusę vartotojų sudarė nauji vartotojai, o dažniausiai vartojamas PSI - omeprazolas. Tam įtaką galėjo daryti ir vaisto kompensavimo buvimas kaip Lietuvoje [31]. Daugiausiai PSI paskyrimų buvo iš privačiai dirbančių bendros praktikos gydytojų ir tik 1,7% hepatologų, gastroenterologų. Taip pat pastebėta, jog vyresnio amžiaus žmonės PSI vartojo sąlyginai ilgesnį laiką (vidutiniškai 65 dienas). Ir pagrindinės to priežastys - reikalingos informacijos stoka bei nepakankama gydytojų priežiūra gydymo metu. Visgi ilgalaikio vartojimo pasekmės dažniausiai pasireiškia būtent vyresnio amžiaus pacientams [4, 35]. Tyrimo metu Prancūzijoje, išaiškėjo, jog pagrindinės indikacijos naujiems pacientams buvo: skrandžio apsaugai kartu vartojant NVNU ir tai buvo viena iš pagrindinių indikacijų 53,5%, taip pat apie 5% sudarė PSI skyrimas su

antikoagulantais bei apie 5% - skyrimas kartu su kortikosteroidais. Visgi peptinių odų atsiradimas vartojant kortikosteroidus yra labai retas, patikimų duomenų taip pat per mažai, todėl daugelis naujų publikacijų siūlo atsisakyti nereikalingo PSI skyrimo, kai skiriami kortikosteroidai [36, 37]. Ši mokslinė publikacija aiškiai parodė, jog ne visuomet vaistai skiriami pagal gaires bei indikacijas. Beveik 2.4 milijonams naujų PSI vartotojų Prancūzijoje, skiriami vaistai buvo be konkrečių indikacijų. Nors šių vaistų suvartojimas ypač didelis vyresnio amžiaus grupėje (virš 65 metų), tik 8% šių pacientų buvo atlikti endoskopiniai tyrimai, patvirtinantys indikacijas PSI vartojimui, todėl galima daryti išvadą, jog didelei daliai pacientų šie vaistai paskirti netikslingai.

Taigi tiek Lietuvoje, tiek Prancūzijoje plačiausiai vartojamas PSI - omeprazolas. Visgi Prancūzijoje matoma tendencija - naujų PSI vartotojų augimas, užsitęsęs gydymas bei konkrečių indikacijų nebuvimas skiriant šiuos medikamentus [12].

Nors aprašytas tyrimas Prancūzijoje apėmė tik 2015 metus, visgi šio tyrimo rezultatų tendencijos matomos ir Danijoje atliktame protonų siurblio inhibitorių suvartojimo atliktame tyrime [13], kuris apėmė beveik 13 metų duomenis. Kaip ir prieš tai minėtuose tyrimuose, didesnė dalis moterų vartoja PSI (55%). Metinis išrašytų PSI DDD pakilo nuo 3,5 milijono 2003 metais iki 10,7 milijonų 2015 metais. Taigi augimas pakilo beveik tris kartus. Taip pat matoma ta pati tendencija kaip ir Prancūzijoje [12]: daugiau kaip pusę paskyrimų vartoti vaistus skyrė bendros praktikos gydytojai, o gastroenterologai tik 11%. Nors gastroenterologų pagrindinis paskyrimas buvo ezomeprazolas, visgi kitų specialybių gydytojai buvo daugiausiai linkę skirti omeprazolą. Didžioji dalis pacientų, kurie tęsė gydymą praėjus vieneriems metams nuo gydymo pradžios: vyresni nei 80 metų asmenys (36%), o praėjus penkeriems metams: 70-79 metų grupės asmenys (20%). Svarbu akcentuoti, jog didelė dalis išrašytų receptų tyrimo metu buvo didesnėmis dozėmis bei ilgesniam laikotarpiui nei rekomenduojama tarptautinėse gairėse [38]. Šis tyrimas taip pat vienas iš daugelio tyrimų, patvirtinančių, jog PSI suvartojimas auga, bet indikacijos, dozavimas dažnai neatspindi tarptautinių gairių rekomendacijų [12, 26, 38, 39].

Vengrijoje atliktas ir 2018 metais publikuotas tyrimas taip pat pagrindžia šias PSI skyrimo problemas [40]. Be šių problemų išskyrimo, tyrimas taip pat pabrėžė vaistininkų svarbą, reguliuojant protonų siurblio inhibitorių klasės atstovų suvartojimą. Vaistininko rolė ypač svarbi reguliuojant vaistų vartojimą, tai ne tik pagerina vaistų vartojimo kokybę, bet ir užtikrina, jog

vaistai skirti būtent tai indikacijai, atitinkamomis dozėmis ir laikotarpiui [41].

Plataus spektro tyrimas apie PSI suvartojimą 2010-2018 metais atliktas Vokietijoje [26], remiantis Bavarijos regiono duomenimis. Įdomu tai, kad dažniausiai vartojamas PSI buvo pantoprazolas - sudarė daugiau kaip 60% DDD/1000 apdraustų gyventojų, taigi skyrėsi nuo kituose tyrimuose pateiktų rezultatų, kai didžiausias suvartojimas buvo omeprazolo [12, 13]. Vėlgi, didžioji dalis paskirtų PSI buvo būtent bendros praktikos gydytojų, tai sudarė: 71.2% DDDs/receptų. Tai sutampa ir su anksčiau minėtais tyrimais, kuriuose taip pat didžiąją dalį sudarydavo bendros praktikos/šeimos gydytojai. Konkrečiai, 2010 metais DDD/1000 gyventojų buvo 56.1. Šis skaičius padidėjo iki 76.4 2016 ir minimaliai sumažėjo 2018 metais iki 64.8. Tam įtakos galėjo turėti išleistos gydymo gairės, kaip pvz, Prancūzijoje [12]. Taip pat tik 27% pacientų, kurie PSI vartojo labai ilgą laiką, buvo atlikti endoskopiniai tyrimai, tikslių indikacijų nustatymui, taigi tai dar vienas įrodymas, jog dažnai skiriami PSI ilgesniam vartojimui, ne visada laikantis gydymo gairių ir neatlikus tinkamų tyrimų.

### **PSI suvartojimas vaikų populiacijoje**

Pradėjus sparčiai augti protonų siurblio inhibitorių suvartojimui suaugusiųjų populiacijoje [1], pradėtas tirti šios klasės vaistų suvartojimas ir vaikų populiacijoje. Tai pasidarė ypač aktualu, kai buvo pradėta kalbėti apie ilgalaikio PSI vartojimo nepageidaujamus reiškinius: osteoporozės riziką, kalcio pasisavinimo sutrikimus, magnio, B12 nepasisavinimo organizme problemas, inkstų funkcijos sutrikimus [2, 3, 4, 5, 9, 42]. Tai problemos, kurios ypač augančiam organizmui, kelią rimtą grėsmę sveikatai, protinei veiklai ir sveikam augimui bei vystymuisi.

Išnagrinėjus didelį kiekį paskutiniųjų metų tyrimų rezultatų, išvada - protonų siurblio inhibitoriai vaikų populiacijoje skiriami netinkamais kiekiais ir dažnai ne pagal indikacijas [14, 39, 45]. 2023 metais publikuotame tyrime apie infekcijų riziką vaikams, vartojantiems PSI, rezultatai parodė, jog matoma sąsaja tarp PSI vartojimo ir didesnės infekcijų, tokių kaip virškinamojo trakto, ausies, nosies, gerklės, apatinių kvėpavimo takų, šlapimo takų infekcijos, rizikos. Šios infekcijos apima tiek virusinės, tiek bakterinės kilmės infekcijas [43]. Didesnė infekcijų rizika gali sukelti pavojų atsirasti stipriai infekcijai, dėl kurios gali ištikti mirtis, ypač jaunesniems nei keturių metų vaikams, kuriems ir taip yra padidėjusi rizika susirgti pneumonija ypač šaltuoju sezonu metu [44].

Kitas tyrimas, šalies mastu atliktas Danijoje, remiantis šešiolikos metų duomenimis [45]. Šio darbo tikslas buvo nustatyti PSI skyrimo ypatumus vaikų populiacijoje. Tik 1-3% receptinių PSI parduodami be recepto, didžioji dalis išduotų receptinių PSI, užfiksuojami e-sistemoje, todėl duomenų patikimumas aukštas. Iš viso tyrimo metu buvo nustatyta 212 056 išrašytų receptų: 78 489 vaikams nuo 0-17 metų. Duomenys buvo naudojami 2000-2015 metų. Nustatyta, jog 14% vaikų, buvo išrašyta daugiau nei vienas PSI receptas. Didžioji dalis - moteriškosios lyties. Mediana DDD/receptui - 28. Tyrimo rezultatai parodė, jog bėgant metams, PSI išrašymas vaikams augo: 2000 metais metinis DDD siekė 100,000, o 2015 metais jau pasiekė 800,000 metinį DDD, t.y. nuo 0,1 naudotojo 1000 vaikų vartojimas pakilo iki 3,1 vartotojo 1000 vaikų. PSI naujų vartotojų bėgant metams pakilo nuo 1,2 iš 1000 vaikų 2000 m. iki 8 iš 1000 vaikų. Taigi šis tyrimas parodė tendencija - PSI augančius paskyrimus vaikų populiacijoje bei paskyrimą ne pagal indikacijas.

Šio tyrimo rezultatus patvirtinta ir kitas 2021 metų publikuotas tyrimas, vykdomas remiantis išrašytais PSI vaikų ligoninėje [14]: 65% išrašytų receptų vaikams buvo ne pagal indikacijas bei dozavimo gaires (ypač jaunesniems nei 1 m. vaikams). Šio tyrimo metu nustatyta, jog dažniausiai buvo skiriamas ezomeprazolas 75,5% visų skiriamų PSI, o 4% hospitalizuotų vaikų buvo paskirtas dviejų: esomeprazolo ir lansoprazolo gydymas. Pagrindinės indikacijos: GERL 52,6% bei skrandžio opaligė 32,7%, visgi apie 10% pacientų, neturėjo aiškiai apibrėžtų indikacijų PSI vartojimui. Taip pat 20% receptų buvo išrašyta nesilaikant dozavimo gairių, pastebėta ir ilgalaikio vartojimo išaugimas, net 78% hospitalizuotų vaikų jau vartojo vieną iš protonų siurblio inhibitorių.

Kitas, Prancūzijoje atliktas protonų siurblio inhibitorių suvartojimo tyrimas vaikų populiacijoje [39], atskleidė, jog nuo 2009-2019 metų net 41% išaugo PSI vartojimas vaikų populiacijoje, o net 110% kūdikių kategorijoje. 50,4% vartojo esomeprazolį, kuriuo bendras suvartojimas tyrimo metu tik augo. Įdomus pastebėjimas, jog žiemos periodu išaugo PSI išrašymai, o vasaros mėnu - sumažėdavo. Dideli pokyčiai pastebėti, kai 2014 metais buvo išleistos naujos PSI vartojimo gairės, vaikų bei paauglių kategorijoje pastebėtas didelis PSI skyrimo sumažėjimas, visgi kūdikių kategorijoje vartojimas lėtai augo ir po 2014 metų.

Taigi gairės turėjo didelę įtaką protonų siurblio inhibitorių suvartojimui vaikų populiacijoje. Remiantis nagrinėtais tyrimais [14, 39, 45], matomas aiškus šios klasės vaistų vartojimo augimas vaikų populiacijoje. Priežastys gali būti įvairios, tačiau matomos pagrindinės dvi: gairių

neapibrėžtumas vaikų populiacijai bei sveikatos priežiūros specialistų vaisto skyrimas ne pagal indikacijas. Šis augimas turi daug neigiamų pasekmių [2, 3, 4, 5, 9, 42] augančiam organizmui. Visgi reikalingi išsamesni tyrimai, kurie įvertintų vartojimo rizikas vaikų populiacijoje, taip pat reikalingos tikslios gairės ir rekomendacijos PSI vartojimui pagal atitinkamas indikacijas vaikų populiacijoje.

### **1.3. Protonų siurblio inhibitorių ilgalaikio ir neracionalaus vartojimo pasekmės**

Tik atsiradus rinkoje pirmiesiems protonų siurblio inhibitoriams, atsirado ir pranešimų apie galimus jų nepageidaujamus reiškinius kaip mineralų, vitaminų pasisavinimo problemos, infekcijų rizika, kardiovaskulinės sistemos sutrikimai [46]. Visgi tuo metu tai buvo vienas svarbiausių atradimų žmonėms, turintiems su padidėjusiu rūgštingumu susijusių problemų, taigi nepageidaujami reiškiniai nebuvo daug viešinami ar tiriami. Visgi pastaraisiais metais padidėjus PSI suvartojimui, nesilaikant gydymo gairių, skiriant šios klasės vaistus neapibrėžtam laikotarpiui, dažnai ilgalaikiam vartojimui (>6 mėnesiai), vis daugiau pranešimų, publikacijų apie nepageidaujamus reiškinius.

2022 metais publikuotas tyrimas parodė, jog net pusė tiriamųjų asmenų iš Nyderlandų Hagos/Leideno regionų (apie 148 926 tiriamųjų) vartojo PSI po nepakankamai indikuotino paskyrimo [47], tokie tyrimai su panašiais rezultatais pastebėti ir kitose publikacijose [12, 26]. Taigi, vartojimas ne pagal indikacijas gali skatinti nekontroliuojamai ilgą PSI vartojimą, ko pasekoje gali pasireikšti nepageidaujami vaisto reiškiniai.

Remiantis danų gastroenterologų publikuotu apžvalginiu darbu [48], nustatyti, kas yra ilgalaikis PSI vartojimas - didelis iššūkis. Daug mokslinių publikacijų nustato vis kitas ribas, o taip pat jos priklauso ir nuo indikacijų. Visgi priėjus išvadą, jog ilgalaikis vartojimas gali būti apibrėžtas kaip 4-6 savaičių trukmės, o esant reikiamybei ilgesnis nei 6 mėnesiai. Tačiau bendrai, skyrimo trukmės neapibrėžtumas yra viena iš problemų, dėl kurių vartojimas užsitęsia galbūt jau ir neesant atitinkamoms indikacijoms.

Kaip ir buvo minėta anksčiau, vartojimas ne pagal indikacijas, gali sąlygoti perteklinį PSI

vartojimą ir trukmę, ko pasekoje kyla didesnė rizika atsirasti nepageidaujamoms reakcijoms. Šiuo metu pagrindinės išskiriamos nepageidaujamos reakcijos nuo PSI yra šios: [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 42]

- Mikroelementų sumažėjimo rizika
- B12 vitamino stoka
- Padidėjusi *Clostridium difficile* infekcijos rizika
- Demencija
- Lėtinė inkstų liga
- Pneumonijos rizika
- Kaulų tankio sumažėjimas, osteoporozės rizika
- Padidėjusi mirtingumo rizika

Nuo pat pirmųjų PSI atsiradusių rinkoje buvo kalbama apie nepageidaujamus reiškinius tokius kaip vitamino B12 sumažėjimas. 2013 metais atliktas tyrimas parodė, jog 1,5 PSI/paroje dozės vartojimas du ar daugiau metų iš eilės, lemia B12 vitamino stoką [3].

Tokie artimi rezultatai pastebimi ir kitame tyrime, publikuotame 2022 metais. Jo rezultatai parodė, jog 18-40 pacientų amžiaus tarpe, B12 vitamino nepakankamumo išsivystymas net septyniais kartais didesnis vartojant PSI. Taip pat vyrų lytis, kurie vartoja PSI, 10,5 karto didesnė, kuriems išsivysto šio vitamino stoka. Tyrime buvo lyginami ir omeprazolio bei pantoprazolio vartotojai. Taigi vartojantys omeprazolį turi didesnę tikimybę B12 vitamino nepakankamumo išsivystymui [4].

Ilgalaikis PSI vartojimas daro įtaką ir kai kurių mineralų sumažėjimui organizme. Vieni iš jų tai kalcis ir magnis. Šis nepageidaujamas reiškinys taip pat žinomas nuo pat vartojimo pradžios pirmųjų PSI.

2019 metais publikuotame tyrime apie PSI ir sąsajas su magnio kiekio sumažėjimu serume, susumavimus ištirtų ankstesnių tyrimų duomenis, iš viso buvo 1644 pacientų, vartojusių PSI. Tyrimo išvadose tvirtai teigiama, jog PSI tiek mažomis dozėmis (lyginant su nevartojančiais), tiek didesnėmis dozėmis sukelia magnio kiekio sumažėjimą kraujo serume [2]. Visgi ne visų tyrimų rezultatai sutiktų su pastaraisiais. 2017 publikuotas tyrimas atskleidžia, jog didelių sąsajų

tarp PSI vartojimo ir magnio kiekio sumažėjimo kraujo serume nėra, bet pastebėtos sąsajos tarp kalcio sumažėjimo serume [5]. Todėl būtų reikalingi papildomi, nauji tyrimai nagrinėjant magnio ir kalcio kiekio pokyčius ir protonų siurblio inhibitorių vartojimo ryšį.

Clostridium difficile infekcija - dar viena ilgalaikio PSI vartojimo pasekmė [6]. Ši infekcija šiek tiek sunkiau pasiduodanti gydymui, taigi jos atsiradimas nėra lengvai išnaikinamas. Jos atsiradimas taip pat glaudžiai siejamas su PSI vartojimu: PSI padidindami skrandžio pH, sukelia puikias sąlygas šiai infekcijai atsirasti ir vystytis. Šios infekcijos pasekmės gali būti ir mirtinos - dėl peritonito atsiradimo [7]. Taigi tai dar viena priežastis atsakingai skirti PSI pagal tikslingas indikacijas.

Kuo toliau, tuo daugiau atsiranda mokslinių publikacijų apie demenciją, kaip nepageidaujamą reiškinį dėl ilgalaikio PSI vartojimo [8]. Vienas iš jų prieš porą metų publikuotas metaanalizės darbas, kuriame aptariami net šešių kitų mokslinių darbų rezultatai demencijos ir PSI tema. Rezultatai parodo, jog demencijos išsivystymas glaudžiai susijęs su PSI vartojimu, ypač vyresniems nei 65 asmenims bei dažniau šie reiškiniai matomi Europos kontinente (lyginant su Azija bei Amerika).

Lėtinės inkstų ligos atsiradimas, dar vienas nepageidaujamas reiškinys vartojant PSI ilgą laiką [9].

2023 metais aprašomasis tyrimas tyrė nuo 2016-2022 metų publikacijas lėtinės inkstų ligos bei PSI tema, iš jų 7 buvo kohortiniai tyrimai, o 3 – atvejo kontrolės tyrimai. Bendri rezultatai parodė rizikos santykį, kuris buvo net 1,72, tai reiškia, kad ryšys tarp lėtinės inkstų ligos atsiradimo ir protonų siurblio inhibitorių vartojimo itin stiprus.

Dažniausiai nepageidaujami reiškiniai apima ilgalaikį vartojimą [ $>6$  mėnesiai] ir vyresnius nei 65 metai pacientus. Visgi reikalingi papildomi tyrimai įtvirtinantys nepageidaujamus reiškinius, kadangi tyrimų daug ir su įvairiais nepageidaujamais reiškiniais, visgi ne visi yra oficialiai patvirtinti.

Atsiradus rinkoje pirmiesiems protonų siurblio inhibitoriams, atsirado ir pranešimai dėl šių vaistų nepageidaujamų reiškinų. Nors tai buvo tikras išsigelbėjimas tiems, kas ilgą laiką

nesėkmingai kovojo su padidėjusiu rūgštingumu ir jo nulemtomis ligomis, visgi dėl indikacijų nesekimo, ilgalaikio vartojimo, išaugo jų vartojimas, tuo pačiu ir išryškėjo nepageidaujami reiškiniai. Pastarieji varijuoja nuo mikroelementų sumažėjimo rizikos ir iki pat mirties [2, 5, 7]. Taigi tik griežtas gairių, vartojimo rekomendacijų laikymasis gali užtikrinti sumažėjusią nepageidaujamų reiškinų atsiradimo riziką.

Visgi, reikalingi papildomi tyrimai, tam kad būtų tvirtai pagrįsti nepageidaujami reiškiniai, taip pat yra tyrimų, kurie parodo skirtingas nepageidaujamų reiškinų tendencijas [5].

#### **1.4. Regioninių skirtumų svarba gydymo kokybei**

Vaistų suvartojimo vertinimas regioniniu mastu svarbus įvertinti problematiškas vietas tuo pačiu optimizuojant sveikatos priežiūros procedūras [15]. Vienas iš pavyzdžių, 2020 metais publikuotas italų mokslininkų tyrimas kuris parodė, jog geografiniai skirtumai iš tiesų turi didelę įtaką vaistų vartojimui [16]. Šiame tyrime buvo tiriami du Italijos regionai: Kampanija ir Lombardija. Nustatyta, jog Kampanijos regionas pasižymi žymiai didesniu išrašomų receptų kiekiu, o daugiausiai iš jų buvo išrašomi: protonų siurblio inhibitoriai, antibiotikai ir kvėpavimo takų sistemai vartojami vaistai.

Kitame tyrime, atliktame Suomijoje [17], buvo tiriamas *galimai netinkamų vaistų* (angl. potentially inappropriate medications) paplitimas (vyresnio amžiaus žmonių grupėje) tarp ligoninės rajonų (angl. hospital districts). Šio tyrimo metu buvo išsiaiškinta, jog skirtinguose rajonuose galimai netinkamų vaistų paplitimas ženkliai skiriasi, tuo pačiu ieškant priežasčių tokiems rezultatams, buvo išsiaiškinta, jog įtaką darė pacientų priežiūros tęstinumo nebuvimas ar silpna priežiūra. Todėl didelę įtaką šiems rezultatams daro nepakankamos lėšos pirminei sveikatos priežiūros sistemai ir socialiniai faktoriai.

Etiopijoje atliktame tyrime [18] buvo tirtas antiretrovirusinio gydymo panaudojimas miestuose ir kaimų vietovėse. Rezultatai taip pat parodė ryškius netolygumus šio gydymo panaudojime. Autoriai pabrėžė, jog tam įtaką galėjo turėti netolygumai informacijos sklaidoje apie šį gydymą, pacientų sveikatos žinių suvokimo skirtumai ir sveikatinimosi skirtumai.

Taigi, vaistų suvartojimo vertinimas regioniniu mastu svarbus optimizuojant sveikatos priežiūros procedūras, taip pat tai vienas iš būdų rasti problematiškas vietas šalies mastu, kalbant apie vaistų suvartojimą [15].



Vertinant vaistų suvartojimą regioniniu mastu, reikia tinkamai vertinti gautus rezultatus. [49]. Kadangi galimas skirtingas gydymo gairių naudojimas tarp gydytojų, taip pat sveikatos priežiūros infrastruktūros skirtumai bei skirtumai tarp pačių pacientų lemia skirtingą vaistų suvartojimą regioniniu mastu.

Lietuvoje iki dabar nebuvo atliktas nei vienas tyrimas kuris lygintų PSI suvartojimą skirtinguose regionuose (savivaldybėse). Skirtinguose regionuose taip pat ir gydytojų pasiskirstymas skiriasi, todėl ir dėl šios priežasties vienos savivaldybėse galima pastebėti didesnę receptinių vaistų išrašymo tendencija, ar vieno, ar kito vaisto didesnę suvartojimą. Pagrindinė problema nagrinėjant vaistų suvartojimą skirtinguose regionuose, tai informacijos stoka apie pacientą, kaip tarkime, pacientas įsigiją vaistą viename regione, o gyvena visai kitame. Tam reikėtų papildomų tyrimų, kurie padėtų atsakyti į klausimus, kaip nagrinėti tokius klausimus, susijusius su vaistų vartojimu skirtinguose regionuose.

Visgi tendencijos šalies ir šalies regionų mastu padeda kurti veiksmingą visuomenės sveikatos politiką ir užtikrinti saugų vaistų vartojimą.

### **1.5. Šiuolaikinės protonų siurblio inhibitorių vartojimo tendencijos**

Nuo pat pirmųjų rinkoje pasirodžiusių protonų siurblio inhibitorių, jų vartojimas išaugo ir iki pat šių dienų Pasaulyje toliau auga [27]. Atliktuose daug metų apimančių PSI suvartojimo tyrimų rezultatus, tiek Danijoje, tiek Prancūzijoje, tiek Vengrijoje ir Vokietijoje [12, 13, 26, 40] šių vaistų naujų vartotojų kiekis ženkliai didėja. Naujų pacientų, pradėjusių gydymą PSI, skaičius auga, o vartojimas dažnu atveju užsitęsia.

Minėtose publikacijose matomos ir bendros tendencijos, lytis, kuri daugiau vartoja PSI - moteriška, amžius - vyresni kaip 65 metų asmenys. Visgi, vyresniems asmenims dažniau išrašomi NVNU ilgalaikiam vartojimui, ko pasekoje ir PSI - skrandžio apsaugai, todėl normalu, jog statistiškai daugiau vyresnio amžiaus žmonių vartoja PSI. Tačiau atliktuose tyrimuose trūksta duomenų apie demografinius rodiklius šalyse, tam kad būtų galima objektyviau įvertinti rezultatus, jei pvz.: šalyje didesnę dalį sudaro vyresnio amžiaus žmonės, natūralu, jog ir vaistų vartojimo tyrimuose ši tendencija bus matoma.

Tiek Vokietijoje, tiek Prancūzijoje [12, 26] atliktuose vaistų suvartojimo tyrimuose, nustatyta jog tik mažiau nei trečdaliui pacientų buvo atlikti endoskopiniai tyrimai, kurie daugeliu atveju

reikalingi skiriant PSI ilgalaikiam vartojimui. Taip pat, pvz. Prancūzijoje apie 2/3 išrašytų receptų PSI skyrė bendros praktikos gydytojai.

Pastaraisiais metais protonų siurblio inhibitorių vartojimas auga dėl poros priežasčių:

- gydymo gairių nesilaikymo skiriant vaistą (ne visuomet atliekami ir endoskopiniai tyrimai tiksliai indikacijai patvirtinti). PSI dažnai išrašomi didesnėmis nei rekomenduojama, dozėmis, ilgam laikotarpiui, taigi pacientui ne visuomet lengva nutraukti vartoti šiuos vaistus. Ypač klausimų gali kelti, kiek pacientų patiria skrandžio rūgšties padidėjimą po protonų siurblio inhibitorių nutraukimo (vartojimas ilgesnis nei keturios savaitės) ir pratęsia vartojimą savarankiškai [12, 26, 38, 39].
- viena iš priežasčių taip pat gali būti ir ranitidino kaip veikliosios medžiagos uždraudimas Lietuvoje ir kitose Europos, Pasaulio šalyse [29];
- taip pat tyrimai rodo, jog pagrindinė skyrusio PSI gydytojo specializacija - bendrosios praktikos - šeimos gydytojas [12, 13]. Taigi prielaida, jog nėra skiriami išsamesni tyrimai ir didelė dalis pacientų, vartojantys PSI, nepakliūna ar nepatenka pas gydytoją specialistą: gastroenterologą arba vidaus ligų gydytoją, kurie specializuojasi K20-K31 klasifikacijos ligų gydyme (ir kitose) ir jų diagnostikoje.

Šių laikų pozityvioji pusė kalbant apie PSI suvartojimą, jog vis daugiau atsiranda mokslinių publikacijų, kalbančių apie tinkamą skyrimo svarbą, laikantis nustatytų tarptautinių rekomendacijų, taigi vis daugiau sveikatos priežiūros specialistų atkreipia dėmesį į nepageidaujamus šio vaisto reiškinius, taip pat skirtingos organizacijos, pvz. Amerikos gastroenterologų draugija, Britų gastroenterologų draugija ir kt., atsižvelgiant į mokslines publikacijas, gydymo praktiką, koreguoja gydymo gaires, kurios nebūtinai sutampa su FDA rekomenduojamomis gairėmis [10].

Lietuvoje be statistinių duomenų, mokslinių publikacijų, tyrimų apie PSI suvartojimą nėra daug. Suvartojimo pagal savivaldybes ar apskritis, amžiaus grupės tyrimų Lietuvos mastu taip pat nėra daug.

Šis darbas pirmasis, kuris parodys skirtingas receptinių PSI suvartojimo tendencijas Lietuvoje per vienerius metus tiek skirtingose amžiaus grupėse (suaugusieji ir vaikai), tiek pagal savivaldybes (apskritis) bei pagal skyrimo indikacijas. Giliau bus nagrinėjama, kokie gydytojai išrašė receptus bei kokias indikacijas, koks gydytojas skyrė.

## 2. TYRIMO METODAI

### 2.1. Tyrimo objektas

Tyrimo objektas - išrašyti elektroniniai protonų siurblio inhibitorių receptai 2022 metais Lietuvoje.

### 2.2. Tyrimo dizainas/planavimas

Tyrimas prasidėjo nuo baigiamojo darbo temos kūrimo, tuomet renkama informacija darbui, formuluojamas tikslas, išsikelti uždaviniai. Renkama, analizuojama informacija, susijusi su baigiamojo darbo tema, rašomas darbo protokolas, literatūros apžvalga. Pagrindinis tyrimo duomenų šaltinis - valstybinio Registrų centro pavišintas dokumentas - "ESPBI IS e. recepto posistemės duomenys apie skiriamus vaistus". Iš visų 2022 metais Lietuvoje išrašytų vaistų, buvo atrinkti tik PSI, informacija apdorota ir pirminiai skaičiavimai atlikti "MS Excel" programa, braižomos diagramos "Tableau" - duomenų analitikos programine įranga. Vėliau atlikta statistinė analizė naudojantis "SPSS" programa, aprašomi tyrimo rezultatai, bei išvados.

### 2.3. Tyrimo metodai

Atliekamas šis tyrimo modelis, kuris dažnai naudojamas vaistų suvartojimo tyrimuose:

- Aprašomasis, vienmomentis skerspjūvio tyrimas (angl. cross - sectional study) - nustatyti PSI išrašymo tendencijas tarp skirtingų amžiaus grupių, skirtingose savivaldybėse, bei vertinant PSI išrašymo tendencijas Lietuvoje 2022 metais.

Tokio tyrimo dizaino pranašumas yra tas, kad jis yra palyginti pigus, jo pagalba galima ištirti daug veiksnių, kurie gali daryti įtaką vaistų suvartojimui, taip pat toks tyrimo metodas vertingas vertinant vaistų išrašymo, išdavimo ir vartojimo kokybę bei vertinant su sistema susijusias kliūtis kokybiškam gydymui [50].

## 2.4. Tyrimo eigos aprašymas

- Duomenų apdorojimas: vieši duomenys “ESPBI IS e. recepto posistemės duomenys apie skiriamus vaistus” 2022 metais Lietuvoje, gauti iš Valstybinio Registrų centro [51], apdorojami. Atrenkami pasirinktos vaistų klasės: protonų siurblio inhibitoriai (ATC kodai: A02BC01, A02BC02, A02BC03, A02BC04, A02BC05, A02BC06) [52]. Duomenys analizuojami.
- Apskaičiuota kiekvienos veikliosios medžiagos išrašytų receptų suma.
- Remiantis ATC/DDD metodologija [53], apskaičiuojama kiekvienos veikliosios medžiagos išrašytų receptų vaisto paros dozė viename įpakavime:

$$\frac{\text{vaisto stiprumas (mg)} \times N}{\text{vaisto DDD (mg)}}$$

\*Vaisto stiprumas = išrašytas vaisto stiprumas, mg

\*Vaisto DDD (mg) = Pasaulio Sveikatos Organizacijos nustatyta vaisto paros dozė, mg [52]

\*N = dozuočių skaičius arba išrašytas kiekis vaisto (tablečių, kapsulių ar kitos formos išrašytu kiekiu)

- Kiekvienos veikliosios medžiagos receptų DDD viename įpakavime susumuojami (veikliosios medžiagos atskirtos).
- Tuomet apskaičiuojama vaisto paros dozė tūkstančiui gyventojų per dieną:

$$\frac{\text{DDD (įpakavime)} / \text{gyventojų skaičius} \times 1000}{365}$$

\*DDD (įpakavime) = suma visų receptų DDD viename įpakavime (kiekvienos veikliosios medžiagos atskirai)

\*Gyventojų skaičius = remiantis “Registrų centro” duomenimis, 2022 metais nuolatinių Lietuvos gyventojų skaičius buvo: 3 074 747 [54]

\*365 = dienų skaičius metuose

- Apskaičiuojami DDD/1000 gyventojų pagal demografinius ir kitus rodiklius: (kiekvienos veikliosios medžiagos atskirai)

- Lytis: vyrai, moterys;
- PSI atskirai ir bendrai;
- Skyrimo indikacijos pagal gydytojo specialybę: (šeimos gydytojas, gydytojas gastroenterologas);
- Skyrimo indikacijos;
- Savivalybėse;
- “MS Excel” skaičiavimo pagalba apskaičiuojamos procentinės išraiškos:
  - Pagal lytį: vyras, moteris;
  - Pagal amžiaus ribas: 0-17 m., 18-44 m., 45-64 m., nuo 65 m. ir vyresni;
  - Pagal gydytojo specializaciją;
  - Pagal skyrimo indikacijas;
- Apskaičiuojamos DDD/1000 gyventojų vertės savivaldybėse (iš viso Lietuvoje 60 savivaldybių). \*gyventojų skaičius toks, koks yra savivaldybėje [54]
- Rezultatai aprašomi, naudojantis “Tableau” - duomenų analitikos programine įranga, braižomos diagramos. Rezultatai gaunami skaitinėmis bei procentinėmis išraiškomis.

## 2.5. Statistinė analizė

- Statistinei analizei atlikti naudojama “SPSS” programa. Buvo taikomas Chi-kvadrato ( $\chi^2$ ) statistinis kriterijus [55]. **Rezultatai buvo vertinami kaip statistiškai reikšmingi, kai  $p < 0,05$ .**
- Gauti rezultatai pateikiami lentelėse bei diagramų pavidalu.
- Rezultatai aprašomi, daromos išvados ir rašomos galimos rekomendacijos.

## 2.6. Etikos klausimai

Šiame tyrime naudojami duomenys yra viešai publikuoti valstybiniame Registrų centre, todėl pacientų atsekamumas negalimas. Taip pat naudojant viešus duomenų rinkinius, jie ne visuomet reprezentuoja populiaciją, todėl rezultatai yra šališki. Taigi galima teigti, kad etikos normos šiame tyrime nepažeistos.

### 3. REZULTATAI

#### 3.1. Išrašytų PSI e-receptų kiekis 2022 metais Lietuvoje

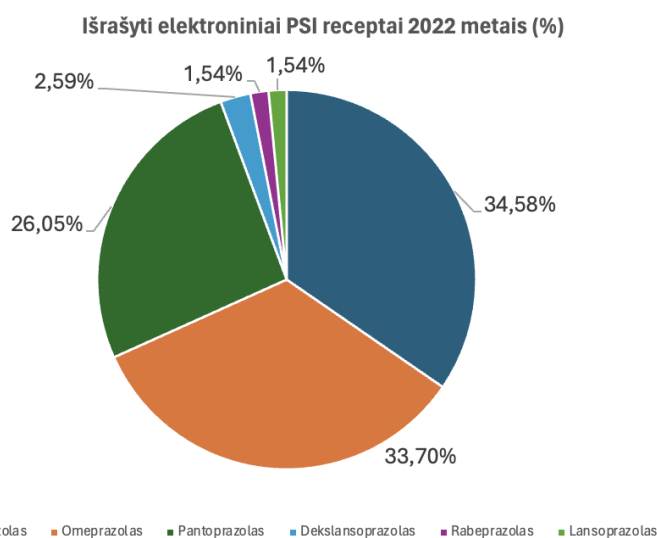
Šio tyrimo metu buvo analizuojami visi Lietuvoje vartojami PSI, t.y.: omeprazolas, ezomeprazolas, pantoprazolas, rabeprazolas, lansoprazolas ir dekslansoprazolas.

2022 metais bendras PSI išrašytų e-receptų skaičius: 299 924.

Lyginant skirtingų PSI išrašymo tendencijas (2 pav., 2 lentelė), didžiausias išrašytų receptų skaičius atiteko ezomeprazolui (34,58 %), po jo panašiu rezultatu sekė ir omeprazolas (33,70 %), o mažiausias išrašytų receptų kiekis 2022 metais atiteko rabeprazolui bei lansoprazolui (po 1,54 %). Šie rezultatai buvo statistiškai reikšmingi ( $p < 0,05$ ).

2 lentelė - išrašytų protonų siurblio inhibitorių e-receptų skaičius 2022 metais Lietuvoje

PSI	E-receptų skaičius vnt.	E-receptų % išraiška
Ezomeprazolas	103724	34,58%
Omeprazolas	101070	33,70%
Pantoprazolas	78123	26,05%
Dekslansoprazolas	7754	2,59%
Rabeprazolas	4633	1,54%
Lansoprazolas	4620	1,54%

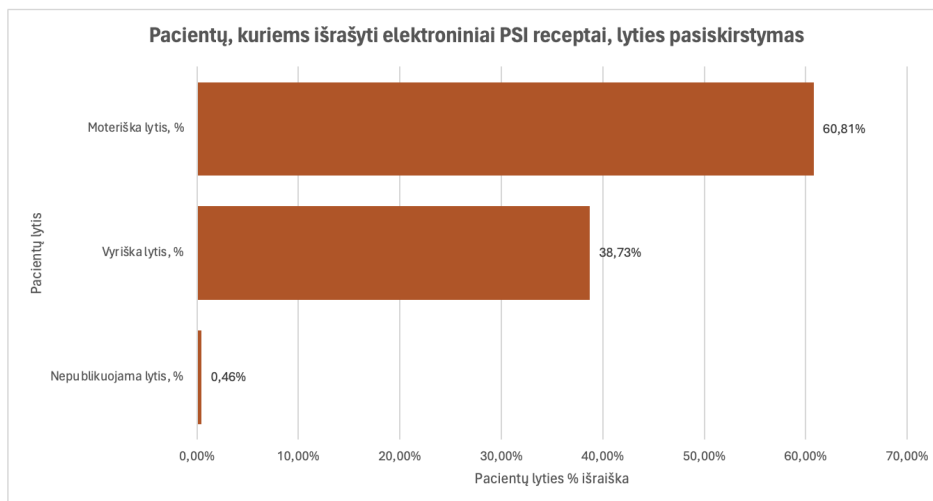


2 pav. - išrašytų protonų siurblio inhibitorių e-receptų kiekis %

### 3.2. Išrašytų PSI e-receptų demografiniai duomenys - lytis

Iš viso išrašytų receptų kaip ir minėta 3.1. skyriuje, buvo 299 924. Iš jų: 182 373 buvo išrašyti moteriškajai lyčiai (procentaliai (3 pav.)), 116 160 - vyriškajai, o 1391 pacientų lytis buvo nepublikuota.

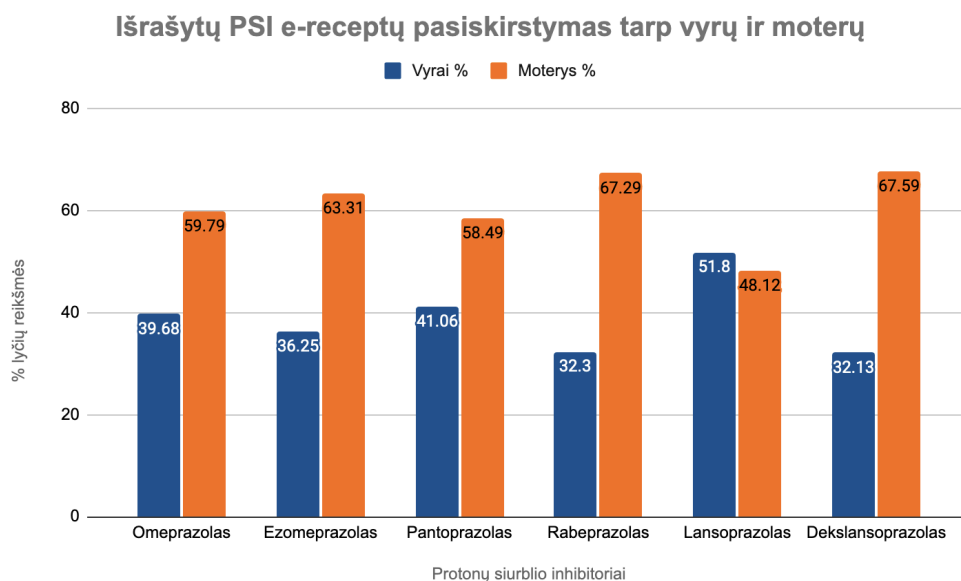
Nepublikuota lytis nebuvo įskaičiuota tolimesniuose skaičiavimuose, kai buvo nagrinėjamas vaistų suvartojimas savivaldybėse, kadangi išrašytuose receptuose pastarieji sudarė labai nedidelę dalį ir rezultatuose nebuvo galima nustatyti lyties.



3 pav. - pacientų, kuriems išrašyti elektroniniai PSI receptai, lyties pasiskirstymas %

Nagrinėjant lyties pasiskirstymą tarp skirtingų PSI, rezultatai atspindi bendrus rezultatus (kurie nurodyti 3 pav.) - tiek omeprazolo, ezomeprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo ir dekslansoprazolo skyrime vyravo moteriškoji lytis (4 pav.). Visgi tai nebuvo statistiškai reikšmingas rezultatas ( $p > 0,05$ ). Vienintelio lansoprazolo skyrime neženkliai vyravo vyriška lytis, kuri sudarė 51,8 %, kai tuo tarpu moteriška: 48,12 % visų lansoprazolui išrašytų receptų.

Tokiems rezultatams įtaką galėjo turėti bendri šalies demografiniai rodikliai, kurie bus aprašyti rezultatų aptarimo skylyje.



4 pav. - pacientų, kuriems išrašyti elektroniniai receptai, lyties pasiskirstymas % tarp skirtingų PSI

### 3.3. Išrašytų PSI e-receptų demografiniai duomenys - amžius

Remiantis pateiktais Registrų centro duomenimis [51], išrašyti receptai buvo suskirstyti į keturias amžiaus kategorijas:

- 0-17 metų;
- 18-44 metų;
- 45-64 metų;
- 65 metų ir vyresni;

Lyginant bendrą receptų kiekį skirtingose amžiaus grupėse, kuris buvo statistiškai laikytas reikšmingu ( $p < 0,05$ ) (5 pav.), daugiausiai receptų buvo išrašyta 65 metų amžiaus ir vyresniems pacientams. Mažiausiai: 0-17 metų amžiaus grupėje. Tokiems rezultatams įtaką galėjo turėti bendri šalies demografiniai rodikliai, kurie bus aprašyti rezultatų aptarimo skiltyje.

0-17 amžiaus grupėje ypač nedidelius kiekius receptų sudarė rabeprazolas, dekslansoprazolas - po 17 ir lansoprazolas - 36, jie Lietuvoje šioje amžiaus kategorijoje buvo išrašomi rečiausiai.

Iš visų išrašytų receptų, amžiaus duomenų nebuvo 1385, tai sudarė 0.46% bendro receptų kiekio. Tolimesniuose skaičiavimuose savivaldybėse, receptai, kurie neturėjo lyties duomenų, nebuvo įtraukti - kai buvo nagrinėjama lytis savivaldybėse.

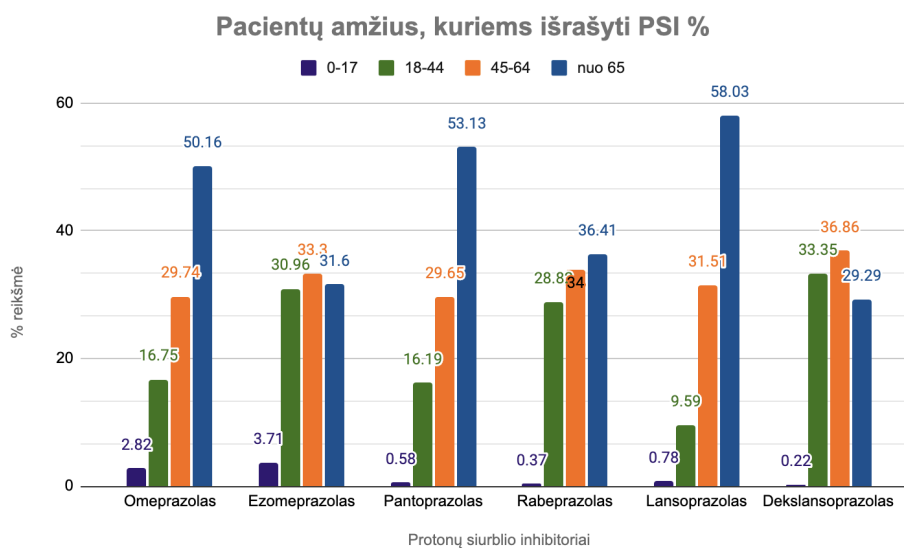


3 lentelė. - bendras išrašytų PSI receptų skaičius tarp amžiaus grupių

Bendras receptų skaičius amžiaus grupėse						
PSI/amžiaus grupė	0-17	18-44	45-64	nuo 65	Bendras receptų skaičius tarp PSI	NULL*
Omeprazolas	2849	16931	30060	50693	100533	537
Ezomeprazolas	3852	32110	34537	32773	103272	452
Pantoprazolas	457	12649	23161	41503	77770	351
Rabeprazolas	17	1335	1575	1687	4614	19
Lansoprazolas	36	443	1455	2680	4614	4
Dekslansoprazolas	17	2586	2858	2271	7732	22
<b>Bendras receptų skaičius amžiaus grupėse</b>	<b>7228</b>	<b>66054</b>	<b>93646</b>	<b>131607</b>		<b>1385</b>

\*NULL - duomenų nebuvimas

Lyginant atskirtų PSI receptų kiekį skirtingose amžiaus grupėse (6 pav.), procentine išraiška, pantoprazolas, lansoprazolas ir omeprazolas buvo dažniausiai išrašomi vyresnio amžiaus pacientams - 65 m. ir vyresni. Vaikų kategorijoje iki 17 metų, visi PSI buvo išrašomi rečiausiai. Omeprazolo skyrimas didėjo, didėjant amžiaus grupei. Pantoprazolo skyrimas ypač didelis vyresnio amžiaus pacientams (65 m. ir vyresnių), kaip ir lansoprazolo. o deklansoprazolas bei ezomeprazolas dažniau buvo skirti vidutinio amžiaus grupei: 45-64 metų pacientams. Taip pat vaikų populiacijoje (iki 17 metų), dažniausiai buvo išrašomas ezomeprazolas.



6 pav. - pacientų, kuriems išrašyti elektroniniai receptai, amžiaus pasiskirstymas % tarp skirtingų PSI

### 3.4. Išrašytų protonų siurblio inhibitorių e-receptų skyrimo indikacijos

Protonų siurblio inhibitorių skyrimo indikacijų 2022 metais buvo pakankamai daug ir įvairių. Tyrime atrinktos pagrindinės skyrimo indikacijos - pagal TLK ligos kodus [56]:

**Iš visų indikacijų buvo išskirtos penkios pagrindinės indikacijos, kurių pagrindu buvo išrašyti PSI receptai:**

1. **K21.9: GERL be ezofagito** - iš 299 924 — 70 897 receptai su šia indikacija, tai sudarė 23,64 % visų PSI receptų;
2. **K21.0: GERL su ezofagitu** - iš 299 924 — 37 681 receptai su šia indikacija, tai sudarė 12,56 % visų PSI receptų;
3. **K29.90: gastroduodenitas, nepatikslintas, nenurodant kraujavimo** - iš 299 924 — 11 919 receptai su šia indikacija, tai sudarė 3.97 % visų PSI receptų;
4. **B96.81: Helicobacter pylori [H. pylori], sukianti ligas, klasifikuojamas kituose skyriuose** - iš 299 924 — 10 983 receptai su šia indikacija, tai sudarė 3.66 % visų PSI receptų;
5. **K29.70: gastritas, nepatikslintas, nenurodant kraujavimo** - iš 299 924 — 9346 receptai su šia indikacija, tai sudarė 3.12 % visų PSI receptų;

Visgi kiekvienos veikliosios medžiagos pagrindinės skyrimo indikacijos varijavo. O didelė dalį indikacijų sudarė pavienės indikacijos, kurios šiame tyrime dėl nepakankamo informacijos kiekio ir patikimumo, nebuvo nagrinėtos.

Diagramose (7 pav.) pavaizduotos pagrindinės kiekvienos veikliosios medžiagos indikacijos.

## Protonų siurblio inhibitorių skyrimo indikacijos (%)



7 pav. - PSI veikliųjų medžiagų pagrindinės skyrimo indikacijos\* 2022 metais, %

\*Indikacijų paaiškinimai [56]:

- B96.81 - Helicobacter pylori [H. pylori], sukianti ligas, klasifikuojamas kituose skyriuose;
- I11.9 - hipertenzinė širdies liga be širdies nepakankamumo (stazinio)
- I20.8 - kitos krūtinės anginos formos;
- I21.4 - ūminis subendokardinis miokardo infarktas;
- K21.0 - gastroezofaginio reflukso liga su ezofagitu;
- K29.1 - kitas ūminis gastritas;
- K21.9 - gastroezofaginio reflukso liga be ezofagito;
- K29.30 - lėtinis paviršinis gastritas, nenurodant kraujavimo;
- K29.60 - kitas gastritas, nenurodant kraujavimo;
- K29.90 - gastroduodenitas, nepatikslintas, nenurodant kraujavimo;
- K30 - funkcinė dispepsija.

Apibendrinant skyrimo indikacijas, remiantis TLK [56], pagrindinis jų skyrius buvo: K20-31 - stemplės, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos ligos, o poskyris: K29 - gastritas ir duodenitas. Šio poskyrio indikacijų buvo daugiausiai.

Kaip matoma iš diagramų, kiekvienos veikliosios medžiagos pagrindinė skyrimo indikacija buvo K21.9 indikacija. Bendros (pagrindinės) visų veikliųjų medžiagų indikacijos: K21.9, K21.0 bei (išskyrus lansoprazolą) K29.90.

Išskirtinumas nuo visų kitų PSI, lansoprazolo skyrime pirmoje vietoje vyravo I20.8 indikacija, kuri sudarė 18,01 % visų lansoprazolui skirtų indikacijų. Apie šį skyrimą bus kalbama rezultatų aptarimo skiltyje.

Taip pat matomi ir skyrimo indikacijų skirtumai tarp skirtingų PSI. Omeprazolo skirtų indikacijų penketuke vyravo indikacija K29.1, kuri nebuvo viena iš pagrindinių kituose PSI.

Ezomeprazolo skyrime K29.30 bei B96.81. Taip pat lansoprazolo skyrime didelę procentinę dalį sudarė I21.4 indikacija, kurios nebuvo tarp kitų PSI. O štai dekslansoprazolo skyrimo penketuke buvo K30 indikacija, kurios taip pat nebuvo tarp kitų PSI (pirmose pozicijose apie kurias kalbama).

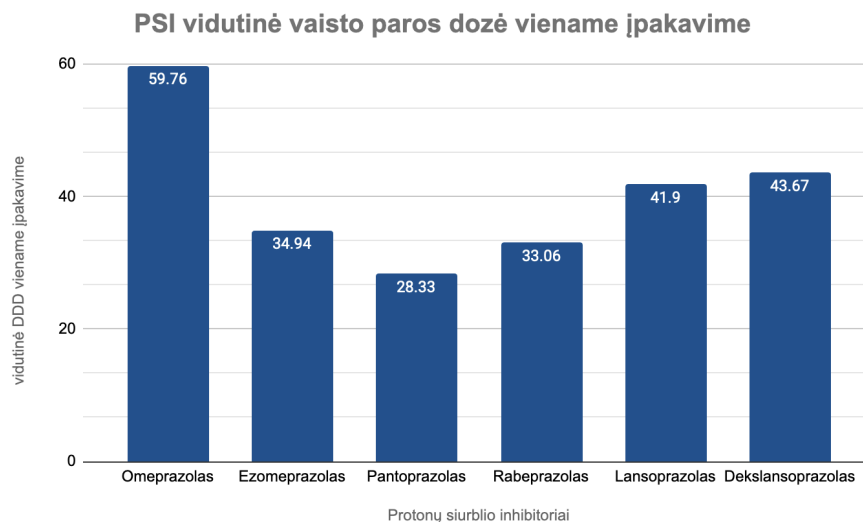
### **3.5. Išrašytų PSI nustatyta paros dozė (DDD - defined daily dose)**

Remiantis PSO nustatytais paros dozėmis [52], protonų siurblio inhibitorių DDD:

- Omeprazolas: 20 mg
- Ezomeprazolas: 30 mg
- Pantoprazolas: 40 mg
- Rabeprazolas: 20 mg
- Lansoprazolas: 30 mg
- Dekslansoprazolas: 30 mg

Remiantis ATC/DDD metodologija, kuri aprašyta baigiamojo darbo 2.4. skyriuje, pirmiausia buvo apskaičiuojamos kiekvieno recepto DDD vertės ir tarp skirtingų PSI susumuojamos.

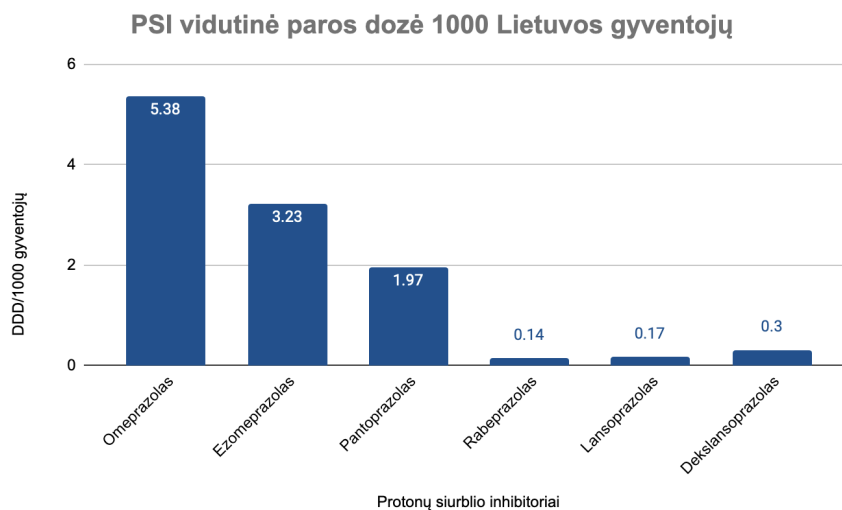
Remiantis jomis, nustatyta vidutinė vaisto paros dozė viename įpakavime, kiekvienos veikliosios medžiagos (8 pav.).



**8 pav.** - PSI vidutinė vaisto paros dozė viename įpakavime (arba vidutinė DDD viename įpakavime)

Didžiausia vidutinė vieno įpakavimo DDD - omeprazolo, mažiausia - pantoprazolo. Plačiau šie rezultatai bus aptariami rezultatų aptarimo skyriuje.

Atliekant tolesnius skaičiavimus, nustatytos veikliųjų medžiagų DDD/1000 Lietuvos gyventojų (9 pav.).



**9 pav.** - PSI vaisto paros dozė 1000 Lietuvos gyventojų (arba DDD/1000 gyventojų)

Vidutinis visų PSI DDD/1000 gyventojų = 1,865.

Didžiausios DDD/1000 gyventojų: omeprazolo, ezomeprazolo bei pantoprazolo.

Vienas iš tokių rezultatų paaiškinimų tai, jog buvo nagrinėti tik receptiniai vaistiniai preparatai, apie tai bus daugiau kalbama rezultatų aptarimo skyriuje.

### **3.6. Išrašytų PSI nustatyta paros dozė (DDD - defined daily dose) skyrimo indikacijoms**

3.3. skyriuje buvo aprašytos pagrindinės indikacijos, kurių pagrindu buvo išrašyti PSI receptai 2022 metais Lietuvoje.

Kaip ir buvo paminėta 3.3. skyriuje, išskirtos penkios pagrindinės visų PSI skyrimo indikacijos:

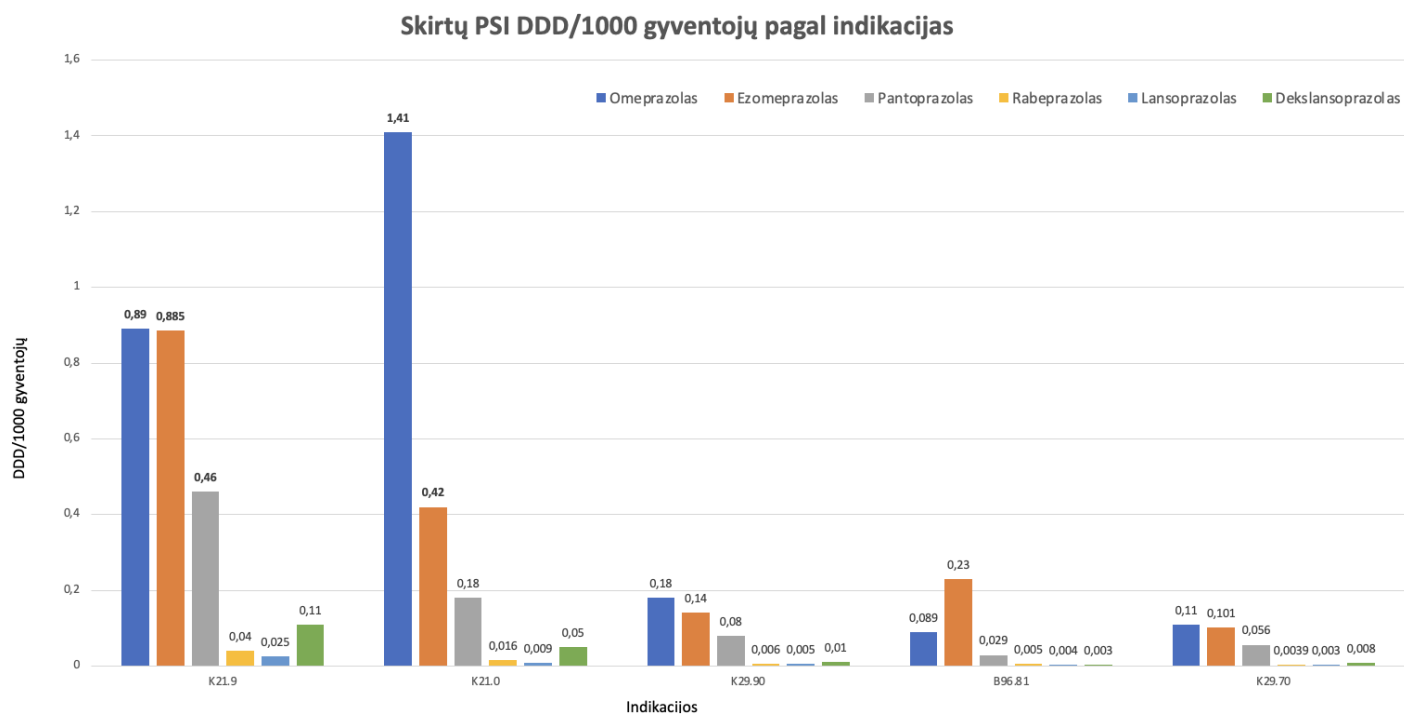
1. **K21.9: GERL be ezofagito;**
2. **K21.0: GERL su ezofagitu;**
3. K29.90: gastroduodenitas, nepatikslintas, nenurodant kraujavimo;
4. B96.81: *Helicobacter pylori* [*H. pylori*], sukianti ligas, klasifikuojamas kituose skyriuose;
5. K29.70: gastritas, nepatikslintas, nenurodant kraujavimo.

Remiantis jomis, buvo nustatyti DDD/1000 gyventojų rodikliai šioms indikacijoms. Rezultatai pateikti diagramoje (10 pav.).

Didžiausi DDD/1000 gyventojų buvo dviejų pagrindinių indikacijų: K21.9 = 2,41 ir K21.0 = 2,085.

Taip pat matoma tendencija, jog omeprazolo kaip veikliosios medžiagos DDD/1000 gyventojų didžiausias, po jo eina ezomeprazolas bei po jo seka pantoprazolas. Mažiausias DDD/1000 gyventojų tarp šių indikacijų yra lansoprazolo.

Kokie faktoriai tam galėjo daryti įtaką ir rezultatų komentarai bus pateikti rezultatų aptarimo skyriuje.



10 pav. - PSI veikliųjų medžiagų paros dozė 1000 gyventojų pagal pagrindines indikacijas

### 3.7. PSI klasės skyrimas - specialistai paskyrę vaistus ir jų skyrimo tendencijos 2022 metais Lietuvoje

Skyrusių nagrinėjamus vaistus specialistų įvairovė didelė. Išskirti svarbiausi specialistai (visų PSI bendrai):

- Šeimos gydytojas;
- Gydytojas gastroenterologas;
- Vidaus ligų gydytojas.

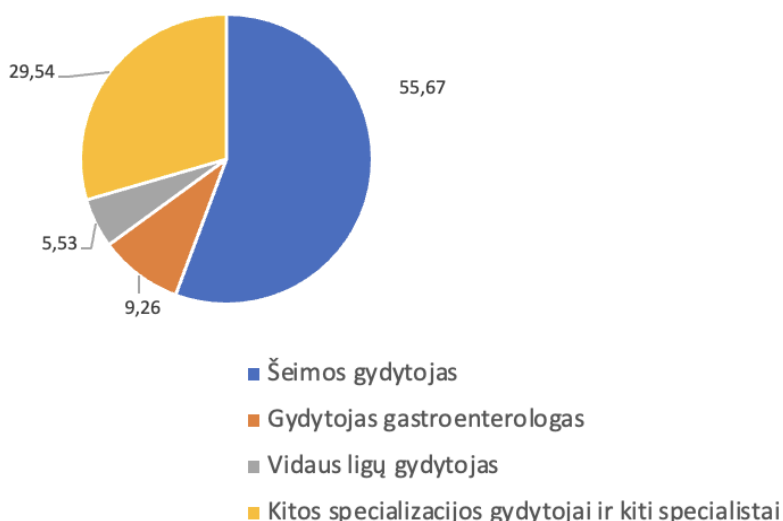
1. Didžiausią kiekį receptų išrašė šeimos gydytojai: iš 299 924 — **166 969** receptai išrašyti šios specializacijos gydytojų.
2. Antroje vietoje seka gydytojai gastroenterologai: iš 299 924 — **27 768** receptai išrašyti šios specializacijos gydytojų.
3. Trečioje vietoje sekė vidaus ligų gydytojai: iš 299 924 — **16 596** receptai išrašyti šios specializacijos gydytojų.

Procentinės dalies išraiškos pavaizduotos diagramoje (11 pav.).

Remiantis šiais rezultatais, daugiau kaip pusė visų išrašytų receptų buvo išrašyta šeimos gydytojų. Tam įtaką galėjo turėti demografiniai rodikliai, kurie bus aprašyti rezultatų aptarimo skiltyje.

Diagramoje pavaizduoti ir “kiti specialistai” išrašę PSI ir sudarė 29,54 % visų išrašytų receptų. Visgi, šie specialistai taip pat buvo tie, kurie dažniausiai išrašydavo PSI, o darbe išskirti ir todėl, kad jų specializacija susijusi su K20-31 - stemplės, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos ligų diagnostika ir gydymu, todėl šiame darbe aktualu kalbėti ir apie šių specialistų PSI skyrimą.

**Išrašiusių PSI gydytojų specializacijos %**



**11 pav.** - PSI išrašiusių gydytojų specializacija, %

Toliau pateiktuose rezultatuose buvo lyginamas dviejų specializacijų gydytojų PSI skyrimas. Nebuvo galima vertinti rezultatų tarp veikliųjų medžiagų, kadangi skaitinės reikšmės buvo labai skirtingos. Skaitiniai intervalai buvo vienodi lyginant šeimos gydytojų išrašytus receptus ir gydytojų gastroenterologų išrašytus receptus. Šis vertinimas leido palyginti skyrimo skirtumus tarp gydytojų.

Buvo vertinamas PSI skyrimas: šeimos gydytojų bei gydytojų gastroenterologų Lietuvoje.



Vidutinės DDD/1000 gyventojų vertės buvo:

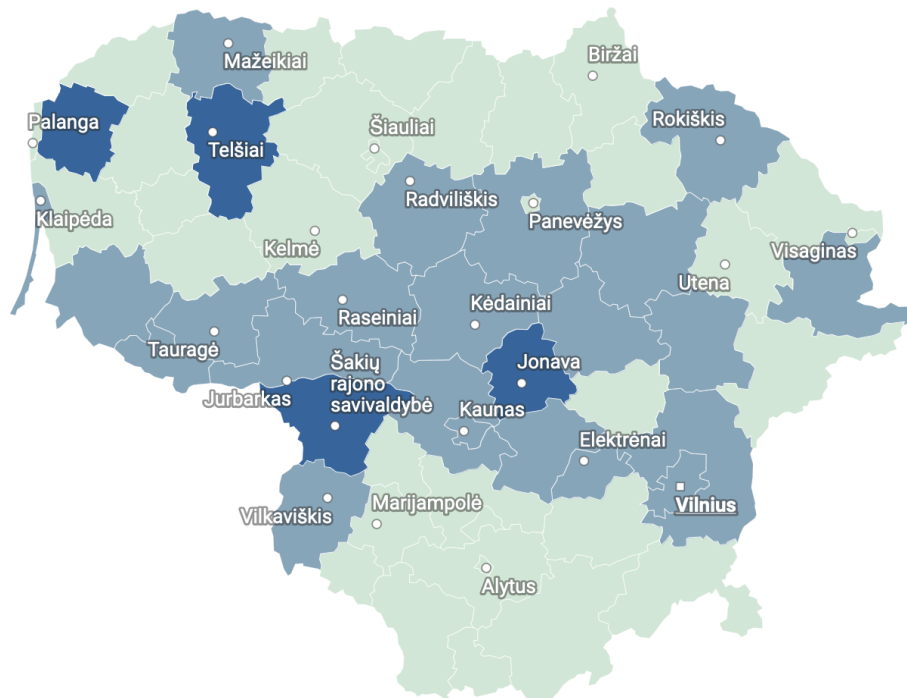
- Omeprazolo, išrašyto šeimos gydytojų: **2.71**
- Omeprazolo, išrašyto gyd. gastroenterologų: **0.14**
- Ezomeprazolo, išrašyto šeimos gydytojų: **1.30**
- Ezomeprazolo, išrašyto gyd. gastroenterologų: **0.33**

Vertinant šių veikliųjų medžiagų skyrimą (tiek šeimos gyd., tiek gyd. gastroenterologų) savivaldybėse, buvo lyginama tarp gydytojų specialistų (vertinti tarp veikliųjų medžiagų būtų sunku dėl labai didelių rezultatų skirtumų).

Pagal gautus rezultatus (12, 13 pav), matoma, jog šeimos gydytojai Lietuvoje, didesnėmis dozėmis skiria omeprazolą, ezomeprazolo skyrimas šeimos gydytojų didesnis pastebimas tik Pagėgių savivaldybėje.

### Omeprazolo skyrimas šeimos gydytojų praktikoje

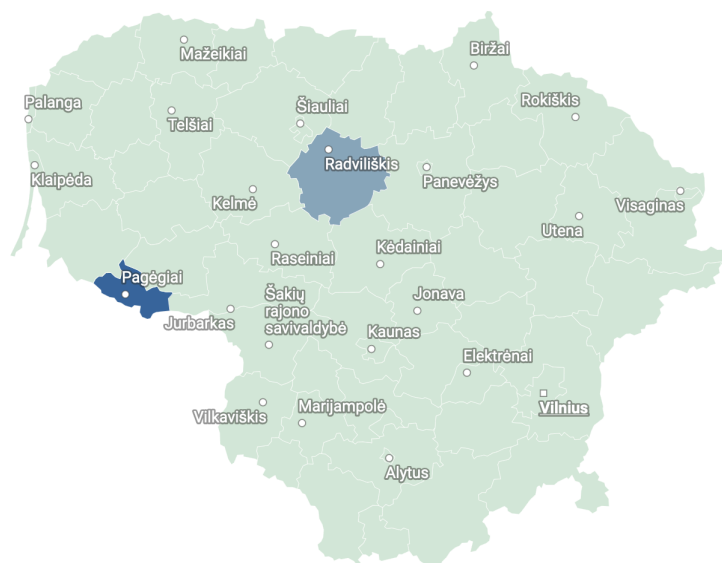
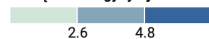
DDD/1000 gyventojų dienos,  
skirtų šeimos gydytojo



12 pav. - omeprazolo skyrimas šeimos gydytojų praktikoje

### Ezomeprazolo skyrimas šeimos gydytojų praktikoje

DDD/1000 gyventojų dienos,  
skirtų šeimos gydytojo



13 pav. - ezomeprazolo skyrimas šeimos gydytojų praktikoje

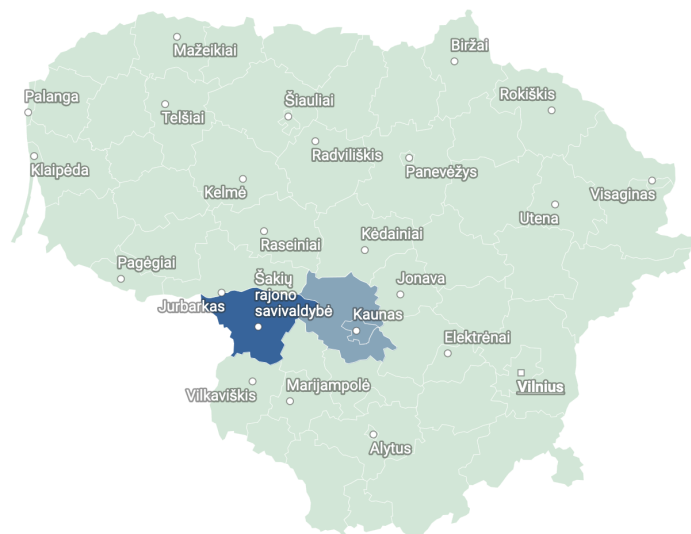
Gydytojai gastroenterologai Lietuvoje didesnėmis dozėmis skiria ezomeprazolą.

Taip pat vertinant gautus duomenis (14, 15 pav.), ezomeprazolo skyrimas, kai receptus išrašo gydytojas gastroenterologas, didžiausias Vilniaus miesto savivaldybėje.

Kaip ir šeimos gydytojų skyrimo praktikoje, taip ir gastroenterologų - daugiausiai išrašyta Šakių rajono savivaldybėje.

### Omeprazolo skyrimas gydytojų gastroenterologų praktikoje

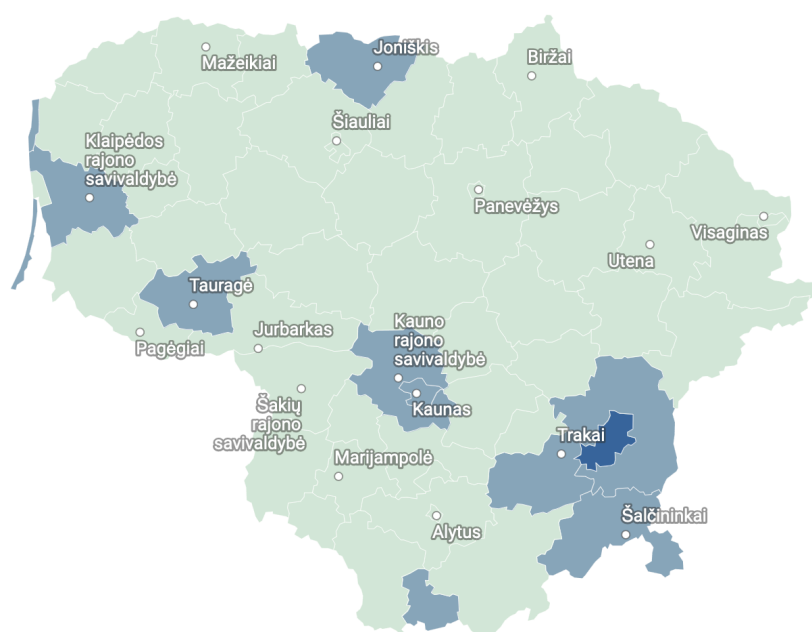
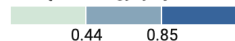
DDD/1000 gyventojų dienos,  
skirtų šeimos gydytojo



14 pav. - omeprazolo skyrimas gydytojų gastroenterologų praktikoje

### Ezomeprazolo skyrimas gydytojų gastroenterologų praktikoje

DDD/1000 gyventojų dienos,  
skirtų šeimos gydytojo



15 pav. - ezomeprazolo skyrimas gydytojų gastroenterologų praktikoje

### **3.8. Protonų siurblio inhibitorių skyrimas Lietuvos savivaldybėse 2022 metais**

Šioje darbo dalyje buvo nagrinėjamos visos Lietuvos savivaldybės (iš viso 60, jų pasiskirstymas Lietuvoje nurodytas priede nr. 1) [57].

Matavimo vienetai: DDD/1000 gyventojų. Rezultatų intervalai tarp skirtingų PSI buvo skirtingi, kadangi tarp rezultatų buvo labai dideli skirtumai ir suvienodinus intervalus, nebūtų galimybės išsamiau nagrinėti atskirų veikliųjų medžiagų skyrimą savivaldybėse. Todėl nuspręsta intervalus daryti skirtingus, o rezultatų aptarime išsamiau palyginti rezultatus tarp skirtingų PSI.

Vertinant PSI skyrimo (plačiau apie šios sąvokos ir sąsajų su suvartojimu naudojimą bus aprašyta rezultatų aptarimo skylyje) tendencijas Lietuvoje, pirmiausia buvo apskaičiuoti DDD/1000 gyventojų savivaldybėse, duomenys pateikti duomenų žemėlapiuose.

Bendras, PSI suvartojimas savivaldybėse Lietuvoje varijuoja nuo 4.85 - 15.01 DDD/1000 gyventojų (16 pav.).

Didžiausias PSI suvartojimas Lietuvoje:

- Rokiškio rajono savivaldybėje: 15.15
- Šakių rajono savivaldybėje: 15.01
- Pagėgių rajono savivaldybėje: 14.57

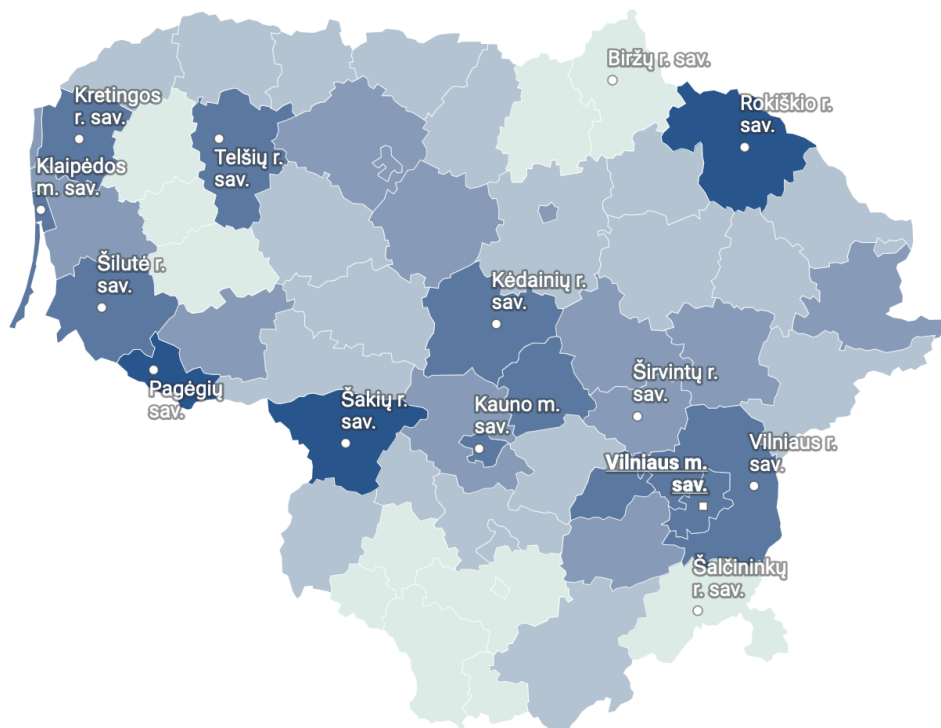
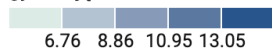
Mažiausias PSI suvartojimas Lietuvoje: (trys žemiausios pozicijos)

- Plungės rajono savivaldybėje: 4.66
- Biržų rajono savivaldybėje: 4.74
- Plungės rajono savivaldybėje: 4.85

Suvartojimas PSI Lietuvoje skiriasi net per tris kartus, nuo 4.85 - 15.01 , DDD/1000 gyventojų, taigi matomi ryškūs suvartojimo netolygumai tarp tam savivaldybių.

## Bendras visų PSI suvartojimas Lietuvos savivaldybėse

DDD vienos dienos/1000 gyventojų



16 pav. - bendras PSI suvartojimas Lietuvos savivaldybėse

Vertinant veikliosios medžiagos - omeprazolo suvartojimą, jis didžiausias šiose savivaldybėse (17 pav.), kai DDD/1000 gyventojų  $>$  arba  $=$  7.72:

- Šakių rajono savivaldybė: **9.45**
- Rokiškio rajono savivaldybė: 8.59
- Elektrėnų savivaldybė: 7.86

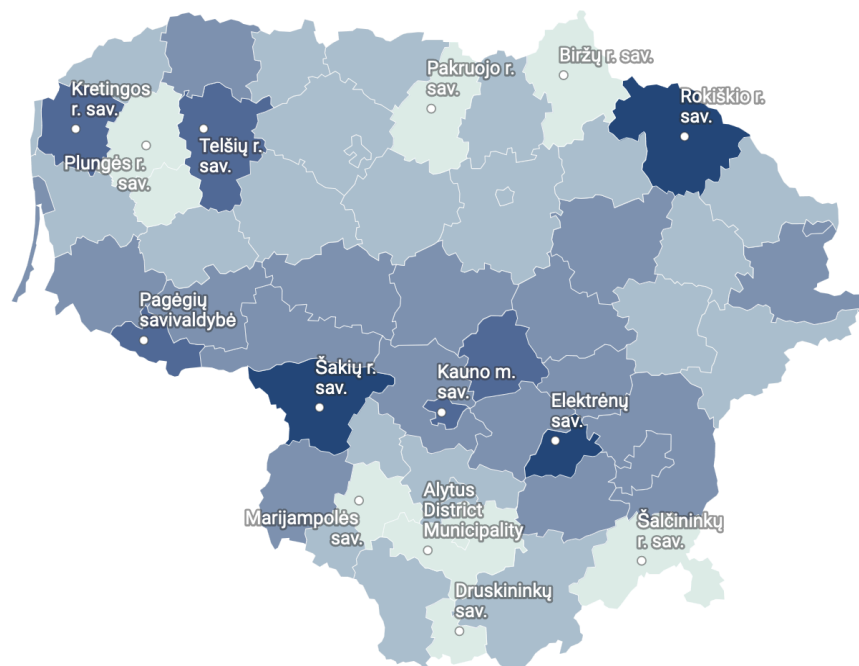
Mažiausias šiose savivaldybėse (13 pav.), kai DDD/1000 gyventojų  $<$  2.51:

- Rietavo savivaldybė: **0.78** (mažiausias DDD/1000 gyventojų)
- Ir kitose: kai DDD/1000 gyventojų  $<$  2.51

## DDD/1000 gyventojų Lietuvos savivaldybėse - omeprazolas

DDD vienos dienos/1000 gyventojų

< 2.51 2.51–4.25 4.25–5.98 5.98–7.72  $\geq$  7.72



17 pav. - omeprazolo skyrimas Lietuvos savivaldybėse

Vertinant veikliosios medžiagos - ezomeprazolo suvartojimą, jis didžiausias šiose savivaldybėse (18 pav.), kai DDD/1000 gyventojų  $>$  arba  $=$  5.45:

- Pagėgių savivaldybė: **6.58**

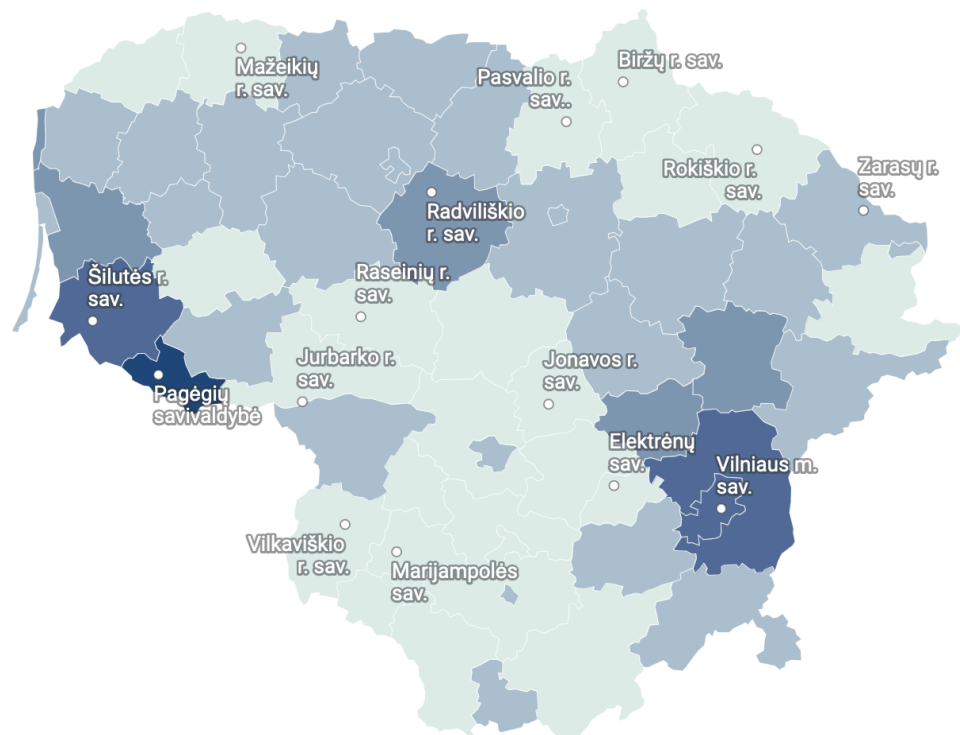
Mažiausias šiose savivaldybėse (14 pav.), kai DDD/1000 gyventojų  $<$  2.04:

- Kazlų Rūdos savivaldybė: **0.91**
- Vilkaviškio rajono savivaldybė: 0.95
- Birštono savivaldybė: 0.99

## DDD/1000 gyventojų Lietuvos savivaldybėse - ezomeprazolas

DDD vienos dienos/1000 gyventojų

< 2.04 2.04–3.18 3.18–4.31 4.31–5.45 ≥ 5.45



18 pav. - ezomeprazolo skyrimas Lietuvos savivaldybėse

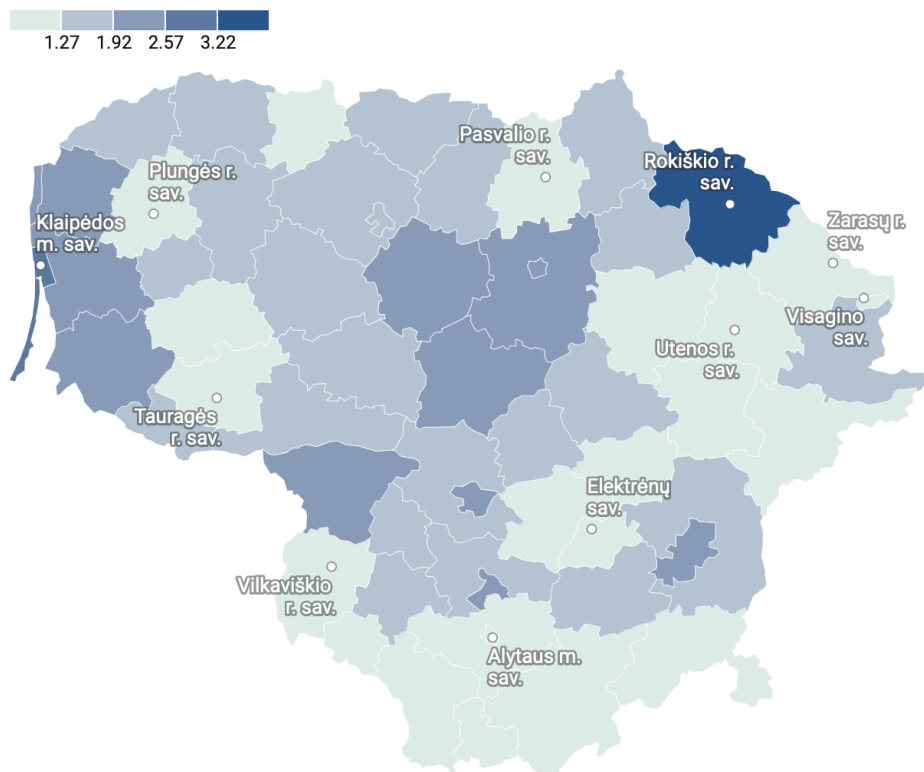
Vertinant veikliosios medžiagos - pantoprazolo suvartojimą, jis didžiausias šiose savivaldybėse (19 pav.), kai DDD/1000 gyventojų  $>$  arba  $=$  3.22:

- Rokiškio rajono savivaldybė: **3.87**

Mažiausias šiose savivaldybėse (15 pav.), kai DDD/1000 gyventojų  $<$  1.27:

- Šalčininkų rajono savivaldybė: **0.62**
- Lazdijų rajono savivaldybė: 0.66
- Visagino savivaldybė: 0.73

## DDD/1000 gyventojų Lietuvos savivaldybėse - pantoprazolas



19 pav. - pantoprazolo skyrimas Lietuvos savivaldybėse

Vertinant veikliosios medžiagos - rabeprazolo suvartojimą, jis didžiausias šiose savivaldybėse (20 pav.), kai DDD/1000 gyventojų  $> 0.79$ :

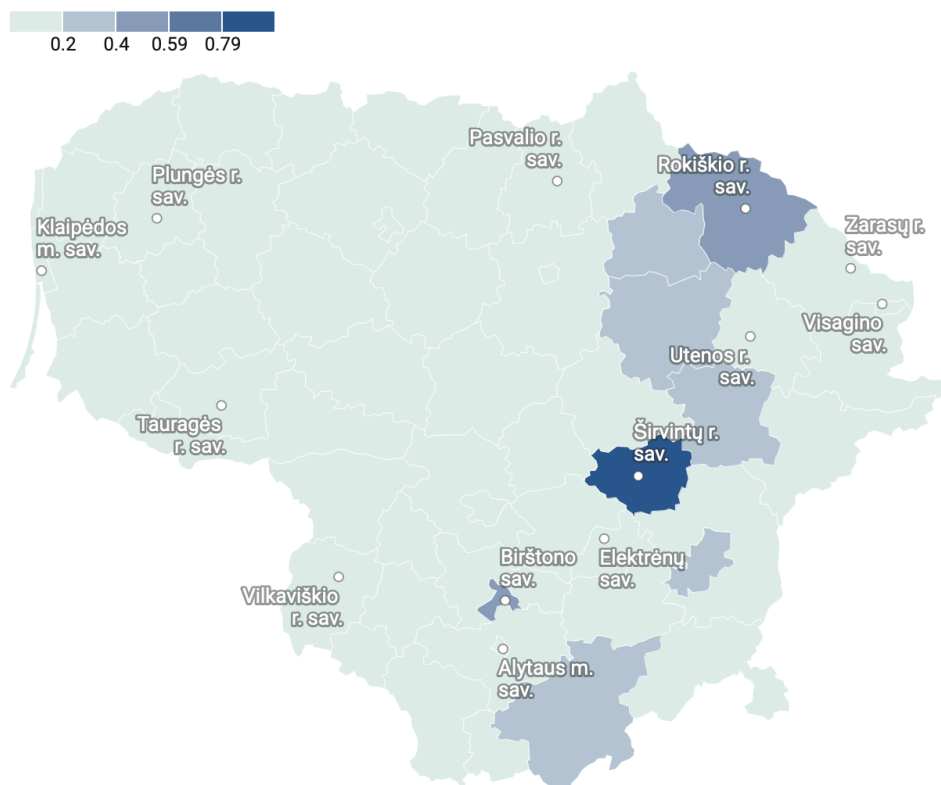
- Širvintų rajono savivaldybė: **0.98**

Mažiausias šiose savivaldybėse (16 pav.), kai DDD/1000 gyventojų  $< 0.2$ :

- Ignalinos rajono savivaldybė: **0.01**
- Vilkaviškio rajono savivaldybė: 0.02



## DDD/1000 gyventojų Lietuvos savivaldybėse - rabeprazolas



20 pav. - rabeprazolo skyrimas Lietuvos savivaldybėse

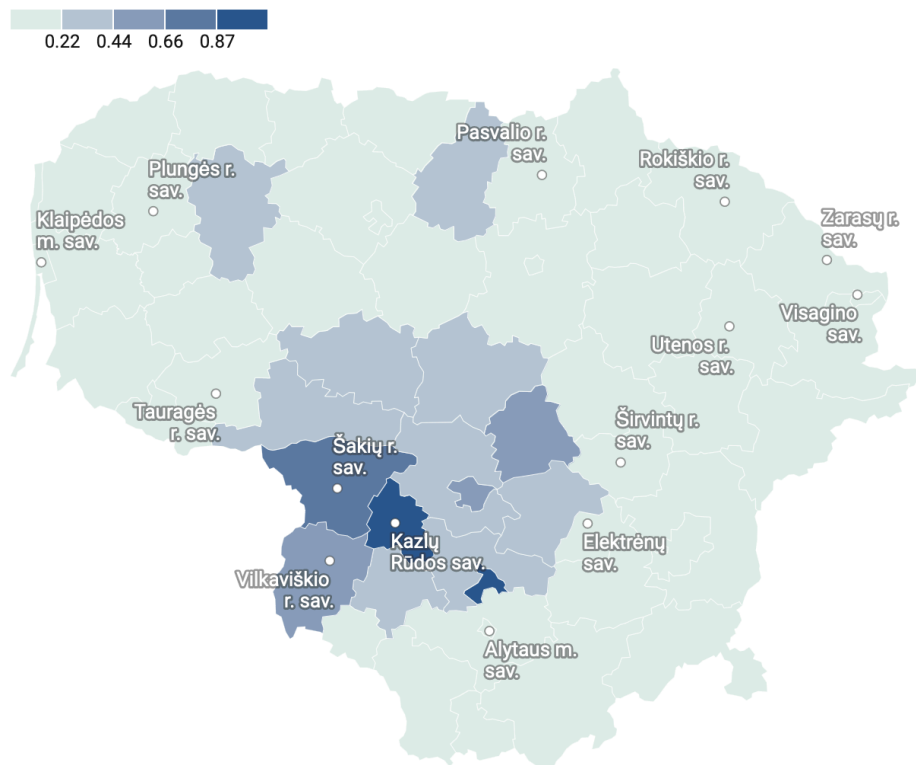
Vertinant veikliosios medžiagos - lansoprazolo suvartojimą, jis didžiausias šiose savivaldybėse (21 pav.), kai DDD/1000 gyventojų  $> 0.87$ :

- Kazlų Rūdos savivaldybė: **1.09**
- Birštono savivaldybė: 0.88

Mažiausias šiose savivaldybėse (17 pav.), kai DDD/1000 gyventojų  $< 0.22$ :

- Šilutės rajono savivaldybė: **0.01**
- Visagino savivaldybė: **0.01**

## DDD/1000 gyventojų Lietuvos savivaldybėse - lansoprazolas



21 pav. - lansoprazolo skyrimas Lietuvos savivaldybėse

Vertinant paskutinės PSI veikliosios medžiagos - dekslansoprazolo suvartojimą, jis didžiausias šiose savivaldybėse (22 pav.), kai DDD/1000 gyventojų  $> 0.97$ :

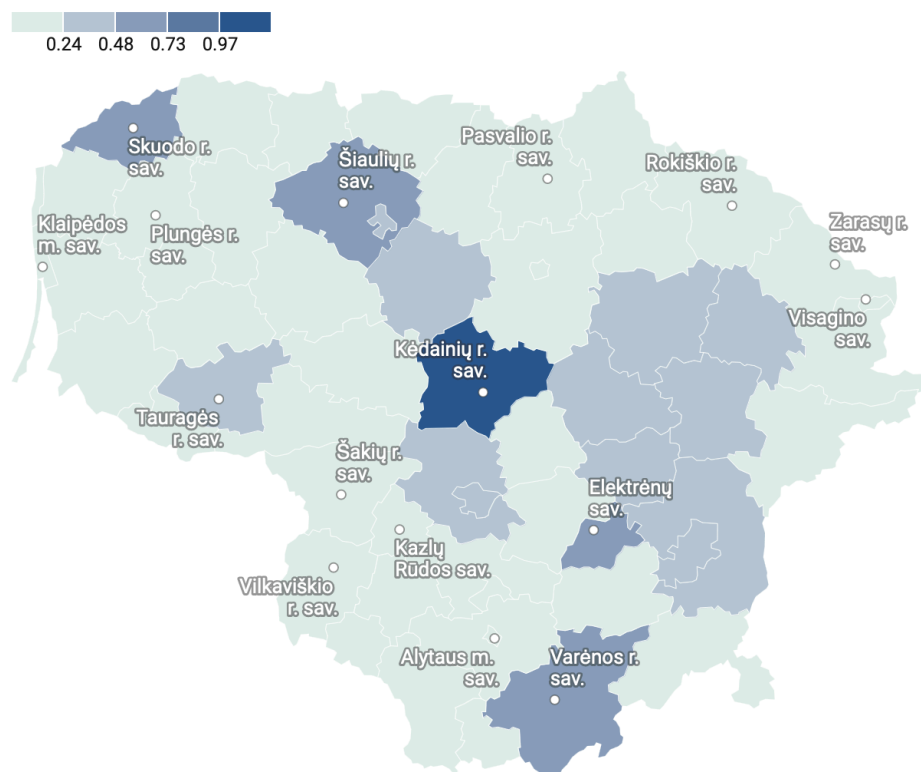
- Kėdainių rajono savivaldybė: **1.21**

Mažiausias šiose savivaldybėse (18 pav.), kai DDD/1000 gyventojų  $< 0.24$ :

- Kalvarijos savivaldybė: **0.01**
- Kazlų Rūdos savivaldybė: 0.05
- Vilkaviškio rajono savivaldybė: 0.06

\*Rietavo savivaldybėje 2022 metais nebuvo nei vieno išrašyto dekslansoprazolo e-recepto.

## DDD/1000 gyventojų Lietuvos savivaldybėse - deklansoprazolas



22 pav. - deklansoprazolo skyrimas Lietuvos savivaldybėse

## 4. REZULTATŲ APTARIMAS

Šio tyrimo metu buvo analizuojamas protonų siurblio inhibitorių suvartojimas Lietuvoje 2022 metais, analizuojant išrašytus šios vaistų klasės e-receptus. Remiantis Jungtinių Amerikos valstijų duomenimis [58], nuo 2017 - 2021 metų matomas didelis elektroninių receptų padidėjimas: nuo 66% iki 94% visų išrašytų receptų buvo elektroniniai. Taip pat, statistikos duomenimis, Jungtinėse Amerikos Valstijose 2021 metais net 94% visų išrašytų receptų buvo elektroniniai. Remiantis tuo, daroma prielaida, jog tarp išrašytų receptų, didžioji dalis buvo elektroniniai. Nors tiriami tik elektroniniu būdu išrašyti viešai publikuoti receptai, rezultatai vis tiek parodys PSI suvartojimo tendencijas Lietuvoje 2022 metais. Dėl atsekamumo nebuvimo, Lietuvoje tiksliai ištirti nereceptinių PSI suvartojimą sunku, todėl rezultatai remiasi tik receptiniais PSI. Taip pat daroma prielaida, jog išrašyti receptiniai vaistai buvo pacientų suvartoti, todėl pagrindinė darbo tema ir pats darbas orientuojasi į vaistų suvartojimo sąvoka.

Šio tyrimo metu buvo analizuojami visi Lietuvoje vartojami PSI, t.y.: omeprazolas, ezomeprazolas, pantoprazolas, rabeprazolas, lansoprazolas ir dekslansoprazolas. Rezultatai pateikiami tiek parodant atskirų PSI suvartojimą, tiek bendrą visų PSI.

Taigi lyginant skirtingų PSI išrašymo tendencijas (2 pav., 2 lentelė), didžiausias išrašytų e-receptų skaičius atiteko ezomeprazolui (34,58 %), po jo panašiu rezultatu sekė ir omeprazolas (33,70 %), o mažiausias išrašytų receptų kiekis 2022 metais atiteko rabeprazolui bei lansoprazolui (po 1,54 %), šie rezultatai buvo statistiškai reikšmingi ( $p < 0,05$ ). Remiantis Valstybinės vaistų kontrolės vaistų suvartojimo Lietuvoje duomenimis [31], 2022 metais labiausiai pakilo ezomeprazolo suvartojimas: ezomeprazolo: 3,529 (2018 m.) - 8,833 (2021 m.) DDD/1000 gyventojų, beveik trigubai. Taigi galima teigti, jog ezomeprazolo vartojimas Lietuvoje bėgant metams didėjo, o remiantis išrašytų receptų skaičiumi - tapo labiau specialistų skiriamu PSI Lietuvoje.

Remiantis Higienos instituto duomenimis [59], 2023 metų pradžioje moterų šalyje sudarė 53,2 % visų nuolatinių gyventojų. 1 tūkst. vyrų teko 1 139 moterų. Šis demografinis rodiklis galėjo daryti įtaką ir PSI suvartojimo Lietuvoje duomenims. Tačiau remiantis atlikta baigiamojo darbo analize, rezultatai tarp lyčių nebuvo reikšmingi ( $p > 0,05$ ). Didesnė moterų dalis PSI vartojime taip pat pastebime ir kituose atliktuose užsienio tyrimuose [12, 13]. Vienintelio PSI lansoprazolo

skyrime Lietuvoje neženkliai vyravo vyriška lytis, kuri sudarė 51,8 % visų lansoprazolui išrašytų receptų, tačiau šis rezultatas nebuvo reikšmingas ( $p > 0,05$ ).

Tiriant vaistų klasės suvartojimą skirtingose amžiaus grupėse, įvertinta išrašytų receptų skaičius. Didžiausias suvartojimas pastebėtas vyresnio amžiaus Lietuvos gyventojų: 65 metų ir vyresnių. Mažiausias 0-17 metų amžiaus grupėje, kai ( $p < 0,05$ ). Remiantis Lietuvos demografiniais rodikliais [59], Lietuvoje 2022 metais didžiausias gyventojų skaičius buvo: 18-44, 45-64 metų amžiaus grupėse, mažiausias: 0-17 metų amžiaus grupėje. Tyrimo rezultatai amžiaus grupėje nuo 0-17 m. sutampa su Lietuvos demografiniais rodikliais. Taip pat tam įtaką gali daryti ir sąlyginai mažesnis sergamumas su padidėjusiu rūgštingumu susijusiomis ligomis šioje amžiaus grupėje. Prancūzijoje nuo 2009-2019 metų net 41% išaugo PSI vartojimas vaikų populiacijoje, o net 110% kūdikių kategorijoje [39]. Panašios tendencijos pastebimos ir Danijoje atliktame tyrime [45]: 2000 metais metinis DDD siekė 100,000, o 2015 metais jau pasiekė 800,000 metinį DDD, t.y. nuo 0,1 naudotojo 1000 vaikų vartojimas pakilo iki 3,1 vartotojo 1000 vaikų. Taigi užsienio šalyse, tiek Prancūzijoje, tiek Danijoje šios klasės vaistų vartojimas vaikų amžiaus grupėse vis didėjo. Kadangi baigiamasis darbas apima tik vienerius metus, reikalingi papildomi tyrimai, kurie panagrintų PSI suvartojimo tendencijas vaikų populiacijoje apimant didesnę metų amplitudę.

Demografiniai rodikliai vyresnio amžiaus gyventojų Lietuvoje (nuo 65 m. ir vyresnių) nėra didžiausi [59], visgi ši grupė pažeidžiamesnė, didesnis polinkis atsirasti polifarmacijai, todėl tyrimo rezultatai, kurie parodo, jog šioje amžiaus grupėje PSI suvartojimas didžiausias, galima teigti, jog yra tikslingi. Tą patvirtina ir ankstesni kitose šalyse atlikti tyrimai [12, 13, 26]. Taip pat viena iš priežasčių gali būti, jog darbingose amžiaus grupėse: 18-44 ir 45-64 m. dėl įtempto gyvenimo ritmo, gyventojai ne visuomet linkę vykti į gydymo įstaigą ir galbūt savarankiškai, galbūt su vaistininko pagalba, įsigyja ir vartoja nereceptinius preparatus. Taigi reikėtų išsamesnių tyrimų susijusių su nereceptinių PSI vartojimu Lietuvoje.

Vertinant PSI vidutinę vaisto paros dozę viename įpakavime, didžiausias skirtumas nuo standartinių DDD [52], omeprazolo: vidutinis DDD viename įpakavime - 59,76, beveik tris kartus didesnis už standartinį. Kiek mažesnis pantoprazolo DDD viename įpakavime, visgi nėra labai reikšmingas. Šie rezultatai nebūtinai reiškia, jog vartojimas perteklinis ar netikslingas, tačiau duoda įžvalgą, palyginimus su kitais PSI. Šiuo atveju, kitų PSI vidutinė DDD viename įpakavime artima standartiniams DDD. Ir šiuo atveju omeprazolas išsiskiria iš visų likusių PSI.

DDD/1000 gyventojų per dieną yra populiacijos lygio skaičiavimas, suteikianti įžvalgų apie bendrą vaistų panaudojimą populiacijoje. Taigi šiuo matu nuspręsta ir įvertinti vaistų suvartojimą.

Apskaičiavus veikliųjų medžiagų DDD/1000 gyventojų, didžiausias rezultatas - omeprazolo: 5.38, tačiau rezultatas nebuvo statistiškai reikšmingas ( $p > 0,05$ ).

Lyginant su VVKT pateikta vaistų suvartojimo statistika [31], t.y. omeprazolo DDD/1000 gyventojų: 33,461, rezultatas labai mažas. Tam įtaką galėjo turėti tai, jog šiame darbe skirti PSI buvo tik receptiniai ir tik elektroniniu būdu išrašyti. Šį rezultatą būtų galima palyginti ir su Albanijoje atliktu tyrimu [60], kuriame buvo nustatyta omeprazolo DDD/1000 gyventojų: nuo 2004-2014 metų šis rezultatas buvo beveik identiškas: 0.18 - 0.19. Visgi šį palyginimą reiktų vertinti kritiškai, kadangi tuo metu plačiai buvo vartojama veiklioji medžiaga ranitidinas ir protonų siurblio inhibitoriai dar nebuvo tokie populiarūs kaip šiais laikais. Ezomeprazolo DDD/1000 gyventojų užėmė antrą vietą: 3.23 ir pantoprazolas 1.97. Taigi šie trys protonų siurblio inhibitoriai Lietuvoje 2023 metais vartojami plačiausiai. Mažiau kaip 1,0 DDD/1000 gyventojų vertes sudarė likę PSI: dekslansoprazolas: 0.3, lansoprazolas: 0.17 ir rabeprazolas 0.14. Taigi rabeprazolas buvo mažiausiai vartojamas PSI Lietuvoje 2022 metais. Šiuos rezultatus lyginant su oficialiais vaistų suvartojimo duomenimis [31], rezultatai skiriasi. Ezomeprazolas sudaro trečią vietą, o pantoprazolas antrą. Taip pat remiantis ataskaita, lansoprazolas buvo rečiausiai išrašomas protonų siurblio inhibitorius. Visgi Lietuvoje remiantis VVKT duomenimis [31], ezomeprazolo vartojimo augimas buvo itin spartus, todėl reikalingi papildomi ateities tyrimai, vertinantys tolimesnių nei 2022 metų PSI suvartojimą Lietuvoje. Vaikų tarpe [14] ezomeprazolas laikomas dažniausiai išrašomu PSI, o Danijoje [13] pastebėta šios veikliosios medžiagos išrašymo tendencija - gydytojai gastroenterologai labiau linkę išrašyti ezomeprazolą nei omeprazolą. Šia tema bus išsamiau diskutuojama tolimesnėje rezultatų aptarimo dalyje. Atlikto tyrimo darbo rezultatai, konkrečiai lansoprazolo, matomi dideli netolygumai. VVKT duomenimis [31], 2022 metais Lietuvoje lansoprazolo suvartojimas DDD/1000 gyventojų buvo 0,507, o atlikto tyrimo metu: tik 0.17. Įdomu tai, jog lansoprazolas neturi registruotų nereceptinių vaistinių preparatų Lietuvoje, taigi rezultatų skirtumą galėjo lemti keletas faktorių: didelė dalis išrašytų lansoprazolo receptų buvo popieriniai. Taip pat, kadangi lansoprazolo receptai vaistinėse nėra griežtos apskaitos, galėjo būti išduodami su tuo pačiu receptu (popieriniu) daug kartų. Taip pat galėjo būti ir skaičiavimo paklaidų šiame tyrime.

Vertinant bendrą PSI nustatytą paros dozę 1000 Lietuvos gyventojų, rezultatas = 1.865. Šis rezultatas taip pat stipriai skiriasi nuo VVKT viešųjų duomenų [31], kai PSI rezultatas = 55.130.

Kinijoje [1] atliktame tyrime, buvo vertinamas PSI skyrimas antrinio ir tretinio lygio lignoninėse. Šio tyrimo metu nustatyta, jog 2021 metais PSI inhibitorių skyrimo rezultatas buvo = 30.2 DDD/1000 gyventojų.

Atlikto tyrimo metu, PSI nustatyta paros dozė 1000/gyventojų galėjo skirtis dėl poros priešasčių, tokių, kurios minėtos ir anksčiau: tiriami tik elektroniniu būdu skirti PSI. Taip pat, nebuvo tirti nereceptiniai vaistiniai preparatai bei galėjo pasitaikyti skaičiavimo paklaidų darbe. Visgi, tendencijos, vertinant suvartojimą išlieka tos pačios: omeprazolo suvartojimas didžiausias, ezomeprazolo didėjantis, o lansoprazolo bei rabeprazolo mažiausias.

Lietuvoje 2022 metais pagrindinės visų PSI indikacijos buvo:

1. **K21.9: GERL be ezofagito:** 23.64 %
2. **K21.0: GERL su ezofagitu:** 12.56 %
3. K29.90: gastroduodenitas, nepatikslintas, nenurodant kraujavimo;
4. B96.81: *Helicobacter pylori* [*H. pylori*], sukianti ligas, klasifikuojamas kituose skyriuose;
5. K29.70: gastritas, nepatikslintas, nenurodant kraujavimo.

Lietuvoje nustatytos skyrimo indikacijos skiriasi nuo kitose šalyse nustatytų pagrindinių indikacijų PSI vartojimui: tiek Prancūzijoje, tiek Vokietijoje [12, 26] pagrindinė indikacija buvo - skrandžio apsaugai, vartojant NVNU. Prancūzijoje taip pat buvo išskirtos kitos dvi dažniausios indikacijos: PSI vartojimas su antikoagulantais ir PSI vartojimas su kortikosteroidais. Visgi PSI vartojimas kartu su kortikosteroidais nepagrįstas, o kai kurios publikacijos net rekomenduoja atsisakyti tokio nereikalingo PSI vartojimo su jais [36, 37].

Lietuvoje, dėl informacijos stokos, sunku būtų įvertinti, kiek pacientų vartoja PSI skrandžio apsaugai, kai šalia vartojami ir NVNU. Šiam klausimui atsakyti reikėtų atlikti papildomus tyrimus.

Taip pat bendrai vertinant indikacijas, svarbu pastebėti tendenciją, jog didelę dalį sergančiųjų sudaro pacientai, turintys *Helicobacter pylori* infekciją. Tam įtaką gali turėti spartus užsikrėtimas, nepakankamai efektyvus gydymas ar gydymo režimo nesilaikymas, kas gali lemti ligos atkritį.

Vertinant atskiras veikliąsias medžiagas, tendencijos išlieka tos pačios: pagrindinės bendros indikacijos išlieka tos pačios (išskyrus lansoprazolo K29.90). Išskirtinumas nuo visų kitų PSI, lansoprazolo skyrime pirmoje vietoje vyravo I20.8 indikacija, kuri sudarė 18,01 % visų

lansoprazolui skirtų indikacijų. Nors ši indikacija nėra įtraukta į FDA rekomenduojamas gaires [10], visgi tyrimai rodo, kad lansoprazolas efektyviai malšina krūtinės skausmą, esant krūtinės anginai ar jos formoms [61].

Vertinant indikacijas pagal DDD/1000 gyventojų, didžiausias rezultatas matomas dviejų indikacijų: GERL be ezofagito: 2.41 ir GERL su ezofagitu: 2.085. Dėl šaltinių stokos, sunku vertinti šiuos skaičius, tačiau tai parodo, kad suvartojimas PSI didesnis pacientų, turinčių GERL be ezofagito. Visgi, remiantis tyrimais [62], neretai šiai indikacijai pakanka pakeisti gyvenimo būdą (svorio metimas, judėjimas, dieta). Visgi Lietuvoje polinkis didesnis vartoti PSI kovojant su šia liga.

Remiantis 10 paveikslu, omeprazolo vartojimas pats didžiausias prie GERL su ezofagitu, mažiausias prie nepatikslingo gastrito diagnozės. Kitų PSI vartojimas, remiantis DDD/1000 gyventojų, didžiausias prie K21.9 indikacijos (GERL be ezofagito). O tiek K21.0, tiek K21.9 indikacijoms mažiausias skyrimas lansoprazolo.

Nustačius protonų siurblio inhibitorių suvartojimą skirtingose Lietuvos savivaldybėse, rezultatai buvo įvairūs. Pirmiausia, apibendrinus bendras PSI suvartojimo tendencijas savivaldybėse, skirtumas siekia net tris kartus, mažiausias suvartojimas visų PSI pastebimas Plungės rajono savivaldybėje: DDD/1000 gyventojų siekia **4.66**. O didžiausias Rokiškio rajono savivaldybėje = **15.15** DDD/1000 gyventojų.

Didžiųjų miestų savivaldybės neišsiskyrė savo suvartojimo rezultatais, Kauno miesto savivaldybėje = 11,85 DDD/1000 gyventojų, o Vilniaus mieste = 13,02. Taigi jau dabar rezultatai parodo, kad PSI suvartojimas Lietuvoje netolygus.

Įvertinus omeprazolo suvartojimą savivaldybėse 13 pav., taip pat pasimato PSI suvartojimo netolygumai. Remiantis DDD/1000 gyventojų skale, Šakių rajonas pasižymėjo didžiausiu omeprazolo suvartojimo kiekiu: 9.45, kai tuo tarpu Rietavo savivaldybėje suvartojimas buvo beveik 10 kartų mažesnis nei Šakių rajone: 0.78 rezultatu. Ezomeprazolo suvartojime intervalai rezultatų nebuvo tokie dideli kaip omeprazolo: 0.91 (Kazlų Rūdos sav.) iki 6.58 (Pagėgių sav.) DDD/1000 gyventojų. Vertinant pantoprazolo suvartojimą savivaldybėse 15 pav., Didelių netolygumų nėra kaip su ankstesniais PSI, pagal duomenų žemėlapi, galima teigti, jog pantoprazolas sąlyginai tolygiai skiriamas visose Lietuvos savivaldybėse. Jo didžiausias suvartojimas pastebimas Rokiškio savivaldybėje, o Šalčininkuose mažiausias. Rabeprazolo suvartojimas nedidelis, netolygumai didesni rytų Lietuvos dalyje, bet nėra labai reikšmingi. Labiausiai išsiskiria Širvintų rajono savivaldybė, su didžiausiu rabeprazolo suvartojimu.



Lansoprazolo suvartojimas taip pat nėra didelis, netolygumai pastebėti pietvakarių dalyje, kur Kazlų Rūdos savivaldybėje šio PSI suvartojimas didžiausias. Ir vertinant paskutinįjį deklansoprazolą, šios veikliosios medžiagos didelių netolygumų suvartojime nepastebėta, Kėdainių rajono savivaldybėje jis buvo vartojamas daugiausiai. Įvertinus PSI suvartojimą savivaldybėse, galima pastebėti ir tam tikrus skirtumus savivaldybėse. Didžiausi netolygumai pastebėti omeprazolo ir kiek mažiau ezomeprazolo suvartojime. Rabeprazolo vartojimas, galima teigti, jog buvo tolygiausias.

Kaip ir minėtuose šaltiniuose [12, 13, 26], Lietuvoje daugiausiai PSI išrašytų receptų - šeimos gydytojų (55,67% visų išrašytų receptų). Antroje vietoje, pagal išrašytų receptų kiekį - gastroenterologų (9,26%).

Vertinant receptų skyrimą šeimos gydytojų ir gydytojų gastroenterologų, šeimos gydytojai daugiau linkę rašyti omeprazolą (vidutiniškai 2.71 DDD/1000 gyventojų, kai gastroenterologų skyriame: 1.30). Visgi gastroenterologai didesnėmis dozėmis skiria ezomeprazolą (0.33 vid. DDD/1000 gyventojų, o omeprazolo = 0.14).

Apibendrinant tyrimo rezultatus, PSI suvartojimas Lietuvoje kyla, visgi remiantis tiek rezultatais, tiek šaltiniais [31, 32], palyginus su kitomis šalimis nėra didelis.

Vertinant suvartojimą šalies viduje, ezomeprazolas daugiausiai suvartojimas PSI Lietuvoje (e-receptų skaičius atitekęs ezomeprazolui: 34,58 %). Mažiausias išrašytų receptų kiekis 2022 metais atiteko rabeprazolui bei lansoprazolui (po 1,54 %). Remiantis Lietuvos demografiniais duomenimis, 2022 metais Lietuvoje didžioji dalis gyventojų - moteriškosios lyties, PSI suvartojimo tyrime taip pat, didžioji dalis vartotojų - moterys (apie 60%). Nors pagal gyventojų skaičių Lietuvoje, grupė nėra didžiausia 2022 metais, visgi PSI suvartojime ji pagrindinė (65 m. ir vyresnių). Vaikų amžiaus grupėje iki 17 m. PSI suvartojimas mažiausias. Bendrą nustatytą PSI paros dozė 1000 Lietuvos gyventojų = 1.865. Lyginant su ankstesniais metais, PSI vartojimas išaugęs. Pagrindinės nustatytos Lietuvoje indikacijos: **K21.9, K21.0, K29.90, B96.81, K29.70.**

Lansoprazolis vienintelis, kurio pagrindinė indikacija - I20.8. Protonų siurblio inhibitorių suvartojimas Lietuvos savivaldybėse skiriasi. Vertinant bendrą PSI suvartojimą tarp savivaldybių, Rokiškio rajono savivaldybėje net tris kartus didesnis PSI suvartojimas negu Plungės rajono savivaldybėje (15.15 : 4.66). Vartojimo netolygumai pastebimi ir tarp skirtingų PSI. Omeprazolas su ezomeprazolu buvo vartojami labai netolygiai, o kiti protonų siurblio inhibitoriai turėjo panašias vartojimo tendencijas. Šeimos gydytojai Lietuvoje 2022 metais didesnę kiekį skyrė omeprazolo, negu ezomeprazolo. O gastroenterologai atvirkščiai, didesnėmis

dozėmis buvo linkę skirti ezomeprazolą, visgi šie rezultatai nebuvo statistiškai reikšmingi ( $p > 0,05$ ).

Taigi šis tyrimas buvo pirmasis Lietuvoje per paskutinius porą metų detaliau nagrinėjęs PSI suvartojimą Lietuvoje. Nors šie rezultatai nėra tvirti, jie parodo šalies tendencijas šios klasės vaistų suvartojime. Ateityje būtų naudinga atlikti daugiau tyrimų su šios klasės vaistais. Taip pat detaliau aiškintis priežastis dėl šių vaistų suvartojimo netolygumų šalyje.

## 5. IŠVADOS

1. Remiantis išrašytų e-receptų skaičiumi, Lietuvoje 2022 metais, ezomeprazolo suvartojimas buvo didžiausias (34,58 %), po jo panašiu rezultatu sekė ir omeprazolas (33,70 %), o mažiausias suvartojimas tarp rabeprazolo bei lansoprazolo (po 1,54 %).  
Vyraujanti lytis - moteriška.
2. Didžiausias PSI suvartojimas Lietuvoje 2022 metais buvo vyresnio amžiaus kategorijoje: 65 metų ir vyresnių. Mažiausias 0-17 metų vaikų amžiaus grupėje.
3. Pagrindinės indikacijos PSI vartojimui Lietuvoje 2022 metais buvo:
  - **K21.9: GERL be ezofagito**; 23.64 %
  - **K21.0: GERL su ezofagitu**; 12.56 %
  - K29.90: gastroduodenitas, nepatikslintas, nenurodant kraujavimo;
  - B96.81: *Helicobacter pylori* [*H. pylori*], sukianti ligas, klasifikuojamas kituose skyriuose;
  - K29.70: gastritas, nepatikslintas, nenurodant kraujavimo.
4. Didžiausias PSI suvartojimas Rokiškio rajono savivaldybėje = **15.15** DDD/1000 gyventojų. Mažiausias - Plungės rajono savivaldybėje = **4.66** DDD/1000 gyventojų. Didžiausi netolygumai Lietuvos savivaldybėse pastebimi omeprazolo ir ezomeprazolo suvartojime.
5. Lietuvoje šeimos gydytojai labiau linkę skirti omeprazolą, o gydytojai gastroenterologai - ezomeprazolą.

## 6. REKOMENDACIJOS

1. Šio tyrimo metu gavus rezultatus, kad tarp Lietuvos savivaldybių omeprazolas ir ezomeprazolas skiriami labai netolygiai, naudinga atlikti daugiau tyrimų, susijusių su protonų siurblio inhibitorių suvartojimu Lietuvoje.
2. Kadangi didžioji dalis skiriamų protonų siurblio inhibitorių Lietuvoje buvo šeimos gydytojai, taigi stipri rekomendacija šios specializacijos gydytojams (taip pat ir kitiems) laikytis tarptautinių gairių, skiriant PSI.
3. Svarstyti nereceptinių vaistinių preparatų vartojimo registravimo sistemos įdiegimą, kurios pagalba vaistų suvartojimo rezultatai šalyje būtų tikslesni ir aiškesni.
4. Daugiau receptų rašyti elektroniniu formatu, vaistų suvartojimo rezultatai šalyje būtų tikslesni ir aiškesni.

## 7. BIBLIOGRAFIJA

1. Zeng M., Li Y., Chen T., Zhang S., Luo H. Evolution of proton pump inhibitor prescribing from 2017 to 2021 at 14 secondary and tertiary hospitals in China: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open*. 2023;13(7):e072793. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/13/7/e072793>
2. Srinutta T., Chewcharat A., Takkavatakarn K., Praditpornsilpa K., Eiam-Ong S., Jaber L. B., et. al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(44): e17788. Available from: [10.1097/MD.00000000000017788](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017788)
3. Lam R. J., Schneider L. J., Zhao W., et. al. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency. *JAMA*. 2013;310(22):2435-2442. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1788456>
4. Mumtaz H., Ghafoor B., Saghir H., Tariq M., Dahar K., Ali H. S. Association of Vitamin B12 deficiency with long-term PPIs use: A cohort study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022;82:104762. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2049080122015229>
5. Bahtiri E., Islami H., Hoxha R., Gashi A., Thaci K., Karakulak C., et. al. Proton pump inhibitor use for 12 months is not associated with changes in serum magnesium levels: a prospective open label comparative study. *Turk. J. of Gastroenterology*. 2017;28(2):104-109.
6. Wetzel D., McBride M. S. The Impact of pH on *Clostridioides difficile* Sporulation and Physiology. *Applied and Environmental Microbiology*. 2020;86(4): e02706-19. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/aem.02706-19>
7. Inghammar M., Svanstrom H., Voldstedlund M., Melbye M., Hviid A., Molbak K., et. al. Proton-Pump Inhibitor Use and the Risk of Community-Associated *Clostridium difficile* Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(12):e108-e1089.
8. Zhang Y., Liang M., Sun C., Song J. E., Cheng C., Shi T., et. al. Proton pump inhibitors use and dementia risk: a meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2020;76(2):139-147.
9. Wu C., Liao M., Kung W., Wang Y. Proton Pump Inhibitors and Risk of Chronic Kidney Disease: Evidence from Observational Studies. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(6): 2262. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/6/2262>
10. The Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) Medicaid Integrity Group. Proton Pump Inhibitors: Use in Adults. Available from: <https://www.cms.gov/medicare-medicare-coordination/fraud-prevention/medicaid-integrity-education/pharmacy-education-materials/downloads/ppi-adult-factsheet11-14.pdf>. Accessed October 2015.
11. Lo E., Wilby K., Ensom M. Use of proton pump inhibitors in the management of

- gastroesophageal varices: a systematic review. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2015;49(2):207-19.
12. Lassalle M., Tri Le T., Bardou M., Biour M., Kirchgesner J., Rouby F., et. al. Use of proton pump inhibitors in adults in France: a nationwide drug utilization study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2020;76(3):449-457.
  13. Halfdanarson O., Pottgard A., Bjornsson E., Lund H. S., Ogmundsdottir H. M., Steingrimsson E. Proton-pump inhibitors among adults: a nationwide drug-utilization study. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2018;11:1756284818777943.
  14. A. Arnoux, M. Bailhache, C. Tetard, L. Rebouissoux, H. Clouzeau, T. Lamireau, et. al. Proton pump inhibitors are still overprescribed for hospitalized children. *Archives de Pédiatrie*. 2022;29(4):258-262.
  15. Munson JC, Morden NE, Goodman DC, et al. The Dartmouth Atlas of Medicare Prescription Drug Use: A Report of the Dartmouth Atlas Project. The Dartmouth Institute for Health Policy and Clinical Practice. What can we learn from regional variation in prescription use? Lebanon. 2013. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587559/?report=reader>
  16. Russo V., Orlando V., Monetti M. V., Galimberti F., Casula M., Olmastroni E., et. al. Geographical Variation in Medication Prescriptions: A Multiregional Drug-Utilization Study. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:00418. Available from:  
<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2020.00418/full>
  17. Paulamaki J., Jyrkka J., Hyttinen V., Huhtala H., Jamsen E. Regional variation of potentially inappropriate medication use and associated factors among older adults: A nationwide register study. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2023;19(10):1372-1379. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551741123003029?via%3Dihub>
  18. Kloss H., Assefa Y., Adugna A., Mulatu S. M., Mariam H. D. Utilization of antiretroviral treatment in Ethiopia between February and December 2006: spatial, temporal, and demographic patterns. *International Journal of Health Geographics*. 2007;6:45. Available from:  
<https://ij-healthgeographics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-072X-6-45>
  19. Savarino V., Mario Di F., Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD: An overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacological Research*. 2009;59(3):135-153. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661808001771?via%3Dihub>
  20. The Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) Medicaid Integrity Group. Proton Pump Inhibitors: U.S. Food and Drug Administration-Approved Indications and Dosages for Use in Adults. Available from:  
<https://www.cms.gov/medicare-medicare-coordination/fraud-prevention/medicaid-integrity-educ>

- tion/pharmacy-education-materials/downloads/ppi-adult-dosingchart11-14.pdf* . Accessed October 2015.
21. Phathom Pharmaceuticals. Phathom Pharmaceuticals Announces FDA Approval of VOQUEZNA® (vonoprazan) Tablets for the Treatment of Erosive GERD and Relief of Heartburn Associated with Erosive GERD in Adults. Available from: <https://investors.phathompharma.com/news-releases/news-release-details/phathom-pharmaceuticals-announces-fda-approval-voqueznar> . Accessed November 2023.
  22. Rohss K., Hasselgren G., Hedenstrom H. Effect of esomeprazole 40 mg vs omeprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Digestive diseases and sciences*. 2022;47(5):954-8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1015009300955>
  23. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole In patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology and therapeutics*. 2000;14(7):861-7.
  24. Pilotto A., Franceschi M., Leandro G., Scarcelli C., D'Ambrosio P. L., Paris F., et. al. Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients. *World journal of Gastroenterology*. 2007;13(33):4467-4472. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4611579/>
  25. Skrzydło-Radomska B., Radwan P. Dexlansoprazole – a new-generation proton pump inhibitor. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2015;10(4):191-196. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4697039/>
  26. Ruckert-Eheberg I. M., Nolde M., Ahn N., Tauscher M., Gerlach R., Guntner F. et. al. Who gets prescriptions for proton pump inhibitors and why? A drug-utilization study with claims data in Bavaria, Germany, 2010–2018. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2022;78:657-667. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-021-03257-z>
  27. Forgacs I., Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ*. 2008;336:2.
  28. Rafeey M., Azizollahi R. H. Efficacy of proton pump inhibitors and H2 blocker in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease in infants. *Korean Journal of Pediatrics* 2016;59(5):226-230. Available from: <https://www.e-cep.org/journal/view.php?number=20125550541>
  29. Valstybinė Vaistų Kontrolės tarnyba prie LR Sveikatos Apsaugos Ministerijos. Informacija apie ranitidiną. Available from: <https://vkt.lrv.lt/lt/verslui/svarbi-informacija-apie-nitrozaminus/svarbi-informacija-apie-ranitidina/> . Accessed May 1, 2020.
  30. Scarpignato C., Gatta L., Zullo A., Blandizzi C., et. al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Medicine*. 2016;14:179. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-016-0718-z>

31. Valstybinė Vaistų Kontrolės tarnyba prie LR Sveikatos Apsaugos Ministerijos. Informacija apie ranitidiną. Available from:  
<https://vvkt.lrv.lt/lt/specialistams/vaistu-suvartojimo-2022-m-ataskaita/>. Accessed September 2, 2023.
32. The European branch of the Special Interest Group for Drug Utilization Research (SIGDUR). Better public health through pharmacoepidemiology and quality use of medicine. Cross-national comparison of Drug Utilisation (DU) in Europe. 2011-11-30 - 2011-12-03. Hof Van Liere University of Antwerp, Belgium. Page number: 17.
33. Lietuvos sveikatos apsaugos ministerija Higienos instituto Sveikatos informacijos centras. Lietuvos sveikatos statistika 2022. Available from:  
[https://www.hi.lt/uploads/Institutas/leidiniai/Statistikos/LT\\_sveik\\_stat\\_health/la\\_2022.pdf](https://www.hi.lt/uploads/Institutas/leidiniai/Statistikos/LT_sveik_stat_health/la_2022.pdf). Accessed 2023.
34. Higienos institutas. Sergančių asmenų skaičius pagal diagnozių grupes. Available from:  
[https://stat.hi.lt/default.aspx?report\\_id=168](https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=168) . Accessed 2023.
35. Fattahi R. M., Niknam R., Shams M., Anushiravani A., Taghavi A . S., Omrani R. G., et. al. The Association Between Prolonged Proton Pump Inhibitors Use and Bone Mineral Density. Risk Management and Healthcare policy. 2019;12:349–355. Available from:  
<https://www.dovepress.com/the-association-between-prolonged-proton-pump-inhibitors-use-and-bone--peer-reviewed-fulltext-article-RMHP>
36. Choosing Wisely Italy. Five Recommendations from the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists (AIGO). Available from:  
[https://choosingwiselyitaly.org/wp-content/uploads/2018/10/Scheda-AIGO-engl\\_nuovo-logo.pdf](https://choosingwiselyitaly.org/wp-content/uploads/2018/10/Scheda-AIGO-engl_nuovo-logo.pdf). Accessed March 1, 2017.
37. Baid R., Agarwal R. Irrational proton pump inhibitor use during corticosteroid therapy. The Egyptian Journal of Internal Medicine. 2018, 30:173–174.
38. National Institute for Health and Care Excellence. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. Clinical guideline. Available from:  
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg184> . Accessed September 3, 2014.
39. Paediatric Prescriptions of Proton Pump Inhibitors in France (2009-2019): A Time-Series Analysis of Trends and Practice Guidelines Impact. The Journal of Pediatrics. 2022;245:158-164.e4. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347622000725>
40. Matuz M., Benko R., Engi Z., Schvab K., Doro P., Viola R., et. al. Use of Proton Pump Inhibitors in Hungary: Mixed-Method Study to Reveal Scale and Characteristics. Frontiers in Pharmacology. 2020;11:552102. Available from:  
<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2020.552102/full>



41. Luo H., Fan Q., Xiao S., Chen K. Changes in proton pump inhibitor prescribing trend over the past decade and pharmacists' effect on prescribing practice at a tertiary hospital. *BMC Health Services Research*. 2018;11;18(1):537. Available from:  
<https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-018-3358-5>
42. Lespessailles E., Toumi H. Proton Pump Inhibitors and Bone Health: An Update Narrative Review. *National Journal of Molecular Sciences*. 2022;14;23(18):10733. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36142643/>
43. Bruel A., Bartholomeeusen S., Aertgeerts B., Truyers C., Buntinx F. Serious infections in children: an incidence study in family practice. *BMC Family Practice*. 2006;7:23. Available from:  
<https://bmcprimcare.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2296-7-23>
44. Lassalle M., Zureik M., Dray-Spira R. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Serious Infections in Young Children. *JAMA Pediatrics*. 2023;177(10):1028-1038. Available from:  
<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2808367>
45. Aznar-Lou I., Reilev M., Lodrup B. A., Valera M., Haastrup F., Pottegard A. Use of proton pump inhibitors among Danish children: A 16-year register-based nationwide study. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2018;124(6):704-710. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcpt.13191>
46. Sheen E., Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Digestive Diseases and Sciences*. 2011;56(4):931-50. Available from:  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-010-1560-3>
47. Koggel M. L., Lantinga A. M., Buchner L. F., Hubertus Drenth P. J., Frankema S. J., Heeregrave J. E., et. al. Predictors for inappropriate proton pump inhibitor use: observational study in primary care. *British Journal of General Practice* 2022; 72 (725): e899-e906. Available from:  
<https://bjgp.org/content/72/725/e899>
48. Haastrup F. P., Jarbol E. D., Thompson W., Hansen M. J., Sondergaard J., Rasmussen S. When does proton pump inhibitor treatment become long term? A scoping review. *BMJ Open Gastroenterology*. 2021;8(1):e000563. Available from:  
<https://bmjopengastro.bmj.com/content/8/1/e000563>
49. Ohishi M. Potential Factors Influencing Regional Differences and Similarities in Multiregional Clinical Trials. *Drug information journal : DIJ / Drug Information Association*. 2012;46(5):565-572.
50. Elseviers M., Wettermark B., Almarsdottir B. A., Andersen M., Benko R., Bennie M., Eriksson I., et. al. *Drug Utilization Research Methods and Applications*. 1st ed. Chichester, West Sussex : Hoboken, NJ. 2016.
51. Valstybinis Registrų Centras. ESPBI IS e. recepto posistemės duomenys apie išduotus vaistus pagal 2022 m. išrašytus receptus. Available from:  
[https://get.data.gov.lt/datasets/gov/rc/espbiis/vaistu\\_isdavimai\\_rec\\_2022/:ns](https://get.data.gov.lt/datasets/gov/rc/espbiis/vaistu_isdavimai_rec_2022/:ns) . Accessed 2023.

52. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. A02BC Proton pump inhibitors. Available from: [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/?code=A02BC01](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=A02BC01). Accessed January 26, 2024.
53. ATC/DDD metodologija. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Available from: <https://atcddd.fhi.no/>
54. Valstybinis Registrų Centras. Statistinės suvestinės. Gyventojų skaičius pagal savivaldybes. Available from: <https://www.registrucentras.lt/p/853>. Accessed January 1, 2023.
55. Weaver F. K., Morales V., Dunn L. S., Godde K., Weaver F. P. An Introduction to Statistical Analysis in Research: With Applications in the Biological and Life Sciences. Online Library. 2017. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119454205>
56. TLK Kodai. Ligų kodai pagal TLK-10. Available from: <https://tlk-kodai.lt/>
57. Lietuvos savivaldybių asociacija. Lietuvos savivaldybių struktūra. Available from: <https://www.lsa.lt/nariai-savivaldybes/> \*Ligų kodų žinynas paremtas PSO ligų klasifikacijos leidiniu TLK-10 (ang. ICD-10) [57].
58. Mikuli M. Rate of e-prescribing in the United States 2017-2021. Available from: <https://www.statista.com/statistics/864380/share-of-us-e-prescriptions/>. Accessed April 17, 2024.
59. Oficialiosios Statistikos portalas. \*Duomenys remiasi Lietuvos Respublikos gyventojų registru bei Higienos instituto duomenimis. Lietuvos gyventojai 2023. Gyventojų skaičius ir sudėtis. Available from: <https://osp.stat.gov.lt/lietuvos-gyventojai-2023/salies-gyventojai-gyventoju-skaicius-ir-sudetis> Accessed January 2023.
60. Kakariqi L., Vito S. Prescription patterns of drugs used for peptic ulcer disease in primary health care in Albania during 2004-2014: International comparisons. Albanian Journal of Medical and Health Sciences. 2016;3:96-102.
61. Talwar V., Wurm P., Bankart G. J. M., Gershlick H. A., Caestecker S. J. Clinical trial: chest pain caused by presumed gastro-oesophageal reflux in coronary artery disease – controlled study of lansoprazole vs. placebo. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2010;32(2):191-199. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2010.04336.x>
62. Reddivari R. K. A., Azer A. S. Reflux Esophagitis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554462/>

## 8. PRIEDAI

### *Priedas Nr. 1*

### **Lietuvos savivaldybės [57]**



**Priedas Nr. 2**

**VILNIAUS UNIVERSITETAS**

**MEDICINOS FAKULTETAS**

**Biomedicinos mokslų institutas (Farmacijos ir farmakologijos centras)**

**MAGISTRO BAIGIAMOJO DARBO RECENZIJĄ**

Darbo pavadinimas

Darbo autorius \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ gr.  
(vardas, pavardė)

**Darbo aprašymo struktūra ir vertinimo kriterijai:**

<i>Nr.</i>	<i>Darbo dalis ir jos svoris (%)</i>	<i>Vertinimo kriterijai kiekvienoje dalyje</i>	<i>Kriterijaus įvertinimas balais</i>	<i>Vertinimo kriterijų svoriai atskiroje dalyje</i>	<i>Darbo dalies svoris</i>
1	Įvadas 10%	1. Temos aktualumas ir svarba		0.6	0.10
		2. Darbo tikslo ir darbo temos sąsaja		0.2	
		3. Darbo tikslo ir uždavinių sąsaja		0.2	
2	Literatūros apžvalga 20%	1. Problemos ištyrimo būklės atskleidimas (darbo temos ir srities analizė)		0.3	0.20
		2. Naudojimosi šaltiniais lygis		0.4	
		3. Šaltinių kokybė		0.3	
3	Tyrimo metodai 30%	1. Tyrimo metodo parinkimo adekvatumas		0.4	0.30
		2. Tyrimo instrumento (įrankių ir priemonių) parinkimas		0.2	
		3. Tyrimo statistinių metodų parinkimas		0.2	
		4. Tyrimo eigos aprašymas		0.2	
4	Tyrimo rezultatai ir jų	1. Tyrimo rezultatų aprašymas		0.6	0.20
		2. Tyrimo rezultatų statistinė analizė		0.2*	

	aptarimas 30%	3. Tyrimo rezultatų kritinis vertinimas		0.2	
5	Išvados ir (ar) rekomendacijos 5%	1. Išvadų formulavimas		0.8	0.05
		2. Praktinės rekomendacijos		0.2	
6	Bendras darbo išbaigtumas ir atitikimas formaliems darbo reikalavimams 5%	1. Darbo santrauka lietuvių kalba		0.1	0.05
		2. Darbo santrauka anglų kalba		0.1	
		3. Literatūros ir informacinių šaltinių sąrašas		0.3	

*\*jei vykdomas kokybinis tyrimas, tyrimo rezultatų statistinė analizė nevertinama ir tyrimo rezultatų kritiniam vertinimui skiriami 0.4 balai.*

**Recenzento klausimai** (pateikiami gynimo metu):

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

**Recenzento papildomos pastabos** (rašyti nėra, o jei yra – nurodyti, kokios) \_\_\_\_\_

**Recenzento išvados:**

1. Darbo trūkumai (rašyti nėra, o jei yra – nurodyti, kokie) \_\_\_\_\_

2. Darbo privalumai (rašyti nėra, o jei yra – nurodyti, kokie) \_\_\_\_\_

Galutinis recenzento balas: \_\_\_\_\_(

\_\_\_\_\_ ) Data: 20\_\_\_\_ - \_\_\_\_ -

\_\_\_\_\_.

(recenzento vardas, pavardė, parašas)

**Priedas Nr. 3**

**Magistro darbo pateikimo tvarka (datos kiekvienais metais numatomos Farmacijos SPK posėdyje):**

<i>Nr.</i>	<i>Data iki</i>	<i>Aprašymas</i>
1		Magistrantas įkelia darbą į VUSIS (e-studentas/Rašto darbai/Rašto darbų įvedimas į ETD).
2		Farmacijos ir farmakologijos centro administratorė 2020-05-05 patikrina, ar darbas parengtas pagal reikalavimus bei patvirtina VUSIS sistemoje.
3		Magistrantas atsiunčia darbą pdf formatu bei Garantijos tekstą administratori el.p.: <a href="mailto:dale.marciulioniene@mf.vu.lt">dale.marciulioniene@mf.vu.lt</a> .
4		Farmacijos ir farmakologijos centro vadovas skiria po 2 recenzentus kiekvieno darbo recenzavimui.
5		Farmacijos ir farmakologijos centro administratorė iki nusiunčia recenzentui darbą pdf formatu el.paštu, o recenzentas patvirtina, jog darbą gavo.
6		Laikomas Baigiamasis egzaminas (esant ypatingoms aplinkybėms - nuotoliniu būdu, VMA).
7		Recenzentas iki atsiunčia recenziją el. paštu: <a href="mailto:dale.marciulioniene@mf.vu">dale.marciulioniene@mf.vu</a> .
8		Darbas ginamas (esant ypatingoms aplinkybėms - nuotoliniu būdu, informaciją dėl gynimo eigos patalpinant VMA).