



**VILNIAUS UNIVERSITETAS**  
**MEDICINOS FAKULTETAS**

Farmacija

Biomedicinos mokslų instituto Farmacijos ir farmakologijos centras

Eglė Voitinovičiūtė, 5 kursas, 3 grupė

*VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO*

*BAIGIAMASIS DARBAS*

***Populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimas Lietuvoje ir  
Danijoje 2019–2024 m. laikotarpiu***

***Utilization of the Most Popular Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in  
Lithuania and Denmark 2019–2024***

Darbo vadovas

doc. dr. Jonas Grincevičius

Centro vadovė

doc. dr. Kristina Garuolienė

Vilnius, 2026.

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

# TURINYS

|                                                                                     |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>TURINYS .....</b>                                                                | <b>2</b>  |
| <b>SANTRUMPOS.....</b>                                                              | <b>5</b>  |
| <b>SANTRAUKA.....</b>                                                               | <b>7</b>  |
| <b>SUMMARY .....</b>                                                                | <b>9</b>  |
| <b>IVADAS .....</b>                                                                 | <b>11</b> |
| <b>DARBO TIKSLAI IR UŽDAVINIAI.....</b>                                             | <b>12</b> |
| <b>1. LITERATŪROS APŽVALGA .....</b>                                                | <b>13</b> |
| <b>1.1 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo farmakoterapinės grupės apžvalga .....</b> | <b>13</b> |
| <b>1.2 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo klasifikacija .....</b>                    | <b>13</b> |
| <b>1.3 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo pagrindiniai atstovai.....</b>             | <b>15</b> |
| <b>1.3.1 Salicilatai .....</b>                                                      | <b>15</b> |
| <b>1.3.2 Propioninės rūgšties dariniai .....</b>                                    | <b>16</b> |
| <b>1.3.3 Acto rūgšties dariniai .....</b>                                           | <b>19</b> |
| <b>1.3.4 Fenamininės rūgšties dariniai.....</b>                                     | <b>20</b> |
| <b>1.3.5 Pirazolono dariniai .....</b>                                              | <b>21</b> |
| <b>1.3.6 Enolinės rūgšties dariniai (oksikamai).....</b>                            | <b>21</b> |
| <b>1.3.7 Sulfonamidai.....</b>                                                      | <b>22</b> |

|                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.3.8 Selektyvūs COX-2 inhibitoriai .....                                                                           | 23 |
| 1.3.9 Neopioidiniai analgetikai ir antipiretikai .....                                                              | 24 |
| 1.4 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo receptų išrašymo reikalavimai.....                                            | 25 |
| 1.5 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimas .....                                                            | 26 |
| 1.5.1 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimas EU ir kitose šalyse.....                                       | 26 |
| 1.5.2 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimo ypatumai JAV .....                                              | 28 |
| 1.5.3 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimo ypatumai Lietuvoje .....                                        | 29 |
| 1.6 COVID-19 ir nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo .....                                                           | 30 |
| 2. TYRIMO METODAI .....                                                                                             | 32 |
| 2.1 Tyrimo planavimas.....                                                                                          | 32 |
| 2.2 Tyrimo objektas .....                                                                                           | 32 |
| 2.3 Tyrime naudojami duomenys .....                                                                                 | 33 |
| 2.4 Tyrimo duomenų paruošimas ir atranka .....                                                                      | 34 |
| 2.5 Tyrimo eiga.....                                                                                                | 34 |
| 3. TYRIMO REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS .....                                                                          | 37 |
| 3.1 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimo analizė Lietuvoje .....                                           | 37 |
| 3.1.1 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo laiko eilučių regresinė analizė su mėnesiniais suvartojimo duomenimis ..... | 43 |
| 3.2 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimo analizė Lietuvoje ir Danijoje.....                                | 46 |

|                                                                                                                                                                               |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>3.3 COVID-19 įtaka populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimui .</b>                                                                                     | <b>55</b> |
| <b>3.3.1 Bendras mėnesinis populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimas ir pokyčiai tarp periodų .....</b>                                                   | <b>57</b> |
| <b>3.3.2 Didžiausio suvartojimo nesteroidinių vaistų nuo uždegimo kategorijos: diklofenakas, ibuprofenas, nimesulidas .....</b>                                               | <b>59</b> |
| <b>3.3.3 Mažiausio suvartojimo nesteroidinių vaistų nuo uždegimo kategorijos: piroksikamas, celekoksibas, ketoprofenas .....</b>                                              | <b>60</b> |
| <b>3.3.4. Vidutinio suvartojimo nesteroidinių vaistų nuo uždegimo kategorijos: acetilsalicilo rūgštis, deksketoprofenas, meloksikamas, naproksenas ir paracetamolis .....</b> | <b>61</b> |
| <b>3.3.5 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimas ir COVID-19 laikotarpių regresinė analizė .....</b>                                                                   | <b>62</b> |
| <b>3.4 Tyrimo trūkumai ir privalumai .....</b>                                                                                                                                | <b>64</b> |
| <b>4. IŠVADOS .....</b>                                                                                                                                                       | <b>65</b> |
| <b>5. REKOMENDACIJOS .....</b>                                                                                                                                                | <b>66</b> |
| <b>6. LITERATŪRA.....</b>                                                                                                                                                     | <b>67</b> |
| <b>7. PRIEDAI.....</b>                                                                                                                                                        | <b>75</b> |

## SANTRUMPOS

ATC – anatominė, terapinė ir cheminė klasifikacija (**angl.** *Anatomical Therapeutical Chemical Classification system*)

COX – ciklooksigenazė

NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo

ASPI – asmens sveikatos priežiūros įstaiga

PSO – Pasaulinė sveikatos organizacija

ES – Europos Sąjunga

SSR – Serotonino reabsorbcijos inhibitoriai

FDA – JAV maisto ir vaistų administracija (**angl.** *Food And Drug Administration*)

EMA – Europos vaistų agentūra **angl.** *European Medicines Agency*)

VVKT – Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba

ŠKL – Širdies ir kraujagyslių ligos

AGEP – Generalizuota egzanteminė pustiliozė

JAV – Jungtinės Amerikos valstijos

PGE<sub>2</sub> – Prostaglandinas E<sub>2</sub>

AHA – Amerikos širdies asociacija (**angl.** *American Heart Association*)

NHLBI – Nacionalinis širdies, plaučių ir kraujo institutas (**angl.** *National Heart, Lung and Blood Institute*)

USPSTF – Jungtinių Amerikos Valstijų Prevencinių paslaugų darbo grupė (**angl.** *United States Preventive Services Task Force*)

NCL – Nacionalinė klinikinė laboratorija (**angl.** *National Clinical Laboratory*)

SARS-CoV-2 - Sunkaus ūminio respiracinio sindromo koronavirusas 19

EBPO (OECD) – Ekonominio bendradarbiavimo ir plėtros organizacija (**angl.** *Organisation for Economic Co-operation and Development*)

PRAC – Farmakologinio budrumo ir rizikos vertinimo komitetas (**angl.** *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*)

CHMP – žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (**angl.** *Committee for Medicinal Products for Human Use*)

#### **Sąvokos:**

DDD – nustatyta paros vaisto dozė, kuri yra vaisto suvartojimo techninis vienetas (**angl.** *Defined daily dose*)

DDD/TID (**angl.** *Defined Daily Dose per Thousand Inhabitants per Day*) – yra vaistų vartojimo rodiklis, kuris parodo, kiek apibrėžtų dienos dozių (DDD) vidutiniškai suvartojama tūkstančiui gyventojų per dieną.

Farmacinė forma – tai vaistinio preparato fizinė būseną (pvz., skystoji, kietoji ar kitokia forma), pritaikyta patogiam vartojimui, užtikrinanti efektyvų poveikį organizmui.

Stiprumas – tai veikliosios medžiagos kiekis vaisto dozuotėje, atsižvelgiant į vaisto vartojimo formą, išreiškiamas masės, tūrio ar kitokiais vienetais.

# SANTRAUKA

Eglės Voitinovičiūtės magistro baigiamasis darbas, mokslo vadovas doc. dr. Jonas Grincevičius. Vilniaus universiteto, Medicinos fakulteto, Biomedicinos mokslų institutas, Farmacijos ir farmakologijos centras. Vilnius – 2026.

**Magistrinio darbo tema:** Populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimas Lietuvoje ir Danijoje 2019–2024 m. laikotarpiu.

**Tyrimo tikslas:** išanalizuoti ir įvertinti populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo vartojimo ypatumus Lietuvoje ir Danijoje 2019–2024 metais.

**Tyrimo uždaviniai:** 1) Įvertinti populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimo ypatumus Lietuvoje 2019–2024 m. laikotarpyje bendrai (vaistinėms bei asmens sveikatos priežiūros įstaigoms sumuojant); 2) Palyginti Lietuvos populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimo ypatumus su Danija; 3) Išsiaiškinti, ar COVID-19 infekcija turėjo įtakos populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimui Lietuvoje.

**Tyrimo metodai:** Buvo atliktas retrospektyvinis tarptautinis palyginamasis tyrimas, kuriame analizuotas populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo ir paracetamolio suvartojimas Lietuvoje ir Danijoje 2019–2024 m. Duomenys gauti iš oficialių ir viešai prieinamų šaltinių – Lietuvos valstybinės vaistų kontrolės tarnybos (VVKT) ir Danijos vaistų agentūros („MedStat.dk“). Vaistų suvartojimas vertintas pagal nustatytą paros dozę (DDD) ir DDD/1000 gyventojų per dieną (DDD/TID). Duomenų paruošimui naudota „MS Excel“ programa (pirminių failų peržiūra, patikros, tarpinių lentelių sudarymas). Statistinei analizei ir vizualizacijoms naudota RStudio aplinka (grafikų sudarymas, statistinių testų taikymas).

**Rezultatai:** Tyrimo metu nustatyta, kad 2019–2024 m. Lietuvoje bendras populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo ir paracetamolio suvartojimas pagal DDD/TID didėjo: 2024 m. rodiklis buvo didesnis nei 2019 m., o didžiausia reikšmė fiksuota 2022 m. Didžiausią įtaką populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimo didėjimui Lietuvoje darė ibuprofenas, diklofenakas ir nimesulidas. Lyginant nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimą (tik sutampančiose vaistų kategorijose: diklofenako, ibuprofeno, naprokseno, celekoksibo ir analgetiko – paracetamolio) Lietuvoje

ir Danijoje, Danijoje suvartojimas visais tyrimo metais buvo aukštesnis, o skirtumą labiausiai lėmė žymiai didesnis paracetamolio suvartojimas Danijoje. Ibuprofeno atveju 2019–2021 m. didesnis suvartojimas stebėtas Danijoje, tačiau nuo 2022 m. suvartojimas Lietuvoje tapo didesnis. COVID-19 laikotarpiu Lietuvoje populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo ir paracetamolio suvartojimas tarp analizuotų periodų kito nevienodai. Pirmojo karantino metu ir po ribojimų laikotarpiu bendras suvartojimas buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei prieš COVID-19 laikotarpiu, tarp karantinų – mažesnis, antrojo karantino metu reikšmingų skirtumų nenustatyta. Po ribojimų daugumos tirtų veikliųjų medžiagų suvartojimas padidėjo, o acetilsalicilo rūgšties sumažėjo.

**Išvados:** 1) Lietuvoje populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo ir paracetamolio suvartojimas 2019–2024 m. laikotarpiu didėjo. Daugiausiai suvartotos veikliosios medžiagos buvo ibuprofenas, diklofenakas ir nimesulidas. Ši tendencija gali būti susijusi su visuomenės senėjimu, lėtinių ligų gausėjimu ir lengvu nereceptinių vaistų prieinamumu. 2) Palyginus Lietuvą ir Daniją nustatytas didesnis bendras analizuotų veikliųjų medžiagų suvartojimas Danijoje, kurį daugiausiai lėmė ženkliai didesnis paracetamolio suvartojimas. Tai gali rodyti skirtingas skausmo gydymo rekomendacijas, klinikinę praktiką ir vaistų vartojimo įpročius abiejose šalyse. 3) COVID-19 laikotarpiu Lietuvoje populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo ir paracetamolio suvartojimas kito nevienodai, o ryškiausi pokyčiai nustatyti po ribojimų panaikinimo. Tai galėjo būti susiję su sveikatos priežiūros prieinamumo pokyčiais, savarankišku simptomų gydymu ir atidėtu gydymo poreikiu.



## SUMMARY

Master thesis of Eglė Voitinovičiūtė, Scientific Supervisor Associate Professor Jonas Grincevičius; Vilnius University Faculty of Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Centre of Pharmacy and Pharmacology. Vilnius – 2026.

**Title of the thesis:** Utilization of the Most Popular Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Lithuania and Denmark 2019–2024.

**Aim of the study:** To analyze and evaluate the consumption patterns of the most popular non-steroidal anti-inflammatory drugs in Lithuania and Denmark during 2019–2024.

**Tasks of the research:** 1) To evaluate the overall consumption patterns of the most popular non-steroidal anti-inflammatory drugs in Lithuania during 2019–2024 (combining data from community pharmacies and healthcare institutions). 2) To compare the consumption patterns of the most popular non-steroidal anti-inflammatory drugs in Lithuania with those in Denmark. 3) To determine if the COVID-19 infection affected the consumption of the most popular non-steroidal anti-inflammatory drugs in Lithuania.

**Methodology:** A retrospective international comparative study was conducted to analyze the consumption of the most popular non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol in Lithuania and Denmark in 2019–2024. Data were obtained from official publicly available sources: the State Medicines Control Agency of Lithuania (VVKT) and the Danish Medicines Agency (MedStat.dk). Drug consumption was assessed by defined daily doses (DDD) and DDD per 1,000 inhabitants per day (DDD/TID). Microsoft Excel was used to prepare data (review of primary files, data, and preparation of intermediate tables). Statistical analysis data visualizations were performed using the RStudio environment (graphs and statistical tests).

**Results:** The study found that the consumption of the most popular non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol in Lithuania, expressed as DDD/TID, increased in 2019–2024. The 2024 value was higher than in 2019, with the highest level in 2022. The increase in overall consumption was mainly driven by ibuprofen, diclofenac and nimesulide. When comparing the consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs in matching drug categories only (diclofenac, ibuprofen, naproxen,

celecoxib) together with analgesic paracetamol in Lithuania and Denmark, total consumption was higher in Denmark in all study years. This was mainly due to substantially higher paracetamol consumption in Denmark. For ibuprofen higher consumption was observed in Denmark during 2019–2021; however, from 2022 onwards, consumption became higher in Lithuania. During the COVID-19 period in Lithuania, the consumption of the most popular non-steroidal anti-inflammatory drugs varied across analyzed periods. During the first lockdown and post-restriction period, total consumption was significantly higher than in the pre-COVID-19 period, whereas restrictions were lifted, the consumption of most investigated drugs increased while acetylsalicylic acid consumption decreased.

**Conclusion:** 1) The consumption of the most popular non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol in Lithuania increased in 2019–2024. The most consumed drugs were ibuprofen, diclofenac, and nimesulide. This trend may be associated with population ageing, an increasing prevalence of chronic diseases, and easy access to over-the-counter medicines. 2) Comparison between Lithuania and Denmark showed higher overall consumption of the analyzed drugs in Denmark, mainly driven by substantially higher paracetamol consumption. This may reflect differences in pain management recommendations, clinical practice, and medicine use patterns in the two countries. 3) During the COVID-19 period in Lithuania, the consumption of the most popular non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol changed unevenly, with the largest changes after restrictions were lifted. This may be associated with changes in healthcare access, increased self-medication practices, and delayed treatment needs.

## IVADAS

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) yra viena iš plačiausiai vartojamų vaistų grupių pasaulyje. Jie ypač naudojami ūminiam skausmui, tokiam kaip galvos, dantų, raumenų ar gerklės skausmas. NVNU vartojami ir lėtiniam skausmui malšinti, dažnai susijusiam su įvairiomis ligomis, pavyzdžiui, artritu. Be to jie naudojami uždegimui slopinti ir karščiavimui mažinti (1).

Nepaisant NVNU populiarumo ir veiksmingumo, ilgalaikis jų vartojimas gali sukelti rimtų nepageidaujamų reakcijų, tokių kaip virškinimo trakto pažeidimai, širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai bei inkstų funkcijos pablogėjimas. Europos vaistų agentūra (EMA) yra paskelbusi saugumo rekomendacijas dėl tam tikrų NVNU, įskaitant diklofenaką, ciklooksigenazės-2 (COX-2) inhibitorius ir nimesulidą, vartojimo apribojimų dėl galimų vartojimo apribojimų dėl galimos rizikos. Tačiau Lietuvoje šių vaistų vartojimas išlieka aukštas ir net didėja, nepaisant tarptautinių gairių (2).

Lietuvoje NVNU vartojimas per pastaruosius dešimtmečius ženkliai išaugo. 2005–2016 m. laikotarpiu bendras skausmą ir uždegimą malšinančių vaistų (N02B ir M01A farmakoterapinių grupių) vartojimas padidėjo 22,8 % iš 58,37 DDD/1000 gyventojų/ dieną 2005 m. iki 71,68 DDD/1000 gyventojų / per dieną 2016 m. Šis augimas daugiausia susijęs su M01A farmakoterapinės grupės NVNU atstovais, kurių suvartojimas išaugo 35,26 % (2).

Stebint tendencijas Lietuvoje šio tyrimo tikslas yra išanalizuoti NVNU suvartojimą Lietuvoje 2019–2024 m. laikotarpyje, įvertinti ar metams einant NVNU suvartojimas didėja, kaip visgi jis kinta. Taip pat palyginti Lietuvoje suvartojamus NVNU kiekius su kitomis šalimis. NVNU suvartojimo kiekio didėjimas tikėtina signalizuoja, jog nėra pakankamo visuomenės ir pacientų švietimo apie tikslingą NVNU vartojimą, kas priveda prie pacientų turinčių daug šalutinių poveikių ir gydymo komplikacijų. Taip pat NVNU kiekio didėjimas Lietuvoje gali signalizuoti apie pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) ir kitų organizacijų gairių trūkumą susijusi su NVNU vartojimu Lietuvos valstybėje.

# **DARBO TIKSLAI IR UŽDAVINIAI**

Darbo tikslas – išanalizuoti ir įvertinti populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo vartojimo ypatumus Lietuvoje.

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo pardavimų ypatumus Lietuvoje 2019–2024 m. laikotarpyje vaistinėms bei asmens sveikatos priežiūros įstaigoms (bendrai).
2. Palyginti Lietuvos populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo pardavimo ypatumus su Danija.
3. Išsiaiškinti, ar COVID-19 infekcija turėjo įtakos populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimui Lietuvoje.

# 1. LITERATŪROS APŽVALGA

## 1.1 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo farmakoterapinės grupės apžvalga

Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) atradimas siejamas su XIX amžiaus pradžia, kuomet 1829 m. salicinas buvo išskirtas iš gluosnio žievės (lot.. *Salix alba*) (3,4). O 1897 m. chemikas Felix Hoffmann pirmą kartą susintetino acetilsalicilo rūgštį, kuri vėliau buvo pavadinta aspirinu (5). Šis vaistas tapo pirmuoju plačiai naudojamu vaistiniu preparatu, pasižyminčiu antipiretiniu, analgetiniu bei priešūždegiminiu poveikiu. Netrukus, XX a. viduryje atsirado nauji NVNU grupės atstovai, tokie kaip ibuprofenas, diklofenakas ir naproksenas, kurie iki šiol yra plačiai naudojami tiek sveikatos priežiūroje, tiek pacientų (6).

Šiuolaikinėje medicinoje ir sveikatos priežiūros sistemoje NVNU atlieka pagrindinį vaidmenį skausmo malšinime ir uždegimo kontrolėje įvairiose situacijose, tokiose kaip: reumatoidinis artritas, osteoartritas, dismenorėja, podagra, migrena, raumenų ar pooperacinis skausmas (7). Nors NVNU analgetinis poveikis nėra toks stiprus kaip opioidų, NVNU dažnai skiriami kaip pirmosios pakopos preparatai pagal PSO skausmo malšinimo gaires (8). Be to jie gali būti derinami su adjuvantiniais vaistais siekiant pagerinti pacientų gyvenimo kokybę, kai skausmas progresuoja ir mažinti ligos simptomus. Tačiau NVNU vartojimas gali turėti neigiamą poveikį sveikatai. Neselektyvūs COX inhibitorių preparatai didina opų atsiradimo bei virškinimo trakto kraujavimo riziką (9). Tuo tarpu selektyvūs COX-2 inhibitoriai siejami su kraujagyslių ir širdies funkcijų sutrikimais (10). NVNU vartojimas gali neigiamai paveikti ir inkstų funkciją, ypač vyresnio amžiaus pacientams ar turintiems gretutinių ligų (8).

## 1.2 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo klasifikacija

NVNU yra farmakoterapinė grupė, kurios veikimo mechanizmas pagrįstas ciklooksigenazės fermentų slopinimu. Išskiriami du pagrindiniai ciklooksigenazės izofermentai: COX-1 bei COX-2 (11). COX-1 yra fiziologinis izofermentas, kuris dažniausiai randamas skrandžio gleivinėje, trombocituose ar inkstuose (12). Jis atlieka šias funkcijas: skatina trombocitų agregaciją, apsaugo skrandžio bei žarnyno gleivinę, palaiko inkstų perfuziją (13). COX-2 izofermentas yra ekspresuojamas uždegiminėse ląstelėse

ir yra indukuojamas uždegimo metu (14). NVNU veikia kaip ciklooksigenazės inhibitoriai (12). COX-1 ir COX-2 izofermentų slopinimo poveikis bei organizmo atsakas į šį poveikį pateiktas 1 lentelėje.

1 lentelė. Ciklooksigenazių inhibicijos poveikis (15)

| <b>Slopinamas fermentas</b> | <b>Organizmo atsakas</b>                                                      |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| COX-1                       | Žarnyno gleivinės pažeidimas, opos, kraujavimas, inkstų funkcijos sutrikimai. |
| COX-2                       | Analgetinis, priešuždegiminis poveikis.                                       |

Atsižvelgiant į NVNU selektyvumą ciklooksigenazėms, jie skirstomi į (16):

- Neselektyvūs (slopina tiek COX-1, tiek COX-2): didelės acetilsalicilo rūgšties dozės, ibuprofenas, indometacinas, diklofenakas, diflunizalis, ketoprofenas, ketorolakas, naproksenas, piroksikamas, sulindakas,
- COX-1 selektyvūs (labai silpnai slopina COX-2 arba išvis neslopina): mažos acetilsalicilo rūgšties dozės,
- Dalinai COX-2 selektyvūs (stipriau slopina COX-2 negu COX-1): meloksikamas, nimesulidas,
- COX-2 selektyvūs (COX-1 neslopina arba slopina labai silpnai): celekoksibas, etorikoksibas, rofekoksibas.

NVNU grupė skirtinga cheminės struktūros sandara, tačiau pasižymi panašiu farmakologiniu poveikiu. NVNU klasifikacija pagal cheminę struktūrą pateikiama 2 lentelėje.

2 lentelė. Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo grupavimas pagal cheminę sudėtį (17)

| Cheminė grupė                          | NVNU preparatai                                      |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Salicilatai                            | Acetilsalicilo rūgštis, diflunizalis                 |
| Propioninės rūgšties dariniai          | Ibuprofenas, fenoprofenas, naproksenas, oksaprozinas |
| Acto rūgšties dariniai                 | Indometacinas, sulindakas, ketorolakas, diklofenakas |
| Fenamininės rūgšties dariniai          | Mefenamo rūgštis, meklofenamatas                     |
| Pirazolono dariniai                    | Metamizolis                                          |
| Enolinės rūgšties dariniai (Oksikamai) | Piroksikamas, meloksikamas                           |
| Sulfonamidai                           | Nimesulidas                                          |
| Selektyvūs COX-2 inhibitoriai          | Celekoksibas, refokoksibas, etorikoksibas            |

### 1.3 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo pagrindiniai atstovai

#### 1.3.1 Salicilatai

##### Aspirinas

Vienas iš populiariausiai vartojamų NVNU yra aspirinas (acetilsalicilo rūgštis) (18). Jis yra unikalus lyginant su kitais NVNU grupės vaistais, nes negrįžtamai acetilina COX-1 ir COX-2 fermentus bei slopina prostaglandinų ir tromboksano A<sub>2</sub> sintezę. COX-1 slopinimas trombocituose sumažina jų gebėjimą krešėti, o endotelio ląstelės atkuria prostaciklino (PG<sub>12</sub>) gamybą, skatindamos kraujo suskystėjimą. COX-2 acetilinimas modifikuoja jo aktyvumą dėl to leukocituose padidėja lipoksinų gamyba. Aspirino acetilinimas skatina azoto oksido gamybą, o šis skatina vazodilataciją. Visi šie procesai prisideda prie aspirino analgetinio, priešuždegiminio, karščiavimą mažinančio ir antitrombozinio poveikio (19).

Aspirino tabletės nedengtos enterine danga yra greitai absorbuojamos. Apie 70 % jo lieka acetilsalicilo rūgšties pavidale dėl pirmojo pasažo į kepenis, kur vyksta stipriausia trombocitų slopinimo reakcija. Kraujotakoje aspirino pusinės eliminacijos laikas siekia apie 10 minučių, tuomet jis greitai paverčiamas metabolitu, kurio pusinės eliminacijos laikas yra ilgesnis. Dėl greitos absorbcijos ši aspirino forma kelia didelę riziką skrandžio gleivinės pažeidimams. Aspirino tabletės turinčios enterinę dangą absorbuojamos lėčiau ir nevienodai be to neturi tokio paties biologinio ekvivalentiškumo kaip paprastas aspirinas, dėl to kartais plazmoje salicilatų kiekis būna neaptinkamas. Šis skirtumas gali prisidėti prie aspirino atsparumo, kuomet pacientams nepaisant gydymo, išlieka trombocitų reaktyvumas. Tačiau dengtos aspirino tabletės gali mažinti skrandžio gleivinės pažeidimo riziką lyginant su paprastuoju aspirinu (20).

Ilgalaikis mažos aspirino dozės vartojimas ypatingai vyresnio amžiaus žmonėms (nuo 60 m.) gali būti prevencinė priemonė virškinimo trakto vėžiui. Tačiau aspirino vartojimas indukuoja įvairius skrandžio ir žarnyno sužalojimus, tokius kaip kraujavimas, opos, dispepsija ar žarnyno negalavimas. Net enterinės aspirino tabletės vyresnio amžiaus žmonėms nesumažina virškinimo trakto kraujavimo tikimybės. Dėl šių neigiamų poveikių senjorams vien tik aspirino vartojimas profilaktiškai nėra rekomenduojamas (21).

### **1.3.2 Propioninės rūgšties dariniai**

#### **Ibuprofenas**

Ibuprofenas yra dažnas pasirinkimas tarp NVNU grupės atstovų dėl savo skausmą malšinančio, karščiavimą mažinančio ir priešūždegiminio poveikio. Nereceptinėmis dozėmis ibuprofenas yra vartojamas lengvam galvos, dantų, nugaros, menstruacijų skausmui ar karščiavimui slopinti. Receptinėmis dozėmis ibuprofenas vartojamas tokių ligų, kaip artritas, osteoartritas, ankilozinis spondilitas, gydymui. Ibuprofenas dažniausiai vartojamas peroraliai. Jis greitai absorbuojamas (per 1–2 valandas). Be to pasižymi stipriu jungimusi su plazmos baltymais (virš 98 %), mažu pasiskirstymo tūriu, bet prasiskverbia į CNS ir uždegimo paveiktus audinius. Kadangi ibuprofeno pusinės eliminacijos laikas yra trumpas – apie 1–3 valandas, jį reikia dažnai dozuoti. Suaugusiųjų ir vaikų ibuprofeno farmakokinetika yra gana panaši, tačiau iki mokyklinio amžiaus vaikai linkę greičiau pašalinti šį vaistą. Jis veikia neselektyviai, grįžtamai slopindamas COX-1 ir COX-2 izofermentus taip mažindamas prostaglandinų ir tromboksano sintezę (22).



Mažesnėmis dozėmis ( $\leq 1200$  mg/parą) vartojamo ibuprofeno sukeliama virškinimo trakto pažeidimų rizika panaši į placebo, bet didesnėmis dozėmis ( $>1800$ mg/parą) atsiranda didesnė rizika šiems pažeidimams. Lyginant su kitais NVNU grupės atstovais ibuprofeniui dažniausiai būdingas mažiausias virškinimo trakto toksiškumas. Rizika didėja esant vyresnio amžiaus pacientams ar kartu vartojant aspiriną. Ibuprofeno širdies ir kraujagyslių pažeidimų rizika yra mažesnė nei diklofenako ar COX-2 inhibitorių, bet didesnė nei naprokseno. Vartojant ibuprofeną didesnėmis dozėmis ( $\geq 2400$ mg/parą) labai padidėja inkstų komplikacijų tikimybė atsižvelgiant į mažesnes dozes. Taip pat ji lyginant su celekoksibu, ibuprofenas sukelia daugiau nepageidaujamų inkstų reiškinių. Dėl trumpo pusinės eliminacijos laiko šiam vaistui būdingas labai minimalus toksinis poveikis kepenims (23).

### **Naproksenas**

Naproksenas pasižymi karščiavimą mažinančiu, analgetiniu bei priešūždegiminiu poveikiu. Jis grįžtamai slopina COX-1 ir COX-2 fermentus, o selektyvumas slopinti COX-1 yra net penkis kartus didesnis nei COX-2. Didžiausia koncentracija plazmoje (C max) pasiekama per 2–4 val., o pusinės eliminacijos laikas svyruoja tarp 12–17 val. Dėl ilgo pusinės eliminacijos laiko naproksenas išlieka veiksmingas ilgiau nei dauguma kitų NVNU grupės atstovų (24).

Atliktame tyrime, kuriame dalyvavo virš 24000 pacientų, buvo lyginamas saugumas tarp naprokseno, ibuprofeno ir celekoksibo. Šie trys NVNU grupės atstovai buvo skirti pacientams sergantiems artritu ir turintiems vidutinę ar didelę širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimo riziką. Pagrindiniai NVNU grupės toksiniai poveikiai buvo nustatyti tokie: sunkus širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimas (mirtis nuo širdies ir kraujagyslių sutrikimų, infarktas ar insultas), virškinimo trakto sutrikimas (kraujavimas ar opos), inkstų sutrikimas (ūminis ar lėtinis inkstų pažeidimas), bendras mirtingumas. Per stebėjimo laikotarpį nustatyta, jog 4,8 % pacientų patyrė minėtus NVNU toksinius poveikius vartojant naprokseną, o 5,3 % vartojant ibuprofeną ir 4,1 % vartojant celekoksibą. Tad naproksenas yra saugesnis NVNU variantas gydant artritą nei ibuprofenas, tačiau mažiau palankus nei celekoksibas (25).

### **Dekскетопрофенас**

Dekскетопрофенui būdingas priešūždegiminis, karščiavimą mažinantis bei skausmą slopinantis poveikis. Dekскетопрофeno veikimo mechanizmas pagrįstas neselektyviu COX slopinimu, jis inhibuoja

tiek COX-1, tiek COX-2. Peroraliai suvartoto deksketoprofeno skausmo slopinamasis poveikis prasideda po 30 min., ir trunka apie 4–6 val. Deksketoprofenas gerai absorbuojamas ir apie 99 % jungiasi su plazmos baltymais. Pusinės eliminacijos laikas yra apie 1,65 val. Deksketoprofenas daugiausiai išskiriamas per inkstus (26).

Klinikiniai tyrimai rodo, jog deksketoprofenas yra efektyvus skausmą malšinantis vaistas, tačiau gali sukelti virškinimo trakto nepageidaujamas reakcijas, tokias kaip pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, dispepsija ar vidurių užkietėjimas. Deksketoprofenas dažnai lyginamas su ketoprofenu, kadangi deksketoprofenas turėtų sukelti tokį patį analgetinį poveikį kaip dviguba ketoprofeno dozė, tačiau su mažesne virškinimo trakto pažeidimų rizika. Lyginant su kitais NVNU, tokiais kaip ketoprofenas ar ketorolakas, deksketoprofenas dažniau sukelia lengvo ar vidutinio sunkumo virškinimo trakto sutrikimus, o stiprios komplikacijos (kraujavimas iš virškinamojo trakto) pasitaiko retai. Vartojant injekcinį (intramaskulinį) deksketoprofeną gali atsirasti odos reakcijų vaisto įvedimo vietose (27).

### **Ketoprofenas**

Ketoprofenas yra dažnai naudojamas ūmaus ar lėtinio lengvo arba vidutinio skausmo malšinimui. Taip pat klinikinėje praktikoje jis skiriamas osteoartrito ir reumatoidinio artrito gydymui. Kaip ir kiti NVNU grupės atstovai, ketoprofenas veikia slopindamas ciklooksigenazę. Vartojant peroraliai jis labai gerai absorbuojamas be to stipriai jungiasi su plazmos baltymais. Dėl lipofilinių savybių vaistas veikia greitai ir per 15 minučių prasiskverbia pro hematoencefalinį barjerą (28).

Atliktame tyrime įvertintas NVNU vartojimas vyresniojo amžiaus žmonėms ir nustatytos reikšmingos galimos vaistų sąveikos bei šalutiniai poveikiai. Ketoprofenas pasižymėjo dažnomis nepageidaujamomis reakcijomis. Daugiausiai – virškinimo trakto sutrikimais: gastroezofaginiu refliksu, dispepsija, skrandžio ar pilvo diskomfortu, pykinimu, pilvo skausmais. Be to nustatyta, jog NVNU, tame tarpe ir ketoprofenas, turi didelės rizikos sąveikas su antikoaguliantais, antitrombocitiniais vaistais ir selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSR) ir tai gali turėti įtaką padidėjusiam kraujavimui. Taip pat ši vaistų grupė gali įtakoti antiepilepsinių vaistų veikimą, pavyzdžiui mažindami jų veiksmingumą ar didinant traukulių riziką. Vyresnio amžiaus pacientams ypatingai turintiems širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimus ar sergantiems 2 tipo diabetu ketoprofeną reikia skirti atsakingai (29).

### 1.3.3 Acto rūgšties dariniai

#### Diklofenakas

Diklofenakas dažniausiai priskiriamas tradiciniams NVNU. Nors pasižymi didesniu COX-2 selektyvumu ir stipriau slopina COX-2 nei COX-1. Peroraliai suvartotas diklofenakas greitai absorbuojamas nors tai priklauso nuo druskos formos, suvartotų maistinių medžiagų ar individualių virškinimo trakto veiksnių. Dalis diklofenako patenka į sisteminę kraujotaką dėl kepenyse vykstančio pirmosios fazės metabolizmo ir jis stipriai jungiasi su plazmos baltymais. Apie 65 % pašalinamas su šlapimu, o 35 % su tulžimi. Diklofenakas kaupiasi uždegimo pažeistuose audiniuose o tai stiprina jo terapinį poveikį. Pusinės eliminacijos laikas tik 2 valandos (30).

Siekiant pagerinti vaisto toleravimą buvo kuriamos įvairios diklofenako formos. Enterinės tabletės, tuomet – pailginto atpalaidavimo tabletės. Žarnyne tirpios (enterinės) tabletės pailgina absorbciją 0,5–2 val., o didžiausia koncentracija pasiekama per 0,5–1,5 val. Pailginto atpalaidavimo tabletės užtikrina vaisto poveikį 8–10 val. Abi vaisto formos naudojamos gydyti osteoartritą, reumatoidinį artritą, ūminę podagrą, ankilozinį spondilitą. Tačiau dažni šalutiniai poveikiai yra virškinimo trakto sutrikimai – pilvo skausmas, pykinimas, diskomfortas. Kita diklofenako forma – minkštos želatinos kapsulės. Jos užtikrina greitą absorbciją skrandyje, o didžiausia koncentracija pasiekama sparčiau nei greito atpalaidavimo tabletėmis. Kapsulės greitai malšina ūminį skausmą, bet pasireiškia nepageidaujami poveikiai: galvos skausmas, vėmimas, vidurių užkietėjimas. Vėliau sukurtas vietinio poveikio diklofenakas, teikiamas gelių, tirpalų, pleistrų formomis, pasižymintis minimalia absorbcija. Plazmoje vaisto koncentracija yra maža, tai – privalumas norint sumažinti virškinamo trakto šalutinių poveikių riziką. Tačiau kartais atsiranda neigiami poveikiai, tokie kaip: dermatitas ar niežulys. Nepaisant nepageidaujamų reiškinių šie vietinio poveikio preparatai patvirtinti JAV maisto ir vaistų administracijos (FDA) vartoti osteoartrito, kaulų ir raumenų skausmui. Galiausiai rinkoje atsirado injekcinis diklofenakas. Kuris sparčiai malšina ūminį pooperacinį skausmą. Skirtingi diklofenako preparatai ir jų farmakokinetinės savybės leidžia parinkti individualias dozes pacientams siekiant sumažinti vaisto šalutinius poveikius ir didinti terapinį efektyvumą (30).

### 1.3.4 Fenamininės rūgšties dariniai

#### Meloksikamas

Meloksikamas yra NVNU grupės atstovas, kuris slopina COX-2 fermentą, dėl ko sumažėja prostaglandinų, sukeliančių uždegimą, skausmą, karščiavimą sintezę. Meloksikamas gerai absorbuojamas vartojant jį peroraliai. Vaisto didžiausia koncentracija pasiekama praėjus 5–6 val. po valgio. Jis stipriai jungiasi su plazmos baltymais – 99 %. Kepenyse vaistą daugiausiai metabolizuoja CYP450 fermentas, todėl susidaro neaktyvūs metabolitai, kurie pašalinami iš organizmo su šlapimu ir išmatomis. Meloksikamas pasižymi ilgu pusinės eliminacijos periodu, apie 20 valandų, tad užtenka jį vartoti vieną kartą per dieną. Meloksikamą lyginant su kitais NVNU grupės atstovais, tokiais, kaip diklofenkas, piroksikamas ar indometacinas, pasižymi ilgesniu skausmą malšinančiu poveikiu. Tačiau šis vaistas yra mažiau veiksmingas mažinant karščiavimą lyginant su diklofenaku ar piroksikamu (31).

Meloksikamas gali būti vartojamas peroraliai, per odą ar intraveniškai. Per burną - vartojamas skausmui malšinti prieš ir po operacijos. Transderminės formos, tokios kaip geliai, pleistrai, užtikrina vietinį skausmo malšinimą, pasiekdami didesnę vaisto koncentraciją pažeistose vietose. Intraveninis meloksikamas sparčiai mažina skausmą pooperacinės priežiūros atveju. Suteikia net 24 val. skausmo malšinimą, sumažina opioidų poreikį. Meloksikamas gerai toleruojamas virškinimo trakte, nes jis sukelia silpną poveikį skrandžio prostaglandinams. Didelė dalis pacientų patiria lengvą arba išvis nepatiria šalutinio poveikio virškinimo traktui. Lyginant su diklofenaku, meloksikamo šalutinis poveikis yra lengvesnis ir retesnis. Meloksikamas yra saugus vaistas tiems, kurių inkstų funkcija nėra sutrikusi arba turi lengva ar vidutinį sutrikimą. Dėl reto poveikio inkstų sistemai, pacientams dozių dažniausia keisti nereikia. Vartojant vaistą ilgą laiką, jis reikšmingai nepadidina širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų rizikos. Meloksikamas sukelia minimalius šalutinius poveikius kepenų ir tulžies sistemoms lyginant su kitais NVNU. Pooperaciniu laikotarpiu meloksikamas yra veiksmingas vaistas skausmo malšinimui. Visu operaciniu laikotarpiu dėl ilgalaikio analgetinio poveikio jis yra geresnė alternatyva nei įprasti NVNU (31).

### **1.3.5 Pirazolono dariniai**

#### **Metamizolis**

Metimizolis mažina raumenų, kaulų, pooperacinį, su vėžiu susijusį ir galvos skausmą (32). Metamizolį galima vartoti peroraliniu arba intraveniniu būdu. Peroraliai suvartotas metamizolis žarnyne paverčiamas aktyviais metabolitais, kurie greitai absorbuojami. Didžiausia vaisto koncentracija pasiekama per 1,5–2 val. O vaistinio preparato poveikis trunka apie 4 val., jis vartojamas 3 ar 4 kartus per dieną. Daugiausiai išskiriamas per inkstus. Metamizolio veikimo mechanizmas nėra iki galo ištirtas. Manoma, jog jis mažina skausmą ir pasižymi antipiretiniu poveikiu, nes slopina COX-1 ir COX-2 fermentus. Taip pat manoma, jog mechanizmas apima poveikį COX-3 ir TRPA-1 fermentams. Metamizolis sąveikauja su kitais vaistais, ypač su acetilsalicilo rūgštimi. Acetilsalicilo rūgštis negrįžtamai jungiasi prie COX-1 fermento, o metamizolis – grįžtamai, todėl jo antitrombotinis poveikis išlieka visą trombocito gyvavimo periodą. Vartojant šiuos vaistus kartu, metamizolis gali blokuoti aspirino prieigą prie COX-1 fermento ir sumažinti aspirinui būdingą kraujo skystinamąjį poveikį. Metamizolis gali sukelti agranulocitozę net vartojant mažomis dozėmis ar nutraukus vaisto vartojimą. O jį vartojant su kitais vaistais, kurie taip pat stipriai mažina neutrofilų kiekį, padidėja bendra rizika, tad reikia atkreipti dėmesį į metamizolio farmakokinetines sąveikas su vaistais (33).

### **1.3.6 Enolinės rūgšties dariniai (oksikamai)**

#### **Piroksikamas**

Piroksikamas priskiriamas prie tradicinių NVNU grupės atstovų. Šio vaisto mechanizmas pagrįstas COX-1 ir COX-2 fermentų inhibicija, dėl to vyksta ir prostaglandinų slopinimas. Jis mažina skausmą, temperatūrą, uždegiminius poveikius. Dažnu atveju piroksikamas skiriamas, jog slopintų reumatoidinio artrito ar osteoartrito simptomus (34).

Piroksikamas rinkoje pasiekiamas įvairiomis farmacinėmis formomis: tabletėmis, kapsulėmis, geliais, kremais, injekciniais tirpalais, žvakutėmis (35). Peroraliai vartojamas piroksikamas greitai absorbuojamas. Didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama per 2-5 val. O pusinės eliminacijos laikas yra 30–60 val. Jis stipriai jungiasi su plazmos baltymais (apie 99 %). Veikiant hidroksilinizui,

ciklodehidratacijai, dekarboksilinimui vaistas metabolizuojamas iki neaktyvių metabolitų. Piroksikamas pašalinamas su šlapimu, tulžimi bei išmatomis. Maža dalis pašalinama nepakitusiu pavidalu (34).

Piroksikamas pasižymi nepageidaujamais poveikiais tokiais, kaip: alerginės reakcijos, odos bėrimai, virškinimo trakto kraujavimas, skrandžio opos. COX-1 slopinimas mažina prostaglandino E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) gamybą, kuris svarbus skrandžio gleivinės apsaugai, dėl to gali atsirasti skrandžio opų. Kepenų pažeidimai atsiranda dėl oksidacinio poveikio piroksikamui jo metabolizmo metu, kuomet sumažėja glutationo. Inkstų pažeidimai gali atsirasti dėl sutrikusios prostaglandinų reguliavimo sistemos bei perteklinės reaktyviųjų deguonies formų gamybos. Taip pat 2025 metais atliktame tyrime atrasti nauji šio vaisto nepageidaujami poveikiai, kurie nėra minimi vaisto informaciniame lapelyje. Vaistas sukėlė šiuos poveikius: ūminę generalizuotą egzanteminę pustiliozę (AGEP), pūslių atsiradimus bei šlapimo sulaikymą. Tikslūs mechanizmai kodėl šie poveikiai atsirado nėra aiškūs. Tačiau manoma, kad AGEP sukelia T ląstelių padidėjusi jautrumo reakcija, kuomet piroksikamas veikia sukeldamas imuninės sistemos aktyvaciją. Pūslių atsiradimas galimas dėl antikūnų sukkelto uždegimo. O prostaglandinų sumažėjimas COX-1 slopinimo metu gali turėti įtakos šlapimo pūslės ištuštinimo apsunkinimui. Piroksikamas veikia skirtingai priklausomai ir nuo amžiaus grupės. Senjorams dažniausiai pasireiškia inkstų funkcijos sutrikimai, suaugusiems dažniausia pasireiškia alerginiai bėrimai ar skrandžio opos, vaikams retai pasireiškia akių skausmas. Piroksikamas turėtų būti individualiai skiriamas pagal paciento būklę, organų sistemos funkcijos pajėgumą, paciento amžiaus grupę. Taip pat skatinami gydytojų ar vaistinių pacientai turėtų informuoti valstybinę vaistų kontrolės tarnybą (VVKT) apie piroksikamo nepageidaujamus poveikius (36).

### **1.3.7 Sulfonamidai**

#### **Nimesulidas**

Nimesulidas yra NVNU grupės atstovas, pasižymintis prieš uždegiminėmis, karščiavimą mažinančiomis ir analgetinėmis savybėmis. Vaisto pagrindinis veikimo mechanizmas – COX-2 slopinimas. Tačiau jis skiriasi nuo kitų NVNU tuo, kad turi ir kitus veikimo mechanizmus, jis sąveikauja su tarpląsteliniais signalizacijos keliais ir įvairiais tarpininkais. Nimesulidas vartojamas ūminio uždegimo skausmui malšinti. Tiek pooperaciniam, ypač dantų ar sąnarių skausmui, tiek raumenų, skeleto, apatinės nugaros dalies, galvos ar migrenos skausmui, pirminei dismenorėjai ar ūminiams podagros paūmėjimams. Per burną suvartotas vaistas greitai absorbuojamas virškinimo trakte. Didžiausia

koncentracija pasiekama per 2–3 val., o pusinės eliminacijos laikas yra apie 4 val. Metabolizuojamas kepenyse, didžioji metabolitų dalis pašalinama su šlapimu, o likusi – su išmatomis. Šio vaisto farmakokinetinės savybės nurodo jo greitą analgetinį poveikį, o tai svarbu malšinant ūminį skausmą (37).

Kaip ir dauguma NVNU nimesulidas pasižymi tam tikrais nepageidaujamais poveikiais. Nimesulidas kelia riziką virškinamojo trakto komplikacijų atsiradimui, ypač vyresnio amžiaus pacientams. Tačiau lyginant su kitais NVNU, tokiais kaip piroksikamas ar ketorolakas, nimesulidui būdinga mažesnė virškinimo trakto opų atsiradimo ar kraujavimo tikimybė. Vartojant teisingai nustatytam ūminiam skausmui bei trumpesnį laiką – 15 dienų, rizika sumažėja. Rizika kepenų pažeidimams vartojant nimesulidą yra panaši kaip ir kitų NVNU grupės atstovų. Lyginant su paracetamoliu, šis sukelia beveik du kartus didesnę tikimybę atsirasti kepenų pažeidimams nei nimesulidas. Sunkus kepenų pažeidimas – ūminis kepenų nepakankamumas, atsiranda retai. Taip pat vaistas kelia riziką širdies ir kraujagyslių sistemai, ypatingai pacientams, kurie serga hipertenzija, yra padidėjęs cholesterolis ar pacientai yra vyresnio amžiaus. Nimesulidas pasižymi tuo, kad retai sukelia širdies priepuolių ar širdies nepakankamumo atsiradimą. Atsižvelgus į nimesulido savybes, tokias kaip greitas analgetinis poveikis, mažesnis toksiškumas virškinimo traktui bei palyginus saugumo profilį ir šalutinius efektus, vaistas yra tinkamas paciento ūminiam skausmui gydyti (37).

### **1.3.8 Selektyvūs COX-2 inhibitoriai**

#### **Celekoksibas**

Celekoksibas yra selektyvus COX-2 inhibitorius. Jo veikimo mechanizmas pagrįstas grįžtamu COX-2 fermento slopinimu. Celekoksibas veikia mažindamas skausmą, uždegimą ir karščiavimą. Šis vaistas skiriamas osteoartrito, reumatoidinio artrito, ankilozinio spondilito gydymui. Peroraliai vartojamas celekoksibas greitai absorbuojamas virškinimo trakte, o didžiausia vaisto koncentracija pasiekama po 2–3 val. Celekoksibo biologiniam prieinamumui maistas gali daryti įtaką, vartojant vaistą kartu su riebiu maistu, absorbcija gali sulėtėti. Vaistas stipriai jungiasi su plazmos baltymais (97 %). Vaistas metabolizuojamas kepenyse. Celekoksibo pusinės eliminacijos laikas yra apie 8–12 val., tad vaistą reikia vartoti kartą ar du kartus per dieną. Metabolitai išskiriami su šlapimu ir išmatomis, o 3 % vaisto pašalinama nepakitusiu pavidalu (38).

Genetiniai CYP2C9 variantai gali reikšmingai paveikti celekoksibo farmakokinetiką, ypač metabolizmą. Asmenims, kurių alelių funkcija yra sumažėjusi ( CYP2C9\*2 ar CYP2C9\*3), vaisto klirensas gali būti lėtesnis, o jo koncentracija plazmoje – didesnė, tad padidėja nepageidaujamų reakcijų tikimybė. Taip pat reikia atkreipti dėmesį į vaistų sąveikas, kadangi celekoksibas gali slopinti CYP2D6 ir paveikti tokių vaistų, kaip metoprololio ar kitų antidepresantų metabolizmą (38).

Celekoksibą lyginant su tradiciniais NVNU grupės atstovais, šis rečiau sukelia nepageidaujamus reiškinius. Celekoksibas pasižymi mažesniu neigiamu poveikiu inkstams, retai padidina kreatino kiekį ar šlapalo azoto kiekį. Taip pat celekoksibas yra gan saugus kepenims lyginti su kitais NVNU grupės atstovais, pavyzdžiui, diklofenaku, kurio kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas normos ribas viršija net tris kartus. Taip pat celekoksibas pasižymi retesniu virškinimo trakto pažeidimų įtaka, tokia kaip, dispepsija, pilvo skausmas, pykinimas, vidurių užkietėjimas (39).

### **1.3.9 Neopioidiniai analgetikai ir antipiretikai**

#### **Paracetamolis**

Nors paracetamolis (acetaminofenas) nepriklauso NVNU grupei, jis dominuoja nereceptinių analgetikų rinkoje. Paracetamolis yra pirmo pasirinkimo vaistas nuo karščiavimo ar ūmaus skausmo, nes pasižymi ryškiu saugumo profiliu lyginant su NVNU atstovais. Jis vartojamas įvairiam ūmiam skausmui malšinti: galvos, nugaros, dantų, menstruacijų ar po operacijų sukeltam. Paracetamolio veikimo mechanizmas siejamas su prostaglandinų sintezės slopinimu centrinėje nervų sistemoje. Skirtingai nei NVNU vaistai, paracetamolis turi minimalų poveikį periferinei prostaglandinų sintezei, todėl pasižymi silpnu priešuždegiminiu poveikiu. Paracetamolis absorbuojamas difuzijos būdu per virškinamąjį traktą (plonojoje žarnoje). Per os vartojamas paracetamolio biologinis prieinamumas siekia apie 80 %. O didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama po 120 minučių (40).

Paracetamolis vartojamas standartinėmis nereceptinėmis dozėmis (iki 4g parą) retai sukelia nepageidaujamas reakcijas. Atliktame tyrime, įvertinus randomizuotų kontrolinių tyrimų ir metaanalizių duomenis, paracetamolio nepageidaujamų reiškinių skaičius yra panašus į placebo ir mažesnis nei NVNU. Tačiau ilgalaikis paracetamolio ir didesnėmis dozėmis vartojimas gali sukelti nepageidaujamų reakcijų atsiradimo riziką. Gali atsirasti širdies, virškinimo trakto ar inkstų nepageidaujamų poveikių. Ūminis kepenų nepakankamumas atsiranda labai retai (1 atvejis/milijonui/per metus) ir dažniausiai yra



susijęs su perdozavimu. Rizikos grupė vartojanti paracetamolį yra pacientai turintys psichikos sutrikimų ar kepenų ligas, vartojantys didelius kiekius alkoholio, badaujantys. Atsižvelgiant į šiuos pacientus, reikėtų atitinkamai, atidžiai sumažinti paracetamolio dozę iki 2 g per parą (41).

#### **1.4 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo receptų išrašymo reikalavimai**

Receptiniams nesteroidiniams vaistams nuo uždegimo taikomi vaistų išrašymo reikalavimai reglamentuojami Lietuvos apsaugos ministerijos 2025 m. liepos 29 d. įsakymu V-700 (42). Elektroniniai receptai rašomi ASPĮ informacinėje sistemoje arba ESPBI sistemoje per e. sveikatos portalą, jog būtų galima atsekti duomenis sukūrusį sveikatos priežiūros specialistą. Recepte nurodomas vaistų dozių ar pakuočių kiekis turi atitikti numatomą gydymo ar naudojimo kursą. Jei įmanoma, kompensuojamųjų vaistų kiekis turi atitikti gamintojo pakuotę arba būti dalijamas iš jos, išskyrus atvejus kai tai neįmanoma dėl gydymo trukmės. Vaistiniai preparatai recepte išrašomi vadovaujantis vaistinio preparato charakteristikų santrauka ar pakuotės lapeliu, gydymo tvarkos aprašais, sveikatos apsaugos ministro įsakymais reglamentuojančiais vaisto išdavimą. Pirmą kartą ūmioms ligoms gydyti vaistai gali būti skiriami iki 10 dienų, kitu atveju – iki 30 dienų, išskyrus atvejus, kai vaistinio preparato vidinė pakuotė yra skirta ilgesniam nei 30 dienų gydymo kursui. Jei reikia tęsti gydymą, vaistai gali būti pakartotinai skiriami: popieriniame recepte – neilgiau kaip 90 dienų, o elektroniniame – neilgiau kaip 180 dienų (42).

Išrašant vaistinius preparatus, naudojant elektroninių receptų formas ar popierinių receptų blankus: viename recepte galima išrašyti tik vieną vaistinį preparatą. Atliekami įrašai popieriniame recepte turi būti aiškūs, tikslūs, įskaitomi. NVNU preparatų pavadinimo rašymo receptuose reikalavimai. Receptuose išrašomi pramoniniu būdu ar pramoninio proceso metodu pagaminti vaistai, kurie nurodomi bendrinio pavadinimu, išskyrus: nekompensuojamuosius sudėtinius vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra trys ar daugiau veikliųjų medžiagų, registruotus vaistinius preparatus kitos EEE valstybės kalba paženklintomis pakuotėmis, vardinius, retuosius vaistus – šie nurodomi konkrečiu pavadinimu (42).

Popieriniame recepte gali būti naudojamos įvairios žymos, kurios turi būti nurodomos recepto lapo viršuje. Elektroniniame recepte šios žymos dažniausiai būna nurodytos automatiškai. NVNU atveju žymos gali būti: „specialisto sprendimas“ – jei pacientui reikia pakartotino NVNU skyrimo ir specialistas atitinkamai pagrindęs medicinos dokumentuose, gali pakartotinai naujame recepte išrašyti: to paties stiprumo, farmacinės formos vaistinį preparatą; „kompensuojamasis“ – jei NVNU yra

kompensuojamas; „pirmas paskyrimas“ – kai NVNU skiriamas pirmą kartą ar po 360 dienų; „esant poreikiui“ – kai NVNU naudojamas pagal simptominę indikaciją ir kiti (42).

1 formos recepto blankas naudojamas receptiniams NVNU. Šis recepto blankas naudojamas receptiniams NVNU, nes 2 formos blankas skirtas narkotiniams ar psichotropiniams vaistams, o 3 formos blankas skirtas kompensuojamiesiems vaistams. 3 formos receptas naudojamas būtent kompensuojamiesiems NVNU. Taip pat 3 formos blankas (išimties atvejais) naudojamas, jei kompensuojamiesiems NVNU pacientas neturi paso, planuoja juos pirkti kitoje Europos sąjungos (ES) valstybėje arba kompensuojamieji vaistai turi būti išduodami skubiai dėl sveikatos grėsmės. 3 formos recepto blankas išduodamas kartu su pažymėtu unikaliu kasos aparato numeriu ir kvito eilės numeriu arba prie recepto prisegamas kasos aparato kvitas, kuris laikomas oficialiu apskaitos dokumentu. Šis dokumentas svarbus finansinei apskaitai – išlaidoms bei kontrolei ir atsekamumui, jog vaistas būtų išduotas tik pagal oficialius receptus, ir, kad kiekviena operacija būtų užfiksuota (42).

Nesteroidiniams vaistams nuo uždegimo nėra taikomi papildomi vaistų išrašymo reikalavimai, nes šie nepriklauso narkotinių ar psichotropinių vaistų grupei, savo sudėtyje neturi griežtai sekamų, kontroliuojamų veikliųjų medžiagų.

## **1.5 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimas**

### **1.5.1 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimas EU ir kitose šalyse**

Remiantis 2018 metų publikuotu tyrimu, kuriame analizuotos analgetikų vartojimo tendencijos 2006–2015 m. laikotarpiu šešiose Europos šalyse (Prancūzijoje Vokietijoje, Italijoje, Ispanijoje, Danijoje, Švedijoje) ir Jungtinėje Karalystėje nustatyta, jog pagal bendrą analgetikų suvartojimą (NVNU ir opioidinių analgetikų) pirmąją vietą užėmė Jungtinė Karalystė, antrąją - Ispanija ir trečiąją vietą Prancūzija. Tačiau pagal NVNU ir paracetamolio suvartojimą Ispanija užėmė pirmąją vietą, o Prancūzija su Danija užėmė antrąją vietą. Lyginant konkrečiai tik ibuprofeno suvartojimą Vokietija užėmė pirmąją vietą – 59 %, tada Ispanija 32,5 % Danija 25 % Prancūzija tik 11 % (43).

Tiriamuoju 2008–2018 m. laikotarpiu Prancūzijoje pastebėtas didėjantis neopioidinių analgetikų vartojimas, tarp suaugusiųjų, ypač paracetamolio (1000 mg) ir ibuprofeno (400 mg) peroralinių

preparatų. Paracetamolis buvo pirmoje vietoje iš skausmą malšinančių vaistų, o NVNU grupės atstovas – ibuprofenas užėmė antrąją vietą. Per dešimtmetį silpnescio veikimo ibuprofeno (200 mg) populiarumas sumažėjo, vartojimas krito 48 %. Peroralus aspirino vartojimas taip pat sumažėjo, net 68 %. Vaikų populiacijoje geriamųjų suspensijų formų paracetamolio ir ibuprofeno vartojimas išaugo. Paracetamolis buvo dažniausiai vartojamas, o ibuprofenas buvo antroje vietoje ir išaugo 10 % (43).

Remiantis 2015 m. publikuotu tyrimu, tiriamuoju laikotarpiu 1998–2011 dviejų savaitinių apklausų duomenimis Vokietijoje bendras (nereceptinių ir receptinių) analgetikų (ibuprofeno, diklofenako, aspirino, naprokseno, paracetamolio) vartojimas padidėjo nuo 19,2 % iki 21,4 %. Šis didėjimas įvyko dėl lengvai prieinamų nereceptinių analgetikų. Dažniausiai vartotas NVNU – ibuprofenas, o rečiausiai – naproksenas. Lyginant demografinius skirtumas moterys 7,5 % dažniau vartojo NVNU nei vyrai. Pagal amžiaus grupę: 30–44 metų moterys daugiausiai vartojo nereceptinius NVNU. Taip pat ne maža dalis – 0,8 % asmenų analgetikus vartojo reguliariai – bent 4 dienas per savaitę. O 0,6 % asmenų vartojo analgetikus ilgiau nei 7 dienas. Šis ilgalaikis vartojimas bei demografiniai rodikliai parodo, visuomenės švietimo trūkumą vartojant nereceptinius skausmą malšinančius vaistus (44).

2000–2016 m. atliktame tyrime apie NVNU suvartojimą Šiaurės Europos šalyse (Danijoje, Suomijoje, Islandijoje, Norvegijoje, Švedijoje), tiriamuoju laikotarpiu NVNU suvartojimas padidėjo. Daugiausiai NVNU pardavusi šalis buvo Švedija. Joje pardavimai išaugo net 48 %. Antroji buvo Norvegija su 30% augimu, trečioji Suomija su 24 % padidėjimu. O Islandija ir Danija pasižymėjo mažesne vaistų apyvarta. Islandijoje pardavimai padidėjo 7 % , Danijoje tik 2 %. Tačiau 2016 metais šie skaičiai pakito. Islandija tapo lyderė NVNU prekyboje. Šalies pardavimai siekė net 74,3 %. Tuo tarpu, Suomija užėmė antrąją vietą su 73,9 %, Švedija užėmė trečiąją vietą su 54,4 %, tuomet sekė Norvegija su 43,8 % ir galiausiai Danija su 31,8 % (45).

Konkrečiai nagrinėjant NVNU atstovo ibuprofeno suvartojimą 2016 metais šiaurės Europos šalyse, jo pardavimai atitinkamai ir vartojimas padidėjo. Islandijoje šio vaisto parduota 33,5 DDD/ 1000 gyv./d., iš kurių 82 % be recepto. Tuomet Švedijoje 23,3 DDD/1000 gyv./d., 86 % be recepto, Suomijoje 23,3 DDD/1000 gyv./d., 46%, be recepto, Norvegijoje 9,3 DDD/1000 gyv./d., 55 % be recepto, Danijoje 5,4 DDD/1000 gyv./d., 21% be recepto. Danijoje ir Suomijoje padažnėjo receptinio ibuprofeno vartojimas. Nagrinėjant naprokseno pardavimus ir suvartojimą, daugiausiai (nereceptinio ir receptinio)

naprokseno parduota 2016 m. buvo Norvegijoje. O dažniausiai vartojamas (išduotas receptinis) naproksenas buvo Švedijoje. Nagrinėjant diklofenako pardavimus 2016 metais, daugiausiai vaistinio preparato (receptinio) parduota buvo Islandijoje. Toliau sekė Norvegija, tačiau į šios šalies pardavimus pateko ir nereceptinis diklofenakas, kuris sudarė 9 % bendro vaisto pardavimų. Vertinant celekoksibą 2005–2006 metais pardavimai šiaurinėse šalyse smarkiai sumažėjo, išskyrus nuo 2005 m. Islandijoje padidėjo. Šio vaisto apyvarta sumažėjo, nes jis tapo prieinamas tik su receptu. Tuo tarpu etorikoksibo pardavimai šiose šalyse didėjo nuo 2005 metų, ypač Suomijoje, tik Danijoje mažėjo (45) .

### **1.5.2 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimo ypatumai JAV**

NVNU yra dažniausiai vartojami vaistai, kuriuos kiekvieną dieną suvartoja daugiau nei 30 milijonų žmonių. Jungtinėse Amerikos valstijose (JAV) kiekvienais metais išduodama daugiau negu 111 milijonų NVNU receptų ir šie vaistai sudaro apie 60 % nereceptinių analgetikų rinkos šalyje (46).

Nacionalinės sveikatos ir mitybos tyrimo apklausos (NHANES), apimančios 1998–1994 ir 1999–2004 m. duomenis, analizė atskleidė, jog per laiką, bendras (nereceptinių ir receptinių) NVNU vartojimas padidėjo. O atskiras tik receptinių NVNU vartojimas sumažėjo. Gilinantis į demografinius rodiklius atskleista, jog JAV vyresni nei 60 metų asmenys žymiai dažniau vartojo NVNU nei jaunesni. Moterys dažniau vartojo kitus NVNU grupės atstovus nei aspiriną .

Straipsnyje (publikuotame 2017 m.) tyrimo laikotarpiu rekomendacijos reguliariai vartoti aspiriną siekiant išvengti širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) ir kitų lėtinių problemų sveikiems asmenims buvo prieštaringos. JAV FDA pritarė reguliariam aspirino vartojimui asmenims, sergantiems ŠKL, tačiau atmetė pasiūlymus leisti aspiriną parduoti pirminės prevencijos tikslais sveikiems žmonėms, nesergantiems ŠKL. Šis sprendimas sukėlė diskusijas, nes tokios agentūros kaip Amerikos širdies asociacija (AHA), nacionalinis širdies, plaučių ir kraujo institutas (NHLBI) ir JAV prevencinių paslaugų darbo grupė (USPSTF) vis dar pasisakė už aspirino vartojimą asmenims kuriems yra didelė ŠKL rizika (47).

Nuomonės dėl NVNU vartojimo vėžio prevencijai taip pat išsiskyrė. Tyrimo metu USPSTF siūlė 50-59 m vyrams ir moterims, kuriu 10 metų ŠKL rizika yra bent 10 %, apsvarstyti galimybę pradėti vartoti mažas aspirino dozes, kad sumažėtų ŠKL rizika ir kolorektalinio vėžio rizika (47). Tuo tarpu nacionalinė klinikinė laboratorija (NCL) pateikė painias rekomendacijas, laukė ilgalaikių tyrimų

rezultatų susijusių su NVNU vartojimu. Todėl atsižvelgiant į skirtingas pagrindinių JAV sveikatos agentūrų pozicijas, iškyla neaiškumų dėl bendrų visuomenei prieinamų aspirino ir kitų NVNU vartojimo gairių (47).

### **1.5.3 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimo ypatumai Lietuvoje**

2005–2016 m. laikotarpiu Lietuvoje atliktame tyrime buvo analizuojamas neopiidinių analgetikų, ypač NVNU vartojimas. Tyrimas buvo atliktas siekiant įvertinti kaip PSO ir EMA agentūrų saugumo rekomendacijos paveikė NVNU vartojimo tendencijas Lietuvoje. Lietuvoje 2005–2016 m. laikotarpiu net 22,8 % išaugo skausmą malšinančių vaistų (anatominės, terapinės ir cheminės klasifikacijos (ATC) grupių M01A ir N02B) vartojimas – nuo 58,37 iki 71,68 DDD/1000 gyv./d. Ši bendrą vaistų suvartojimo padidėjimą lėmė būtent NVNU (M01A) grupės atstovų vartojimas, kuris kilo net 35,26 %. Tuo tarpu vertinant N02B grupės analgetikus, jų vartojimas per laiką sumažėjo. Iki 2016 m. NVNU vartojimas buvo 6,17 karto didesnis nei kitų analgetikų ir karščiavimą mažinančių vaistų (N02B) (2).

Konkrečiai nagrinėjant NVNU grupės atstovus – diklofenakas Lietuvoje tapo dažniausiai skiriamu vaistu M01A farmakoterapinės grupės kategorijoje. Jo vartojimas sudarė trečdalį (30,04 %) visų suvartotų analgetikų apimančių tiek M01A, tiek N02B klasifikacijos grupes. Su laiku Lietuvoje tapo populiarūs ir kiti NVNU atstovai – ibuprofenas, meloksikamas ir nimesulidas. Ibuprofeno vartojimas padidėjo 3,22 karto, meloksikamo – 169,2 %, o nimesulido – 45,6 %. Šie rezultatai parodė, jog Lietuvoje, nepaisant EMA gairių apie vaistų saugų vartojimą bei saugesnių vaistų alternatyvas, išlieka polinkis vartoti didesnės rizikos NVNU (2).

Taip pat pokyčiai buvo pastebėti selektyvių COX-2 inhibitorių suvartojime, tokiu kaip celekoksibo ir etorikoksibo. Jų skyrimas išaugo 7,81 karto per tyrimo laikotarpį, ši augimo tendencija prieštaravo 2005 m. EMA nustatytiems COX-2 inhibitorių saugumo apribojimams, tačiau šie turėjo minimalų poveikį Lietuvoje. Nagrinėjant N02B grupę acetilsalicilo rūgštis derinama su kofeinu ir paracetamoliu buvo vartojama 2,1 karto dažniau nei gryna forma. Tačiau bendras aspirino suvartojimas smarkiai sumažėjo tyrimo laikotarpiu net 73,93 % (2).

Lietuvoje, Estijoje ir Latvijoje NVNU suvartojimas buvo gausesnis nei kitų analgetikų rūšių. 2015 m. Lietuvoje NVNU suvartojimas lyginant su kitais analgetikais padidėjo 6,04 karto, Estijoje –

5,79 karto, o Latvijoje – 6,11 karto. Skandinavijos šalyse (Danijoje ir Švedijoje) kaip tik gausėjo N02B grupės analgetikų suvartojimas. Konkrečiai nagrinėjant vaistus, diklofenakas dažniausiai buvo vartojamas Lietuvoje, Švedijoje ir Latvijoje. Tuo tarpu Danijoje ir Estijoje vaisto suvartojimas buvo mažesnis. Nagrinėjant nimesulido suvartojimą Lietuvoje, jo suvartojimas toliau didėjo (10 %) net po 2012 m., kai EMA susirūpino dėl toksinio poveikio kepenims ir nustatė griežtas gaires. Nagrinėjant COX-2 inhibitorius, nepaisant EMA klinikinių tyrimų kuriuose pabrėžiama ŠKL rizika, jų išrašymas Lietuvoje tyrimo laikotarpiu vis tiek augo (2).

## **1.6 COVID-19 ir nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo**

2019 metais pasaulyje sumaištį sukėlė atsiradusi nauja infekcinė liga – koronavirusas (COVID-19). Šią ligą sukelia sunkaus ūminio respiracinio sindromo koronavirusas 2 (SARS-CoV-2). Infekcija plito staiga, užsikrėtusiųjų skaičiai augo sparčiai, o visuomenės sveikatos sistemos susidūrė su daugybe iššūkių, kad sustabdyti šią pandemiją (48). Pagrindiniai COVID-19 simptomai panašūs į gripo ar kitų viršutinių kvėpavimo takų infekcijų požymius: karščiavimas, kaulų ar raumenų skausmas, šaltkrėtis, sloga ar nosies užgulimas, gerklės skausmas, kosulys (su skrepliais ar be jų), nuovargis, dusulys. Be to dažnai būdingas kvapo ar skonio praradimas. Rečiau pasitaiko viduriavimas, pilvo skausmas, vėmimas, krūtinės ar galvos skausmai (49). Kadangi COVID-19 infekciniai ligai būdingi viršutinių kvėpavimo takų simptomai, tikėtina, kad NVNU buvo dažnai vartojami šiai simptomatikai mažinti.

Latvijoje (Rygoje) atliktame tyrime koronaviruso pandemijos laikotarpiu buvo stebimos įvairių vaistų ir rekreacinių medžiagų suvartojimas įvertinant gyventojų nuotekas. Per 32 mėnesių laikotarpį (nuo 2020 m. gruodžio mėn. iki 2023 m. liepos mėn.) buvo pastebėtas gausus NVNU suvartojimas. Populiariausi NVNU pagal suvartojimą buvo ibuprofenas ir diklofenakas. Vidutinė ibuprofeno paros dozė vienam asmeniui buvo 29,9 mg, tai atitiko 24,9 DDD/1000 gyv./d. Diklofenako suvartojimas vidutiniškai vienam asmeniui siekė 9,40 mg tai 94,0 DDD/1000 gyv./d. Nuotekų epidemiologijos duomenys apie ibuprofeno suvartojimą labai atitiko mažmeninės prekybos rodiklius. O diklofenako suvartojimo nuotekų epidemiologiniai duomenys parodė didesnius rodiklius nei pardavimų statistika, šitai galėjo lemti didelis diklofenako gelių sunaudojimas (50).

Pandemijos laikotarpiu nebuvo nustatyta jokių aiškių sezoninių NVNU vartojimo tendencijų. Analizuojant 2020-2023 m. tyrimo laikotarpio duomenis, matyti, jog ibuprofeno suvartojimas vasaros mėnesiais dažniausiai mažėdavo, tačiau 2021 m. vasarą šis mažėjimas nebuvo stebimas (50). Šie

duomenys atspindėjo pandemijos poveikį NVNU suvartojimui. NVNU suvartojimas padidėjo dėl koronaviruso simptomatikos, kurią visuomenė bandė sumažinti. Taip pat įtakos galėjo padaryti ir griežtos apsaugos reguliacijos, dėl kurių asmenys susidūrė su psichologinėmis ar kitomis problemomis.

## 2. TYRIMO METODAI

### 2.1 Tyrimo planavimas

Šiame magistriniame darbe atliktas retrospektyvus kiekybinis vaistų suvartojimo tyrimas, kurio tikslas – įvertinti populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) ir paracetamolio suvartojimo tendencijas Lietuvoje ir Danijoje 2019–2024 m., nustatyti didžiausio ir mažiausio suvartojimo kategorijas bei įvertinti ar COVID-19 laikotarpiu Lietuvoje galėjo pasireikšti suvartojimo pokyčiai, sutampantys su karantino ribojimų etapais. Tyrimo planas sudarytas remiantis vaistų suvartojimo tyrimuose plačiai taikoma DDD/TID (DDD/1000 gyventojų per dieną – Defined Daily Dose per 1000 Inhabitants per Day) metodologija, kuri leidžia standartizuoti skirtingų pakuočių, stiprumų ir formų vaistinius preparatus bei palyginti rezultatus tarp šalių ir laikotarpių.

### 2.2 Tyrimo objektas

Tiriamasis objektas – populiariausių NVNU grupės veikliųjų medžiagų ir paracetamolio pardavimai Lietuvoje, pateikiami kaip parduotų pakuočių kiekiai vaistinėms ir asmens sveikatos priežiūros įstaigoms (ASPI) mėnesiniu dažniu. Analizė atlikta atrinktų 11 veikliųjų medžiagų (kategorijų) lygiu: ibuprofenas, acetilsalicilo rūgštis, diklofenakas, naproksenas, ketoprofenas, deksketoprofenas, meloksikamas, piroksikamas, nimesulidas, celekoksibas, paracetamolis. Tyrimui atlikti pasirinktos šios veikliosios medžiagos, atsižvelgiant į jų populiarumą - vartojimo dažnį Lietuvoje, remiantis VVKT ataskaita „Vaistų suvartojimas pagal ATC grupes 2018–2023 metais“, kurioje suvartojimas išreiškiamas DDD/1000 gyventojų per dieną. Be to, šios 11 veikliųjų medžiagų įtrauktos į tyrimą dėl klinikinės praktikos. Europoje daugiausiai suvartojami tam tikri NVNU grupės atstovai. Pavyzdžiui, Vokietijoje, daugiausiai suvartojami šie NVNU: ibuprofenas, acetilsalicilo rūgštis, naproksenas, diklofenakas bei analgetikas - paracetamolis (51). Todėl, šiuo tyrimu buvo bandoma įvertinti, ar Lietuvoje šie vaistai taip pat dominuoja ir ar jų suvartojimas su metais didėja. Nimesulidas pasirinktas dėl savo kontraversiškų šalutinių efektų. Pavyzdžiui, Danijoje šis vaistas niekada nebuvo registruotas dėl savo šalutinių padarinių (stiprūs kepenų pažeidimai), tad buvo tiriama ar Lietuvoje jo suvartojimas didelis ir didėja, nors ir kitos Europos šalys yra prieštaringos jo vartojimo atžvilgiu (2). Piroksikamas į tyrimą įtrauktas kaip vienas iš tradicinių (senesnių) ilgo veikimo NVNU grupės atstovų, įvertinti ar jo suvartojimas vis dar didelis, nors ir pasižymi rimtais virškinimo trakto šalutiniais poveikiais



ir Europoje vis rečiau vartojamas (36). Tuo tarpu meloksikamas pasirinktas kaip naujesnis NVNU priklausantis tai pačiai cheminei klasei kaip piroksikamas, tačiau pasižymintis saugesniu efektu virškinimo traktui, įvertinti ar jo suvartojimas Lietuvoje su metais didėjo, ar pacientai renkasi saugesnį vartojimo sprendimą (31). Celekoksibas įtrauktas į tyrimą, nes yra selektyvus COX-2 inhibitorius, pasižymintis panašiu veikimu kaip tradiciniai NVNU. Tik jam būdingas mažesnis virškinamojo trakto šalutinis poveikis, jis yra saugesnis variantas, kadangi mažiau padarinių sukelia inkstams, tačiau yra rizika atsirasti neigiamiems kardiovaskuliniams poveikiams (39).

## **2.3 Tyrime naudojami duomenys**

Lietuvos pagrindiniai duomenys apie parduotas vaistinių preparatų pakuotes gauti iš Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos (VVKT) viešai skelbiamo archyvo (pardavimai vaistinėms ir ASPĮ) (52). Tokia duomenų struktūra (parduoti vaistinių preparatų pakuočių kiekiai) savaime nėra tiesiogiai palyginami tarp vaistinių preparatų, todėl buvo perskaičiuoti į standartizuotą suvartojimo rodiklį (DDD/1000 gyventojų per dieną). Skaičiavimams pasitelkti Oficialios Statistikos portalo skelbiami mėnesinių gyventojų skaičių rodikliai (53).

Palyginamajai analizei atlikti į tyrimą įtraukta Danija. Šios šalies duomenys atviri, viešai prieinami. Be to šie statistiniai standartizuoti duomenys yra struktūriškai suderinami su Lietuvos veikliųjų medžiagų pardavimų duomenimis, todėl šiai palyginamajai analizei sudaro korektišką ir metodologiškai pagrįstą tarptautinį palyginimą. Taip pat Danija pasirinkta, nes šioje šalyje sveikatos priežiūros sistema yra geriau išvystyta nei Lietuvoje. Aukštesnį sveikatos priežiūros lygį parodo vidutinė gyvenimo trukmė. Danijoje gyvenimo trukmė yra 81,8 m., o tai viršija 0,7 m. Ekonominio bendradarbiavimo ir plėtros organizacijos (EBPO) nustatytą vidurkį ir yra aukštesnė nei daugelyje šalių. Tuo tarpu Lietuvoje gyvenimo trukmė siekia 77,6 m., šis rodiklis yra 3,5 m. trumpesnis nei EBPO vidurkis ir reikšmingai mažesnis nei Danijoje. Vertinant gyventojų pasitenkinimą šalies sveikatos priežiūra, Danijoje 86 % pacientų yra patenkinti sveikatos paslaugų prieinamumu ir kokybe. O Lietuvoje tik 53 % žmonių nurodė, jog yra patenkinti sveikatos paslaugų prieinamumu ir kokybe, šis rodiklis yra žemesnis nei EBPO nustatytas vidurkis (64%) bei žymiai mažesnis nei Danijoje (54,55). Tad vertinant skirtumas tarp šalių NVNU suvartojimo kontekste galima įžvelgti ne tik suvartojimo skirtumus, tačiau atkreipti dėmesį ir į Lietuvoje esančias sveikatos priežiūros spragas.

Danijos duomenys reikalingi lyginamajai analizei naudoti iš Danijos nacionalinio vaistų statistikos portalo „MedStat.dk“, kuriame suvartojimas pateikiamas DDD pagrindu (56).

## **2.4 Tyrimo duomenų paruošimas ir atranka**

Analizuojamas laikotarpis apėmė 2019 m. sausį – 2024 m. gruodį, duomenis vertinant mėnesiniu dažniu. Pirminiai VVKT duomenys pateikiami atskirais failais pagal metus ir apima pardavimus vaistinėms ir ASPI, tad pardavimai buvo susumuoti į bendrus pardavimus. Duomenys tvarkomi ir agreguojami naudojant Microsoft Excel programą. Į analizę įtrauktos tik tos veikliosios medžiagos, kurios patenka į sudarytą kategorijų sąrašą (žr. Tyrimo objektas). Kombinuotų preparatų atveju buvo įvertinta tik analizuojamai NVNU kategorijai priskirtos veikliosios medžiagos dalis: pvz., „Ibuprofenas/Paracetamolis“, kurio stiprumas „200 mg/500mg“ laikyta, kad ibuprofeno dalis yra 200 mg, o paracetamolio dalis į NVNU suvartojimo skaičiavimą neįtraukta.

## **2.5 Tyrimo eiga**

Kadangi VVKT duomenys pateikiami kaip parduotų vaistinių preparatų pakuočių kiekiai, šie duomenys buvo perskaičiuoti į tarptautiniu mastu taikomą standartizuotą rodiklį – DDD/1000 gyventojų per dieną (toliau – DDD/TID). Šis rodiklis leidžia palyginti skirtingų stiprumų, pakuočių kiekių ir vaistų formų preparatų suvartojimą tarp laikotarpių ir šalių. Duomenų paruošimui naudota „MS Excel“ programa (pirminių failų peržiūra, patikros, tarpinių lentelių sudarymas). Statistinei analizei ir vizualizacijoms naudota RStudio aplinka (grafikų sudarymas, statistinių testų taikymas). Skaičiavimai atlikti dviem etapais:

- 1) Mėnesinių DDD (DDD) apskaičiavimas. VVKT duomenys pateikiami kaip per mėnesį parduotų pakuočių skaičius. Kadangi parduotų pakuočių skaičius neatvaizduoja palyginamo vaistų suvartojimo, buvo pasitelkta apskaičiuoti DDD rodiklį. DDD (apibrėžtoji paros dozė) – tai PSO nustatytas standartinis dydis, nusakantis vidutinę suaugusiojo palaikomąją paros dozę konkrečiai veikliajai medžiagai (57). Šis dydis yra naudojamas vaistų suvartojimui palyginti tarp skirtingų preparatų, laikotarpių ir šalių. Kiekvienam vaistiniam preparatui parduotų pakuočių skaičius buvo paverstas į veikliosios medžiagos kiekį ir perskaičiuotas į DDD vienetus pagal atitinkamos veikliosios medžiagos DDD reikšmę (mg per parą) (žr. Priedas A). Kombinuotų preparatų atveju į skaičiavimus

įtraukta tik analizuojamai NVNU kategorijai priskirtos veikliosios medžiagos dalis. Pvz., „Ibuprofenas/Paracetamolis“ su stiprumu „200 mg/500 mg“ laikyta, kad ibuprofeno dalis yra 200 mg.

$$DDD_{m\acute{e}n} = \frac{Pakuot\acute{e}s_{m\acute{e}n}(parduot\acute{u} pakuo\acute{c}i\acute{u} skai\acute{c}ius) \times Kiekis\ pakuot\acute{e}je}{DDD\ vaisto\ reik\acute{s}m\acute{e}}$$

Svarbu pabrėžti, jog *Kiekis pakuotėje* yra apskaičiuojamas pagal preparato stiprumą ir pakuotėje esančių vienetų skaičių (pvz., mg vienoje tabletėje × tablečių skaičius pakuotėje).

2) DDD/1000 gyventojų per dieną (DDD/TID) apskaičiavimas. Kadangi analizė atliekama mėnesiniu dažniu, DDD perskaičiuotos į DDD/TID rodiklį. Įvertinant mėnesio dienų skaičių ir gyventojų skaičių:

$$DDD/TID = \frac{DDD_{m\acute{e}n} \times 1000}{Gyventojai_{m\acute{e}n}(gyventoj\acute{u} skai\acute{c}ius\ atitinkam\acute{a} m\acute{e}nes\acute{i}) \times Dienos_{m\acute{e}n}}$$

Galutinis rodiklis interpretuojamas kaip vidutinis DDD skaičius, tenkantis 1000 gyventojų per vieną dieną atitinkamu mėnesiu.

Analizė vykdyta trimis etapais. Pirmajame etape atlikta Lietuvos NVNU ir paracetamolio suvartojimo apžvalga pagal 11 pasirinktų veikliųjų medžiagų kategorijas. Sudaryti metiniai DDD/TID paveikslai (grafikai), apskaičiuoti pagrindiniai apibendrinamieji rodikliai (vidurkiai, pokyčiai), o kategorijos reitinguotos pagal suvartojimo lygį (daugiausiai suvartotų NVNU, mažiausiai suvartotų NVNU ir vidutiniškai suvartotų NVNU kategorijos). Siekiant statistiškai patikrinti, ar vizualiai pastebimos kryptys atitinka nuoseklias ilgalaikes tendencijas, papildomai taikyta laiko eilučių regresija įvertinant tendencijos reikšmingumą pagal p reikšmes.

Antrajame etape atliktas Lietuvos suvartojimo palyginimas su Danija, naudojant „MedStat.dk“ pateikiamus metinius suvartojimo duomenis tuo pačiu rodikliu (DDD/TID). Palyginimas atliktas tik toms NVNU kategorijoms, kurioms Danijos duomenys buvo prieinami, o rezultatai pateikti grafikais ir aprašyti lyginant suvartojimo lygius bei kryptis.

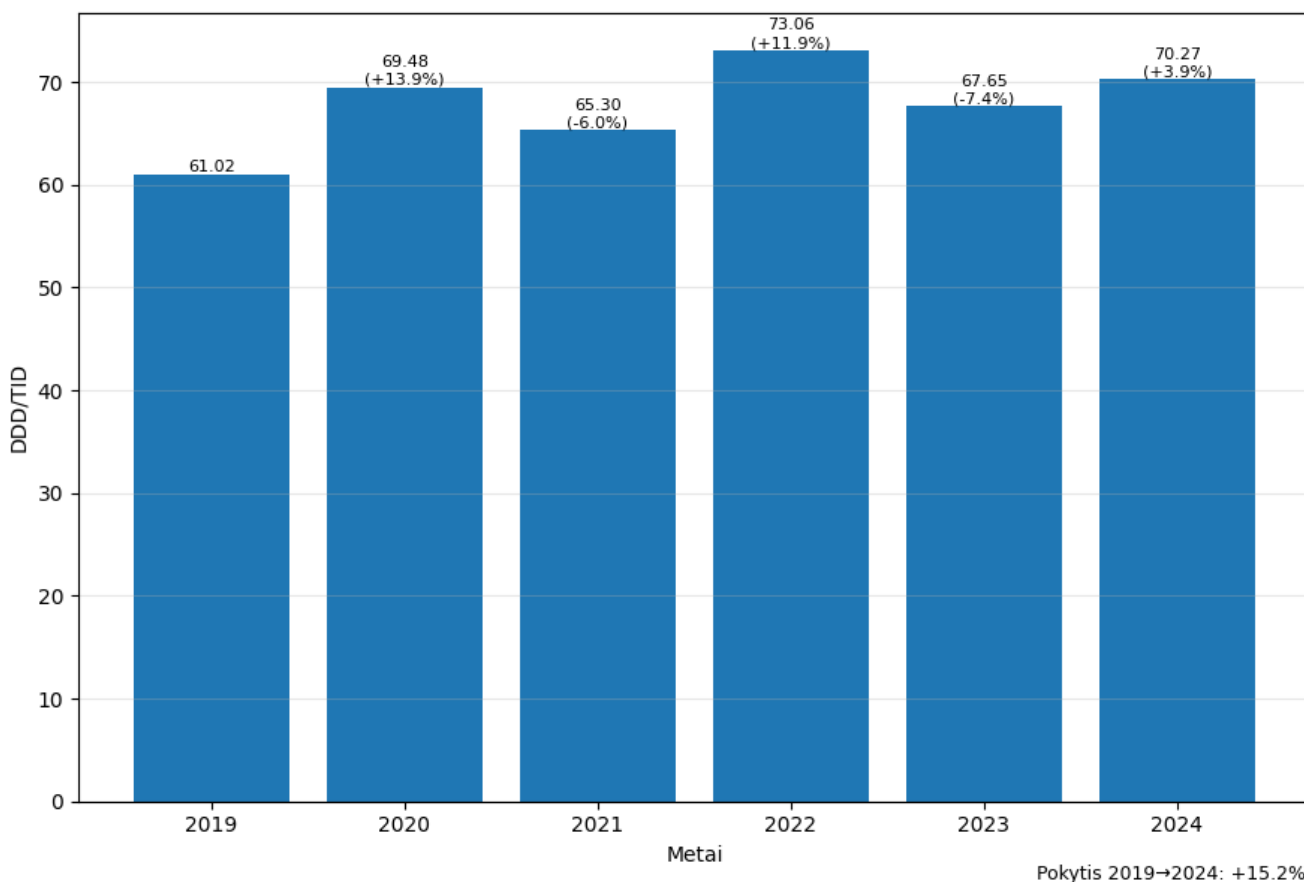
Trečiajame etape vertinta, ar COVID-19 laikotarpiu galėjo pasireikšti suvartojimo pokyčiai, sutampantys su ribojimų etapais. Kadangi duomenys yra mėnesiniai, COVID-19 laikotarpis buvo supaprastintai suskirstytas į kelis periodus (prieš COVID-19, pirmasis karantinas, laikotarpis tarp

karantinų, antrasis karantinas, laikotarpis po ribojimų). Pirmiausia atlikta vizualinė analizė, grafikuose pažymint periodų lūžio taškus. Toliau periodų skirtumams statistiškai patikrinti taikyti t-testai, lyginant kiekvieno periodo vidutinį suvartojimą su „prieš COVID-19“ laikotarpiu. Papildomai taikyta tiesinė regresija su sezoniškumo kontrole, kuri naudota kaip papildomas patikrinimas, ar periodų skirtumai išlieka reikšmingi įvertinus natūralų mėnesinį kintamumą. Visuose statistiniuose testuose reikšmingumo lygmuo laikytas  $p < 0,05$ .

### 3. TYRIMO REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

#### 3.1 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimo analizė Lietuvoje

Šiame etape vertintas populiariausių NVNU ir paracetamolio suvartojimas Lietuvoje 2019–2024 m., naudojant standartizuotą rodiklį DDD/1000 gyventojų per dieną (DDD/TID). Rodiklis leidžia palyginti skirtingų veikliųjų medžiagų suvartojimą tarp metų, nepriklausomai nuo pakuočių dydžių ar stiprumų.



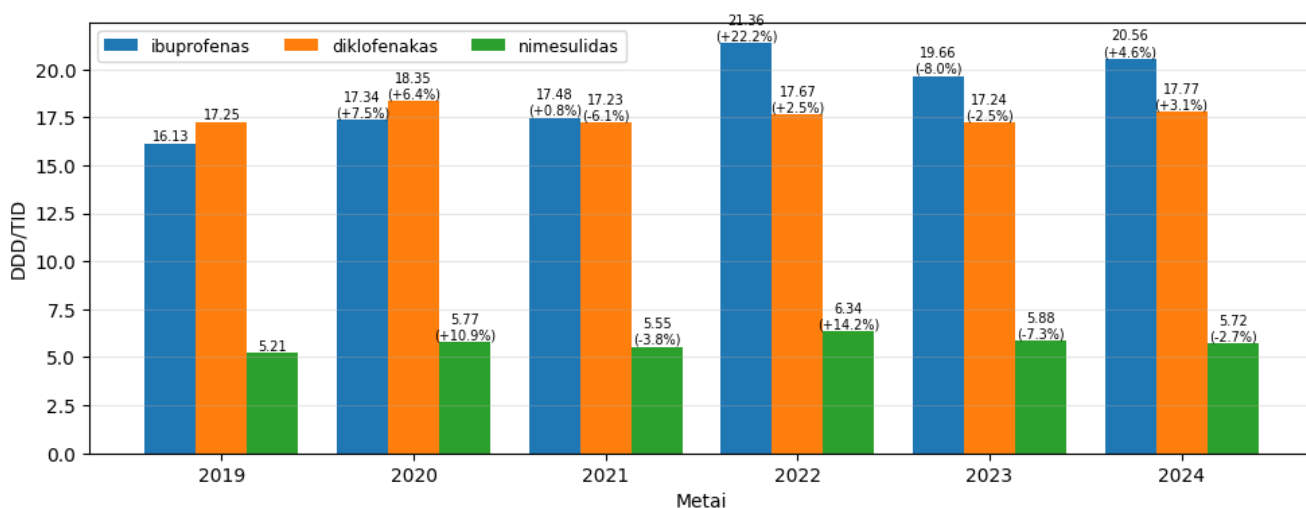
1 pav. Bendras populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo ir paracetamolio suvartojimas pamečiui (DDD/TID)

Remiantis pirmame paveiksle pateikta informacija, galima teigti, kad bendras metinis populiariausių NVNU (ir paracetamolio) suvartojimas nagrinėjamu laikotarpiu svyravo, tačiau bendra kryptis buvo didėjanti. 2019 m. bendras suvartojimas sudarė 61,02 DDD/TID, 2020 m. padidėjo iki 69,48 DDD/TID (+13.9 %), 2021 m. sumažėjo iki 65,30 DDD/TID (-6.0 %), o 2022 m. pasiektas didžiausias

viso laikotarpio rodiklis – 73,06 DDD/TID (+11,9 %) . Vėliau 2023 m. suvartojimas sumažėjo iki 67,65 DDD/TID (-7,4 %), tačiau 2024 m. vėl padidėjo iki 70,27 DDD/TID (+3.9 %). Vertinant visą laikotarpį, 2024 m. bendras populiariausių NVNU ir paracetamolio suvartojimas buvo apie 15,2 % didesnis nei 2019 m. (70,27 vs. 61,02 DDD/TID). Didžiausi metiniai svyravimai matomi tarp 2021–2022 m., kai bendras rodiklis padidėjo nuo 65,30 iki 73,06 DDD/TID.

Tiriamuoju laikotarpiu nustatytas NVNU ir paracetamolio suvartojimo didėjimas Lietuvoje gali būti susijęs su kelių veiksnių įtaka. Galima priežastis – didėjantis lėtinio skausmo, artrito ar kitų raumenų bei kaulų sistemos sutrikimų paplitimas senėjančioje visuomenėje. Taip pat ši suvartojimo didėjimą galėjo lemti gausus nereceptinių NVNU ir paracetamolio prieinamumas vaistinėse, savarankiško gydymosi praktikavimas. Be to COVID-19 pandemijos karantinų ir ribojimų nutraukimas galėjo sudaryti sąlygas lengvai pacientams kreiptis į sveikatos priežiūros įstaigas, gydyti karantinų metu užsitęsusias, neišspręstas klininkines būkles, simptomus ar ligas.

Į tyrimą įtrauktos 11 populiariausių (daugiausiai suvartojamų) analgetinių ir priešuždegiminių poveikį turinčių veikliųjų medžiagų, vartojamų Lietuvoje, buvo suskirstytos į tris grupes pagal jų suvartojimo kiekius: 1–3 vietos – daugiausiai vartojami, 4–8 vietos – vidutiniškai vartojami ir 9–11 vietos – mažiausiai vartojami. Toks skirstymas atliktas siekiant detaliau išanalizuoti vartojimo tendencijas ir palyginti atskirų veikliųjų medžiagų suvartojimo skirtumus.



2 pav. Daugiausiai vartojamų (1–3 vietos) nesteroidinių vaistų nuo uždegimo metinis suvartojimas (DDD/TID)

Antrame paveiksle nagrinėjant NVNU suvartojimo duomenis 2019–2024 m. Lietuvoje išskirtos trys veikliosios medžiagos, kurios pasižymėjo didžiausiu suvartojimu. Didžiausias metinis suvartojimas buvo nustatytas ibuprofeno kategorijoje, antroje vietoje pagal vartojimą išliko diklofenakas, o trečioje – nimesulidas. Šios trys kategorijos kasmet sudarė apie 60–63 % bendro metinio NVNU suvartojimo, todėl būtent jos didžiausia dalimi formavo bendrą Lietuvos (populiariausių) NVNU suvartojimo rodiklį.

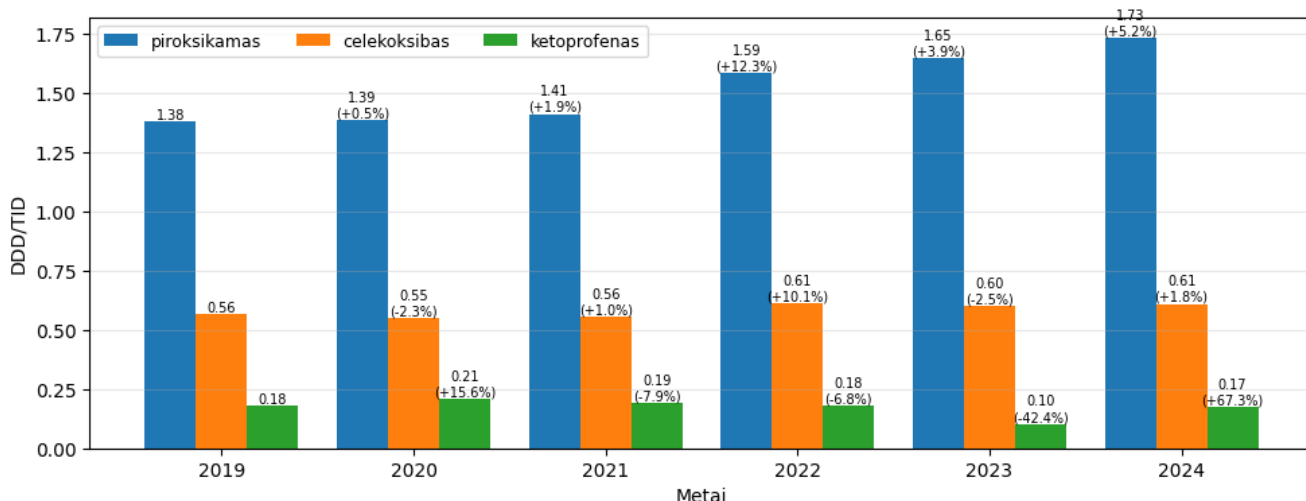
Diklofenakas pasižymėjo santykinai stabilia dinamika: 2019 m. – 17,25 DDD/TID, 2020 m. – 18,35 (+6,4 %), 2021 m. – 17,23 (-6,1 %), 2022 m. – 17,67 (+2,5 %), 2023 m. – 17,24 (-2,5 %), 2024 m. – 17,77 DDD/TID (+3,1 %). Lyginant 2019 m. ir 2024 m., diklofenako suvartojimas padidėjo 3,0 %. Taigi, per visą laikotarpį diklofenako suvartojimas iš esmės išliko panašus, o pokytis nuo 2019 iki 2024 m. buvo nedidelis.

Ibuprofenas parodė ryškų suvartojimo augimą ir išliko vienu pagrindinių bendro suvartojimo pokyčių veiksmų. 2019 m. ibuprofeno rodiklis siekė 16,13 DDD/TID, 2020 m. – 17,34 (+7,5 %), 2021 m. – 17,48 (+0,8 %), o 2022 m. stebėtas ryškus šuolis iki 21,36 DDD/TID (+22,2 %). 2023 m. jis sumažėjo iki 19,66 (-8,0 %), tačiau 2024 m. vėl padidėjo iki 20,56 DDD/TID (+4,6 %). Lyginant 2019 ir 2024 m., ibuprofeno suvartojimas padidėjo apie 27,5 %.

Nimesulidas išliko trečioje vietoje pagal suvartojimą ir kito nuosaikiau: 2019 m. – 5,21, 2020 m. – 5,77 (+10,9 %), 2021 m. – 5,55 (-3,8 %) , 2022 m. – 6,34 (fiksuota didžiausia reikšmė, +14,2 %), 2023 m. – 5,88 (-7,3 %), 2024 m. – 5,72 DDD/TID (-2,7 %). Lyginant 2019 m. ir 2024 m., nimesulido suvartojimas padidėjo apie 9,8 %. Bendra tendencija – nedidelis augimas iki 2022 m. ir vėlesnis stabilizavimasis.

Apibendrinant galima teigti, jog didžiausią NVNU suvartojimo dalį Lietuvoje sudarė dažniausiai klinikinėje praktikoje vartojami vaistiniai preparatai – ibuprofenas, diklofenakas ir nimesulidas. Tokį pasiskirstymą galėjo lemti gausus šių vaistų taikymas gydant ūminį ar lėtinį skausmą, uždegimą ar karščiavimą. Tiriamuoju laikotarpiu didėjantysis ibuprofeno suvartojimas galėjo atsirasti dėl lengvo (nereceptinio) prieinamumo, gero žinomumo bei teigiamo saugumo profilio vartojant trumpą laiką bei mažomis dozėmis (58). Diklofenako suvartojimą galėjo lemti klinikinė praktika ir būdingas stiprus analgetinis ir prieš uždegiminis poveikis. Nimesulido suvartojimą galėjo skatinti greitas analgetinis poveikis ir taip pat įsitvirtinimas klinikinėje praktikoje. Nors nimesulidas pasižymi dideliu

hepatotoksiškumu ir turėtų būti pasirenkamas tik kaip antraeilis vaistas ir tik ūminiam skausmui ar dismenorėjai gydyti, jis vis dar išlieka gausiai vartojamas Lietuvoje (59).



3 pav. Mažiausiai vartojamų (9–11 vietos) nesteroidinių vaistų nuo uždegimo metinis suvartojimas (DDD/TID)

Stebint trečiame paveiksle pateiktą informaciją, galima teigti, jog mažiausio suvartojimo grupę (9–11 vietos) sudarė piroksikamas, celekoksibas ir ketoprofenas. Šių trijų kategorijų bendras indėlis buvo nedidelis ir sudarė tik apie 3,4–3,7 % bendro metinio (populiariausių) NVNU suvartojimo, todėl jų įtaka bendram rinkos vaizdui išliko ribotas.

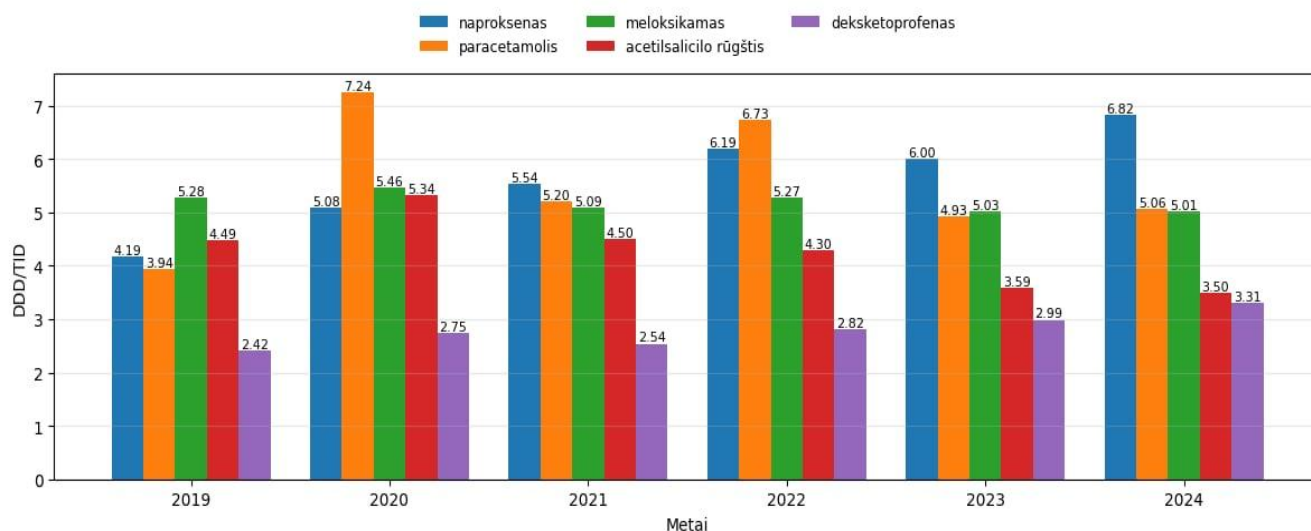
Piroksikamas tarp mažiausio suvartojimo kategorijų buvo didžiausias ir rodė nuoseklų didėjimą: nuo 1,38 DDD/TID 2019 m. iki 1,73 DDD/TID (+5,2 %) 2024 m. Tai rodo lėtą, tačiau gana pastovų augimą.

Celekoksibas išliko labai stabilus visą laikotarpį: apie 0,56–0,61 DDD/TID (2019 m. – 0,56; 2024 m. – 0,61). Lyginant 2019 m. ir 2024 m., celekoksibo suvartojimas padidėjo tik 1,8 %. Tai leidžia teigti, kad jo suvartojimas buvo palyginti pastovus be ryškių struktūrinių pokyčių.

Ketoprofenas buvo mažiausiai vartojamas iš šių trijų ir pasižymėjo didesniu kintamumu mažų reikšmių zonoje: 2019 m. – 0,18, 2020 m. – 0,21 (+15,6 %), 2021 m. – 0,19 (-7,9 %), 2022 m. – 0,18 (-6,8 %), 2023 m. – 0,10 (-42,4 %), 2024 m. – 0,17 DDD/TID (+67,3 %).



Šios grupės (9–11 vietos) suvartojimas išliko nedidelis ir tai galėjo atsitikti dėl to, jog šių trijų veikliųjų medžiagų vartojimo indikacijos yra ribotesnės, joms galimas tik receptinis skyrimas ir retesnis pasirinkimas klinikinėje praktikoje. Mažesnis celekoksibo suvartojimas galėjo būti susijęs su atsargesniu selektyvių COX-2 inhibitorių skyrimu ir vartojimu pacientams, turintiems širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių, kadangi EMA rekomenduoja skirti šiuos vaistus tik įvertinus individualią situaciją (60). Piroksikamo mažas suvartojimas, nors ir didėjantis, galėjo būti susijęs jam būdingos virškinimo trakto pažeidimų rizikos įvertinimu ir prioretizavimu jį skirti tik tuomet kai kiti gydymo būdai netinka (61). Ketoprofeno mažą suvartojimą galėjo nulemti tai, kad klinikinėje praktikoje dažniau pasirenkami palankesnio saugumo profilio NVNU, pavyzdžiui, ibuprofenas ar naproksenas, kurie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos ir VVKT “Racionalus vaistų skyrimas ir vartojimas” rekomendacijose įvardijami kaip dažnesni pirmaeiliai vaistai.



4 pav. Vidutiniškai vartojamų (4–8 vietos) nesteroidinių vaistų nuo uždegimo ir paracetamolio metinis suvartojimas (DDD/TID)

Remiantis ketvirtu paveikslu, galima įžvelgti, jog vidutiniškai suvartojamų grupei (4–8 vietos) priklauso naproksenas, paracetamolis, meloksikamas, acetilsalicilo rūgštis ir deksketoprofenas. Šios kategorijos kartu sudarė apie 33–37 % viso NVNU suvartojimo. Šioje grupėje matomos skirtingos kryptys – dalis kategorijų augo, dalis išliko stabilios, o kai kurios mažėjo.

Naproxenas išsiskyrė aiškia didėjimo tendencija visame laikotarpyje: nuo 4,19 DDD/TID 2019 m. iki 6,82 DDD/TID 2024 m. Lyginant 2019 m. ir 2024 m., naprokso suvartojimas padidėjo apie 62,8 %. Tai išlieka vienas ryškiausių santykinų augimų tarp analizuojamų kategorijų.

Paracetamolio suvartojimas buvo nepastovesnis: 2019 m. – 3,94 DDD/TID, 2020 m. – 7,24 (+83,8 %), 2021 m. – 5,20 (-28,2 %), 2022 m. – 6,73 (+29,4 %), 2023 m. – 4,93 (-26,8 %), 2024 m. – 5,06 DDD/TID (+2,6 %). Lyginant 2019 m. ir 2024 m., paracetamolio suvartojimas padidėjo apie 28,4 %. Matyti ryškesni svyravimai tarp metų, tačiau ilgalaikė kryptis nėra tokia nuosekli kaip naprokso atveju.

Meloksikamas buvo palyginti stabilus: 2019 m. – 5,28, 2020 m. – 5,46 (+3,4 %), 2021 m. – 5,09 (-6,8 %), 2022 m. – 5,27 (+3,5 %), 2023 m. – 5,03 (-4,6 %), 2024 m. – 5,01 DDD/TID (-0,4 %). Matomas nedidelis sumažėjimas po 2020 m., tačiau apskritai reikšmės išlieka panašios.

Acetilsalicilo rūgštis parodė ryškiausią suvartojimo mažėjimą šioje grupėje: 2019 m. – 4,49 DDD/TID, 2020 m. – 5,34 (+18,9 %), 2021 m. – 4,50 (-15,7 %), 2022 m. – 4,30 (-4,4 %), 2023 m. – 3,59 (-16,5 %), 2024 m. – 3,50 DDD/TID (-2,5 %). Nuo 2020 m. stebimas nuoseklus mažėjimas, o lyginant 2019 ir 2024 m., acetilsalicilo rūgšties suvartojimas sumažėjo apie 22,1 %.

Deksketoprofenas taip pat rodė vartojimo didėjimo tendenciją: 2019 m. – 2,42 DDD/TID, 2020 m. – 2,75 (+13,6 %), 2021 m. – 2,54 (-7,6 %), 2022 m. – 2,82 (+11,0 %), 2023 m. – 2,99 (+6,0 %), 2024 m. – 3,31 DDD/TID (+10,7 %). Lyginant 2019 m. ir 2024 m., deksketoprofeno suvartojimas padidėjo apie 36,8 %. Nors augimas nebuvo visiškai tolygus, bendra kryptis išliko aiškiai didėjanti.

Bendras populiariausių NVNU ir paracetamolio suvartojimas Lietuvoje 2019–2024 m. padidėjo, o didžiausia bendra reikšmė fiksuota 2022 m. Šiuos pokyčius labiausiai lėmė ibuprofeno, naprokso ir iš dalies deksketoprofeno augimas, kai tuo tarpu diklofenakas išliko stabilus, o acetilsalicilo rūgštis demonstravo mažėjimo tendenciją. Mažiausio suvartojimo kategorijos (piroksikamas, celekoksibas, ketoprofenas) sudarė tik nedidelę bendro suvartojimo dalį, todėl bendram metiniam rodikliui turėjo ribotą įtaką.

Galima teigti, jog 2019–2024 m. laikotarpiu NVNU ir paracetamolio suvartojimo tendencijos Lietuvoje nebuvo vienodos – dalies veikliųjų medžiagų suvartojimas didėjo, kitų mažėjo, o dar kitų išliko stabilus. Šie pokyčiai galėjo būti susiję su kintančia klinikiška praktika, didėjančiu dėmesiu vaistų

saugumui, naujesnėmis gydymo rekomendacijomis bei pačių pacientų pasirinkimo pokyčiais. Didesnį kai kurių vaistų vartojimą galėjo nulemti stipresnis veiksmingumo profilis ar geras žinomumas. Mažesnių kitų veikliųjų medžiagų vartojimą galėjo nulemti nepageidaujamų reakcijų rizika, saugesnių alternatyvų pasirinkimas.

### **3.1.1 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo laiko eilučių regresinė analizė su mėnesiniais suvartojimo duomenimis**

Atlikus Lietuvos populiariausių NVNU ir paracetamolio suvartojimo dinamikos apžvalgą pagal metinius paveikslus (grafikus), matyti, kad dalis vaistų suvartojimo kategorijų laikotarpiu 2019–2024 m. didėjo (pvz., ibuprofenas, naproksenas, deksketoprofenas), dalis išliko palyginti stabilios (pvz., diklofenakas, paracetamolis), o kai kurios mažėjo (pvz., acetilsalicilo rūgštis). Vis dėlto vien tik vizualiai vertinant kreives ne visada aišku, ar šie pokyčiai yra nuosekli ilgalaikė tendencija, ar labiau atsitiktinių mėnesinių svyravimų ir sezoniškumo rezultatas. Dėl šios priežasties papildomai atlikta laiko eilučių regresinė analizė su mėnesiniais duomenimis, kuri leidžia statistiškai patikrinti, ar kiekvienos iš 11 veikliųjų medžiagų (kategorijų) suvartojimas laikui bėgant patikimai didėjo arba mažėjo. Rezultatai vertinti pagal  $p$  reikšmes, laikant pokytį statistiškai reikšmingu, kai  $p < 0,05$ . Laiko eilučių regresijos rezultatai ( $p$  reikšmės ir koeficientai) pateikiami 3 lentelėje.

3 lentelė. Laiko eilučių regresijos rezultatai nustatant populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo ir paracetamolio suvartojimo pokytį

| <b>Vaisto kategorija</b> | <b>Koeficientas (DDD/TID)</b> | <b>P reikšmė</b> | <b>Pokytis per mėn. (%)</b> | <b>Pokytis per metus (%)</b> |
|--------------------------|-------------------------------|------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Piroksikamas             | 0.00413                       | < 0.05           | 0.41                        | 5.08                         |
| Naproksenas              | 0.00742                       | < 0.05           | 0.74                        | 9.32                         |
| Ibuprofenas              | 0.00462                       | < 0.05           | 0.46                        | 5.70                         |
| Acetilsalicilo rūgštis   | -0.00586                      | < 0.05           | -0.58                       | -6.79                        |
| Meloksikamas             | -0.00122                      | < 0.05           | -0.12                       | -1.46                        |
| Celekoksibas             | 0.00165                       | < 0.05           | 0.17                        | 2.00                         |
| Nimesulidas              | 0.00166                       | < 0.05           | 0.17                        | 2.01                         |
| Ketoprofenas             | -0.02657                      | 0.146            | -2.62                       | -27.30                       |
| Diklofenakas             | -0.00002                      | 0.948            | -0.00                       | -0.03                        |
| Deksketoprofenas         | 0.00488                       | < 0.05           | 0.49                        | 6.03                         |
| Paracetamolis            | 0.00158                       | 0.522            | 0.16                        | 1.91                         |

Regresinė analizė parodė, kad daliai kategorijų Lietuvoje 2019–2024 m. egzistuoja statistiškai pagrįstos ilgalaikės tendencijos. Labiausiai išryškėjo suvartojimo augimas naprokseno, ibuprofeno ir deksketoprofeno kategorijose, ir šis augimas buvo statistiškai reikšmingas (visais atvejais  $p < 0,05$ ). Naprokseno suvartojimas vidutiniškai didėjo apie 0,74 % per mėnesį (apie 9,32 % per metus), ibuprofeno – apie 0,46 % per mėnesį (apie 5,70 % per metus), o deksketoprofeno – apie 0,49 % per mėnesį (apie

6,03 % per metus). Tai dera su grafine apžvalga, kur šios kategorijos išsiskyrė kaip augančios ir prisidedančios prie bendro populiariausių NVNU suvartojimo didėjimo.

Taip pat nustatytas statistiškai reikšmingas, nors mažesnio masto, suvartojimo didėjimas nimesulido ir celekoksibo kategorijose (abiem atvejais  $p < 0,05$ ). Abiejų šių vaistų suvartojimas didėjo apie 0,17 % per mėnesį (apie 2,0 % per metus). Nors šie pokyčiai nėra tokie dideli kaip ibuprofeno, naprokseno ar deksketoprofeno atveju, jie rodo nuoseklią ilgalaikę kryptį.

Atskirai verta paminėti piroksikamą: nors tai yra viena iš mažiausiai vartojamų kategorijų, jo suvartojimas per laikotarpį didėjo nuosekliai ir statistiškai reikšmingai ( $p < 0,05$ ), vidutiniškai apie 0,41 % per mėnesį (apie 5,08 % per metus). Praktiniu požiūriu tai reiškia, kad net ir mažo suvartojimo kategorijose gali vykti kryptingi pokyčiai, tačiau bendram NVNU „paveikslui“ jos turi mažesnę įtaką dėl žemo absoliutaus lygio.

Mažėjimo kryptis buvo nustatyta acetilsalicilo rūgšties ir meloksikamo kategorijose, ir abiem atvejais ji buvo statistiškai reikšminga ( $p < 0,05$ ). Acetilsalicilo rūgšties suvartojimas vidutiniškai mažėjo apie 0,58 % per mėnesį (apie 6,79 % per metus), o meloksikamo – apie 0,12 % per mėnesį (apie 1,46 % per metus). Acetilsalicilo rūgšties mažėjimas ypač svarbus interpretuojant bendrą struktūrą, nes ši kategorija sudaro reikšmingą dalį bendro suvartojimo ir jos mažėjimas buvo matomas ir metiniuose grafikuose.

Diklofenako ir paracetamolio kategorijose ilgalaikės tendencijos nenustatyta. Diklofenako  $p$  reikšmė buvo 0,948, todėl nėra jokio statistiškai reikšmingo pokyčio, o paracetamolio  $p$  reikšmė buvo 0,522, todėl ir šios kategorijos pokyčiai negali būti laikomi patikima ilgalaikė tendencija. Tai sutampa su grafiniu vaizdu, kuriame paracetamolio reikšmės svyravo tarp metų, tačiau neformavo aiškios nuoseklios krypties. Ketoprofeno kategorijoje, nors koeficientas buvo neigiamas ir rodė mažėjimo kryptį, statistiškai reikšmingos ilgalaikės tendencijos nustatyti nepavyko ( $p = 0,146$ ), todėl negalima patikimai teigti, kad ketoprofeno suvartojimas per laikotarpį nuosekliai mažėjo.

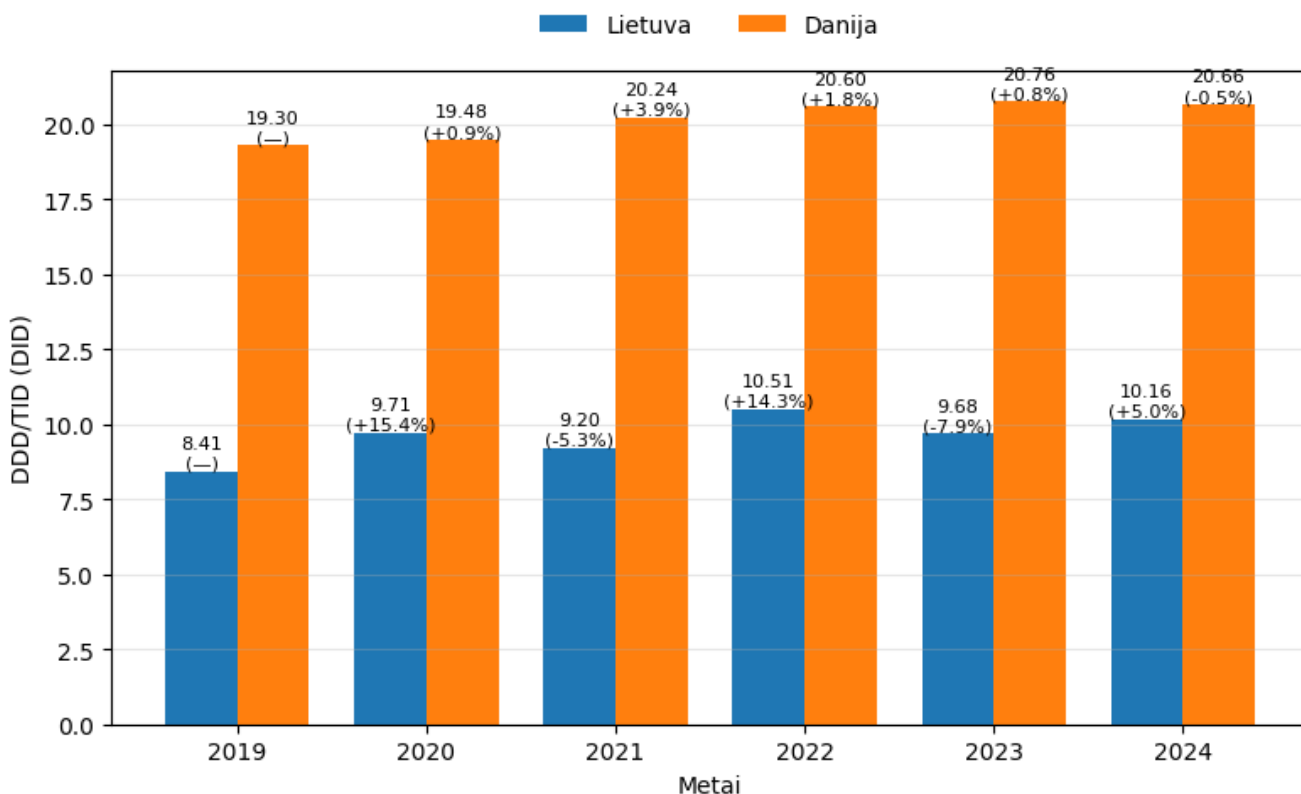
Apibendrinant, statistinė analizė patvirtino, kad 2019–2024 m. Lietuvoje daliai kategorijų būdingos reikšmingos ilgalaikės kryptys: didėjo naprokseno, ibuprofeno, deksketoprofeno, piroksikamo, celekoksibo ir nimesulido suvartojimas, mažėjo acetilsalicilo rūgšties ir meloksikamo suvartojimas, o diklofenako, paracetamolio ir ketoprofeno kategorijose statistiškai reikšmingų ilgalaikių pokyčių

nenustatyta. Tai rodo, kad Lietuvos bendro populiariausių NVNU suvartojimo didėjimą formavo ne vienodas visų kategorijų augimas, o kelių dominuojančių ir dalies papildomų kategorijų kryptingi pokyčiai.

### **3.2 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimo analizė Lietuvoje ir Danijoje**

Pirmame etape buvo įvertintos populiariausių NVNU ir paracetamolio suvartojimo tendencijos Lietuvoje 2019–2024 m. laikotarpiu, naudojant standartizuotą rodiklį DDD/TID (DDD/1000 gyv./d.). Vizualinė analizė ir laiko eilučių regresija parodė, kad dalis kategorijų Lietuvoje statistiškai reikšmingai didėjo (pvz., ibuprofenas, naproksenas, deksketoprofenas), dalis mažėjo (pvz., acetilsalicilo rūgštis), o kai kurios išliko gana stabilios (pvz., diklofenakas, paracetamolis). Siekiant geriau suprasti, ar Lietuvos suvartojimo lygiai ir kryptys yra specifinės Lietuvos rinkai, ar atitinka platesnes regionines tendencijas, antrame etape atliktas palyginimas su Danijos vaistų suvartojimo duomenimis.

Danijos duomenys gauti iš „MedStat.dk“ sistemos, kur suvartojimas pateikiamas tuo pačiu pagrindiniu vienetu – DDD/1000 gyventojų per dieną, todėl tiesioginis palyginimas su Lietuva yra metodologiškai pagrįstas. Vis dėlto būtina pabrėžti, kad Danijos pateiktoje lentelėje iš 11 analizuojamų veikliųjų medžiagų kategorijų buvo prieinami tik penkių veikliųjų medžiagų duomenys (diklofenako, ibuprofeno, naprokseno, celekoksibo, paracetamolio). Dėl to bendras „Lietuva vs Danija“ palyginimas šiame etape apima tik šias sutampančias kategorijas, o kitų NVNU (pvz., meloksikamo, nimesulido, piroksikamo, ketoprofeno, acetilsalicilo rūgšties, deksketoprofeno) palyginti šiame etape nebuvo įmanoma arba jų reikšmės Danijoje būtų artimos nuliui / nepateikiamos (žr. Priedas B). Taip pat ne visi šiame darbe nagrinėjami vaistai yra ar buvo registruoti Danijoje. Pavyzdžiui, veiklioji medžiaga nimesulidas kai kuriose Europos Sąjungos valstybėse buvo registruota ir vartojama, tačiau Danijoje ji nebuvo autorizuota (2). Dėl šios priežasties duomenys apie šio vaisto vartojimą ar prieinamumą Danijoje nėra pateikiami, o Danijos situacija analizuojama tik tų vaistinių preparatų atžvilgiu, kurie yra registruoti šioje šalyje. Be to 3-jų veikliųjų medžiagų (ketoprofeno, piroksikamo, deksketoprofeno) duomenys nebuvo registruojami šioje duomenų bazėje, tad palyginimas nėra galimas. Veikliųjų medžiagų – meloksikamo ir acetilsalicilo rūgšties reikšmės duomenų bazėje buvo artimos nuliui.

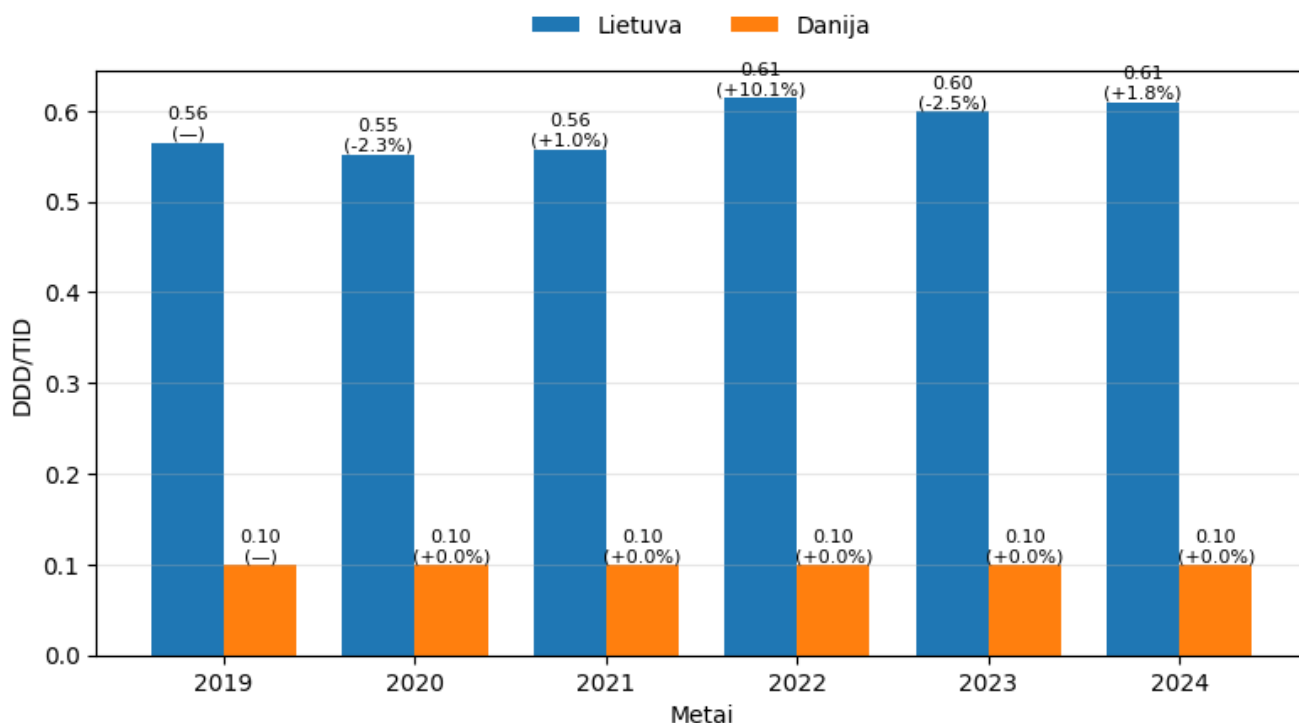


5 pav. Metinis nesteroidinių vaistų nuo uždegimo ir paracetamolio suvartojimas Lietuvoje ir Danijoje

Remiantis penktu paveikslu ir palyginus bendrą metinį analizuojamų sutampančių kategorijų suvartojimą, matyti aiškus skirtumas tarp šalių. Lietuvoje 2019 m. šių kategorijų vidutinis rodiklis siekė 8,41 DDD/TID, o Danijoje – 19,30 DDD/TID. Vėlesniais metais skirtumas išliko: 2020 m. atitinkamai 9,71 (+15,4 %) ir 19,48 DDD/TID (+0,9 %), 2021 m. – 9,20 (-5,3 %) ir 20,24 DDD/TID (+3,9 %), 2022 m. – 10,51 (+14,3 %) ir 20,60 DDD/TID (+1,8 %), 2023 m. – 9,68 (-7,9 %) ir 20,76 DDD/TID (+0,8 %), 2024 m. – 10,16 (+5,0 %) ir 20,66 DDD/TID (-0,5 %). Taigi, visais metais bendras lyginamų kategorijų rodiklis Danijoje buvo didesnis nei Lietuvoje. O per visą tiriamą laikotarpį Lietuvoje suvartojimas buvo apie 2,1 karto mažesnis nei Danijoje.

Šis skirtumas pirmiausia susijęs su paracetamolio kategorija, kurios suvartojimas Danijoje yra ypač aukštas ir aiškiai dominuojantis. Todėl, skirtingai nei ankstesnėje tik Lietuvos lygiu atliktoje versijoje, kur bendras skirtumas buvo labiau palankus Lietuvai, įtraukus paracetamolį bendras lyginamų kategorijų vidurkis tampa didesnis Danijoje. Praktiniu požiūriu tai rodo, kad tarpšalinį suvartojimo

skirtumą labai stipriai gali lemti viena dominuojanti kategorija, todėl bendrą rodiklį būtina interpretuoti kartu su atskirų veikliųjų medžiagų analize.



6 pav. Metinis celekoksibo suvartojimas Lietuvoje ir Danijoje

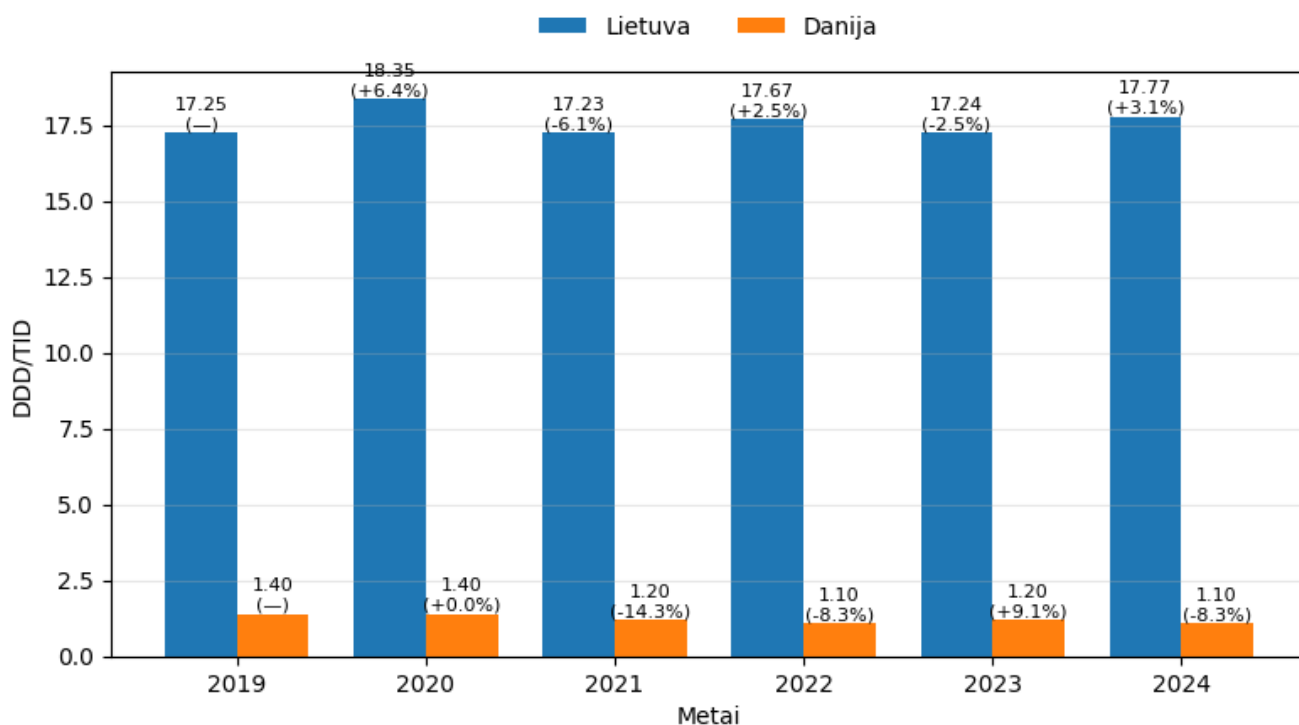
Apibendrinus šeštame paveiksle pateiktus duomenis, galima teigti, jog celekoksibo suvartojimas abiejose šalyse buvo žemas, tačiau Lietuvoje jis nuosekliai didesnis nei Danijoje. Lietuvoje rodiklis svyravo siaurame intervale nuo 0,55 iki 0,61 DDD/TID: 2019 m. – 0,56, 2020 m. – 0,55 (-2,3 %), 2021 m. – 0,56 (+1,0 %), 2022 m. – 0,61 (+10,1 %), 2023 m. – 0,60 (-2,5 %), 2024 m. – 0,61 DDD/TID (+1,8 %). Danijoje celekoksibo suvartojimas visais metais išliko praktiškai nekintantis ir siekė 0,10 DDD/TID. Šis rezultatas rodo, kad celekoksibas yra santykinai mažai vartojamas abiejose šalyse, tačiau Lietuvoje jo suvartojimas yra kelis kartus didesnis, nors absoliučios reikšmės bendroje neopiidinių analgetikų (NVNU ir paracetamolio) struktūroje išlieka mažos.

Celekoksibo suvartojimas abiejose šalyse išliko nedidelis tiriamųjų metu laikotarpiu, tai gali būti siejama su siauresniu šio vaistinio preparato farmakologiniu veikimu, lyginant su dažniau vartojamais neselektyviais NVNU, tokiais kaip ibuprofenas ar diklofenakas. Celekoksibas vartojamas specifinėms klinikinėms būklėms, pavyzdžiui, gydant osteoartrito, reumatoidinio artrito ar kitų lėtinių raumenų ir



kaulų sistemos sukeltam skausmo slopinimui. Dėl šios priežasties jo suvartojimas išlieka mažesnis nei tradicinių NVNU.

Celekoksibo didesnis suvartojimas Lietuvoje gali rodyti kiek dažnesnį taikymą pacientams, sergantiems lėtinėmis degeneracinėmis ar uždegiminėmis sąnariu ligomis. O mažesnis suvartojimas Danijoje nei Lietuvoje gali būti siejamas su atsargesniu COX-2 inhibitorių skyrimu dėl saugumo klausimų, susijusių su galimai padidėjusia širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujamų reiškinių rizika, bei dažnesniu alternatyviu preparatų, tokių kaip, pavyzdžiui, paracetamolis, pasirinkimu (62). Todėl nustatytas suvartojimo skirtumas tarp šių šalių tikėtina, jog atspindi nevienodą celekoksibo pritaikymą gydymo praktikoje.



7 pav. Metinis diklofenako suvartojimas Lietuvoje ir Danijoje

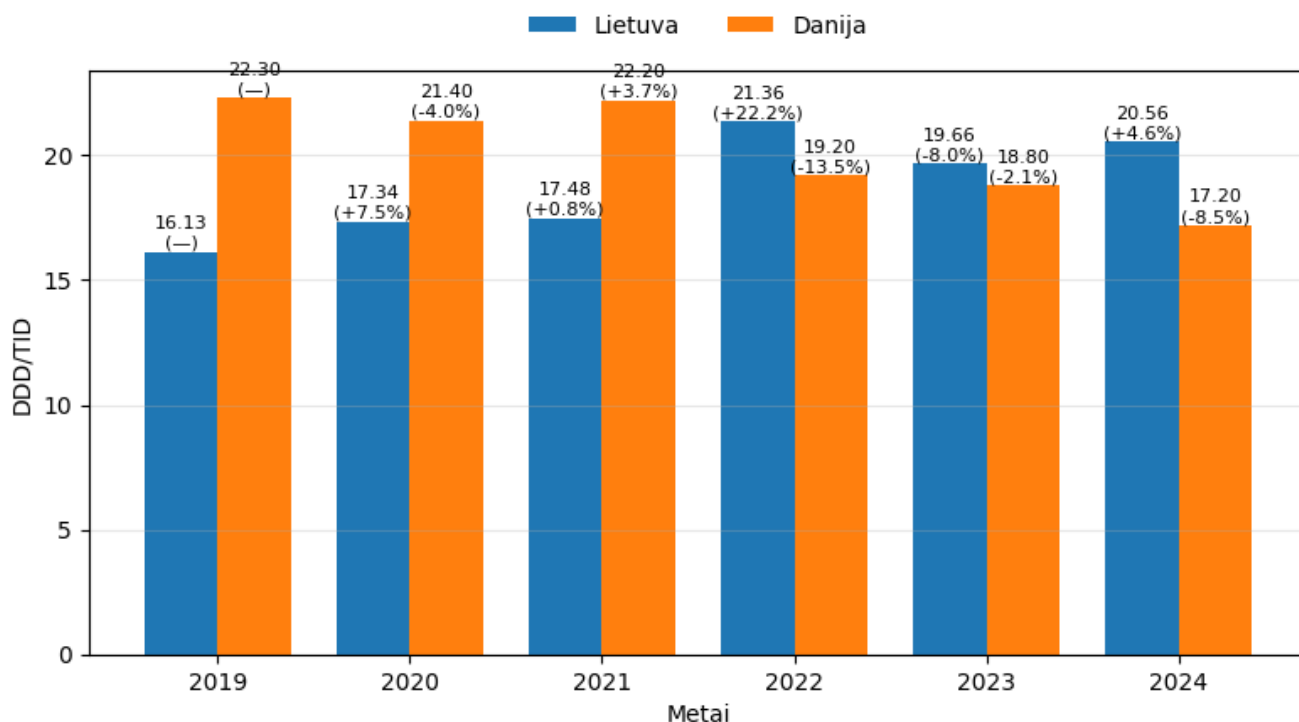
Remiantis septintu paveikslu, didelis skirtumas tarp šalių stebimas diklofenako suvartojimo kategorijoje. Lietuvoje diklofenako suvartojimas visą laikotarpį buvo aukštas ir stabilus – apie 17–18 DDD/TID: 2019 m. – 17,25, 2020 m. – 18,35 (+6,4 %), 2021 m. – 17,23 (-6,1 %), 2022 m. – 17,67 (+2,5 %), 2023 m. – 17,24 (-2,5 %), 2024 m. – 17,77 DDD/TID (+3,1 %). Danijoje tuo pačiu laikotarpiu diklofenako suvartojimas buvo žymiai mažesnis ir siekė tik apie 1,1–1,4 DDD/TID: 2019 m. – 1,40, 2020

m. – 1,40 (+0,0 %), 2021 m. – 1,20 (-14,3 %) , 2022 m. – 1,10 (-8,3%) , 2023 m. – 1,20 (+9,1 %), 2024 m. – 1,10 DDD/TID (-8,3 %). Tai reiškia, kad diklofenakas Lietuvoje vartojamas keliolika kartų intensyviau nei Danijoje.

Reikšmingai didesnis diklofenako suvartojimas Lietuvoje gali rodyti istoriškai susiformavusią ir iki šiol išliekančią svarbią šio vaistinio preparato vietą skausmo ir uždegiminių būklių gydymo praktikoje. Tai ypač reikšminga vertinant tai, kad EMA dar 2013 m. pabrėžė sisteminio diklofenako vartojimo sąsajas su padidėjusia širdies ir kraujagyslių nepageidaujamų reiškinių rizika, ypač vartojant didelėmis dozėmis ar ilgą laiką (63).

Papildoma svarbą šiam rezultatui suteikia ir Lietuvos epidemiologinis kontekstas – 2023 m. širdies ir kraujagyslių ligos sudarė 53 % visų mirčių šalyje, kai tuo metu Europos Sąjungos vidurkis siekė apie 33 % (64). Atsižvelgiant į tai, išliekantis didelis diklofenako suvartojimas Lietuvoje gali rodyti, kad klinikinėje praktikoje šis preparatas vis dar dažnai pasirenkamas dėl įprastai vertinamo analgetinio ir prieš uždegiminio veiksmingumo, nepaisant tarptautiniu mastu akcentuojamų saugumo aspektų. Tiriamuoju laikotarpiu diklofenakas Lietuvoje išliko antra pagal gausų kiekį suvartojimą veiklioji medžiaga.

Tuo tarpu keliolika kartu mažesnis diklofenako suvartojimas Danijoje gali būti interpretuojamas kaip atsargesnis ir labiau individualizuotu rizikos vertinimu grindžiamo NVNU pasirinkimo požymis. Todėl nustatytas skirtumas tarp šalių greičiausiai atspindi ne metodologinius netolygumus, bet skirtingus klinikinės praktikos modelius bei nevienodą saugumo rekomendacijų integraciją į kasdienį vaistų pasirinkimą.



8 pav. Metinis ibuprofeno suvartojimas Lietuvoje ir Danijoje

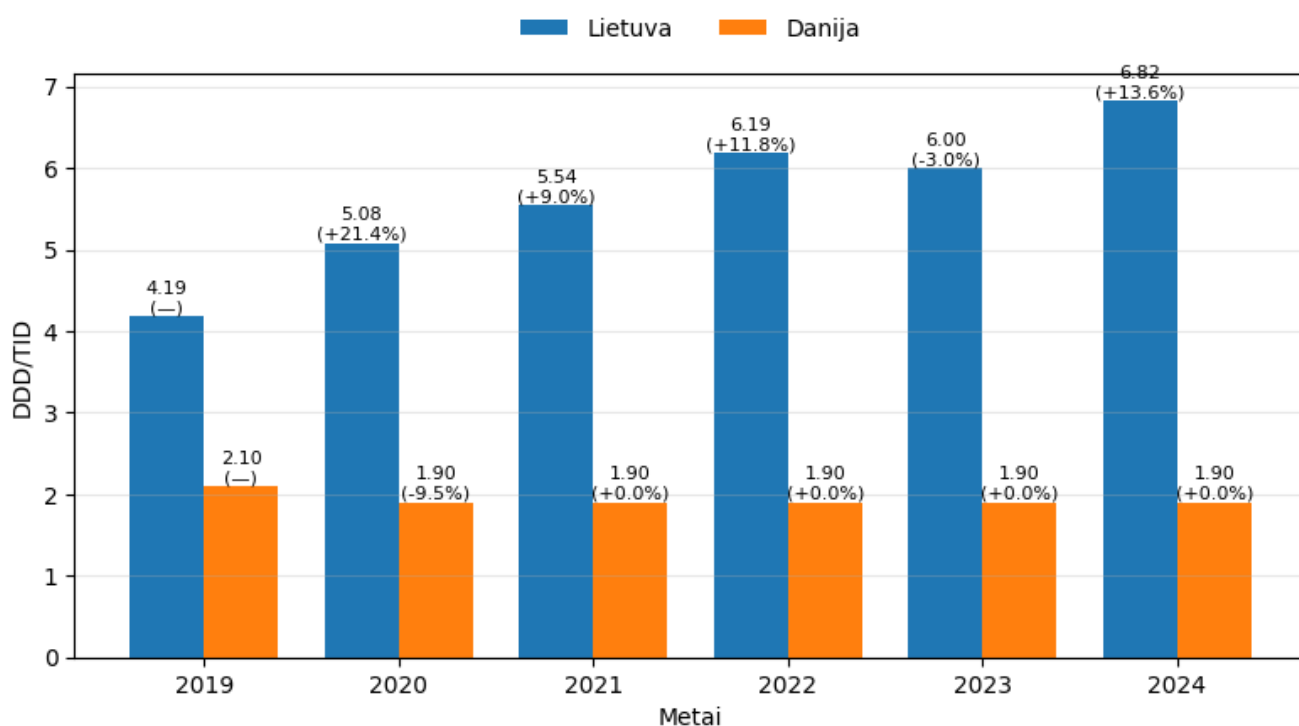
Aštuntame paveiksle ibuprofeno kategorijoje matomas kitoks vaizdas nei diklofenako atveju: 2019–2021 m. Danijoje ibuprofeno suvartojimas buvo didesnis nei Lietuvoje, tačiau nuo 2022 m. situacija pasikeitė. Danijoje 2019 m. ibuprofenas siekė 22,30 DDD/TID, 2020 m. – 21,40 (-4 %), 2021 m. – 22,20 (+3,7 %), po to rodiklis sumažėjo iki 19,20 (-13,5 %) (2022 m.), 18,80 (-2,1 %) (2023 m.) ir 17,20 DDD/TID (-8,5 %) (2024 m.). Lietuvoje tuo tarpu 2019–2021 m. rodikliai buvo mažesni (16,13; 17,34; 17,48 DDD/TID), tačiau 2022 m. fiksuotas ryškus padidėjimas iki 21,36 DDD/TID (+22,2 %), kuris viršijo Danijos suvartojimo lygį.

2023 m. Lietuvoje rodiklis sumažėjo iki 19,66, o 2024 m. vėl padidėjo iki 20,56 DDD/TID, išlaikant aukštesnį suvartojimo lygį nei Danijoje. Šie rezultatai rodo, kad Danijoje ibuprofeno suvartojimas per laikotarpį mažėjo, o Lietuvoje matomas ryškesnis pakilimas nuo 2022 m. ir išlaikytas palyginti aukštas suvartojimo lygis vėlesniais metais.

Lietuvoje didėjantis ibuprofeno suvartojimas gali būti siejamas su lengvu šio vaistinio preparato prieinamumu, geru žinomumu visuomenėje bei dažnu vartojimu gydant įvairų stiprumo skausmą ir karščiavimą. Taip pat LR sveikatos apsaugos ministerijos ir VVKT “Racionalus vaistų skyrimas ir

vartojimas” rekomendacijose nurodoma, kad vertinant NVNU saugumą, pirmaeiliai vaistai yra mažos ibuprofeno dozės ( $\leq 1200$  mg per parą), tačiau didesnių dozių vartojimas siejamas su didesne ŠKL nepageidaujamų reakcijų rizika. Svarbu pabrėžti, jog šios rekomendacijos paskelbtos tik 2023 m., todėl jų įtaka 2019–2024 m. laikotarpio ibuprofeno suvartojimo rodikliams dar galėjo būti ribota.

Danijoje tiriamųjų metu laikotarpiu ibuprofeno suvartojimo mažėjimas gali būti siejamas su nacionalinėmis skausmo gydymo rekomendacijomis, kuriose lengvo ar vidutinio stiprumo skausmo atvejais pirmiausia rekomenduojamas paracetamolis, siekiant išvengti NVNU sukeltų nepageidaujamų virškinimo trakto, inkstų ar širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių. Esant poreikiui skirti NVNU, Danijoje dažniau prioritetas gali būti teikiamas racionaliam ir individualizuotam pasirinkimui, kai tarp tinkamiausių alternatyvų minimas ibuprofenas arba naproksenas (65).

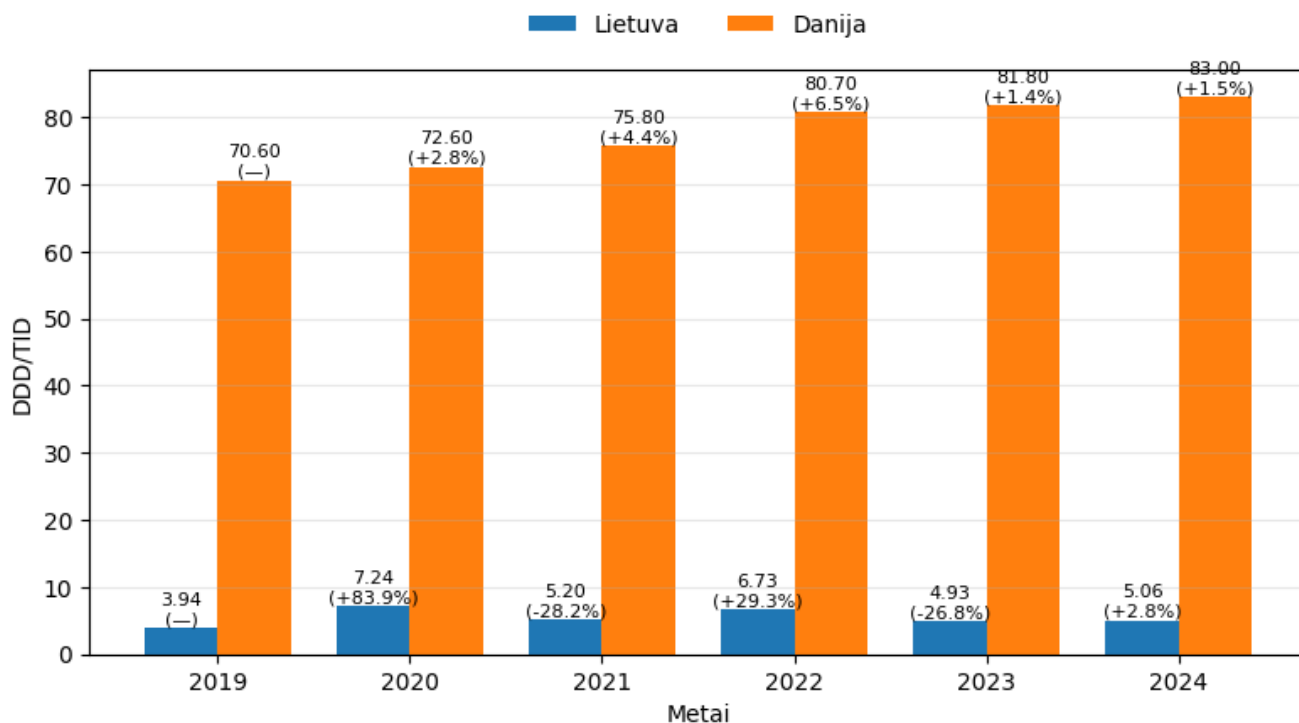


9 pav. Metinis naprokseno suvartojimas Lietuvoje ir Danijoje

Remiantis devintu paveikslu, naprokseno suvartojimo palyginime matomas nuoseklus augimas Lietuvoje, kai Danijoje rodiklis iš esmės nekinta. Lietuvoje naproksenas didėjo nuo 4,19 DDD/TID 2019 m. iki 5,08 (+21,4 %) 2020 m., 5,54 (+9,0 %) 2021 m., 6,19 (+11,8 %) 2022 m., 6,00 (-3 %) 2023 m. ir 6,82 DDD/TID (+13,6 %) 2024 m. Danijoje 2019 m. rodiklis buvo 2,10 DDD/TID, o nuo 2020 m. iki

2024 m. jis stabiliai laikėsi ties 1,90 DDD/TID. Taigi, visais metais naprokseno suvartojimas Lietuvoje buvo didesnis, o laikotarpio pabaigoje skirtumas dar labiau išaugo dėl nuoseklaus Lietuvos rodiklio didėjimo.

Naproksenas siejamas su mažiausia ŠKL rizika lyginant su kitais NVNU (ibuprofenu, diklofenaku) (66). Lietuvoje naprokseno suvartojimas tyrimo metais didėjo, o lyginant su Danija jo suvartojimas buvo net keletą kartų didesnis. Toks pokytis, gali būti susijęs su šio vaisto pasirinkimu dėl palankesnio širdies ir kraujagyslių sistemos saugumo profiliu, lyginant su kitais NVNU. Tad Lietuvoje galima įžvelgti teigiamą tendenciją – naprokseno suvartojimo didėjimas signalizuoja, jog Lietuvoje vis dažniau pasirenkama saugesnė alternatyva. Taip pat didėjantis suvartojimas gali rodyti nuoseklų gydymo praktikos pritaikymą prie naujesnių saugumo rekomendacijų. Danijoje naprokseno suvartojimas sudaro tik nedidelę NVNU dalį, nes bendras NVNU vartojimas yra žemesnis. Be to, galima manyti, kad Danijoje apskritai didesnė dalis skausmo gydymo koncentruojama į paracetamolio vartojimą, o ne į NVNU. Ir tik įvertinus paracetamolio nepakankamą skausmo malšinimo poveikį individualiam pacientui siūloma pasirinkti vartoti NVNU – ibuprofeną arba naprokseną (65).



10 pav. Metinis paracetamolio suvartojimas Lietuvoje ir Danijoje

Remiantis dešimtu poveikslu, paracetamolio suvartojimo palyginime matomas nuoseklus suvartojimo augimas Danijoje, per 6 metų laikotarpį – reikšmės palaipsniui didėjo nuo 70,60 iki 83,00 DDD/TID. Kiekvienais metais fiksuojamas nedidelis, kelių procentų augimas (vidutiniškai per metus apie 3,3 %), kuris parodo pastovią didėjimo tendenciją be ryškių svyravimų.

Tuo tarpu Lietuvoje matomi ženklaus ir nenuoseklus svyravimai. Suvartojimo lygis kito stipriai nuo 3,94 DDD/TID 2019 m. padidėjo iki 7,24 (+83,9 %) 2020 m., vėliau sumažėjo iki 5,20 (-28,2 %) 2021 m., po to vėl didėjo 6,73 (+29,3 %) 2022 m., vėl krito iki 4,93 (-26,8 %) 2023 m., ir galiausiai nežymiai padidėjo 5,06 (+2,8 %) 2024 m. Tai rodo kintančią ir nestabilią vartojimo tendenciją.

Ryškiai didesnis paracetamolio suvartojimas Danijoje, palyginti su Lietuva, gali atspindėti skirtingą skausmo gydymo praktiką tarp šalių. Danijos nacionalinėse skausmo gydymo gairėse paracetamolis įvardijamas kaip pirmo pasirinkimo vaistas gydant lengvą ar vidutinio stiprumo skausmą. Paracetamolis kaip pirmo pasirinkimo vaistas rekomenduojamas, nes siekiama prevenciškai išvengti NVNU būdingų virškinimo trakto, inkstų ar širdies ir kraujagyslių sukeliamų nepageidaujamų reiškinių atsiradimą (65). Tuo tarpu Lietuvoje mažesnis paracetamolio suvartojimas gali būti siejamas su tuo, kad praktikoje didesnę rinkos dalį sudaro tradiciniai NVNU, tokie kaip ibuprofenas ar diklofenakas, kurie neretai suvokiami kaip „stipresni“ preparatai skausmui malšinti. Be to, Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos ir VVKT parengtose rekomendacijose „Racionalus vaistų skyrimas ir vartojimas“ skelbiama, jog paracetamolio skausmą malšinantis poveikis yra silpnesnis nei NVNU, nors jo saugumo profilis palankesnis pacientams. Tokios nuostatos galėjo turėti įtakos klinicinei praktikai ir prisidėti prie dažnesnio NVNU pasirinkimo ir mažesnio paracetamolio suvartojimo Lietuvoje. Taip pat tai gali rodyti fokusą nukreiptą labiau į simptominių efektyvumą, o ne į prevencinį nepageidaujamų reiškinių modelį.

Apibendrinant Lietuvos ir Danijos NVNU ir paracetamolio suvartojimo palyginimą, galima teigti, kad nustatytus NVNU ir paracetamolio suvartojimo skirtumus tarp Lietuvos ir Danijos galėjo lemti daugybė tarpusavyje susijusių veiksnių. Reikšmės galėjo turėti skirtingos nacionalinės gydymo rekomendacijos, skirtingi vaistų saugumo profilio vertinimo prioritetai, istoriškai susiformavusi klinikinė praktika, gydytojų skyrimo įpročiai bei pacientų vartojimo įpročiai. Danijoje didesnis paracetamolio suvartojimas galėtų būti siejamas su dažnesniu jo pasirinkimu kaip pirmaeilio vaistu, siekiant prevenciškai išvengti NVNU sukeliamų nepageidaujamų reiškinių riziką. Tuo tarpu Lietuvoje didesnis NVNU – celekoksibo, naprokseno, diklofenako ir ibuprofeno suvartojimas galėjo būti susijęs su

dažnesniu šių preparatų pasirinkimu dėl stipresnio analgetinio poveikio ir priešuždegiminio poveikio. Be to svarbu pabrėžti, kad Lietuvoje racionalaus vaistų vartojimo ir skyrimo rekomendacijos paskelbtos tik 2023 m., todėl jų poveikis tiriamojo laikotarpio tendencijoms galėjo būti ribotas.

### **3.3 COVID-19 įtaka populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimui**

Trečiajame etape vertinta, ar COVID-19 laikotarpiu Lietuvoje galėjo pasireikšti statistiškai pagrįsti populiariausių NVNU ir paracetamolio suvartojimo pokyčiai. COVID-19 laikotarpio įtakos populiariausių NVNU ir paracetamolio suvartojimui vertinimui buvo remiamasi oficialiais ribojimų etapais Lietuvoje, išskiriant du pagrindinius pandemijos periodus („pirmą“ ir „antrą“ bangą). Pirmasis patvirtintas COVID-19 atvejis Lietuvoje registruotas 2020 m. vasario pabaigoje. Nuo 2020 m. kovo mėn. pradėtas pirmasis karantinas, kurio pradžioje taikytas griežtesnis režimas, o vėliau ribojimai palaipsniui švelninti. Antrasis periodas apėmė 2020 m. rudenį–2021 m. vasarą, kai 2020 m. lapkritį įvestas antrasis karantinas, 2020 m. gruodį–2021 m. sausį ribojimai buvo sugriežtinti, o 2021 m. vasarį–birželį ribojimai palaipsniui švelninti. Nuo 2021 m. liepos mėn. karantinas baigtas, paliekant tik pavienes priemones (67).

Kadangi šiame darbe vaistų suvartojimo rodikliai pateikiami mėnesiniu dažniu (DDD/TID), COVID-19 laikotarpis buvo suskirstytas į penkis supaprastintus analizės periodus. Šis periodų skaidymas pateikiamas 4 lentelėje ir naudojamas visoje trečiojo etapo analizėje, siekiant nuosekliai palyginti suvartojimo pokyčius tarp laikotarpių ir išvengti pernelyg smulkaus skirstymo, kai ribojimų pakeitimai vyko mėnesio viduryje arba truko trumpai.

Tolimesniuose paveiksluose (grafikuose) vertikalios punktyrinės linijos žymi perėjimo („lūžio“) taškus tarp periodų, o prie jų pateikiami skaičiai 2–5. Šie skaičiai yra tik nuorodos ir sutampa su lentelėje aprašytų periodų numeracija (1–5) (žr. Lentelė 4). Pirmasis periodas (1 – „prieš COVID-19“) grafike nėra žymimas atskiru lūžio tašku, nes jis apima laikotarpį iki pirmojo perėjimo į 2 periodą. Ta pati numeracija ir lūžio taškai naudojami tiek bendram suvartojimo grafikui, tiek vėliau pateiktuose grafikuose pagal atskiras vaistų kategorijas.

Siekiant patikrinti, ar matomi skirtumai tarp periodų yra statistiškai pagrįsti, šiame etape taikyti t-testai (žr. Priedas C). Jie naudoti palyginant kiekvieno periodo vidutinį suvartojimą su „prieš COVID“ periodu (1 periodas), o pokytis laikytas statistiškai reikšmingu, kai  $p < 0,05$ . T-testai šiame darbe

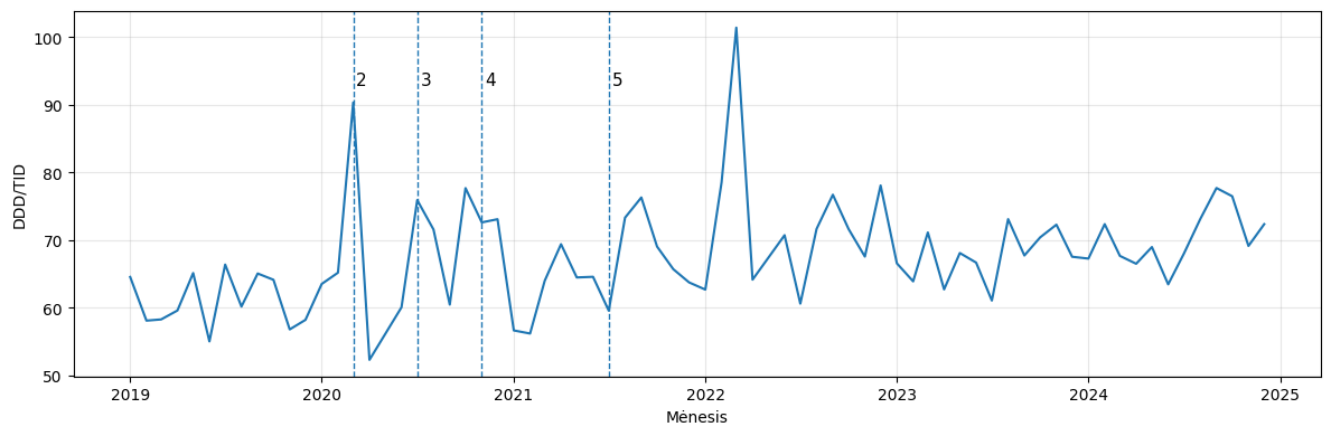
interpretuojami kaip statistinis patikrinimas, padedantis įvertinti, ar skirtumai tarp periodų gali būti atsitiktiniai.

4 lentelė. COVID-19 laikotarpiai

| <b>Periodo<br/>nr.</b> | <b>Periodo<br/>pavadinimas</b> | <b>Laikotarpis<br/>(mėnesiai)</b> | <b>Aprašymas (trumpai)</b>               |
|------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------|
| 1                      | prieš COVID-19                 | iki 2020-02                       | laikotarpis iki pandemijos poveikio      |
| 2                      | karantinas 1                   | 2020-03 – 2020-06                 | pirmojo karantino laikotarpis            |
| 3                      | prieš karantiną 2              | 2020-07 – 2020-10                 | laikotarpis tarp karantinų               |
| 4                      | karantinas 2                   | 2020-11 – 2021-06                 | antrojo karantino / ribojimų laikotarpis |
| 5                      | po ribojimų                    | nuo 2021-07                       | laikotarpis po karantino pabaigos        |



### 3.3.1 Bendras mėnesinis populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimas ir pokyčiai tarp periodų



11 pav. Bendras mėnesinis populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo ir paracetamolio suvartojimas ir pokyčiai tarp periodų

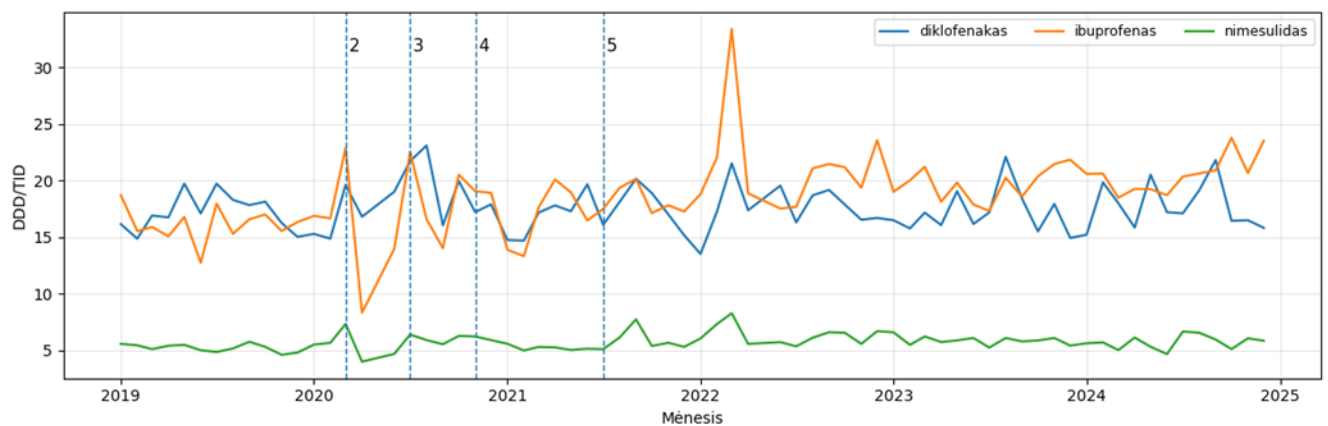
Bendro mėnesinio populiariausių NVNU ir paracetamolio suvartojimo vienuoliktame paveiksle matyti, kad 2020 m. pradžioje pasireiškė ryškesni svyravimai, o vėlesniais metais kreivė tapo stabilesnė, nors išliko pavieniai ryškesni pakilimo epizodai. Pirmojo karantino pradžios laikotarpiu (2) matomas trumpalaikis šuolis, po kurio seka kritimas, o laikotarpyje po ribojimų (5) bendra kreivė išlieka aukštesniame lygyje, palyginti su „prieš COVID-19“ periodu. Iš bendro grafiko taip pat matyti, kad 2022 m. pradžioje stebėtas vienas didžiausių viso laikotarpio pikų, o 2023–2024 m. suvartojimas išlieka gana aukštame lygyje.

5 lentelė. Bendro NVNU suvartojimo t-testo rezultatai

| Periodas          | Vidurkis Prieš COVID-19 | Periodo Vidurkis | Vidurkio skirtumas | P reikšmė | Reikšminga (p<0,05) |
|-------------------|-------------------------|------------------|--------------------|-----------|---------------------|
| Karantinas 1      | 12.291                  | 40.947           | 28.656             | < 0.05    | Taip                |
| Prieš karantiną 2 | 12.291                  | 4.081            | -8.210             | < 0.05    | Taip                |
| Karantinas 2      | 12.291                  | 7.445            | -4.847             | 0.208     | Ne                  |
| Po ribojimų       | 12.291                  | 40.948           | 28.656             | < 0.05    | Taip                |

Bendro suvartojimo t-testų rezultatai parodė, kad vidutiniai skirtumai tarp periodų nebuvo vienodi. Palyginus su „prieš COVID-19“ periodu, pirmojo karantino laikotarpiu bendras vidurkis buvo statistiškai reikšmingai didesnis (vidurkio skirtumas = +28,656;  $p < 0,05$ ). Taip pat laikotarpiu po ribojimų bendras vidutinis suvartojimas išliko statistiškai reikšmingai didesnis nei „prieš COVID-19“ (vidurkio skirtumas = +28,656;  $p < 0,05$ ), kas rodo ryškų poslinkį į aukštesnį suvartojimo lygį. Tuo tarpu laikotarpiu tarp karantinų bendras vidurkis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei „prieš COVID-19“ (vidurkio skirtumas = -8,210;  $p < 0,05$ ). Antrojo karantino laikotarpiu skirtumas nuo „prieš COVID-19“ suvartojimo vidurkio (-4,847) nebuvo statistiškai reikšmingas ( $p = 0,208$ ), todėl vien pagal šį testą negalima teigti, kad bendras suvartojimas tuo metu patikimai sumažėjo ar padidėjo.

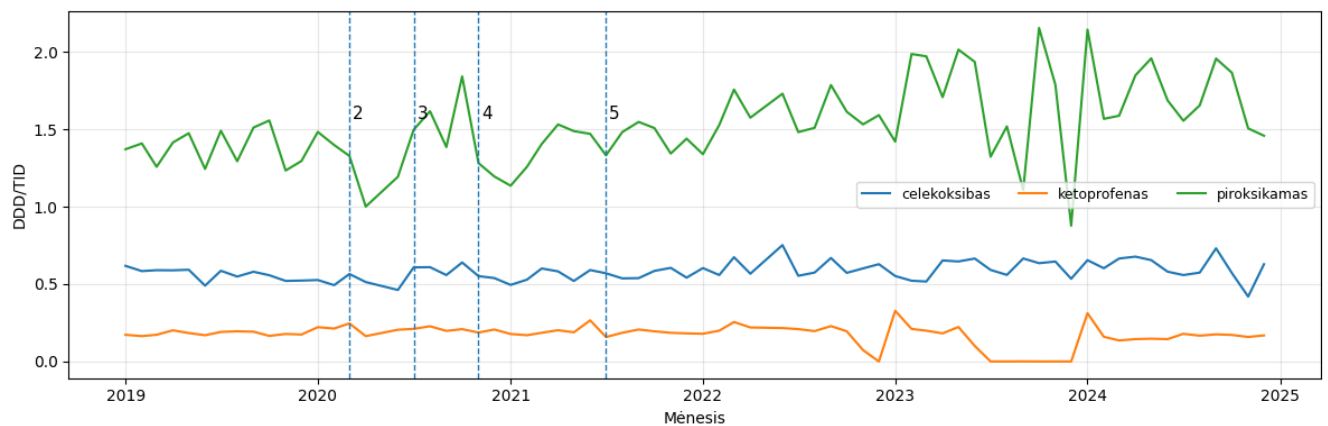
### 3.3.2 Didžiausio suvartojimo nesteroidinių vaistų nuo uždegimo kategorijos: diklofenakas, ibuprofenas, nimesulidas



12 pav. Daugiausiai vartojamų (1–3 vietas) nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimas ir pokyčiai tarp periodų

Remiantis dvyliktu paveikslu, daugiausiai suvartojamų (1–3 vietas) NVNU kategorijų mėnesiniuose paveiksluose matyti, kad ibuprofenas pasižymi ryškesniais svyravimais, diklofenakas išlieka santykinai stabilus, o nimesulidas kinta tolygiau. Iš paveikslo taip pat matyti, kad 2022 m. pradžioje ibuprofeno kreivėje fiksuotas ypač ryškus šuolis, tuo tarpu diklofenako reikšmės visame laikotarpyje svyruoja siauresniame intervale. T-testai parodė, kad ibuprofeno kategorijoje statistiškai reikšmingas padidėjimas nustatytas tik po ribojimų (vidurkio skirtumas = +3,95;  $p < 0,05$ ), o pirmojo karantino, tarp karantinų ir antrojo karantino perioduose reikšmingų skirtumų nenustatyta (visur  $p > 0,05$ ). Nimesulido kategorijoje reikšmingas padidėjimas nustatytas po ribojimų (vidurkio skirtumas = +0,70;  $p < 0,05$ ) ir laikotarpiu tarp karantinų (vidurkio skirtumas = +0,77;  $p < 0,05$ ), o tai leidžia manyti, kad šios kategorijos suvartojimo augimas pradėjo ryškėti dar iki antrojo karantino periodo. Diklofenako kategorijoje t-testai reikšmingų skirtumų neparodė nė viename periode (visur  $p > 0,05$ ), kas atitinka ankstesnėse analizėse matytą šios kategorijos stabilumą. Detalios reikšmės nurodytos Priedas C.

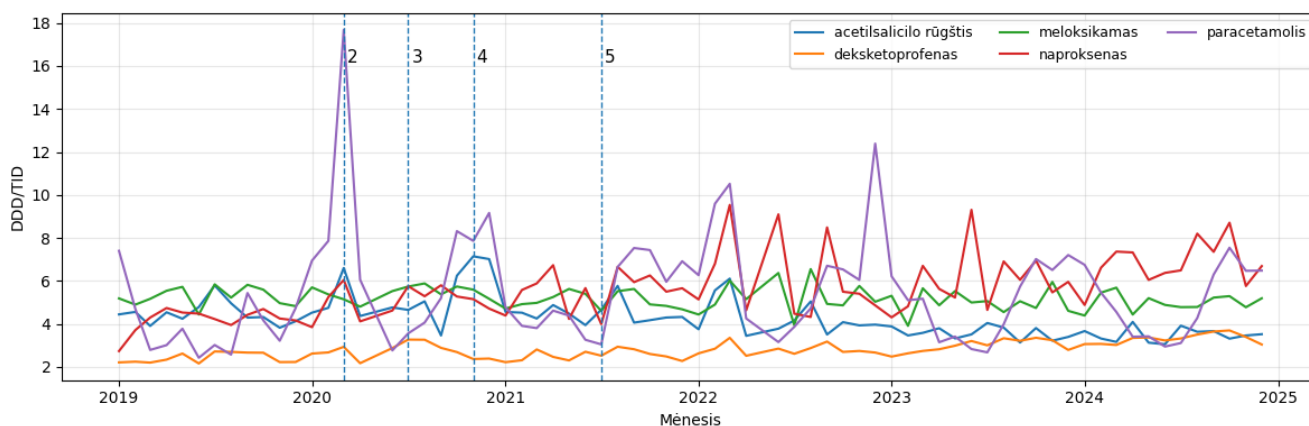
### 3.3.3 Mažiausio suvartojimo nesteroidinių vaistų nuo uždegimo kategorijos: piroksikamas, celekoksibas, ketoprofenas



13 pav. Mažiausiai vartojamų (9–11 vietos) nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimas ir pokyčiai tarp periodų

Apibendrinant tryliktame paveiksle pateiktą informaciją, galima matyti, kad mažiausiai suvartojamų (9–11 vietos) NVNU kategorijose absoliučios reikšmės išlieka mažos, todėl net ir statistiškai reikšmingi pokyčiai praktine prasme dažnai yra nedideli. Vis dėlto iš grafiko matyti, kad piroksikamo kreivė po 2022 m. tampa labiau svyruojanti ir pasiekia aukštesnes reikšmes nei ankstesniais metais, tuo tarpu celekoksibas ir ketoprofenas išlieka gana žemo lygio. Celekoksibo kategorijoje po ribojimų nustatytas nedidelis, bet statistiškai reikšmingas padidėjimas (vidurkio skirtumas = +0,044;  $p < 0,05$ ), o kitais periodais reikšmingų skirtumų nenustatyta ( $p > 0,05$ ). Ketoprofeno kategorijoje nustatyti du reikšmingi pokyčiai: tarp karantinų laikotarpiu vidurkis buvo didesnis (vidurkio skirtumas = +0,026;  $p < 0,05$ ), o po ribojimų – mažesnis nei „prieš COVID-19“ (vidurkio skirtumas = -0,029;  $p < 0,05$ ). Piroksikamo kategorijoje statistiškai reikšmingas pokytis nustatytas tik po ribojimų periodo, kai suvartojimo vidurkis buvo didesnis nei „prieš COVID-19“ (vidurkio skirtumas = +0,238;  $p < 0,05$ ). Kituose perioduose piroksikamo suvartojimo skirtumai nuo bazinio laikotarpio nebuvo statistiškai reikšmingi ( $p > 0,05$ ), todėl šių laikotarpių pokyčiai vertintini kaip labiau susiję su mėnesiniais svyravimais, o ne nuoseklia periodine kaita. Detalios reikšmės nurodytos Priedas C.

### 3.3.4. Vidutinio suvartojimo nesteroidinių vaistų nuo uždegimo kategorijos: acetilsalicilo rūgštis, deksketoprofenas, meloksikamas, naproksenas ir paracetamolis



14 pav. Vidutiniškai vartojamų (4–8 vietas) nesteroidinių vaistų nuo uždegimo ir paracetamolio kategorijų suvartojimas ir pokyčiai tarp periodų

Remiantis keturioliktu paveikslu, galima išvelgti, jog likusios kategorijos (4–8 vietas) rodo skirtingus dėsningumus. Naproksenas pasižymi aiškia didėjimo kryptimi, acetilsalicilo rūgštis ir meloksikamas labiau svyruoja aplink vidutinį lygį, deksketoprofenas demonstruoja nuosaikų suvartojimo augimą, o paracetamolis pasižymi didesniais trumpalaikiais svyravimais ir kai kuriais ryškiais pikais. T-testai parodė, kad naprokseno kategorijoje suvartojimas buvo statistiškai reikšmingai didesnis net keliuose perioduose: tarp karantinų (vidurkio skirtumas = +1,29;  $p < 0,05$ ), antrojo karantino laikotarpiu (vidurkio skirtumas = +1,06;  $p < 0,05$ ) ir po ribojimų (vidurkio skirtumas = +2,01;  $p < 0,05$ ). Acetilsalicilo rūgšties kategorijoje reikšmingas pokytis nustatytas tik po ribojimų, kai suvartojimas buvo mažesnis nei „prieš COVID-19“ (vidurkio skirtumas = -0,612;  $p < 0,05$ ), o kituose perioduose reikšmingų skirtumų nenustatyta ( $p > 0,05$ ). Meloksikamo kategorijoje reikšmingas padidėjimas nustatytas laikotarpiu tarp karantinų (vidurkio skirtumas = +0,377;  $p < 0,05$ ), tačiau kituose perioduose skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi ( $p > 0,05$ ). Dekскетoprofeno kategorijoje statistiškai reikšmingas padidėjimas nustatytas tarp karantinų (vidurkio skirtumas = +0,581;  $p < 0,05$ ) ir po ribojimų (vidurkio skirtumas = +0,531;  $p < 0,05$ ), o pirmojo ir antrojo karantino perioduose reikšmingų skirtumų nenustatyta. Paracetamolio kategorijoje, nors grafike matyti ryškesni svyravimai, t-testai statistiškai reikšmingų skirtumų tarp periodų nepatvirtino (visur  $p > 0,05$ ). Detalios reikšmės nurodytos Priedas C.

Apibendrinant t-testų rezultatus, bendras NVNU ir paracetamolio suvartojimas buvo statistiškai reikšmingai didesnis pirmojo karantino ir po ribojimų perioduose, reikšmingai mažesnis laikotarpiu tarp karantinų, o antrojo karantino laikotarpiu statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta. Kategorijų lygmenyje ryškiausiai išsiskyrė naproksenas, ibuprofenas, nimesulidas ir deksketoprofenas, tuo tarpu diklofenako ir paracetamolio pokyčių t-testai nepatvirtino. Mažo suvartojimo kategorijose nustatyti reikšmingi, tačiau nedidelio masto pokyčiai, kuriuos reikėtų interpretuoti atsargiai.

### **3.3.5 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimas ir COVID-19 laikotarpių regresinė analizė**

Nors t-testai leidžia paprastai palyginti periodų vidurkius, mėnesiniuose vaistų suvartojimo duomenyse gali pasireikšti sezoniškumas (pvz., skirtingi vartojimo lygiai žiemą ir vasarą). Dėl šios priežasties papildomai atlikta paprasta tiesinė regresinė analizė, kuri leidžia įvertinti periodų skirtumus nuo „prieš COVID-19“ laikotarpio, kartu įtraukiant mėnesio (sezoniškumo) kontrolę. Ši analizė naudojama kaip papildomas patikrinimas: jei periodų skirtumai išlieka reikšmingi ir regresijoje, jie laikomi tvirtesniais.

Regresijos koeficientai interpretuojami kaip vidutinis DDD/TID pokytis atitinkamu periodu, palyginti su „prieš COVID-19“ periodu (baziniu laikotarpiu). Teigiamas koeficientas reiškia didesnę suvartojimą nei bazėje, neigiamas – mažesnę. Reikšmingumas vertintas pagal  $p < 0,05$ . Regresijos tikslios reikšmės ir rezultatai yra matomi Priedas D.

Regresijos rezultatai parodė, kad kelių kategorijų pokyčiai išlieka statistiškai reikšmingi. Ibuprofeno suvartojimas po ribojimų buvo reikšmingai didesnis ( $\beta = +3,887$ ;  $p < 0,05$ ). Naprokseno kategorijoje nustatyti reikšmingi padidėjimai po ribojimų ( $\beta = +1,928$ ;  $p < 0,05$ ) ir antrojo karantino laikotarpiu ( $\beta = +0,994$ ;  $p < 0,05$ ). Nimesulido suvartojimas po ribojimų taip pat buvo reikšmingai didesnis ( $\beta = +0,711$ ;  $p < 0,05$ ). Acetilsalicilo rūgšties kategorijoje nustatytas reikšmingas sumažėjimas po ribojimų ( $\beta = -0,663$ ;  $p < 0,05$ ), tačiau antrojo karantino laikotarpiu šios kategorijos suvartojimas buvo reikšmingai didesnis ( $\beta = +0,703$ ;  $p < 0,05$ ), kas rodo skirtingą kryptį skirtinguose perioduose. Celekoksibo kategorijoje nustatytas reikšmingas sumažėjimas pirmojo karantino metu ( $\beta = -0,075$ ;  $p < 0,05$ ) ir reikšmingas padidėjimas po ribojimų ( $\beta = +0,044$ ;  $p < 0,05$ ). Diklofenako kategorijoje reikšmingas padidėjimas nustatytas laikotarpiu tarp karantinų ( $\beta = +2,182$ ;  $p < 0,05$ ). Deksketoprofeno kategorijoje reikšmingas padidėjimas nustatytas laikotarpiu tarp karantinų ( $\beta = +0,431$ ;  $p < 0,05$ ) ir po

ribojimų ( $\beta = +0,508$ ;  $p < 0,05$ ). Paracetamolio kategorijoje regresija parodė reikšmingą padidėjimą pirmojo karantino laikotarpiu ( $\beta = +5,785$ ;  $p < 0,05$ ) ir po ribojimų ( $\beta = +1,283$ ;  $p < 0,05$ ), nors t-testai šių skirtumų nepatvirtino. Piroksikamo kategorijoje nustatytas reikšmingas sumažėjimas pirmojo karantino metu ( $\beta = -0,293$ ;  $p < 0,05$ ) ir reikšmingas padidėjimas po ribojimų ( $\beta = +0,255$ ;  $p < 0,05$ ). Tuo tarpu ketoprofeno ir meloksikamo kategorijose regresijoje statistiškai reikšmingų periodų efektų nenustatyta ( $p > 0,05$ ), todėl šių kategorijų t-testuose matyti skirtumai gali būti labiau susiję su atsitiktiniais svyravimais ar sezoniškumu.

Regresijos analizė iš esmės sustiprina išvadą, kad didžiausi ir patikimiausi pokyčiai tarp COVID-19 periodų pasireiškė ibuprofeno, naprokseno, nimesulido, acetilsalicilo rūgšties ir deksketoprofeno kategorijose, o kai kurių kitų kategorijų, ypač mažo suvartojimo, pokyčiai išlieka mažesnio patikimumo. Kartu ši analizė parodė, kad paracetamolio kategorijoje, nepaisant nereikšmingų t-testų, egzistuoja reikšmingi periodiniai pokyčiai, kai į modelį įtraukiama sezoniškumo kontrolė.

Vertinant COVID-19 poveikį populiariausių NVNU ir paracetamolio suvartojimui svarbu atskirti du galimus poveikio tipus: trumpalaikį, kuris turėtų pasireikšti ribojimų laikotarpiu, ir ilgalaikį, kuris galėtų išlikti po ribojimų dėl pasikeitusių vartojimo įpročių, prieinamumo ar gydymo praktikų. Šiame darbe „COVID-19 poveikis“ buvo vertinamas lyginant skirtingus periodus su „prieš COVID-19“ baze. Todėl situacija, kai reikšmingas pokytis nustatomas tik laikotarpiu „po ribojimų“, savaime nebūtinai reiškia, kad karantino metu suvartojimas iš karto pasikeitė; greičiau tai rodo, kad po pandemijos laikotarpio suvartojimas perėjo į kitą, aukštesnį arba žemesnį lygį. Pavyzdžiui, jei ibuprofeno suvartojimas karantinų perioduose statistiškai reikšmingai nesiskiria nuo „prieš COVID-19“, tačiau po ribojimų yra reikšmingai didesnis, tai labiau pagrindžia prielaidą apie galimą ilgalaikį pokytį po pandemijos, bet ne apie stiprų tiesioginį karantino „šoką“ suvartojimui. Tuo tarpu paracetamolio atveju regresija parodė reikšmingą padidėjimą jau pirmojo karantino metu, todėl šios kategorijos reakcija į pandemijos pradžią gali būti interpretuojama kaip jautresnė trumpalaikiam poveikiui. Kitaip tariant, šio darbo rezultatai leidžia kalbėti apie galimus struktūrinius pokyčius po pandemijos, tačiau ne visais atvejais patvirtina aiškų momentinį ribojimų poveikį karantino metu.

Apibendrinant COVID-19 pandemija galėjo daryti įtaka populiariausių NVNU ir paracetamolio suvartojimo tendencijoms Lietuvoje. Ribojimų pradžioje vaistų vartojimo pokyčius galėjo lemti gyventojų siekis kaupti vaistinių preparatų atsargas, bei dažnesnis savarankiškas karščiavimo, galvos,

raumenų ar kitų infekcinėms viršutinių kvėpavimo takų ligoms būdingų simptomų gydymas namuose. Vartojimui įtaka galėjo kelti ir viešojoje erdvėje sklidusios diskusijos dėl galimų NVNU saugumo aspektų sergant COVID-19 infekcine liga, dėl kurių pacientai galėjo rinktis jiems atrodančius saugesnius variantus. Švelnėjant ribojimams, mažėjant suvaržymams ir atsistačius sveikatos priežiūros paslaugų prieinamumui, daugumos NVNU suvartojimas didėjo, kas galėjo būti susiję su konsultacijų prieinamumu, grįžimu į įprastą gyvenimo ritmą bei atidėliotino skausmo gydymo poreikio kompensavimu.

### **3.4 Tyrimo trūkumai ir privalumai**

Atliekant šį tyrimą buvo naudojami riboti duomenys Lietuvos populiariausių nesteroidinių vaistų ir paracetamolio suvartojimo palyginamojoje analizėje su Danija. Iš visų 11 veikliųjų medžiagų įtrauktų tyrime, šioje palyginamojoje analizėje buvo įtrauktos 5, nes Danijos duomenų bazėje kitos 5 veikliosios medžiagos buvo per mažų reikšmių arba duomenys tiriamųjų metu laikotarpiu nebuvo renkami, o veiklioji medžiaga – nimesulidas nebuvo registruotas Danijoje, todėl nebuvo galimybės įvertinti visos vaistų grupės vartojimo tendencijų. Kitas tyrimo trūkumas – naudojami agreguoti vaistų suvartojimo duomenys, todėl nebuvo galimybės analizuoti pacientų lygių surinktų duomenų, tokių kaip lytis, vartojimo dozės ar specifinės rizikos grupės. Tokie duomenys riboja individualių skirtumų analizę, bet leido pateikti apibendrintas populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo ir paracetamolio suvartojimo tendencijas.

Nepaisant šių ribojimų, tyrimas turi svarbių privalumų. Vienas iš jų – ilgas analizės laikotarpis, apimantis šešis metus (2019–2024 m.), leidžiantis stebėti tiek trumpalaikes vaistų vartojimo svyravimų tendencijas, tiek ilgalaikius pokyčius. Taip pat, tyrimas turi tarptautinę reikšmę, nes buvo analizuojami skirtingų šalių lygmeniu – Lietuvos ir Danijos populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo suvartojimo bei paracetamolio duomenys, leidžiantys vertinti nacionalinius vartojimo pokyčius.

Apibendrinant galima teigti, kad atliktas tyrimas, nepaisant tam tikrų metodologinių apribojimų, pateikia vertingą informaciją apie ilgalaikes populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo ir paracetamolio vartojimo tendencijas ir vaistų vartojimo skirtumus tarp dviejų skirtingų šalių.



## 4. IŠVADOS

1. Lietuvoje bendras populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo ir paracetamolio suvartojimas 2019–2024 m. laikotarpiu didėjo. Didžiausią bendro suvartojimo dalį formavo ibuprofenas, diklofenakas ir nimesulidas, o reikšmingą papildomą indėlį sudarė naproksenas, meloksikamas, acetilsalicilo rūgštis, paracetamolis ir deksketoprofenas. Statistiškai reikšmingas augimas nustatytas ibuprofeno, naprokseno, deksketoprofeno, piroksikamo, celekoksibo ir nimesulido kategorijose, o acetilsalicilo rūgšties ir meloksikamo suvartojimas reikšmingai mažėjo. Nustatytas NVNU ir paracetamolio suvartojimo didėjimas tiriamųjų metu laikotarpiu galėjo lemti visuomenės senėjimas, lėtinių ligų gausėjimas, lengvas nereceptinių vaistų prieinamumas, klinikinė praktika, vaistų „žinomumas“.

2. Palyginus Lietuvą ir Daniją sutampančiose kategorijose, bendrą skirtumą iš esmės lėmė paracetamolio vartojimas Danijoje. Įtraukus celekoksibą, diklofenaką, ibuprofeną, naprokseną ir paracetamolį nustatyta, kad bendras lyginamų kategorijų suvartojimas Danijoje visais metais buvo didesnis nei Lietuvoje. Vis dėlto atskirų veikliųjų medžiagų lygmenyje Lietuvoje nustatytas didesnis diklofenako, naprokseno ir celekoksibo suvartojimas, o ibuprofeno kategorijoje nuo 2022 m. Lietuvos rodiklis tapo didesnis nei Danijos. Paracetamolio vartojimas Danijoje buvo daug kartų didesnis nei Lietuvoje ir būtent ši kategorija labiausiai nulėmė bendrą tarpšalinio palyginimo rezultatą. Nustatyti skirtumai rodo, jog Lietuvoje ir Danijoje taikomi nevienodi skausmo gydymo bei racionalaus vaistų vartojimo principai, kuriuos galėjo lemti skirtingos nacionalinės gydymo rekomendacijos bei klinikinė praktika.

3. Vertinant COVID-19 laikotarpio įtaką Lietuvoje nustatyta, kad bendras populiariausių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo ir paracetamolio suvartojimas tarp periodų kito nevienodai. Pirmojo karantino metu ir po ribojimų bendras suvartojimas buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei „prieš COVID-19“ laikotarpiu, laikotarpiu tarp karantinų – reikšmingai mažesnis, o antrojo karantino metu statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta. Kategorijų lygmenyje po ribojimų reikšmingi padidėjimai nustatyti ibuprofeno, naprokseno, nimesulido, deksketoprofeno, piroksikamo, celekoksibo ir paracetamolio regresinėje analizėje, o acetilsalicilo rūgšties kategorijoje po ribojimų nustatytas reikšmingas sumažėjimas. Suvartojimo pokyčiai galėjo būti susiję su gyventojų savarankišku simptomų gydymu, vaistinių preparatų atsargų kaupimu pandemijos laikotarpiu, ribotu sveikatos priežiūros prieinamumu karantinų metu.

## 5. REKOMENDACIJOS

Remiantis atlikto tyrimo rezultatais, siūloma tęsti nesteroidinių vaistų nuo uždegimo vartojimo analizę, įtraukiant daugiau Europos šalių, siekiant išsamiau palyginti vartojimo tendencijas skirtingose sveikatos priežiūros sistemose. Taip pat siūloma atlikti analizę pagal nesteroidinių vaistų nuo uždegimo vartojimą skirtingose pacientų grupėse (pagal amžių, lėtines ligas), ypatingą dėmesį skiriant rizikos grupėms, tokioms kaip vyresnio amžiaus pacientai, pacientai sergantys širdies ir kraujagyslių, inkstų, virškinimo trakto ar inkstų ligomis. Praktinėje veikloje siūloma stiprinti vaistininkų/farmakoteknikų ir gydytojų bendradarbiavimą, siekiant tikslingo ir saugaus pacientų gydymo bei racionalaus vaistų skyrimo. Taip pat rekomenduojama plėsti pacientų žinias apie saugų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo vartojimą, ypatingą dėmesį skiriant šių vaistų dozavimui, vartojimo trukmei ir galimų šalutinių poveikių atsiradimui.

## 6. LITERATŪRA

1. Mullan J, Weston KM, Bonney A, Burns P, Mullan J, Rudd R. Consumer knowledge about over-the-counter NSAIDs: they don't know what they don't know. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 2017 Apr;41(2):210–4. doi:10.1111/1753-6405.12589
2. Kasciuskevičiūtė S, Gumbrevičius G, Venzelytė A, Ščiupokas A, Petrikonis K, Kaduševičius E. Impact of the World Health Organization Pain Treatment Guidelines and the European Medicines Agency Safety Recommendations on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use in Lithuania: An Observational Study. *Medicina (Kaunas)*. 2018 May 11;54(2):30. doi:10.3390/medicina54020030 PubMed PMID: 30344261; PubMed Central PMCID: PMC6037262.
3. Piąteczak E, Dybowska M, Płuciennik E, Kośła K, Kolniak-Ostek J, Kalinowska-Lis U. Identification and Accumulation of Phenolic Compounds in the Leaves and Bark of *Salix alba* (L.) and Their Biological Potential. *Biomolecules*. 2020 Sep 29;10(10):1391. doi:10.3390/biom10101391
4. Mahdi JG, Mahdi AJ, Mahdi AJ, Bowen ID. The historical analysis of aspirin discovery, its relation to the willow tree and antiproliferative and anticancer potential. *Cell Proliferation*. 2006 Apr;39(2):147–55. doi:10.1111/j.1365-2184.2006.00377.x
5. Fijałkowski Ł, Skubiszewska M, Grzešek G, Koech FK, Nowaczyk A. Acetylsalicylic Acid–Primus Inter Pares in Pharmacology. *Molecules*. 2022 Dec 1;27(23):8412. doi:10.3390/molecules27238412
6. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int*. 2012 Jun;32(6):1491–502. doi:10.1007/s00296-011-2263-6
7. Al-Azayzih A, Al-Azzam SI, Alzoubi KH, Jarab AS, Kharaba Z, Al-Rifai RH, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Utilization Patterns and Risk of Adverse Events due to Drug-Drug Interactions among Elderly Patients: A Study from Jordan. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2020 Apr;28(4):504–8. doi:10.1016/j.jsps.2020.03.001

8. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging and disease*. 2018;9(1):143. doi:10.14336/AD.2017.0306
9. Tai FWD, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clinical Medicine*. 2021 Mar;21(2):131–4. doi:10.7861/clinmed.2021-0039
10. Domper Arnal MJ, Hijos-Mallada G, Lanas A. Gastrointestinal and cardiovascular adverse events associated with NSAIDs. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2022 Mar 4;21(3):373–84. doi:10.1080/14740338.2021.1965988
11. Ju Z, Li M, Xu J, Howell DC, Li Z, Chen FE. Recent development on COX-2 inhibitors as promising anti-inflammatory agents: The past 10 years. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2022 Jun;12(6):2790–807. doi:10.1016/j.apsb.2022.01.002
12. Khalil NA, Ahmed EM, Tharwat T, Mahmoud Z. NSAIDs between past and present; a long journey towards an ideal COX-2 inhibitor lead. *RSC Adv*. 2024;14(42):30647–61. doi:10.1039/D4RA04686B
13. Cheng DS, Visco CJ. Pharmaceutical Therapy for Osteoarthritis. *PM&R*. 2012 May;4(5S). doi:10.1016/j.pmrj.2012.02.009
14. Shirakawa K, Takeno M, Kuma H, Terahara T, Yamaguchi S. Comparative Evaluation of Cyclooxygenase Inhibition Profiles Across Various NSAID Forms and Doses: Implications for Efficacy and Adverse Effects. *Pain Ther*. 2025 Feb;14(1):329–38. doi:10.1007/s40122-024-00687-2
15. Redzicka A, Szczukowski Ł, Kochel A, Wiatrak B, Gębczak K, Czyżnikowska Ż. COX-1/COX-2 inhibition activities and molecular docking study of newly designed and synthesized pyrrolo[3,4-c]pyrrole Mannich bases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2019 Sep;27(17):3918–28. doi:10.1016/j.bmc.2019.07.033
16. Brune, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *JPR*. 2015 Feb;105. doi:10.2147/JPR.S75160

17. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical Pharmacology*. 2020 Oct;180:114147. doi:10.1016/j.bcp.2020.114147
18. Gąsowska-Bajger B, Sosnowska K, Gąsowska-Bodnar A, Bodnar L. The Effect of Acetylsalicylic Acid, as a Representative Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug, on the Activity of Myeloperoxidase. *Pharmaceutics*. 2023 Jul 17;16(7):1012. doi:10.3390/ph16071012
19. Visagie JL, Aruwajoye GS, Van Der Sluis R. Pharmacokinetics of aspirin: evaluating shortcomings in the literature. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2024 Aug 2;20(8):727–40. doi:10.1080/17425255.2024.2386368
20. Angiolillo DJ, Prats J, Deliargyris EN, Schneider DJ, Scheiman J, Kimmelstiel C, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of a Novel Phospholipid Aspirin Formulation. *Clin Pharmacokinet*. 2022 Apr;61(4):465–79. doi:10.1007/s40262-021-01090-2
21. Li Z, Wang Z, Shen B, Chen C, Ding X, Song H. Effects of aspirin on the gastrointestinal tract: Pros vs. cons (Review). *Oncol Lett*. 2020 Jul 6;20(3):2567–78. doi:10.3892/ol.2020.11817
22. Mazaleuskaya LL, Theken KN, Gong L, Thorn CF, FitzGerald GA, Altman RB, et al. PharmGKB summary: ibuprofen pathways. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2015 Feb;25(2):96–106. doi:10.1097/FPC.0000000000000113
23. Varrassi G, Pergolizzi JV, Dowling P, Paladini A. Ibuprofen Safety at the Golden Anniversary: Are all NSAIDs the Same? A Narrative Review. *Adv Ther*. 2020 Jan;37(1):61–82. doi:10.1007/s12325-019-01144-9
24. Angiolillo DJ, Weisman SM. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017 Apr;17(2):97–107. doi:10.1007/s40256-016-0200-5
25. Solomon DH, Husni ME, Libby PA, Yeomans ND, Lincoff AM, Lüscher TF, et al. The Risk of Major NSAID Toxicity with Celecoxib, Ibuprofen, or Naproxen: A Secondary Analysis of the PRECISION Trial. *The American Journal of Medicine*. 2017 Dec;130(12):1415-1422.e4. doi:10.1016/j.amjmed.2017.06.028

26. Kuczyńska J, Pawlak A, Nieradko-Iwanicka B. The comparison of dexketoprofen and other painkilling medications (review from 2018 to 2021). *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022 May;149:112819. doi:10.1016/j.biopha.2022.112819
27. Straube S. Anti-inflammatory and antipyretic analgesics and drugs used in gout. In: *Side Effects of Drugs Annual* [Internet]. Elsevier; 2010 [cited 2026 Apr 9]. p. 225–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378608010320095> doi:10.1016/S0378-6080(10)32009-5
28. Atzeni F, Masala IF, Bagnasco M, Lanata L, Mantelli F, Sarzi-Puttini P. Comparison of Efficacy of Ketoprofen and Ibuprofen in Treating Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Ther*. 2021 Jun;10(1):577–88. doi:10.1007/s40122-021-00250-3
29. Lima TAM, Furini AAC, Atique TSC, Di Done P, Machado RLD, Godoy MFD. Analysis of potential drug interactions and adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs among the elderly. *Rev bras geriatr gerontol*. 2016 Jun;19(3):533–44. doi:10.1590/1809-98232016019.150062
30. Altman R, Bosch B, Brune K, Patrignani P, Young C. Advances in NSAID Development: Evolution of Diclofenac Products Using Pharmaceutical Technology. *Drugs*. 2015 May;75(8):859–77. doi:10.1007/s40265-015-0392-z
31. Bekker A, Kloepping C, Collingwood S. Meloxicam in the management of post-operative pain: Narrative review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2018;34(4):450. doi:10.4103/joacp.JOACP\_133\_18
32. Jeyaraman N, Migliorini F, Murugan S, Ramasubramanian S, Balaji S, Maffulli N, et al. Metamizole in the Management of Musculoskeletal Disorders: Current Concept Review. *JCM*. 2024 Aug 14;13(16):4794. doi:10.3390/jcm13164794
33. Brinkman DJ, Hendriksen LC, Rigter IM, Hollmann MW. Pharmacology and relevant drug interactions of metamizole. *Br J Clin Pharmacol*. 2025 Jul;91(7):2095–102. doi:10.1002/bcp.70101

34. Shohin IE, Kulinich JI, Ramenskaya GV, Abrahamsson B, Kopp S, Langguth P, et al. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Piroxicam. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014 Feb;103(2):367–77. doi:10.1002/jps.23799
35. Abbaspour A, Mirzajani R. Electrochemical monitoring of piroxicam in different pharmaceutical forms with multi-walled carbon nanotubes paste electrode. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2007 May;44(1):41–8. doi:10.1016/j.jpba.2007.01.027
36. Wang Y, Kong Q. A real-world data analysis of piroxicam in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. *Front Med*. 2025 Oct 10;12:1687088. doi:10.3389/fmed.2025.1687088
37. Bennett A, Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2000 Jan;1(2):277–86. doi:10.1517/14656566.1.2.277
38. Gong L, Thorn CF, Bertagnolli MM, Grosser T, Altman RB, Klein TE. Celecoxib pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2012 Apr;22(4):310–8. doi:10.1097/FPC.0b013e32834f94cb
39. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal Toxicity With Celecoxib vs Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: The CLASS Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2000 Sep 13;284(10):1247. doi:10.1001/jama.284.10.1247
40. Ayoub SS. Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action. *Temperature*. 2021 Oct 2;8(4):351–71. doi:10.1080/23328940.2021.1886392
41. Freo U, Ruocco C, Valerio A, Scagnol I, Nisoli E. Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations. *JCM*. 2021 Jul 31;10(15):3420. doi:10.3390/jcm10153420
42. Dėl receptų rašymo ir vaistinių preparatų, medicinos priemonių (medicinos prietaisų) ir kompensuojamųjų medicinos pagalbos priemonių išdavimo (pardavimo) vaistinėse gyventojams ir popierinių receptų saugojimo, išdavus (pardavus) vaistinius preparatus, medicinos priemonės (medicinos

prietaisus) ir kompensuojamąsias medicinos pagalbos priemones vaistinėje, taisyklių patvirtinimo pakeitimo. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija 2025 m liepos 29 d. V-700. [Naudota 2025 m. spalio 14 d.]. Interneto prieiga: [Internet]. Available from: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/cf1984e26cb211f0a19dcea0bcc863ad>

43. Hider-Mlynarz K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *Brit J Clinical Pharma*. 2018 Jun;84(6):1324–34. doi:10.1111/bcp.13564

44. Sarganas G, Buttery AK, Zhuang W, Wolf IK, Grams D, Rosario AS, et al. Prevalence, trends, patterns and associations of analgesic use in Germany. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2015 Dec;16(1):28. doi:10.1186/s40360-015-0028-7

45. Kristensen KB, Karlstad Ø, Martikainen JE, Pottegård A, Wastesson JW, Zoega H, et al. Nonaspirin Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use in the Nordic Countries from a Cardiovascular Risk Perspective, 2000–2016: A Drug Utilization Study. *Pharmacotherapy*. 2019 Feb;39(2):150–60. doi:10.1002/phar.2217

46. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int*. 2012 Jun;32(6):1491–502. doi:10.1007/s00296-011-2263-6

47. Davis JS, Lee HY, Kim J, Advani SM, Peng HL, Banfield E, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in US adults: changes over time and by demographic. *Open Heart*. 2017 Apr;4(1):e000550. doi:10.1136/openhrt-2016-000550

48. Yousefifard M, Zali A, Zarghi A, Madani Neishaboori A, Hosseini M, Safari S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in management of COVID-19; A systematic review on current evidence. *Int J Clin Pract*. 2020 Sep;74(9). doi:10.1111/ijcp.13557

49. Baj J, Karakuła-Juchnowicz H, Teresiński G, Buszewicz G, Ciesielka M, Sitarz R, et al. COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge. *JCM*. 2020 Jun 5;9(6):1753. doi:10.3390/jcm9061753



50. Tomsone LE, Neilands R, Kokina K, Bartkevics V, Pugajeva I. Pharmaceutical and Recreational Drug Usage Patterns during and Post COVID-19 Determined by Wastewater-Based Epidemiology. IJERPH. 2024 Feb 9;21(2):206. doi:10.3390/ijerph21020206
51. Sarganas G, Buttery AK, Zhuang W, Wolf IK, Grams D, Rosario AS, et al. Prevalence, trends, patterns and associations of analgesic use in Germany. BMC Pharmacol Toxicol. 2015 Dec;16(1):28. doi:10.1186/s40360-015-0028-7
52. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie LR Sveikatos Apsaugos Ministerijos. Parduotų vaistinėms ir ASPI vaistinių preparatų pakuočių kiekis [Internet]. [cited 2026 Mar 12]. Available from: <https://vvkt.lrv.lt/lt/svarbi-informacija/parduotu-vaistiniu-preparatu-pakuociu-kiekiai-ir-ju-atsargos/parduotu-vaistinems-ir-aspi-vaistiniu-preparatu-pakuociu-kiekis/>
53. Rodiklių duomenų bazė - Oficialiosios statistikos portalas [Internet]. [cited 2026 Mar 15]. Available from: <https://osp.stat.gov.lt/statistiniu-rodikliu-analize#/>
54. OECD. Health at a Glance 2025: Lithuania [Internet]. OECD Publishing; 2025 [cited 2026 Mar 31]. Available from: [https://www.oecd.org/en/publications/health-at-a-glance-2025\\_15a55280-en/lithuania\\_0beba903-en.html](https://www.oecd.org/en/publications/health-at-a-glance-2025_15a55280-en/lithuania_0beba903-en.html)
55. OECD. Health at a Glance 2025: Denmark [Internet]. OECD Publishing; 2025 [cited 2026 Mar 31]. Available from: [https://www.oecd.org/en/publications/health-at-a-glance-2025\\_15a55280-en/denmark\\_8675bb29-en.html](https://www.oecd.org/en/publications/health-at-a-glance-2025_15a55280-en/denmark_8675bb29-en.html)
56. Sundhedsdatastyrelsen - Statistikker [Internet]. [cited 2026 Mar 15]. Available from: <https://medstat.dk/en>
57. World Health Organization - Defined Daily Dose (DDD) [Internet]. [cited 2026 Mar 15]. Available from: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>
58. Ibuprofen- and dexibuprofen-containing medicines - referral | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2014 [cited 2026 Apr 21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ibuprofen-dexibuprofen-containing-medicines>

59. Nimesulide - referral | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2011 [cited 2026 Apr 20]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/nimesulide-1>
60. Celecoxib - referral | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2005 [cited 2026 Apr 20]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/celecoxib>
61. Piroxicam - referral | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2008 [cited 2026 Apr 21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/piroxicam>
62. European Medicines Agency concludes action on COX-2 inhibitors | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2005 [cited 2026 Mar 31]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-concludes-action-cox-2-inhibitors>
63. Diclofenac-containing medicines - referral | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2012 [cited 2026 Mar 31]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/diclofenac-containing-medicines>
64. OBS [Internet]. [cited 2026 Mar 31]. Lithuania: Country Health Profile 2025 | European Observatory on Health Systems and Policies. Available from: <https://eurohealthobservatory.who.int/publications/m/lithuania-country-health-profile-2025>
65. Sundhedsstyrelsen [Internet]. 2019 [cited 2026 Apr 16]. Smerteguide. Available from: <https://www.sst.dk/udgivelser/2019/smerteguide>
66. McGettigan P, Henry D. Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs That Elevate Cardiovascular Risk: An Examination of Sales and Essential Medicines Lists in Low-, Middle-, and High-Income Countries. Turnbull FM, editor. PLoS Med. 2013 Feb 12;10(2):e1001388. doi:10.1371/journal.pmed.1001388
67. Lietuvos Respublikos Vyriausybė. Korona Stop [Internet]. [cited 2026 Mar 12]. Korona Stop. Available from: <https://koronastop.lrv.lt/lt/>
68. Norwegian Institute of Public Health. ATCDDD - ATC/DDD Index [Internet]. [cited 2026 Mar 16]. Available from: [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/)

## 7. PRIEDAI

Priedas A. Kiekvienos veikliosios medžiagos nustatyta vidutinė suaugusiojo palaikomoji paros dozė (68).

| ATC kodas | Pavadinimas            | DDD   |
|-----------|------------------------|-------|
| M01AE01   | Ibuprofenas            | 1,2   |
| M01AE02   | Naproksenas            | 0,5   |
| M01AE03   | Ketoprofenas           | 0,15  |
| N02BA01   | Acetilsalicilo rūgštis | 3     |
| M01AB05   | Diklofenakas           | 0,1   |
| M01AH01   | Celekoksibas           | 0,2   |
| M01AC01   | Piroksikamas           | 20    |
| M01AC06   | Meloksikamas           | 15    |
| M01AX17   | Nimesulidas            | 0,2   |
| N02BE01   | Paracetamolis          | 3     |
| M01AE17   | Deksketoprofenas       | 0,075 |

Priedas B. Šis priedas parodo detalius duomenis apie Danijos skirtingų atsirinktų NVNU (ir paracetamolio) kategorijų vaistų DDD/TID (1000 gyventojų). Šio priedo tikslas yra iliustruoti, jog meloksikamas, ketoprofenas, acetilsalicilo rūgštis neturėjo jokių suvartojimo duomenų arba jie buvo labai maži (0.0).

| <b>Vaisto pavadinimas</b>        | <b>Matavimo vienetas</b> | <b>2019</b>                                | <b>2020</b> | <b>2021</b> | <b>2022</b> | <b>2023</b> | <b>2024</b> |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                  |                          | <i>Pardavimo kiekis per 1000 gyventojų</i> |             |             |             |             |             |
| M01AB05 (Diklofenakas)           | DDD                      | 1.4                                        | 1.4         | 1.2         | 1.1         | 1.2         | 1.1         |
| M01AC01 (Piroksikamas)           | DDD                      | 0.1                                        | 0           | -           | -           | -           | -           |
| M01AC06 (Meloksikamas)           | DDD                      | 0                                          | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           |
| M01AE01 (Ibuprofenas)            | DDD                      | 22.3                                       | 21.4        | 22.2        | 19.2        | 18.8        | 17.2        |
| M01AE02 (Naproksenas)            | DDD                      | 2.1                                        | 1.9         | 1.9         | 1.9         | 1.9         | 1.9         |
| M01AE03 (Ketoprofenas)           | DDD                      | -                                          | -           | -           | -           | -           | -           |
| M01AH01 (Celekoksibas)           | DDD                      | 0.1                                        | 0.1         | 0.1         | 0.1         | 0.1         | 0.1         |
| N02BA01 (Acetilsalicilo rūgštis) | DDD                      | 0                                          | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           |
| N02BE01 (Paracetamolis)          | DDD                      | 70.6                                       | 72.6        | 75.8        | 80.7        | 81.8        | 83.0        |

|                            |     |   |   |   |   |   |   |
|----------------------------|-----|---|---|---|---|---|---|
| M01AE17 (Deksketoprofenas) | DDD | - | - | - | - | - | - |
|----------------------------|-----|---|---|---|---|---|---|

Priedas C. Šis priedas parodo atliktų statistinių testų (t-test) rezultatus trečioje rezultatų analizės dalyje, analizuojant kiekvieno vaisto COVID-19 laikotarpio t-testo reikšmes.

| <b>Vaisto kategorija</b> | <b>Periodas<br/>(lyginant su<br/>„prieš<br/>COVID-19“)</b> | <b>Vidurkis<br/>prieš</b> | <b>Periodo<br/>vidurkis</b> | <b>Vidurkio<br/>skirtumas</b> | <b>P<br/>reikšmė</b> | <b>Reikšminga<br/>(p&lt;0,05)</b> |
|--------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------|-----------------------------------|
| Acetilsalicilo rūgštis   | Po ribojimų                                                | 4.506                     | 3.894                       | -0.612                        | p < 0,05             | Taip                              |
| Acetilsalicilo rūgštis   | Karantinas 2                                               | 4.506                     | 5.102                       | 0.595                         | 0.232                | Ne                                |
| Acetilsalicilo rūgštis   | Karantinas 1                                               | 4.506                     | 5.248                       | 0.741                         | 0.394                | Ne                                |
| Acetilsalicilo rūgštis   | Prieš karantiną 2                                          | 4.506                     | 4.854                       | 0.348                         | 0.592                | Ne                                |
| Celekoksibas             | Po ribojimų                                                | 0.557                     | 0.601                       | 0.044                         | p < 0,05             | Taip                              |
| Celekoksibas             | Prieš karantiną 2                                          | 0.557                     | 0.604                       | 0.047                         | 0.059                | Ne                                |
| Celekoksibas             | Karantinas 1                                               | 0.557                     | 0.513                       | -0.044                        | 0.278                | Ne                                |
| Celekoksibas             | Karantinas 2                                               | 0.557                     | 0.551                       | -0.006                        | 0.730                | Ne                                |
| Deksketoprofenas         | Po ribojimų                                                | 2.450                     | 2.981                       | 0.531                         | p < 0,05             | Taip                              |
| Deksketoprofenas         | Prieš karantiną 2                                          | 2.450                     | 3.031                       | 0.581                         | p < 0,05             | Taip                              |

|                  |                      |        |        |        |            |      |
|------------------|----------------------|--------|--------|--------|------------|------|
| Deksketoprofenas | Karantinas 1         | 2.450  | 2.664  | 0.214  | 0.478      | Ne   |
| Deksketoprofenas | Karantinas 2         | 2.450  | 2.449  | -0.001 | 0.992      | Ne   |
| Diklofenakas     | Prieš karantiną<br>2 | 16.917 | 20.197 | 3.281  | 0.117      | Ne   |
| Diklofenakas     | Karantinas 1         | 16.917 | 18.468 | 1.552  | 0.200      | Ne   |
| Diklofenakas     | Po ribojimų          | 16.917 | 17.558 | 0.641  | 0.244      | Ne   |
| Diklofenakas     | Karantinas 2         | 16.917 | 17.054 | 0.137  | 0.854      | Ne   |
| Ibuprofenas      | Po ribojimų          | 16.209 | 20.157 | 3.948  | $p < 0,05$ | Taip |
| Ibuprofenas      | Karantinas 2         | 16.209 | 17.284 | 1.075  | 0.294      | Ne   |
| Ibuprofenas      | Prieš karantiną<br>2 | 16.209 | 18.406 | 2.196  | 0.336      | Ne   |
| Ibuprofenas      | Karantinas 1         | 16.209 | 15.050 | -1.160 | 0.810      | Ne   |
| Ketoprofenas     | Prieš karantiną<br>2 | 0.185  | 0.211  | 0.026  | $p < 0,05$ | Taip |
| Ketoprofenas     | Po ribojimų          | 0.185  | 0.156  | -0.029 | $p < 0,05$ | Taip |
| Ketoprofenas     | Karantinas 2         | 0.185  | 0.198  | 0.013  | 0.305      | Ne   |
| Ketoprofenas     | Karantinas 1         | 0.185  | 0.205  | 0.020  | 0.497      | Ne   |
| Meloksikamas     | Prieš karantiną<br>2 | 5.310  | 5.687  | 0.377  | $p < 0,05$ | Taip |
| Meloksikamas     | Po ribojimų          | 5.310  | 5.087  | -0.222 | 0.134      | Ne   |

|               |                   |       |       |        |            |      |
|---------------|-------------------|-------|-------|--------|------------|------|
| Meloksikamas  | Karantinas 2      | 5.310 | 5.209 | -0.101 | 0.541      | Ne   |
| Meloksikamas  | Karantinas 1      | 5.310 | 5.161 | -0.149 | 0.572      | Ne   |
| Naproksenas   | Po ribojimų       | 4.238 | 6.247 | 2.010  | $p < 0,05$ | Taip |
| Naproksenas   | Prieš karantiną 2 | 4.238 | 5.531 | 1.294  | $p < 0,05$ | Taip |
| Naproksenas   | Karantinas 2      | 4.238 | 5.296 | 1.058  | $p < 0,05$ | Taip |
| Naproksenas   | Karantinas 1      | 4.238 | 4.930 | 0.693  | 0.352      | Ne   |
| Nimesulidas   | Po ribojimų       | 5.263 | 5.959 | 0.696  | $p < 0,05$ | Taip |
| Nimesulidas   | Prieš karantiną 2 | 5.263 | 6.029 | 0.766  | $p < 0,05$ | Taip |
| Nimesulidas   | Karantinas 2      | 5.263 | 5.430 | 0.167  | 0.374      | Ne   |
| Nimesulidas   | Karantinas 1      | 5.263 | 5.339 | 0.076  | 0.947      | Ne   |
| Paracetamolis | Po ribojimų       | 4.435 | 5.644 | 1.209  | 0.053      | Ne   |
| Paracetamolis | Karantinas 2      | 4.435 | 5.224 | 0.790  | 0.394      | Ne   |
| Paracetamolis | Karantinas 1      | 4.435 | 8.836 | 4.401  | 0.433      | Ne   |
| Paracetamolis | Prieš karantiną 2 | 4.435 | 5.287 | 0.852  | 0.505      | Ne   |
| Piroksikamas  | Po ribojimų       | 1.388 | 1.626 | 0.238  | $p < 0,05$ | Taip |
| Piroksikamas  | Prieš karantiną 2 | 1.388 | 1.585 | 0.197  | 0.134      | Ne   |

|              |              |       |       |        |       |    |
|--------------|--------------|-------|-------|--------|-------|----|
| Piroksikamas | Karantinas 1 | 1.388 | 1.174 | -0.214 | 0.143 | Ne |
| Piroksikamas | Karantinas 2 | 1.388 | 1.345 | -0.042 | 0.491 | Ne |

Priedas D. Šis priedas parodo atliktos tiesinės regresijos analizės rezultatus, lyginant NVNU suvartojimo pokyčių tendencijas COVID-19 laikotarpiu.

| <b>Vaisto kategorija</b> | <b>Periodas (lyginant su „prieš COVID-19“)</b> | <b>Koeficientas (DDD/TID)</b> | <b>p reikšmė</b> | <b>Reikšminga (p&lt;0,05)</b> |
|--------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|
| Acetilsalicilo rūgštis   | Karantinas 1                                   | 0.932                         | 0.080            | Ne                            |
| Acetilsalicilo rūgštis   | Prieš karantiną 2                              | 0.113                         | 0.808            | Ne                            |
| Acetilsalicilo rūgštis   | Karantinas 2                                   | 0.703                         | p < 0,05         | Taip                          |
| Acetilsalicilo rūgštis   | Po ribojimų                                    | -0.663                        | p < 0,05         | Taip                          |
| Celekoksibas             | Karantinas 1                                   | -0.075                        | p < 0,05         | Taip                          |
| Celekoksibas             | Prieš karantiną 2                              | 0.051                         | 0.126            | Ne                            |
| Celekoksibas             | Karantinas 2                                   | -0.012                        | 0.630            | Ne                            |
| Celekoksibas             | Po ribojimų                                    | 0.044                         | p < 0,05         | Taip                          |
| Deksketoprofenas         | Karantinas 1                                   | 0.190                         | 0.367            | Ne                            |
| Deksketoprofenas         | Prieš karantiną 2                              | 0.431                         | p < 0,05         | Taip                          |



|                  |                   |        |            |      |
|------------------|-------------------|--------|------------|------|
| Deksketoprofenas | Karantinas 2      | 0.043  | 0.761      | Ne   |
| Deksketoprofenas | Po ribojimų       | 0.508  | $p < 0,05$ | Taip |
| Diklofenakas     | Karantinas 1      | 1.165  | 0.284      | Ne   |
| Diklofenakas     | Prieš karantiną 2 | 2.182  | $p < 0,05$ | Taip |
| Diklofenakas     | Karantinas 2      | 0.322  | 0.656      | Ne   |
| Diklofenakas     | Po ribojimų       | 0.409  | 0.416      | Ne   |
| Ibuprofenas      | Karantinas 1      | -1.181 | 0.524      | Ne   |
| Ibuprofenas      | Prieš karantiną 2 | 2.297  | 0.166      | Ne   |
| Ibuprofenas      | Karantinas 2      | 0.946  | 0.445      | Ne   |
| Ibuprofenas      | Po ribojimų       | 3.887  | $p < 0,05$ | Taip |
| Ketoprofenas     | Karantinas 1      | 0.009  | 0.849      | Ne   |
| Ketoprofenas     | Prieš karantiną 2 | 0.044  | 0.280      | Ne   |
| Ketoprofenas     | Karantinas 2      | 0.011  | 0.711      | Ne   |
| Ketoprofenas     | Po ribojimų       | -0.020 | 0.337      | Ne   |
| Meloksikamas     | Karantinas 1      | -0.275 | 0.421      | Ne   |
| Meloksikamas     | Prieš karantiną 2 | 0.338  | 0.268      | Ne   |
| Meloksikamas     | Karantinas 2      | -0.138 | 0.546      | Ne   |

|               |                   |        |          |      |
|---------------|-------------------|--------|----------|------|
| Meloksikamas  | Po ribojimų       | -0.250 | 0.117    | Ne   |
| Naproksenas   | Karantinas 1      | -0.234 | 0.740    | Ne   |
| Naproksenas   | Prieš karantiną 2 | 1.160  | 0.067    | Ne   |
| Naproksenas   | Karantinas 2      | 0.994  | p < 0,05 | Taip |
| Naproksenas   | Po ribojimų       | 1.928  | p < 0,05 | Taip |
| Nimesulidas   | Karantinas 1      | 0.164  | 0.721    | Ne   |
| Nimesulidas   | Prieš karantiną 2 | 0.731  | 0.077    | Ne   |
| Nimesulidas   | Karantinas 2      | 0.219  | 0.474    | Ne   |
| Nimesulidas   | Po ribojimų       | 0.711  | p < 0,05 | Taip |
| Paracetamolis | Karantinas 1      | 5.785  | p < 0,05 | Taip |
| Paracetamolis | Prieš karantiną 2 | 1.195  | 0.299    | Ne   |
| Paracetamolis | Karantinas 2      | 0.875  | 0.311    | Ne   |
| Paracetamolis | Po ribojimų       | 1.283  | p < 0,05 | Taip |
| Piroksikamas  | Karantinas 1      | -0.293 | p < 0,05 | Taip |
| Piroksikamas  | Prieš karantiną 2 | 0.227  | 0.073    | Ne   |
| Piroksikamas  | Karantinas 2      | -0.058 | 0.537    | Ne   |
| Piroksikamas  | Po ribojimų       | 0.255  | p < 0,05 | Taip |