

LATVIJAS UNIVERSITĀTE

Medicīnas fakultāte

**Farmakovigilance un psihotropo zāļu
patēriņš Latvijā**

Kristīne Vrubļevska

Promocijas darbs

Rīga

2010. gads



**LATVIJAS
UNIVERSITĀTE**
ANNO 1919

Projekts „Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē”
Vienošanās Nr. 2009/0138/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/00

Promocijas darbs izstrādāts ar ESF projekta „Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē” Nr.2009/0138/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/00 atbalstu Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātē

Promocijas darba vadītāji: prof., Dr.hab.biol. Ruta Muceniece
Latvijas Universitāte
Medicīnas fakultāte
LZA īstenā locekle

Recenzenti:

Aizstāvēšana notiks 2011.gada.....
Latvijas Universitātes Medicīnas, farmācijas un bioloģijas zinātņu nozares
Promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā, Latvijas Universitātes Vēstures
muzejā Raiņa bulv. 19.

Promocijas padomes priekšsēdētāja: Dr.habil.med. A. Žilēviča

ANOTĀCIJA

Saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas (PVO, 2002) definīciju farmakovigilance ir: zinātne un darbības, kas saistītas ar nevēlamo blakusparādību vai jebkuru citu ar zālēm saistītu problēmu noteikšanu, novērtēšanu, izprašanu un novēršanu. To izmanto, lai aptvertu visus zāļu lietošanas drošuma klīniskos aspektus visās pētījuma fāzēs. Farmakovigilances pētījumu rezultātu zināšana palīdz ārstiem un farmaceitiem veikt kvalitatīvu veselības aprūpi.

Eiropā farmaceitu loma farmakovigilances ziņojumu savākšanā un apkopošanā tiek īpaši uzsvērta un pētīta Nīderlandē, Dānijā, Norvēģijā, Spānijā, Portugālē u.c. (Aagaard et al., 2009; Jarensiripornkul et al., 2009; Herdeiro et al., 2008; Irujo et al., 2007; Gedde et al., 2007). Nīderlandes Farmakovigilances centrs saņem līdz 40% ziņojumu no farmaceitiem (de Langen et al., 2008). Farmaceitu plašā iesaistīšana pacientu konsultēšanā par zāļu optimālu lietošanu un piekļūšanu pacientu zāļu izrakstīšanas datu bankām ir garants farmaceitiskai aprūpei. Farmaceutiskā aprūpe ir uz pacientu vērsta darbība, kas prasa farmaceita kompetenci un sadarbību ar citiem veselības aizsardzības profesionāļiem, lai veicinātu sabiedrības veselību, pasargātu no slimībām, monitorētu un modificētu zāļu lietošanu ar mērķi panākt labāku un drošāku zāļu lietošanu (Hepler, 1989; Mil et al., 1999). Farmaceutiskās aprūpes ideja un terminoloģija ir ieviesta jau sen, bet praksē šīs aprūpes ieviešana ir tālu no pilnības. LR ir izstrādāts Farmaceutiskās aprūpes likuma projekts, kurā farmaceitiskā aprūpe definēta kā pacienta veselības aprūpe, ko savas kompetences ietvaros sadarbībā ar citiem veselības aprūpes speciālistiem sniedz farmaceits ar mērķi uzlabot un saglabāt pacienta dzīves kvalitāti.

Promocijas darbs ir veltīts farmakovigilances sistēmas ieviešanas Latvijā un psihotropo zāļu patēriņa pētījumiem. Paralēli negaidīto blakus efektu (*adverse drug reactions* (ADR)) ziņojumu statistikas pētījumiem veikta farmaceitu un farmaceitu asistentu aptauja par iemesliem, kāpēc viņi aktīvi nepiedalās farmakovigilances programmā. Noskaidrojām, ka galvenais iemesls ir nepārliecinātība par jaunu ADR atklāšanu. Latvijā farmaceitiem ir ļoti maza pieredze farmakovigilances pētījumos un farmaceiti baidās dot viltus informāciju. ADR atklāšanu traucē arī datu bāzu par medikamentu pārdošanu pacientiem trūkums. Izglītošana un praktisks treniņš, kā arī komunikācijas uzlabošana starp farmaceitu un ārstu veicinātu ADR ziņojumu kvalitāti un farmakovigilances pētījumus, kā arī farmaceitiskās aprūpes sniegšanu aptiekās.

Statistika liecina, ka ar katru gadu (Wittchen and Jacobi, 2005) pieaug psihotropo zāļu patēriņš, mainās konkrētu preparātu lietošanas tendences, kā arī psihotropo līdzekļu lietojošo pacientu vecums. Pēc literatūras datiem arvien jaunāki pacienti sāk lietot psihotropos preparātus. ES visbiežāk ar psihotropo līdzekļu lietošanu sastopamās slimības ir nemiers, stress un depresija, bet garīgās veselības aprūpes ziņā pastāv liela nevienlīdzība starp dalībvalstīm un valstī starp dažādiem sociālajiem slāņiem. Atzīts, ka valstu veselības politikas iniciatīvas parasti ir fragmentāras. Galvenie ES garīgās veselības stratēģijas mērķi ir profilakse, aprūpe un ārstēšana, cīņa pret stigmatu un diskrimināciju, kuras upuri ir personas, kas cieš no garīgām slimībām, kā arī pilnīgāka informācija un zināšanas.

Pirmo plašāko pētījumu par psihotropo zāļu patēriņu mēs veicām Latgalē un pēc tam Rīgā. Latvijā ir zināmi Statistikas pārvaldes dati par kopējo zāļu patēriņu, bet trūkst reģionālo datu un pētījumu par lielāko pilsētu iedzīvotāju zāļu lietošanas tendencēm. Pretēji Latvijai, citās valstīs tādi pētījumi notiek bieži. Plašākais no tiem bija ESEMeD projekts (Alonso et al., 2004), kurā psihotropo zāļu patēriņa noskaidrošanā ES valstīs piedalījās 2000 pētnieku. Mūsu iegūtie dati ir pirmais starptautiskajos zinātniskajos izdevumos publicētais pētījums par psihotropo zāļu un atsevišķi par antidepresantu patēriņu Latvijā pēc 2004. g. Tas ir laiks kopš Latvija iestājās ES un Latvijā tika veikta farmaceitiskā reforma. Apkopojot iegūtos datus, mēs novērojām, ka 2004.g. notikumi nav ietekmējuši agrāk novērotās pacientu dzimuma un vecuma psihotropo zāļu patēriņa tendences. Arī ģimenes ārsti joprojām ir galvenie psihotropās zāles izrakstošie ārsti. Mūsu pētījums parādīja, ka antidepresantu patēriņš Rīgā un reģionos Latvijā ir daudz mazāks nekā citās Eiropas valstīs. Latvijā laika periodā 2004.-2008.g. antidepresantu patēriņš ir Somijas 1990. g. līmenī. Mēs secinājām, ka Latvijā antidepresantu patēriņš ir līdzīgs Lietuvas 2003-2004.g. (Jakimavicius et al., 2007), jo arī Lietuvā tas ir zemāks kā citās ES valstīs. Zāļu patēriņa aprēķinus definētajās diennakts devās uz 1000 iedzīvotājiem dienā papildinājām ar farmaceitu aptauju datiem, kuri apliecināja zāļu cenu nozīmi pacienta lēmuma pieņemšanā par zāļu pirkšanu, kā arī garīgo pacientu bažas par viņu atstumšanu sabiedrībā.

Atslēgvārdi: Farmakovigilance, farmaceiti, farmaceitu asistenti, psihotropās zāles, aptauja.

ABSTRACT

Definition of pharmacovigilance (WHO, 2002) - The science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem. Pharmacovigilance is the same as 'drug monitoring'. Pharmacovigilance studies are closely related to drug safety studies at all stages of drug development. Knowledge of pharmacovigilance helps physicians and pharmacists to provide health care.

In Europe adverse drug response (ADR) reporting system is very effectively organized in The Netherlands, Denmark, Norway, Spain, Portugal etc. (Aagaard et al., 2009; Jarernsiripornkul et al., 2009; Herdeiro et al., 2008; Irujo et al., 2007; Gedde et al., 2007). In these countries the role of pharmacists in ADR reporting is also studied and new data published quite often. The Pharmacovigilance centre in The Netherlands receives up to 40% ADR reports from pharmacists (de Langen et al., 2008). Quality of the pharmaceutical care is guaranteed by involvement of pharmacists in patients' consulting about optimal drug use and by given possibility of pharmacists to check data basis of individual patient's medication. Pharmaceutical care is the responsible provision of drug therapy for the purpose of achieving definite outcomes that improve a patient's quality of life. These outcomes are cure of a disease; elimination or reduction of a patient's symptomatology; arresting or slowing of a disease process; or preventing a disease or symptomatology (Hepler, 1989; Mil et al., 1999). The pharmaceutical care process was originally conceived to be undertaken in a community pharmacy by community pharmacists. However, it is still far away from ideal. In Latvia the project of new law "Law of Pharmaceutical care" was written and in this project pharmaceutical care is defined as health care given by pharmacist to a patient with the goal to save patients life quality. Pharmaceutical care suggests cooperation of all health care specialists.

The doctoral thesis is devoted to studies on promotion of pharmacovigilance system in Latvia and use of psychotropic drugs since year 2004. In parallel with studies on statistics of ADR reporting, we surveyed pharmacists and pharmacist's assistants to reveal reasons that hamper ADR reporting. We found that pharmacists are afraid to give false reports and they do not have access to patient's medication data basis. Education and training, improvement of communication with general practitioners might enhance quality of ADR reporting, pharmacovigilance and pharmaceutical care in general.

Statistics confirmed that every year consumption of psychotropic drugs increases, changes use of individual drug, age of psychotropic drug users etc. (Wittchen and Jacobi, 2005) Literature data show that younger and younger people use psychotropic drugs. The most often seen diagnosis in EU countries, when psychotropic drugs are prescribed, is anxiety, stress and depression. However, exist huge difference in mental health care and initiatives of the health politics among countries; unfortunately, in many countries these initiatives are fragmental. The main strategy is prophylaxis, care and treatment, means against stigma and discrimination, as well as to give more informative knowledge about mental health to the society.

The first studies on use of psychotropic drugs we carried out in Latgale after that in Riga. In Latvia one can find statistics of common use of medications but regional data and surveys of pharmacists and pharmacy assistants about the drug use tendencies are missing. In contrast, in other countries such studies are carried out often. The broadest study was done in year 2004 when about 2000 researchers participated in ESEMeD project (Alonso et al., 2004) devoted to the studies on psychotropic drug use. Latvia was not involved in this project and our study is the first published in scientific international journals data about psychotropic drug use since Latvia joined EU and since pharmaceutical reform in Latvia in year 2004. We found that above mentioned activities have not influenced earlier reported psychotropic drug user profile - patients gender and age patterns. Also, general practitioners are the main prescribers of the psychotropic drugs. We found that use of antidepressants in Riga and regions of Latvia is much lower than in other EU countries. The use of antidepressants in Latvia was similar with that in Lithuania in years 2003-2004 (Jakimavicius et al., 2007) and in Finland in nineties of the last century.

We calculated use of psychotropic drugs in defined daily dose per 1000 inhabitants per day and additionally surveyed pharmacists and pharmacist' assistants about their observations of use of antidepressants. The obtained data confirm the impact of drug price on decision to buy or not medicine and mental patients worries about their rejection in society.

Key words: Pharmacovigilance, pharmacists, pharmacist assistant, psychotropic drugs, survey.

SATURS

	Lpp.
ANOTĀCIJA	3
ANOTĀCIJA angļu valodā	5
SATURS	7
SAĪSINĀJUMI	9
DARBA STRUKTŪRA UN APJOMS	10
PUBLIKĀCIJU SARAKSTS	10
1. IEVADS	12
1.1. Darba mērķis un uzdevumi	13
2. LITERATŪRAS APSKATS	14
2.1. Farmakovigilance	14
2.1.1. Farmakovigilances attīstības vēsture un pētījumi ārzemēs.....	16
2.1.2. Farmakovigilances pētījumu metodes.....	17
2.1.2.1. Spontānā ziņojumu sistēma.....	18
2.1.2.2. Citas ADR ziņošanas metodes.....	18
2.1.3. Datu bāzu izmantošana.....	19
2.1.4. Farmaceitu loma farmakovigilances pētījumos.....	20
2.1.5. Māsu loma farmakovigilances pētījumos.....	25
2.2. Psihotropo vielu ADR novērojumi.....	25
2.2.1. Benzodiazepīnu farmakovigilances pētījumi.....	25
2.2.2. Antidepresantu farmakovigilances pētījumi.....	27
2.3. Psihotropo zāļu patēriņa tendences.....	28
2.3.1. Antidepresantu patēriņš.....	29
3. MATERIĀLI UN METODES	33
3.1. Farmakovigilances pētījumi.....	33
3.2. Psihotropo zāļu patēriņa pētījuma Rīgā dizains.....	33
3.3. Psihotropo zāļu patēriņa Lagalē dizains.....	34
3.4. Antidepresantu patēriņa pētījumu metodika.....	35

4. REZULTĀTI.....	37
4.1. Farmaceitu viedokļi par farmakovigilanci.....	37
4.2. Psihotropo zāļu patēriņa analīze.....	40
4.3. Antidepresantu izrakstīšanas un pārdošanas dati.....	50
4.4. Farmaceitu viedokļi par antidepresantu lietošanas tendencēm.....	53
5. DISKUSIJA.....	56
5.1. Farmaceitu loma ADR ziņojumu sniegšanā.....	56
5.2. Psihotropo medikamentu patēriņa analīze Rīgā un Latgalē.....	58
5.3. Antidepresantu lietošanas nacionālās tendences Latvijā.....	61
6. SECINĀJUMI.....	63
7. PATEICĪBAS.....	65
8. LITERATŪRA.....	66

SAĪSINĀJUMI

ADR	Negaidītie blakus efekti (<i>adverse drug reactions</i>)
AD	Antidepresanti
ES	Eiropas Savienība
MAO	Monoaminooksidāze
PVO	Pasaules Veselības organizācija
TCA	Tricikliskie antidepresanti

DARBA STRUKTŪRA UN APJOMS

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā, tā apjoms ir 78 lappuses. Darbs satur 6 tabulas un 13 attēlus. Literatūras sarakstā ir 152 literatūras avoti.

Zinātniskā darba aprobācija notikusi 6 konferencēs un kongresos.

Promocijas darba rezultāti apkopoti 4 publikācijās, no kurām 3 ir starptautiski citējamās žurnālos.

PUBLIKĀCIJU UN ZIŅOJUMU SARAKSTS

Publikāciju saraksts

Promocijas darbs ir veidots kā publicēto rakstu kopa un promocijas darbā iekļauti arī vēl npublicēti dati.

1. **Vrublevska K.**, Rukmane J, Burmistrs R, Sipols J, Muceniece R. Dispensing of psychotropic drugs to adults in community pharmacies in Latvia. *Pharm World Sci.* 2008 Dec;30(6):934-9

2. **Vrubļevska K.**, Bulajeva A., Jēkabsons K., Krīgere L., Riekstiņa U., Muceniece R. Psihotropo zāļu izrakstīšana un izsniegšana Rīgas aptiekās”, LU raksti, sērija Medicīna 2009;750:205-213.

3. **Vrublevska K.**, Jekabsons K., Rugaja Z., Zile I., Svarebāhs R., Kurlovics J., Afanasjeva K., Makovejenko S., Muceniece R.. Antidepressant use in Latvia: national trends, regional differences and pharmacists’ observations. *Accepted Medicina* (Kaunas) 2010. In press.

4. **Vrublevska K.**, Brauere Z., Jekabsons K., Muceniece R. Awareness and attitudes of Latvian community pharmacists and pharmacy assistants regarding the reporting of adverse drug reactions. *Accepted Medicina* (Kaunas) 2010. In press.

Par rezultātiem ziņots zinātniskajās konferencēs un kongresos:

1. Burmistris R., Rukmane J., Krigere L., **Vrublevska K.**, Enins A., Muceniece R. Dispensing of the psychotropic drugs via two community pharmacies during 2002-2003 years European Society of Clinical Pharmacy, 6th ESCP Spring conference, 2006, 25-27 May, Vilnius, Lithuania, PC-40, 30.
2. **Vrublevska K.**, Brauere Z., Krigere L., Muceniece R. „Opinions of community pharmacists about adverse drug reaction monitoring in Latvia” - Eiropas Klīnisko Farmaceitu Biedrības (ESCP) simpozijā 2008. gada 22.-24. oktobrī „Libertas Rixos Hotel” Dubrovnikā (Horvātijā).
3. **Vrubļevska K.** „Farmācijas speciālistu viedoklis par zāļu blakusparādību uzraudzību atvērta tipa aptiekās” - LU 67. Zinātniskajā konferencē 2009. gada 6. februārī LU Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūtā, Rīgā
4. **Vrubļevska K.** „Farmācijas speciālistu viedoklis par zāļu blakusparādību uzraudzību atvērta tipa aptiekās Latvijā” - Latvijas Farmaceitu biedrības konferencē „Farmācijas nākotne Latvijā – prakse un zinātne” 2008. gada 8. novembrī „Maritim Park Hotel” Rīgā.
5. **Vrublevska K.**, Afanasjeva K., Jekabsons K., Rugaja Z., Zile I., Svarcbahs R., Kurlovics J., Sproge M., Zeikmane I., Muceniece R. Antidepressant use in Latvia: national trends, regional differences and pharmacists observations. The International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice, Kauņā, Lietuvā, 2010. gada 16. oktobrī.
6. **Vrublevska K.**, Brauere Z., Eglite A., Krigere L., Jekabsons K., Muceniece R. Attitude of nurses and general practitioners towards pharmacists as health care team members in Latvia. 70th congress of International Pharmacists Federation 2010. gada 1.–2. septembrī, Lisabonā, Portugālē.

1. IEVADS

Darba tēma atbilst agrāk izvirzītajām LR zinātnes prioritātēm 2010-2013. gadam, no kurām viena ir sabiedrības veselība. Plašāks sabiedrības veselības jēdziena atspoguļojums ir ietverts Vinslova 1920. gada klasiskajā definīcijā: Sabiedrības veselība ir zinātne un māksla par slimību novēršanu, dzīves ilguma pagarināšanu, fiziskās veselības un produktivitātes pilnveidošanu, ko panāk, kopienā organizēti rūpējoties par vides sanitāriju, pakļaujot kontrolei infekcijas kopienā, izglītojot indivīdu personiskās higiēnas principu ievērošanas jomā, izveidojot medicīniskos un aprūpes pakalpojumus agrīnai slimību diagnosticēšanai un slimību profilaksei, kā arī radot sociālo mašīnēriju, kas katram kopienas indivīdam nodrošina tādu dzīves līmeni, kurš ir atbilstošs veselības saglabāšanai (*European Public Health Alliance – EPHA*) (<http://www.eph.org/>).

ES normatīvos par medicīnas izstrādājumiem ir paredzētas izmaiņas, kas vērstas uz lielāku pacientu aizsardzību. Viens no būtiskiem pacientu drošības aspektiem ir pilnīgas un precīzas informācijas pieejamība par medikamentiem. Kā jauna zinātne attīstās farmakovigilance, kura pēta visus zāļu lietošanas drošuma klīniskos aspektus visās pētījuma fāzēs. Farmakovigilance ir process, kurā informāciju iegūst no ikdienas lietošanas pieredzes un jaunas zināšanas rodas sistemātiski savācot, apkopojot un analizējot empīriskos datus. Spontāno ziņojumu reģistrēšanu uzskata par pamata farmakovigilances pētījumu metodi (Edwards, 1999), bet galvenā šo ziņojumu vērtība ir tā, ka farmakovigilances atklājumiem ir atgriezeniska saite ar ražotāju un likumdevēj institūcijām. Farmakovigilances pētījumi ir cieši saistīti ar zāļu farmakoloģiskās darbības mehānismu izpēti un farmakoepidemioloģiskajiem pētījumiem.

Daudzās valstīs zāļu farmakovigilances ziņojumu sniegšana ir obligāta gan ārstiem, gan farmaceitiem. Latvijā farmaceitu aktivitāte ir zema, tādēļ viens no šī pētījuma uzdevumiem bija noskaidrot, kas traucē farmaceitiem sagatavot kvalitatīvus negaidītu zāļu blakus efektu (*adverse drug reactions (ADR)*) ziņojumus.

Otrs svarīgs pētījuma uzdevums bija noskaidrot psihotropo zāļu lietošanas apjomus un tendences, īpašu vērību piegriežot antidepresantu patēriņam, jo zinātniskajā literatūrā ir publicēti dati par strauji augošo antidepresantu lietošanu citās valstīs. Pareizai psihotropo

zāļu lietošanai ir veltīts 2004. gada PVO ziņojums un ieteikumi (http://www.bipolarworld.net/pdf/Improving_Access_Use_Psychotropic_Medicine.pdf)

1.1. Darba mērķis un uzdevumi

Pētījuma mērķis: Pētīt farmaceitu iesaistīšanos farmakovigilances pētījumos Latvijā un psihotropo zāļu patēriņu kopš 2004. gada.

Uzdevumi:

- 1) Noskaidrot farmaceitu lomu farmakovigilances pētījumos un problēmas farmakovigilances ziņojumu iesniegšanā;
- 2) Pētīt psihotropo zāļu izrakstīšanu un patēriņu Rīgā un Latgalē;
- 3) Pētīt antidepresantu patēriņu un lietošanas tendences Rīgā un reģionos;
- 4) Noskaidrot farmaceitu viedokli par antidepresantu lietošanu;

Darbs tika veikts doktorantūras un pēcdoktorantūras studiju laikā LU Medicīnas fakultātē.

2. LITERATŪRAS APSKATS

2.1. Farmakovigilance

Zāļu lietošanas drošība ir aktualizēta jau kopš zāļu standartu ieviešanas un par tās nozīmīgumu liecina fakts, ka tiek izdots starptautisks žurnāls *Drug Safety*, kurā publicē tieši šai tēmai veltītu pētījumu rezultātus. Ļoti daudzas zāles ir dabā atrastu toksīnu analogi un tikai deva nosaka, vai vielai būs terapeitisks efekts vai toksisks. Tomēr atsevišķiem indivīdiem novēro arī nejaušu toksicitāti pat vielas terapeitisko devu diapazonā. Cēloņi, kāpēc blakus efekti netiek atklāti pirms zāles nonāk tirdzniecībā aptieku tīklos, varētu būt (Waller and Arlett, 2002):

- 1) Zāļu blakus efekti parādās reti un, kamēr liels skaits personu nav tās lietojis, tie ir nemanāmi;
- 2) Pāriet ilgs laiks, kamēr zāļu lietotāju skaits pieaug līdz ievērojamam skaitlim;
- 3) Pēc klīniskajiem pētījumiem praksē pacientu atlase nenotiek un zāles lieto arī tādi pacienti, kurus neiekļautu klīniskajos pētījumos. Ambulatorajā praksē zāļu lietošana netiek monitorēta un pastāv iespēja, ka pacienti zāles nelieto precīzi pēc rekomendācijām.

Dažreiz farmaceitiskās firmas atrastu zāļu blakus efektu gadījumos ir spiestas pārtraukt zāļu tirdzniecību, tāpēc arī pašas firmas ir ieinteresētas pilnveidot nacionālo un starptautisko likumdošanu par zāļu lietošanas drošību (Olson, 1998).

Saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas (PVO, 2002) definīciju farmakovigilance ir: zinātne un darbības, kas saistītas ar nevēlamo blakusparādību vai jebkuru citu ar zālēm saistītu problēmu noteikšanu, novērtēšanu, izprašanu un novēršanu. To izmanto, lai aptvertu visus zāļu lietošanas drošuma klīniskos aspektus visās pētījuma fāzēs:

- pirmsreģistrācijas fāze;
- veseli indivīdi un pacienti;
- pēcreģistrācijas fāze.

Farmakovigilances pētījumu mērķi ir:

- apzināt iepriekš nezināmu risku;

- novērtēt ieguvuma un riska izmaiņas;
- sniegt optimālu informāciju lietotājiem;
- veikt darbības, lai sekmētu zāļu drošāku lietošanu;
- pārraudzīt veikto darbību ietekmi.

Farmakovigilance ir process, kurā informāciju iegūst no ikdienas lietošanas pieredzes un jaunas zināšanas rodas sistemātiski savācot, apkopojot un analizējot empīriskos datus. Spontāno ziņojumu reģistrēšanu uzskata par pamata farmakovigilances pētījumu metodi (Edwards, 1999). Farmakovigilances pētījumiem ir atgriezeniska saite ar ražotāju un likumdevēj institūcijām.

Farmakovigilances pētījumu aktivitātes ir:

- 1) aizdomīgu signālu par zāļu negaidītiem blakus efektiem (ADR - *adverse drug responses*) reģistrēšana un hipotēzes izvirzīšana;
- 2) visu ziņojumu analīze, hipotēzes pārbaudīšana, potenciālo risku izvērtēšana un potenciālo pacientu skaita izvērtēšana;
- 3) labumu-riska analīze;
- 4) veselības aizsardzības sistēmas profesionāļu vērtējums un ieteikumi pārstrādāt zāļu lietošanu regulējošās normas;
- 5) konsekvencu analīze.

Tātad galvenais uzdevums ir atsevišķu ziņojumu, novērojumu sakārtošana kontrolējamā sistēmā (Edwards, 2000).

Zinātniskajā literatūrā var atrast kritiku par pārāk ātru zāļu izņemšanu no aprites pēc ADR ziņojumu saņemšanas, neizvērtējot iespējas novērst vai kontrolēt ADR. Mūsdienās farmakovigilances kā zinātnes prioritāte ir atrast radošus un konstruktīvus veidus kā novērst ADR (Grootheest and Edwards, 2002; Seligman, 2003). Ne mazāk svarīga ir informācijas apmaiņa starp valstīm un praktisku padomu izstrādāšana kā zāles lietot pacientiem, kuriem individuālā labuma-riska analīze ir pozitīva un izvairīties zāles dot nepiemērotiem pacientiem vai specifisku pacientu grupai (Mills and Edwards, 1999; Moore, 2001). Farmakovigilances pētījumu rezultātu zināšana palīdz ārstiem un farmaceitiem veikt kvalitatīvu veselības aprūpi.

2.1.1. Farmakovigilances attīstības vēsture un pētījumi ārzemēs

Sākotnēji ir bijušas diskusijas vai farmakovigilance ir zinātne, vai farmakoloģijas atzars. Šodien par to, ka ir zinātne, nešaubās, jo farmakovigilances pētījumi ir veltīti pacientu pieredzes un klīnisko novērojumu sinerģijai indivīda un populācijas līmenī. Iegūtie secinājumi tiek ieviesti praksē un nodrošina tālākā nākotnē labāku zāļu lietošanas stratēģiju. Farmakovigilanci pieskaita klīniskajām zinātnēm (*clinical science*) (Moore, 2001). Lai spriestu par patiesu ADR esamību, jāpārzina pacienta medicīniskā vēsture. Farmaceiti un farmakologi var spriest par farmakoterapiju, bet nezinot pacienta slimību vēsturi un izrakstīto zāļu klāstu, nevar analizēt kopā pacienta sūdzības un zāļu efektivitāti. Arī toksikoloģija ir farmakovigilancei radniecīga zinātne un daudzās valstīs toksikologi ir integrēti farmakovigilances pētījumu projektos un strādā farmakovigilances pētniecības centros. Nevar aizmirst arī radniecību ar teratoloģiju. Farmakovigilances pētījumi ļoti bieži pārklājas ar farmakoepidemioloģiskajiem pētījumiem (Strom, 2000). Farmakoepidemioloģijas metodes ir atslēgas elementi statistikas pielietošanā un informācijas novērtēšanā.

Farmakovigilances pētījumu rezultāti ir ātri jāievieš praksē. Šī atziņa ir virzītājspēks dažādu normatīvo aktu saskaņošanai nacionālā un starptautiskā līmenī (Edwards and Hugman, 1997; Edwards, 2003; Figueras and Laporte, 2003). Pēc talidomīda lietošanas traģēdijas ļoti pieauga PVO loma zāļu lietošanas drošības normatīvu saskaņošanā (Waler et al, 1996; Olsson, 1998; Lindquist and Edwards, 2001). Ir izveidota Starptautiskā Zāļu monitoringa programma (*WHO International Drug Monitoring Programme*) (Lindquist, 2003). ADR datu bāzi uztur PVO Zāļu monitoringa sadarbības centrs (*WHO Collaborating Centre for Drug Monitoring the Uppsala Monitoring Centre*).

Farmaceutiskā industrija kā zāļu ražotājs ir ieinteresēts savu produktu mārketingā. Ir izveidota Medicīnas zinātņu starptautisko organizāciju padome (*Council for International Organisations of Medical Sciences* (CIOMS) un Starptautiskā harmonizācijas konference (*International Conference on Harmonisation*) (ICH).

Nodibinātas starptautiskas biedrības, kas palīdz formulēt zāļu lietošanas drošības aspektus un veicina komunikāciju: *The International Society of Pharmacoepidemiology*, dibināta 1984. gadā, *The International Society of Pharmacovigilance*, dibināta 1992. gadā.

Daudzās valstīs ir nodibināti Nacionālie Farmakovigilances centri un farmaceitiskās firmas atvērušas farmakovigilances nodaļas.

Eiropā farmakovigilances pētījumus koordinē Eiropas Medicīnas aģentūra (*European Medicines Agency- EMA*), tās uzdevums ir veidot datu bāzi, kuru sauc EudraVigilance. Pienākumus ražotājiem un nacionālajām institūcijām nosaka ES direktīvas EC No 726/2004, ES 2001/83/EC un 2001/20/EC. Lai piekļūtu EudraVigilance datu bāzei ir jāreģistrējas (Lindquist, 2008).

2.1.2. Farmakovigilances pētījumu metodes

Kā jau visu uz pierādījumiem balstītu pētījumu metodikā arī farmakovigilancē ir vajadzīgi konkrēti skaitļi. Tāpēc dominē farmakoepidemioloģisko pētījumu metodes (Strom, 2000; Montastruc et al., 2006). Tomēr ir arī sava specifika, jo farmakoepidemioloģija pēta lielas populācijas ar mērķi atrast faktus, kas noderētu indivīdam, bet farmakovigilance pēta indivīda klīnisko pieredzi, lai varētu to validēt lielākas grupas izmantošanai (Vandenbroucke, 1998). Farmakovigilances pētījumos nerunā par vidējo pacientu, bet vispārina zinātnisku slēdzienu, izvērtējot viena pacienta datus. Tajā pašā laikā farmakovigilances pētījumos izmanto indivīdu klīnisko gadījumu vēstures, lai lielās datu bāzēs atrastu secinājumus ADR izcelsmei (Meyboom, 1998; Puijenbroek, 2001). Ļoti reti ADR pārbauda epidemioloģiskos pētījumos (Arnaiz et al., 2001; Venning, 1982; Meyboom et al., 1997). Ņemot vērā šo situāciju, farmakovigilances pētnieku rīcībā nav kvantitatīvo risku novērtējumu datu, bet ir ļoti daudz nejaušu datu. Farmakovigilances metodes ir:

- spontānā ziņošana,
- zāļu izrakstīšanas datu monitorēšana,
- klīnisko gadījumu kontrole,
- datu bāzu ierakstu analīze.

2.1.2.1. Spontānā ziņojumu sistēma

Spontānā ziņojumu savākšanas sistēma ir visizplatītākā. Tas nozīmē to, ka pacients izstāsta par savu pieredzi farmaceitam un ārstam, kurš tālāk raksta ziņojumu par iespējamo ADR atbilstošajām nacionālajām institūcijām. Tālāk šo institūciju uzdevums ir

atsijāt vērtīgo informāciju no nepareiziem signāliem un ziņot starptautiskajām organizācijām (Bandekar et al., 2010; Cox et al., 2010). Farmakovigilances speciālistu uzdevums ir padarīt šo sistēmu efektīgu un veicināt datu uzkrāšanu un ziņošanu. Spontānā ziņošanas sistēma ir atzīta par piemērotu nopietnu, bet retu ADR pamanīšanā (Puijenbroek et al., 2002). Nacionālo Farmakovigilances centru uzdevums ir kvalitatīvi sagatavot ziņojumus un nepārpludināt augstākstāvošas institūcijas ar nejaušiem gadījumiem. Ir sagatavoti speciāli ADR datu formulāri, kurus lieto visā pasaulē (Mann, 1998; Bate, 2003; Puijenbroek et al., 2003).

Spontāno ziņošanas sistēmu nodrošina:

- 1) Piesardzīgs un modrs zāļu lietotājs;
- 2) Radošs un kompetents veselības aizsardzības sistēmas darbinieks (ārsts, farmaceits), kurš ir spējīgs dokumentēt ziņojumu;
- 3) Efektīva ziņošanas sistēma;
- 4) Farmakovigilances centrs, kur sūtīt sagatavoto ziņojumu.

PVO datubāzē ir iekļauti 4,6 miljoni ziņojumu un katru gadu to skaits pieaug par 250000 (Anonymous, 2009).

2.1.2.2. Citas ADR ziņošanas metodes

Visās valstīs ārstiem ir obligāti jāziņo par ADR un jāvāc spontānie ziņojumi. Citās valstīs uzsvars likts uz ražotāju farmakovigilances pētījumiem (Passier et al., 2009; Brvar et al., 2009). Ražotājiem ir jānodrošina darba vieta speciālistam – *Qualified Person for Pharmacovigilance*, un ražotājam visus ziņojumus par saviem produktiem ir jāapkopo kvalitatīvā ziņojumā, kuru nosūta valsts nacionālajai institūcijai. Daudzās valstīs attīsta valsts finansētas programmas, kurās pēta jaunas zāles, pretrunīgi vērtētas zāles, recepšu izrakstīšanas kļūdas un uzdod farmaceitiem savākt pacientu ziņojumus (Bate and Evans, 2009). Tiek izmantota tā sauktā garenvirziena kohortas (*longitudinal cohort*) metode (klīnikā, noteiktā ģeogrāfiskā apvidū) un gadījums/nav gadījums (*case–noncase*) attiecību noteikšanas metode, ietverot arī sakarību starp preparāta devu un ADR. Izmanto uztveršana/neuiztveršana (*capture–noncapture*) metodi, kurā kombinē dažādus datus, datorizētu datu bāzi un anketēšanu (Montastruc et al., 2006). Upsalas Monitoringa centra

un Nīderlandes Farmakovigilances centra pētnieki (Meyboom et al., 2000) publicējuši tā saukto zāļu lietošanas ABC, kur A ir zāļu darbība, B – pacienta reakcija, C- novērotais ADR. Viņi arī uzsver atšķirību starp blakus efektiem un adversajiem efektiem, kas latviešu valodas terminoloģijā nav nošķirti. Blakus efekts (*side effect*) ir paredzams zāļu lietošanu pavadošs efekts, bet adversais efekts (*adverse effect*) ir kaitīgs, neplānots blakus efekts, kas pēkšņi parādās, lietojot zāles terapeitisko devu diapazonā.

Itālijas farmakovigilances pētnieki piedāvā jaunu ADR pētījumu metodi kā savākt ADR ziņojumus (Zancan et al., 2009). Viņi to nosauca par pasīvā un aktīvā modeli, kurā farmakovigilances metodēs apmācīts personāls zvina pa telefonu pacientiem un veic ierakstus viņu medikamentu lietošanas reģistrā, negaidot spontānos ziņojumus.

2.1.3. Datu bāzu izmantošana

Ieviešot elektroniskās receptes un pacientiem izsniegto zāļu reģistrāciju lielās datu bāzēs, zāļu patēriņa un farmakovigilances pētījumos uzsākta zāļu lietošanas datu analīze, negaidot spontānos ziņojumus. Šo metodi sauc par „datu uzrakšanu” (*data mining*) (Trifiro et al., 2009; Bailey et al., 2010). Šī metode ir izrādījusies tik perspektīva, ka ir sazarojusies tematiski, piemēram, piedāvā lingvistisko meklējumu sistēmu, sistēmu viltus signālu atšķiršanai, sistēmu datu bāzu pārlūkošanai pēc cipariem, retrospektīvo statistisko signālu analīzi un validāciju EudraVigilance ietvaros, utt (Hamon et al., 2010; Lillo-Le et al., 2010). Matemātiskā pieeja atspoguļota datora simulācijas programmās un plaši izmanto Džeima-Steina samazināšanās/sarukšanas noteikšanas stratēģiju (*James-Stein type shrinkage estimation strategy*), kā arī Beijeziāna loģistisko regresijas modeli (*Bayesian logistic regression model*) (An et al., 2010; Wilson et al., 2004). Nosaukums radies no Tomasa Beija (*Thomas Bayes*) teorēmas, kuru paplašināja un vispārināja citi zinātnieki (Hubbard, 2007). Aprakstīta arī negaidītu datu atrašana pielietojot *data mining* programmas un ieteikts izrēķināt aizdomīga ziņotāja indeksu (Sundstrom and Hallberg, 2009). Šāda datu bāzu pārlūkošana prasa matemātikas un statistikas speciālistu iekļaušanu farmakovigilances programmās. Šo speciālistu zināšanas ļauj aptvert ļoti plašas datu kopas. Piemēram, Upsalas Farmakovigilances centrā, pateicoties datorprogrammām, ir izstrādāta metode kā atrast potenciālos ADR jau pirms ziņojumu saņemšanas (Alvarez et al., 2010).

Duālo datu pārlūkošanu iesaka Virdžīnijas Universitātes (ASV) pētnieki. Viņu ieteikums ir pacientu medicīnisko karšu ierakstus salīdzināt ar zinātniskiem biomedicīnas pētījumiem un atrast tā saucamās „pārsteiguma balles” (*surprise scores*), kas vieš aizdomas par nepareizu zāļu nozīmēšanu (Siadaty and Knaus, 2006). Jāatzīmē, ka farmakovigilances pētījumos arvien pieaug daudzu datu bāzu vienlaicīga pārlūkošana (Siadaty and Harrison, 2008).

2.1.4. Farmaceitu loma farmakovigilances pētījumos

Eiropā farmaceitu loma farmakovigilances ziņojumu savākšanā un apkopošanā tiek īpaši uzsvēta un pētīta Nīderlandē, Dānijā, Norvēģijā, Spānijā, Portugālē u.c. (Aagaard et al., 2009; Jarernsiripornkul et al., 2009; Herdeiro et al., 2008; Irujo et al., 2007; Gedde et al., 2007). Nīderlandes Farmakovigilances centrs saņem līdz 40% ziņojumu no farmaceitiem (de Langen et al., 2008). Farmaceitu plašā iesaistīšana pacientu konsultēšanā par zāļu optimālu lietošanu un piekļūšanu pacientu zāļu izrakstīšanas datu bankām ir garants farmaceutiskai aprūpei. Farmaceutiskā aprūpe ir uz pacientu vērsta darbība, kas prasa farmaceita kompetenci un sadarbību ar citiem veselības aizsardzības profesionāļiem, lai veicinātu sabiedrības veselību, pasargātu no slimībām, monitorētu un modificētu zāļu lietošanu ar mērķi panākt labāku un drošāku zāļu lietošanu (Hepler, 1989; Mill et al., 1999). Farmaceutiskās aprūpes ideja un terminoloģija ir ieviesta jau sen, bet praksē šīs aprūpes ieviešana ir tālu no pilnības. Farmaceutiskās aprūpes mērķis ir optimizēt pacienta no viņa veselības atkarīgu dzīves kvalitāti un panākt pozitīvu klīnisko iznākumu ar reālistiskiem finansiāliem izdevumiem. Racionālais skaidrojums šim procesam ir tas, ka farmaceits pacientam ir visātrāk pieejams un ir tiešs kontakts ar pacientu. Nīderlandē gada laikā 43% farmaceitu ir iesnieguši vismaz vienu ADR ziņojumu (van Grootheest et al, 2004; van Grootheest et al., 2005). Nīderlandē arī katru gadu tiek aizstāvētas vairākas disertācijas par farmaceitu lomas farmakovigilances sistēmā pētījumiem.

Farmaceita loma pēdējo gadu laikā ir ļoti izmainījusies. Valstīs, kur nopietni domā par farmaceutiskās aprūpes ieviešanu, farmaceita darbu novērtē ne tikai pēc iztirtoto zāļu daudzuma, bet arī pēc izsniegto konsultāciju skaita. Konsultācijas apmaksā valsts. Farmaceita uzdevums ir veicināt drošu, efektīvu un racionālu zāļu lietošanu. Tomēr

farmaceita loma dažādās valstīs izpaužas atšķirīgos veidos. Pēdējos gados visā pasaulē ir novērota pārorientācija no zāļu līdzekļa uz cilvēku, tādā nozīmē, ka svarīgākais ir pacienta aprūpe nevis eleganti pagatavots farmaceitiskais produkts.

Farmaceita darbs aptiekās dažādās valstīs tiek atšķirīgi regulēts. To nosaka attiecīgo valstu likumi. Katrā valstī ir noteikts veids kā zāles tiek izplatītas; piemēram, tikai aptieku tīklos, vai ārpus tām (*Internet*, lielveikalos u.c). Farmācijas likumi nosaka vai aptiekas ir privātās vai valsts, kas maksā par zālēm, kādi medikamenti ir nopērkami uz receptēm, utt. Tomēr, neskatoties uz atšķirībām, ir uzdevumi, kurus veic visi aptiekās strādājošie farmaceiti (Tabula 1.) (Anderson, 2002).

Tabula 1. Farmaceitu veicamie pasākumi aptiekās

Pakalpojums	Darbība
Uz receptēm izrakstīto zāļu izsniegšana	Farmaceits izsniedz zāles un izskaidro to lietošanu. Dažās valstīs farmaceits seko receptes atjaunošanai un pilna zāļu kursa saņemšanai.
Zāļu blakus efektu reģistrācija, pacientu konsultācijas	Konsultāciju sniegšana, pacientu uzklauššana, informācijas ieguve par zāļu blakus efektiem un lietošanas drošību. ADR ziņojumu sastādīšana.
Parastu saslimšanu ārstēšanas menedžments	Farmaceits izsniedz zāles pacientiem, kas bez ārsta apmeklējuma grib iegādāties zāles aptiekā un paļaujas uz farmaceita padomu. Farmaceits vada bezrecepšu medikamentu lietošanu.
Veselīga dzīves stila veicināšana	Aptiekas apmeklē gan veseli, gan slimi cilvēki un farmaceitam ir iespējas sniegt informāciju par zālēm un ieteikt apmeklēt speciālistus. Farmaceiti veic nacionālām aģentūrām un PVO lietderīgas informācijas par sabiedrības veselību savākšanu, mēra asinsspiedienu, veic vienkāršas analīzes un izskaidro kā mājas apstākļos veikt vienkāršus testus (noteikt holesterīna, glikozes līmeni, grūtniecības testi), kā pārtraukt smēķēšanu, diabēta slimniekiem injicēt insulīnu.
Konsultācijas citiem veselības aizsardzības speciālistiem	Farmaceiti rīko seminārus, lasa lekcijas un piedalās konferencēs par medicīnas tēmām. Farmaceiti uzkrāj datu bāzes par pacientu zāļu iepirkumiem. Farmaceiti veic datu bāzu pārlūkošanu un sastāda pārskatus.

Liela daļa farmaceitu strādā klīnikās kā klīniskie farmaceiti un viņu darbs ir saistīts ar slimnīcās esošo pacientu zāļu lietošanas jautājumiem, kā arī zāļu un konsultāciju sniegšana no slimnīcas izrakstītajiem pacientiem (van Grootheest and van de Berg, 2005; Bond and Raehl, 2006). Daudzās valstīs klīniskie farmaceiti turpina piegādāt zāles un konsultēt slimniekus, kas turpina ārstēties mājās. Lielākās klīnikas ir atvērušas savus farmācijas departamentus, kuros notiek arī zāļu gatavošana, ir savas kvalitātes kontroles laboratorijas, zinātniski pētnieciskās laboratorijas un datoru centrs. Klīniskie farmaceiti mūsdienās specializējas darbam klīniskajos pētījumos, medicīnas informācijas jomā un jaunu zāļu recepšu izstrādāšanā (van Grootheest et al, 2004). Farmaceiti slimnīcu palātās pārbauda zāļu uzglabāšanu, optimālu izlietojumu, informē ārstus un medmāsas par jaunumiem zāļu tirgū un organizē zāļu sagādi (Tabula 2) (Anderson, 2002).

Tabula 2. Klīnikā strādājošo farmaceitu darbības jomas

Joma	Darbības objekts	Farmaceita pienākumi
Produkta piegāde	Sterilie zāļu līdzekļi Nesterilie zāļu līdzekļi Fasēšana Radiofarmācija Parenterālās barošanas līdzekļi Kvalitātes kontrole Kvalitātes uzturēšana	Gatavo zāles klīniku aptiekās, fasē, pārbauda zāles un to gatavošanas apstākļus un uzglabāšanu.
Apkalpošana	Medikamentu iegāde Darbs ar slimniekiem nodaļās Darbs ar izrakstītajiem pacientiem Izglītošana un prakses iemaņu iegūšana Datora centra serviss Zinātne un attīstība	Iepērk zāles no lieltirgotavām, ražotāja, Piegādā zāles pacientiem slimnīcā un mājās, Informē slimnīcas darbiniekus par jaunumiem zāļu tirgū, seko līdzi zāļu informācijai, izdrukā un izsniedz pacientiem zāļu instrukcijas, nodarbojas ar zinātniskiem pētījumiem.
Klīniskā farmācija	Medicīnas apakšnozares Farmakoekonomika Terapeitiskais zāļu monitorings	Sniedz konsultācijas ārstiem un medmāsām; Aprēķina ekonomisku zāļu lietošanu; Optimizē zāļu terapiju

(Lielbritānijā un ASV farmaceiti drīkst izrakstīt receptes un šādu valstu skaits pieaug (Sweis and Wong, 2000). Tomēr reizēm notiek diskusijas, vai farmaceitu ziņojumos ir atspoguļots tas, ko pacients ir novērojis, vai, sagatavojot kvalitatīvu ziņojumu, nav pazaudēta svarīga, bet pacienta nepareizi noformulēta informācija (van Grootheest et al., 2004; Griffin, 1986). Tāpēc tiek pētīta farmaceitu attieksme pret ADR ziņojumu vākšanu (Gree et al., 2001). Šajos pētījumos ir atsevišķi pētīta klīnisko farmaceitu un atvērta tipa aptieku farmaceitu attieksme un iespējas ziņot par ADR īpaši valstīs, kur ieviesta automatizēta aptieku datu apstrāde un farmaceits strādā kā sistēmas menedžeris (Major, 2002). Jau 1986. gadā tika salīdzinātas spontānās ziņošanas sistēmas 15 Eiropas valstīs un atzīts, ka, izņemot Nīderlandi, farmaceiti pasīvi iesaistās ziņojumu gatavošanā (Griffin, 1986), bet 2001. gada pētījums (Kelly, 2001) parādīja farmaceitu pasivitātes cēloni. Proti, daudzās valstīs likumdošanā farmaceitiem nav paredzēta obligāta ADR ziņojumu sniegšana. Upsalas monitoringa centrs regulāri publicē pārskatus par nacionālajām farmakovigilances aktivitātēm. Pagājušā gadsimta deviņdesmitajos gados notika intensīvi pētījumi, kā mainīt ārstu un farmaceitu attieksmi pret farmakovigilances pētījumiem un tika publicēti daudzi novērojumi par ārstu un farmaceitu sadarbību (Lindquist and Edwards, 1993; Roberts et al., 1994). Diemžēl tika novērota tā pati farmaceitu „izstumšana” no pacientu konsultēšanas, par ko rakstīja jau pagājušā gadsimta astoņdesmitajos gados (Moss et al., 1980; Leape et al., 1999). Tomēr ir cerības nākotnē to mainīt, jo arī FDA (*Food and drug administration*) saņemto ADR ziņojumu analīze parādīja, ka farmaceitu ziņojumi ir kvalitatīvi (Ahmad et al., 1996) un ziņojuma autori rakstīja, ka cer, ka ASV ārstu teritoriju aizsargāšana nenogalinās sadarbību ar farmaceitiem.

Vēsturiski klīniskajiem farmaceitiem ir izveidojusies labāka sadarbība ar ārstiem, jo ADR novēršana vai kontrole ir svarīga klīnikām gan no ekonomiskā, gan no prestiža viedokļa. ASV klīnisko farmaceitu ziņojumi sastādīja 6,7% no gada ADR ziņojumiem, Francijā – 3,2% un Zviedrijā 12% (Lazarou et al., 1998; Pouyanne et al., 2000; Mjorndal et al., 2002; Anonymous, 1996). Klīnikās zāļu ekonomiska izlietošana un iegāde uzticēta farmaceitiem, tāpēc klīniskajiem farmaceitiem ir laba sadarbība ar ārstiem un klīnikās ir laba datu reģistrācijas sistēma. Farmaceitiem ir iespēja analizēt arī pacientu diagnostikas un laboratorijas analīzes.

Atvērta tipa aptiekās farmaceitiem nav tādu priekšrocību, bet ir labāks kontakts ar daudziem pacientiem un veselīgiem cilvēkiem. Bez tam šiem farmaceitiem ir unikālas iespējas savākt informāciju par bezrecepšu medikamentu un alternatīvās medicīnas līdzekļu ADR un kā rāda Nīderlandes pieredze kļūt par kvalitatīviem ADR ziņotājiem (de Langen et al., 2008).

2.1.5. Māsu loma farmakovigilances pētījumos

Zviedrijā veikts pētījums par klīniku ārstu iesaistīšanos ADR ziņojumu vākšanā (Ekman and Backstrom, 2009) un ārstu uzskatus par medmāsu ADR ziņojumiem. Aptaujājot 1200 ārstus, noskaidroja, ka ārstiem nav iebildumu pret māsu farmakovigilances aktivitātēm. Zviedrijā ADR ziņojumu skaits ir apmēram 465 uz miljonu iedzīvotāju, un tas ir augstākais ES valstīs. 43% ADR ziņojumu sniedz ārsti (Zviedrijā reģistrēti 24500 ārstu), un 65% no tiem tika atzīti par svarīgiem. Kopš 2007. gada Zviedrijā arī medmāsas ir iekļautas ADR ziņotāju vidū (Ulfvarson et al., 2007). Zviedrijā māsas ir sertificētas izrakstīt recepšu zāles un iekļautas ADR ziņojumu vākšanas komandās. Izveidotajā datu bāzē SWEDIS ir redzams māsu sagatavoto ADR ziņojumu skaita pieaugums no 2-3% pagājušā gadsimta deviņdesmitajos gados līdz 12% 2004.g. Ziņojumi pārsvarā bijuši par vakcīnu un ādas ziežu izraisītajiem ADR.

Tomēr visās valstīs ārsti iesniedz visvairāk ziņojumu par ADR. Ārstu lomu farmakovigilancē nepēta, jo tā ir skaidri definēta un praksē pierādīta, bet pēta iesniegto ziņojumu saturu.

2.2. Psihotropo vielu ADR novērojumi

Psihotropo zāļu lietošanas daudzie blakus efekti jau ir reģistrēti pētījumos ar dzīvniekiem un klīniskajos pētījumos (Vida and Looper, 1999), tāpēc brīdinājumi par tiem ierakstīti zāļu lietošanas instrukcijās. Piemēram, ir sastādītas instrukcijas par selektīvo serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SSRI) lietošanas drošību (Anonymous, 2000). Ir zināmi ADR ziņojumi par paroksetīna aknu toksicitāti, kuru atklāja pēc trīs gadījumu analīzes (Azaz–Livshits et al., 2002). PVO savos ziņojumos brīdina par atklātajiem jauniem ADR, piemēram, par negaidītu aizmigšanu no pramipeksola (Anonymous, 1999). Jauni ADR ziņojumi par psihotropo vielu lietošanu bieži ir saistīti

ar citu zāļu mijiedarbību un pacienta cita tipa slimībām. Piemēram, antipsihotisko vielu lietošanas saistība ar pēkšņu nāvi no sirds apstāšanās tika atklāta sirds mazspējas slimniekiem (Glassman and Bigger, 2001).

2.2.1. Benzodiazepīnu farmakovigilances pētījumi

Benzodiazepīnu lietošanai vislielākā problēma ir pierašanas un atkarības veidošanās (Lader and Morton, 1991), arī neuzmanīga mašīnas vadīšana un iekļūšana satiksmes negadījumos, kaut arī zāļu lietošanas instrukcijās ir brīdinājumi (Barbone et al., 1998). Benzodiazepīnu ADR ziņojumi tika saņemti galvenokārt neilgi pēc to klīniskās lietošanas uzsākšanas pagājušā gadsimta astoņdesmitajos gados. Tad uzkrājās ADR ziņojumi, piemēram, par neiroleptiķa klozepīna un benzodiazepīnu kopīgas lietošanas sekām. Uz benzodiazepīnu fona klozepīns retos gadījumos izraisīja delīriju, hipersalivāciju un elpošanas traucējumus (Grohman et al., 1989). Arī benzodiazepīnu farmakovigilances ziņojumos jāprot atšķirt īstos signālus no nejaušiem (Wan and Kendall, 1999). Francijā, izmantojot lielu farmakovigilances datu bāzi, konstatēja, ka saņemti ADR ziņojumi par benzodiazepīnu pēkšņas nokrišanas izraisīšanu, kas īpaši vecākiem pacientiem (vidējais vecums ir bijis 76 gadi) radīja traumas un kaulu lūzumus. Izmantojot gadījums/nav gadījums metodi, atrada korelāciju starp krišanas gadījumiem un benzodiazepīnu lietošanu (Souchet et al., 2005; Roggla et al., 2002). Pēc perifērā benzodiazepīnu receptora atklāšanas priekšstats par benzodiazepīnu darbību kļuva vēl neskaidrāks, jo ir virkne benzodiazepīnu, kuri saistās pie receptoriem gan perifērijā, gan CNS (Beurdeley–Thomas et al., 2000). Bez tam perifērais benzodiazepīnu receptors ir atklāts arī smadzenēs, kur tā darbība nav pilnībā izpētīta, bet perifērijā šie receptori saistīti ar dažādiem hormonu, mitohondriju un audzēju izmaiņu procesiem. Tātad benzodiazepīni, piesaistoties perifērajam receptoram, ietekmē daudz vairāk signālceļu kā līdz šim tika uzskatīts. Tādēļ pēdējos gados atkal atjaunoja benzodiazepīnu farmakovigilances pētījumus. Tomēr lielā pētījumā, izmantojot *data mining* tehnoloģiju, autori neatrada jaunus ADR, bet sāka šaubīties par benzodiazepīnu efektivitāti dažādu CNS traucējumu ārstēšanā un izteica hipotēzi, ka benzodiazepīni tikai samazina kādu simptomu izpausmi un maskē slimību (Lader, 2008). Pētījuma autori pieļauj domu, ka benzodiazepīni tika tik ātri ieviesti praksē, ka nepaguva atrast to nomierinošās un anksiolītiskās darbības molekulārā mehānisma skaidrojumu. Tomēr pretrunas starp preklīniskajiem pētījumiem un klīniskajiem tikai apstiprina farmakovigilances pētījumu

nozīmi. Līdzīgi jauna informācija par SSRI atklājās tikai praksē, preklīniskajos testos tiem nebija atklāts anksiolītiskais efekts, bet klīnikā SSRI ir efektīvāki par benzodiazepīniem uzbudinājuma un trauksmes mazināšanai. Austrālijas pētnieki secinājuši, ka farmakovigilances pētījumos neatsverama nozīme ir verbālajam kontaktam ar pacientu (Puspitasari et al., 2009). Viņi savai analīzei ir izmantojuši rakstus dažādās zinātnisko publikāciju datu bāzēs (*International Pharmaceutical Abstracts, PubMed, Medline, EMBASE, CINAHL, Cochrane Database of Systematic Reviews*) un ar *data mining* pieeju izrēķinājuši pozitīvu korelāciju starp konsultāciju sniegšanu pacientam un zāļu lietošanas instrukciju ievērošanu.

2.2.2. Antidepresantu farmakovigilances pētījumi

Arī antidepresantiem daudzi blakus efekti jau bija paredzami un apstiprinājās klīniskajā praksē, īpaši ar dopamīna un serotonīna receptoriem saistītās izpausmes. Tomēr analizējot Francijas Farmakovigilances sistēmas datus atklājās jauni ADR. Francijā šī sistēma dibināta 1973. gadā un ietver 31 reģionālo centru, bet Francijas Farmakovigilances datu bāze dibināta 1985. gadā un to veidoja uz spontāno ADR ziņojumu bāzes. Atklājās, ka no 1985. gada līdz 2004. gadam saņemti 28 ADR par 38 zāļu izraisītu žāvāšanos (Sommet et al., 2007; Gutierrez–Alvarez, 2007). 12 no tām bija SSRI, 7 dopamīnerģiskie aģenti, 4 opiāti, 4 benzodiazepīni un 4 nātrija kanālu bloķeri.

Par nopietniem ADR uzskata agresivitātes epizodes pēc antidepresantu lietošanas (Tabula 3.)

Tabula 3. Paroksetīna un fluoksetīna lietošanas ADR pētījumi *

ADR	Paroksetīns (n=13741, pirmajos 6 mēnešos)	Paroksetīns (n=13741, ilgstoši lietotāji)	Fluoksetīns (n=12692, pirmajos 6 mēnešos)	Fluoksetīns (n=12692, ilgstoši lietotāji)
Agresivitāte	18 (0,13%)	36 (0,26%)	20 (0,16%)	48 (0,38%)
Uzbrukums	7 (0,09%)	19 (0,14%)	10 (0,08%)	12 (0,10%)
Slepkavība	1	1	0	0
Kopā	26 (0,19%)	56 (0,41%)	30 (0,24%)	60 (0,47%)

* Healy et al., 2006.

Pētnieki (Healy et al., 2006) uzsver, ka pēc antidepresantu lietošanas var būt trauksme, panikas lēkmes, bezmiegs, aizkaitināmība un agresivitāte.

2.3. Psihotropo zāļu patēriņa tendences

Statistika liecina, ka ar katru gadu (Wittchen and Jacobi, 2005) pieaug psihotropo zāļu patēriņš, mainās konkrētu preparātu lietošanas tendences, kā arī psihotropo zāļu lietotāju vecums. Pēc literatūras datiem arvien jaunāki pacienti sāk lietot psihotropos preparātus. ES visbiežāk sastopamās slimības, kad izraksta psihotropās zāles ir nemiers un depresija, bet garīgās veselības aprūpes ziņā pastāv liela nevienlīdzība dalībvalstīs un starp tām, bet esošās valstu veselības politikas iniciatīvas parasti ir fragmentāras. Galvenie ES garīgās veselības stratēģijas mērķi ir profilakse, aprūpe un ārstēšana, cīņa pret stigmatu un diskrimināciju, kuras upuri ir personas, kas cieš no garīgām slimībām, kā arī pilnīgāka informācija un zināšanas. Stigma varētu tikt definēta kā sabiedrības kaunēšanās, slimnieku nosodīšana un nepieņemšana, kā rezultātā slimnieks jūtas atstumts vai izolēts. Stigmatu saistība ar visu veidu garīgām saslimšanām ir sabiedrībā noturīga parādība un palielinās, jo vairāk kāda indivīda uzvedība atšķiras no "normas". Šāda stigmatu esamība tika konstatēta starptautiskā sešu valstu pētījumā, kurā tika aptaujāti arī LU Medicīnas fakultātes farmācijas programmas trešā kursa studenti (Bell et al., 2008). Iegūtie dati par stigmatu esamību liecina, ka jāturpina pētījumi gan par psihotropo zāļu patēriņu, gan sabiedrības attieksmi pret psihiskām slimībām.

2004. gadā ES tika veikts plašs pētījums (ESEMeD project) par dažādu psihotropo zāļu izsniegšanu aptiekās, bet Latvija tajā nebija iekļauta. ESEMeD pētījumā noskaidroja, ka no psihotropiem līdzekļiem ES valstīs galvenokārt lieto benzodiazepīnus un tiem radniecīgas vielas (Alonso et al., 2004). 2004.gadā Latvijā tika veikta farmaceitiskā reforma, pēc kuras tika mainīta psihotropo līdzekļu izrakstīšanas kārtība un recepšu blankas. Būtiskas izmaiņas ir narkotisko un tām pielīdzināto psihotropo vielu maksimālajos daudzumos, ko atļauts izrakstīt uz vienas receptes. Paplašināts slimību diagnožu saraksts zālēm, kuras uz parastās receptes veidlapas atļauts izrakstīt vairāk nekā trīs mēnešus ilgam ārstēšanas kursam (MK noteikumu Nr. 175 ceturtais pielikums). Izrakstot recepti psihotropo zāļu iegādei, izņemot MK noteikumu Nr. 175 ceturtajā pielikumā minētos gadījumus, ārsts drīkst izrakstīt ne vairāk par vienu iepakojumu. Psihiatrs, narkologs, psihoterapeits, neirologs un ģimenes ārsts, ja nepieciešams, drīkst

izrakstīt minētās zāles ārstēšanas kursam līdz vienam mēnesim, uz receptes veidlapas norādot „Ārstēšanas kursam” un norādi apstiprinot ar parakstu un personīgo spiedienu. izsniegšanu.

Francijā ir viens no augstākajiem ES psihotropo zāļu patēriņš. Paši jaunākie 2010. gadā publicētie dati (Wainstein et al., 2010) liecina, ka, kā rāda kompencējamo cenu medikamentu datu bāze, vispārdotākie ir trīs medikamenti – bromazepāms, paroksetīns un zolpidems. Pētījumā pacientus sadalīja grupās – bezproblēmu lietotāji, riskantie lietotāji, lietotāji ar garīgiem traucējumiem un impulsīvie lietotāji. Publikācijas autori uzskata, ka šī ir oriģināla metode, lai identificētu pacientus, kam varētu veidoties pierašana pie psihotropām vielām un kuriem iespējami ADR. Francijā īpaši tiek apsekoti pusaudži un jaunieši (13-17 gadi) kā psihotropo zāļu lietotāji (Mancini et al., 2006) un izrādījās, ka 2,7% no šīs populācijas ir vismaz vienu reizi izrakstīti preparāti ar ATC kodiem N05B, N05C, un N06A, bet meitenēm 17 gadu vecumā pat 6,3%. Visizplatītākās zāles bija zolpidems (82,9%), zopiklons, un niaprazīns no N05B grupas (hipnotiskie), hidroksizīns (57%), etifoksīns un bromazepāms no N05C grupas (anksiolītiskie) un paroksetīns (59,8%), sertralīns, un fluoksetīns no N06A grupas (antidepresanti). Šajā pētījumā atklāja 3 ADR gadījumus.

Norvēģijā farmaceitiem visām aptiekām izveidota kopīga pārdoto psihotropo zāļu recepšu datu bāze *The Norwegian Prescription Database* (NorPD) (Kjosavik et al., 2009). 2005. gadā šajā datu bāzē bija 4163045 receptes zālēm ar ATC kodiem antipsihotiskie (N05A), anksiolītiskie (N05B), hipnotiskie (N05C) un antidepresanti (N06A). Pētnieki aprēķināja, ka 15,3% pieaugušo Norvēģijā ir vismaz vienu reizi saņēmuši psihotropās zāles. Dominēja sievietes vecumā no 50-59 gadiem. Ģimenes ārsti bija izrakstījuši 80% psihotropo zāļu, psihiatri 5% un pārējie ārsti 15%.

Zviedrijā uzmanību pievērta vecāku cilvēku (apmēram 75 gadu vecumā) nepiemērotai psihotropo zāļu lietošanai (Lesen and Carlsten, 2010). Izmantojot lineārās regresijas modeli, pētnieki analizēja 2000-2008.g. periodā izrakstītās receptes un psihotropo zāļu patēriņu DDD/1000/dienā un novēroja pozitīvu tendenci, ka tomēr gadu gaitā piemērotu psihotropo zāļu lietošana Zviedrijā pieaug.

2.3.1. Antidepresantu patēriņš

PVO ir analizējusi satraucošus datus par depresiju izplatību un publicējusi apskatu par dažādu valstu pieeju depresijas ārstēšanā (Anonymous, 2001). Apskatā atzīmēts, ka apmēram 100 miljoniem cilvēku ir atklāta depresija. Zinātnieki brīdina par depresijas izraisīto pašnāvību skaita pieaugumu (Haukka et al., 2009). Sešās Eiropas valstīs – Beļģijā, Francijā, Vācijā, Itālijā, Nīderlandē un Spānijā pētīja klīniskos faktoros, kurus asociē ar nepieciešamību lietot antidepresantus vai benzodiazepīnus. Secinājums bija, ka klīnikā kā slimību diagnozes prevalē emocionālās problēmas un hroniski somatiskie traucējumi (Demyttenaere et al., 2008). Antidepresanti, kā jau nosaukums rāda, ietekmē galvenokārt cilvēka emocionālo stāvokli – uzlabo garastāvokli, mazina grūtsirdību un apātiju. Daži antidepresīvie līdzekļi darbojas arī kā psihostimulatori un tie palielina slimnieka fizisko un psihisko aktivitāti, bet citiem antidepresantiem piemīt sedatīva darbība. Šīs dažādās darbības izpausmes parāda antidepresantu komplicēto darbību un arī izskaidro problēmas, kāpēc ārstiem grūti atrast individuālam pacientam vispiemērotāko līdzekli. Ir veikti pētījumi par dažādām tēmām, piemēram, kāpēc ģimenes ārsti izraksta antidepresantus un kas nosaka kuru preparātu izrakstīt (Kisely et al., 2000). Secinājums ir, ka attiecīgā brīdī spēkā esošās vadlīnijas un personīgā pieredze ir noteicošie faktori.

Antidepresantus klasificē pēc to ķīmiskās uzbūves: bicikliskos, tricikliskos, tetracikliskos un atipiskos antidepresantos, un pēc darbības mehānisma: monoaminoksidāzes (MAO) inhibitoros (neatgriezeniskas un atgriezeniskas darbības), serotonīna vai noradrenālīna atpakaļsaistīšanas inhibitoros, centrālo presinaptisko α_2 -adrenoreceptoru antagonistos, serotonīna 5-HT_{1A} receptoru agonistos un serotonīna 5-HT₂ receptoru antagonistos. Antidepresantu patēriņš un ārstu antidepresantu izrakstīšanas tendences ir pētītas dažādās valstīs un vienas valsts dažādos rajonos (Demyttenaere et al., 2008; Poluzzi et al., 2004; Carta et al., 2004; Alonso et al., 2000; Ohayon et al., 2002) un visi šie daudzskaitlīgie pētījumi rāda tendenci – antidepresantu un antipsihotisko zāļu patēriņš pieaug. Latvijā, kā rāda Zāļu valsts aģentūras statistikas ziņojumi laika periodā 2003-2008.g., benzodiazepīnu patēriņš apmēram divas reizes pārsniedz antidepresantu patēriņu (Anonymous, 2009a).

Daži pētnieki uzskata, ka depresijas farmakoterapijas iespējas ir limitētas ar līdzīga darbības mehānisma vielām un jāmeklē jaunas zāles ar citu farmakoloģiskās darbības mehānismu (Chang and Fava, 2010). Depresijas kā slimības izcelsme ir skaidrota ar

biogēno monoamīnu deficītu un arī zāļu līdzekļi tiek meklēti šajā darbības aspektā. Ir zināms, ka šo zāļu lietošana izraisa seksuālu disfunkciju, svara pieaugumu un kognīcijas izmaiņas. Jaunākie psihofarmakoloģijas atklājumi liecina, ka potenciāli jaunās paaudzes antidepresanti varētu būt multimodālie serotonīna aģenti, trīskāršas atpakaļuzņemšanas inhibitori (serotonīna, dopamīna, noradrenālīna), uz neirokīniem bāzēta terapija, glutamāterģisko receptoru un nikotīnreceptoru ligandi, neuroģenēzes stimulatori un antiglikokortikoīdu terapija. Tie visi ir globāli jautājumi, kā izstrādāt labi panesamu terapiju depresijas ārstēšanai.

Klīniskie novērojumi parāda, ka, nozīmējot antidepresantus, būtu ļoti labi jāpazīst pacients (Papakostas, 2010) un jākontrolē kā viņš panes antidepresantus un arī blakus efektus: nelabu dūšu, bezmiegu vai miegainību, vājumu, svara izmaiņas, utt.. Tad būtu jāizveido zāļu lietošanas drošības profils katram indivīdam (Ravidran and Stein, 2010). Gelenbers (2010) savā literatūras apskatā par depresijas ārstēšanas vadlīnijām atzīst, ka ASV un Eiropas vadlīnijas neatšķiras un abās iesaka kā pirmos sākt lietot SSRI, vai psihoterapiju, vai abu kombināciju. Nākošais solis atkarīgs no pacienta reakcijas un nosacījumiem, ka nedrīkst atkāpties no uzturošās terapijas. Autors arī norāda, ka pārāk maz līdz šim veiktas pacientu ģenētiskās analīzes un personalizētā ārstēšana.

Attaisnojusies antidepresantu lietošana terapijā pret sāpēm (Bras et al., 2010). Sāpēm ir ļoti komplekss CNS mehānisms, tās saistītas ar iedzimtību, neiromediatoru receptoru aktivāciju, sāpju ceļu neirālajiem kontaktiem, emocionālo indivīda pieredzi, ticību un cerībām nomākt sāpes. Racionāla polifarmācija spēj sāpes nomākt un antidepresanti, antikonvulsanti tiek lietoti kā adjuvanti analģētiskie aģenti.

Pētnieki atzīst, ka benzodiazepīniem ir maza loma depresiju ārstēšanā. Tos izraksta, ja pacientam ir katatoniskā depresija, pašnāvības tieksmes, depresija ar nemiera simptomiem, uzbudinājums, bezmiegs, bet arī tad benzodiazepīnus izraksta īslaicīgai lietošanai (Davidson, 2010; Anderson et al., 2008).

Pēc atklājuma, ka daudzu neirodeģeneratīvo un CNS slimību pamatā ir neiroiekaisums, sākās paplašināti neiroimūno parametru pētījumi un noskaidroja, ka stresa situācijās citokīni var modificēt smadzeņu aktivitāti. Paaugstināts IL-6 un C-proteīna līmenis ir pacientiem ar diagnozi depresija. SSRI un tricikliskie antidepresanti nomāc pro-inflammatōro citokīnu producēšanos un stimulē pretiekaisuma citokīnu sintēzi

(De Berardis et al., 2010). Ir pierādīts, ka jaunākie antidepresanti venlafaksīns un mirtazapīns veicina līdzsvara iestāšanos starp citokīniem, bet jaunākā serotonīna-noradrenālīna sistēmu ietekmējošā antidepresanta duloksetīna ietekme uz citokīnu producēšanos vēl tiek pētīta. Nav izslēgta arī kināžu Akt un glikogēnsintāzes kināzes-3 (GSK3) signālceļu iesaistīšanās (Del'Guidice et al., 2010) dopamīna un serotonīna neurotransmisijā. Šo pētījumu rezultātā izteikta hipotēze, ka monoamīni regulē šo kināžu aktivitāti un labāka garīgo slimību izcelsmes izpratne palīdzētu atrast jauna darbības mehānisma antidepresantus.

Līdztekus zāļu patēriņa pētījumiem notiek pacientu līdzestības (*compliance*) un atbilstošas lietošanas (*adherence*) pētījumi. Šajos pētījumos atklājās, ka zāļu cena iespaido pacientu uzvedību. Par maz ir arī izpētītas un praksē ieviestas rekomendācijas kā praksē izmantot no vecuma atkarīgos zāļu farmakokinētikas datus. Pētījumā ASV reģistrēja ārsta apmeklējumu skaitu, hospitalizāciju skaitu, mājas vizītes izsaukumus un populācijas zāļu patēriņu saistībā ar zāļu cenām un secināja, ka tieši maksātnespējīgie pacienti lieto sev nepiemērotas, bet lētākas zāles (Wang et al., 2010).

3. MATERIĀLI UN METODEDES

3.1. Farmakovigilances pētījumi

Farmaceitu un farmaceitu asistentu anketēšana

Tika sagatavota anketa ar jautājumiem farmaceitiem un farmaceitu asistentiem Pielikums 1). Anketas izsūtījām uz 350 Latvijas aptiekām, kuras ir Medicīnas informācijas centra klientes un veic kompensējamo medikamentu tirdzniecības uzskaiti. Bez tam šo aptieku darbinieki abonē ārstu un farmaceitu profesionālos žurnālus un ir informēti par farmakovigilances normatīvajiem aktiem.

Vēl 592 anketas izdalījām farmaceitiem semināros un sanāksmēs 2008. gada rudenī.

Katram respondentam lūdzām aizpildīt anketu tikai vienu reizi – aptiekās vai semināros. Visas atbildes sagrupējām 5 kategorijās: 1 pilnīgi piekrītu, 2 – piekrītu, 3 – nepiekrītu, 4 – pilnīgi nepiekrītu un 5 – nevaru atbildēt. Nepilnīgi vai nepareizi aizpildītas anketas neanalizējām. Atbildes tika aprēķinātas % no respondentu skaita.

Aprēķiniem izmantojām *MS Excel* programmu.

3.2. Psihotropo zāļu patēriņa Rīgā pētījuma dizains

Pētījuma vietas izvēle Rīgā

Pētījumam brīvi izvēlējāmies divas Rīgas aptiekas, kurās detalizēti analizējām psihotropo līdzekļu receptes par 2007. gadu. Vēl telefonintervijā 10 citās aptiekās noskaidrojām visvairāk pārdotos psihotropos līdzekļus, to daudzumu un saņemto recepšu skaitu. Tādējādi ieguvām datus no 12 lielākajām Rīgas aptiekām. Aptiekas psihotropo līdzekļu receptes uzglabā trīs gadus atsevišķi no citām receptēm. Farmaceiti aptiekās skaita kopējo saņemto recepšu skaitu un psihotropo recepšu skaitu. Šos lielumus izmantojām, lai noteiktu, cik % no kopējā recepšu skaita aizņem psihotropo zāļu receptes.

Recepšu analīze

Iegūtos datus par pacientu vecumu, dzimumu, slimības diagnozes kodu un ārsta specialitāti, kurš izrakstījis recepti, ierakstījām Microsoft Excel programmas darbalapā. Pacienti tika piešķirts identifikācijas kods, lai netiktu atklāts personas kods un vārds.

Pētījumam izmantojām pieaugušiem cilvēkiem, sākot no 18 gadiem, izrakstītās receptes. Zāļu patēriņu aprēķinājām pēc Starptautiskās anatomiskās, terapeitiskās, ķīmiskās ATC/DDD (Anatomic Therapeutic Chemical (ATC)/DDD methodology) metodes (Anonymous, 2005; Shapiro, 1982). Mainīgie lielumi matemātiskai apstrādei bija diagnožu kodi, pacienta dzimums, vecums, zāļu patēriņš.

3.3. Psihotropo zāļu patēriņa Latgalē pētījuma dizains

Pētījuma vietas izvēle Latgalē

Psihotropo zāļu izrakstīšana un zāļu izsniegšana tika pētīta 6 aptiekās Latgalē. Pilsētās Balvos un Rēzeknē pētījumā iekļāvām lielākās centra aptiekas, no rajoniem izvēlējāmies četras aptiekas 50-70 km attālumā no pilsētām. Apmēram 111400 personas dzīvo Latgalē. Balvos iedzīvotāju skaits 8,042 un Rēzeknē 34,971, bet rajonos dzīvo ap 68350 cilvēku.

Datu savākšana

Psihotropās zāles izraksta vienu nosaukumu uz vienas receptes. Farmaceiti izsniegto zāļu receptes saskaita un uzglabā. 3 gadus. Aptiekas ziņo par pārdoto psihotropo zāļu daudzumiem Zāļu Valsts aģentūrai. Latvijā pacienti nav reģistrēti konkrētās aptiekās un zāles iegādājas dažādās aptiekās. Kopš 2004-2005.g. slimības diagnozes kods ir obligāti jānorāda receptē. Šos datus ieguvām no 6 aptiekām. Pārējie dati par pacientu vecumu, dzimumu, dzīves vietu, ārsta specialitāti reģistrējām *Microsoft Office Excel* programmas datu formā. Farmaceiti aptiekās pacientiem piešķir identifikācijas kodus un mēs varējām atrast vienam un tam pašam pacientam izsniegtās zāles dažādās aptiekās. Personu personīgie dati netika izmantoti. Kopā periodā no 2004.g. līdz 2008.g. analizējām 86400 psihotropo (ANO Konvencijas 1971.g. IV saraksts) zāļu receptes un noskaidrojām pieaugušiem cilvēkiem izsniegto psihotropo zāļu patēriņu.

Statistiskā analīze

Datus aprēķinājām kā vidēja \pm standartnovirze un izvērtējām ar Stjudenta t-testu un ANOVA, pieņemot ticamību $p < 0.05$. Aprēķiniem izmantojām GraphPad Prism programmu (GraphPad Software).

3.4. Antidepresantu patēriņa pētījuma metodika

Pētījuma vietas raksturojums

Latvijas teritorija ir apmēram 65,000 kvadrātkilometri, kurus apdzīvo apmēram 2,2 miljoni iedzīvotāju. Latvijā darbojas ap 820 aptiekām. Vidējais iedzīvotāju skaits uz 1 aptieku ir 2,667. Latvijas Farmaceitu biedrības reģistrā ir reģistrēti 1,300 farmaceitu un 1,250 farmaceitu asistentu. Antidepresantu patēriņu un izrakstīšanas tendences pētījām Rīgā un Latgalē, Vidzemē, Kurzemē un Zemgalē. Pēc 2008. gada datiem Rīgā iedzīvotāju skaits ir 717371, Jelgavā (Zemgale) – 65635, Valmierā (Vidzeme) – 27423, Liepāja (Kurzeme) – 85050, un Rēzeknē (Latgale) – 35883. Izvēlējamies pilsētas ar aprēķinu, lai iedzīvotāju skaits uz 1 aptieku būtu līdzīgs. Rīgā ar 295 aptiekām ir 2432 iedzīvotāji uz aptieku, Jelgavā ar 27 aptiekām – 2431, Valmierā ar 11 aptiekām – 2493, Liepājā ar 35 aptiekām – 2430 un Rēzeknē ar 17 aptiekām – 2117. Katrā pilsētā brīvi izvēlējamies piecas aptiekas, kas atrodas vienā ēkā ar veselības centriem vai to tuvumā. Kopā savācām datus no 25 aptiekām.

Recepšu datu savākšana

Latvijā uz vienas receptes drīkst izrakstīt tikai vienu psihotropo medikamentu. Elektroniskās datu bāzes vēl nav izveidotas, tāpēc katru recepti manuāli iereģistrējam savā datu reģistrā, izmantojot *Excel* programmu. Saskaitījām kopējo recepšu skaitu un receptes psihotropajām zālēm, atsevišķi skaitījām un izrakstījām pārdoto antidepresantu datus. Izrēķinājām pārdotās definētās diennakts devas (DDD) uz 1000 iedzīvotājiem dienā. Analizējām arī slimību diagnozes kodus, pacientu demogrāfiskos datus un izrakstošā ārsta specialitāti. Veidojot analizējamo datu bāzi, neizmantojam pacientu personas kodus un cita veida identitātes atšifrējumu.

Farmaceitu anketēšana

Sagatavojām anketu ar jautājumiem farmaceitiem par antidepresantu izrakstīšanu un lietošanu. Izdalījām 150 anketas. Katram respondentam lūdzām aizpildīt anketu tikai vienu reizi. Visas atbildes sagrupējām 5 kategorijās: 1 pilnīgi piekrītu, 2 – piekrītu, 3 – nepiekrītu, 4 – pilnīgi nepiekrītu un 5 – nevaru atbildēt. Nepilnīgi vai nepareizi aizpildītas anketas neanalizējām. Atbildes tika aprēķinātas % no respondentu skaita. Aprēķiniem izmantojām *MS Excel* programmu.

Datu analīze

Antidepresantu patēriņš DDD/1000/dienā tika izrēķināts kā vidējais \pm standartnovirze (SD). Statistisko analīzi veicām ar t-testu un ANOVA. Statistiskā ticamība pieņemta, ja P vērtība ir $\leq 0,05$. Izmantojām datorprogrammas *MS Excel* un *GraphPad Prism (GraphPad software)*.

4. REZULTĀTI

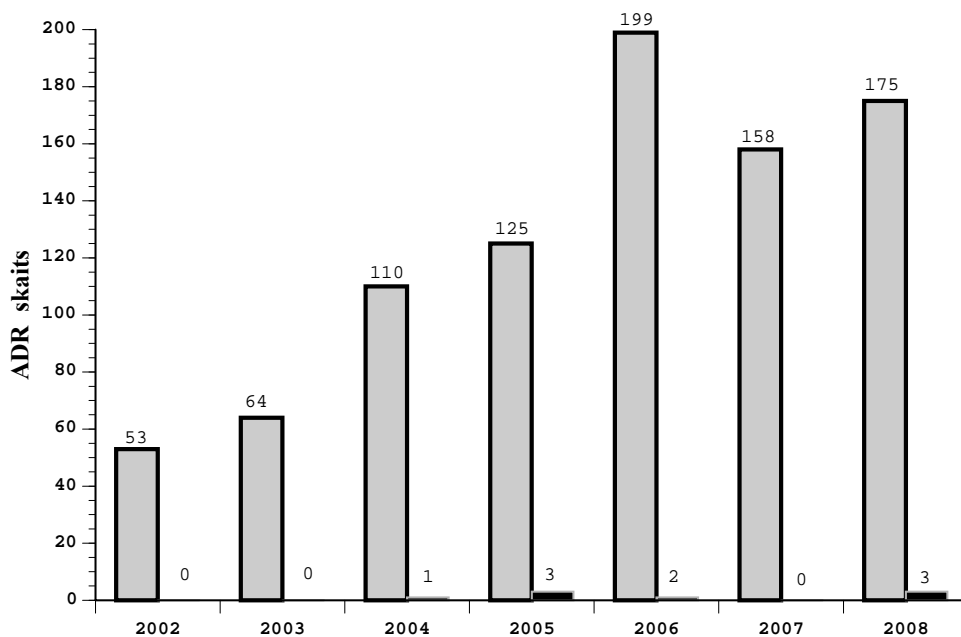
4.1. Farmaceitu viedokļi par farmakovigilanci

Respondentu raksturojums

No 350 aptiekām saņēmām 86 aizpildītas anketas – 61 no farmaceitiem un 25 no farmaceitu asistentiem. Kopā atbildēja tikai 25% aptaujāto. Semināru laikā savācām 393 kvalitatīvi aizpildītas anketas, 288 no farmaceitiem un 105 no farmaceitu asistentiem. Semināros respondentu skaits bija 66% no semināru dalībniekiem. Kopā izdalījām 592 anketas. Visas respondents bija sievietes un viņu vecuma analīze parādīja sadalījumu: < 31 (n=52); 31-40 (n=101); 41-50 (n=115); 51-60 (n=81); >60 (n=44). Farmaceitu darba pieredze bija no 10 līdz 30 gadiem. Tātad no šajos gados Latvijas Farmaceitu biedrības reģistrā reģistrētajiem 1300 farmaceitiem aptaujā piedalījās 27%, un no 1250 reģistrētajiem farmaceitu asistentiem 10%. Atklājām, ka tikai 10 personām ir ADR ziņojumu rakstīšanas pieredze. No tām divas bija vecumā no 31-40 gadiem, divas no 41 līdz 50 gadiem, četras no 51 līdz 60 gadiem un vēl divas vecākas par 60 gadiem.

Zāļu valsts aģentūras dati liecina, ka kopš 2003. gada Latvijā reģistrēti apmēram 100 ADR gadījumi gadā, bet no farmaceitiem tiek saņemti tikai 0-3 ziņojumi gadā. Piemēram, 2002., 2003. un 2007. gadā nav bijis neviena farmaceita ADR ziņojuma (Att.1).

Latvijā iesniegto ADR ziņojumu analīze parādīja, ka ārsti un Sabiedrības Veselības aģentūra (2009.g. likvidēta) iesnieguši ziņojumus par vakcīnu un dažu zāļu injekciju formu ADR, bet farmaceiti ziņojuši par bezrecepšu medikamentu un antibiotiku ADR. No šiem farmaceitu ziņojumu iesniedzējiem mūsu aptaujā piedalījās divi farmaceiti un viens farmaceitu asistents.



Att.1. **Kopējais ADR ziņojumu skaits atbilstošajos gados (pelēkie stabiņi) un farmaceitu ziņojumu skaits (melnie stabiņi).**

Farmaceitu un farmaceitu asistentu viedokļi par ADR ziņošanu

Aptauja liecina, ka 95% (n=56) farmaceitu un 80% of (n=20) farmaceitu asistentu ir informēti par pienākumu ziņot par ADR un zina, kādā formā ziņojumi jāiesniedz. Pie tam semināru par farmakovigilanci apmeklējums īpaši neizmainīja šo proporciju. Pēc semināriem 92% farmaceitu (n=266) un 87% farmaceitu asistentu (n=92) apstiprināja, ka apzinās savu pienākumu ADR ziņojumu vākšanā. Dati liecināja, ka tehnisku problēmu ziņojumu sagatavošanā nav (Tabula 4) un aptiekās ir informācijas iegūšanas avoti. To apstiprināja 31-38% informatīvo materiālu lietotāji, *Internet* un zinātniskos žurnālos informāciju meklē 26-36% respondentu. Tomēr ar kolēģiem un ārstiem sadarbojas tikai 3-5% respondentu.

Tabula 4. **Farmaceitu un farmaceitu asistentu viedokļi par ADR ziņošanu (%)**

Farmaceiti (n=288)	1	2	3	4	5
1. Galvenie ADR ir jau zināmi	13	44	28	10	5
2. Apšaubu jaunu ADR ziņojumu	59	32	4	2	3
3. Jūs bieži pamanāt ADR gadījumu	11	27	49	7	6
4. Izglītība par ADR ir pietiekoša	11	36	39	10	4
5. Pietiek laika pacientu konsultācijām	8	19	54	16	3
6. Pietiek laika sagatavot ADR ziņojumus	47	39	10	2	2
7. Pieejami informācijas avoti	35	39	19	5	2
8. Pietiek informācijas par pacientu	5	10	56	35	4

Farmaceitu asistenti (n=105)	1	2	3	4	5
1. Galvenie ADR ir jau zināmi	14	39	30	12	5
2. Apšaubu jaunu ADR ziņojumu	51	34	9	1	5
3. Jūs bieži pamanāt ADR gadījumu	12	26	46	8	8
4. Izglītība par ADR ir pietiekoša	10	28	37	12	13
5. Pietiek laika pacientu konsultācijām	13	29	43	11	4
6. Pietiek laika sagatavot ADR ziņojumus	42	40	11	3	4
7. Pieejami informācijas avoti	34	40	13	9	4
8. Pietiek informācijas par pacientu	5	10	62	30	3

1- pilnībā piekrītu, 2- piekrītu, 3- nepiekrītu, 4- pilnībā nepiekrītu, 5- nevaru atbildēt.

Atbildes ar kodu 1 un 2 pieņemām par pozitīvu atbildi uz doto jautājumu. Izrādījās, ka apmēram 50% speciālistu uzskata, ka ADR jau ir zināmi, bet viņi ziņotu, ja būtu pārliecināti, ka tas ir jauns ADR gadījums (91% farmaceitu un 85% farmaceitu asistentu)..

Atklājām, ka jaunāki par 30 gadiem speciālisti ir pārliecinātāki par savām farmakovigilances zināšanām kā vecāki. Vecuma grupā 31-40 gadi vairākums farmaceitu

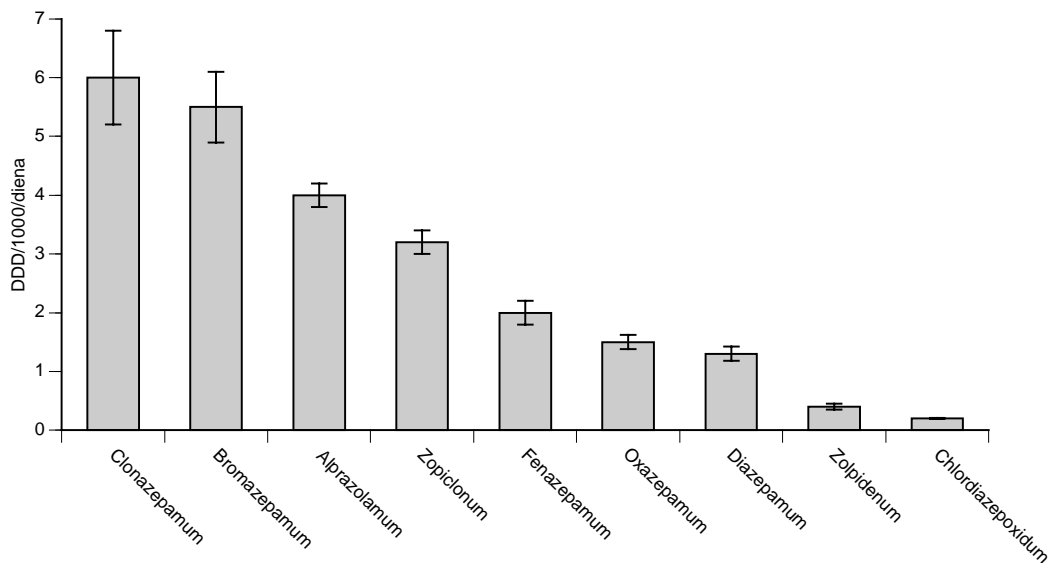
(61%) nepiekrita, ka izglītība par ADR ir pietiekoša. Kopā 47% farmaceitu un 38% farmaceitu asistentu uzskata, ka pietiek zināšanu par ADR.

Lielākā daļa respondentu atzina, ka nav laika sarunām ar pacientu, bet tikai 9% bija piedzīvojuši pacientu nevēlēšanos runāt par zālēm un savu slimību. Tomēr šajā jautājumā atšķīrās farmaceitu un farmaceitu asistentu viedokļi. To var izskaidrot ar katra speciālista darba specifiku. Asistenti konsultē pacientus farmaceita uzraudzībā.

4.2. Psihotropo zāļu patēriņa analīze

Rīgā

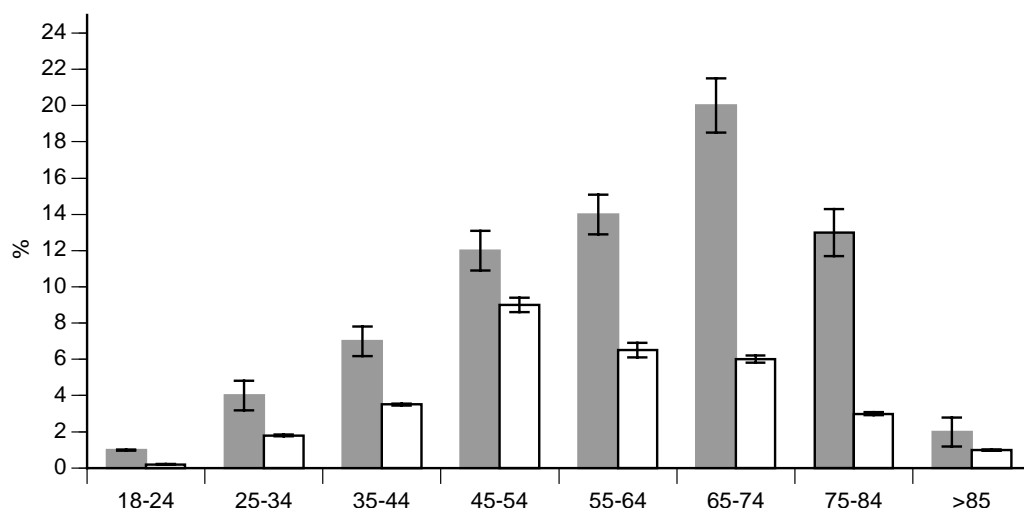
Analizējot Rīgas aptiekās izsniegto psihotropo zāļu receptes, mēs konstatējām, ka analizējamā laika periodā aptiekās psihotropie līdzekļi ir izsniegti apmēram 5% apjomā no kopējā izsniegto medikamentu skaita. Galvenokārt ir izsniegti benzodiazepīni un tiem radniecīgas zāles, kas sastāda apmēram 85% no kopējā izsniegto psihotropo medikamentu skaita. No sievietēm ir saņemti 68,5% psihotropo līdzekļu recepšu, no vīriešiem 31,5%. Ņemot vērā to, ka Latvijā uz 1 receptes drīkst izrakstīt ne vairāk kā vienu psihotropo līdzekli, un ne vairāk par vienu oriģinālu, recepšu skaits liecina arī par to, ka sievietes biežāk nekā vīrieši apmeklē ārstu. Aptaujas rezultātā noskaidrojām, ka visās 12 aptiekās vislielākais pieprasījums ir pēc klonazepāma un bromazepāma. Izrēķinājām visvairāk pieprasīto deviņu medikamentu patēriņu DDD/1000/dienā (att.). Vidējais summārais patēriņš ir apmēram 24 DDD/1000/dienā.



Att.2. Rīgas aptiekās pieprasītāko psihotropo zāļu patēriņš DDD/1000/dienā. Attēlā parādīti vidējie lielumi \pm standartnovirze (S.D. *standard deviation*).

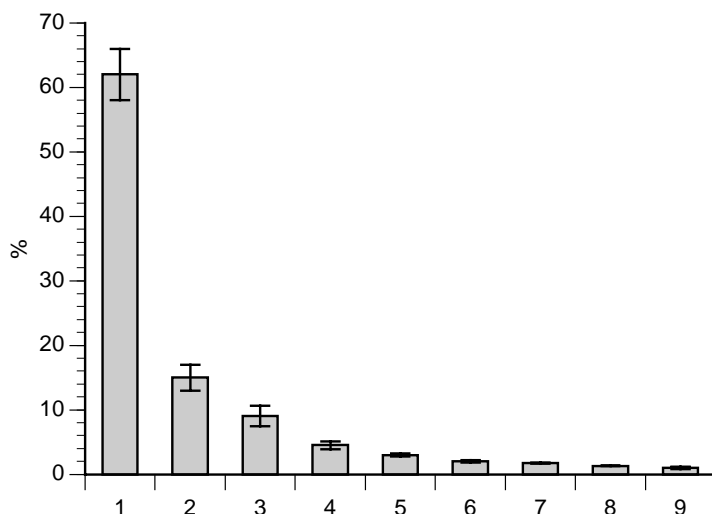
Analizējot izsniegto psihotropo zāļu recepšu skaitu atbilstoši ambulatoro pacientu vecumam, noskaidrojām, ka psihotropos līdzekļus pērk pārsvarā pacienti vecumā no 45-84 gadiem. Sieviešu vidū līdz 74 gadiem ir novērojama tendence – ar katru gadu lietot vairāk medikamentus. Vīrieši visvairāk psihotropos līdzekļus lieto vecumā no 45 līdz 54 gadiem (3.att.).

Kopējā tendence visās vecuma grupās ir vienāda – pacientes patērē gandrīz divreiz vairāk psihotropo līdzekļu nekā pacienti vīrieši.



Att.3. Psihotropo zāļu recepšu skaits (%), kas saņemts Rīgas aptiekās no attiecīga vecuma un dzimuma pacientiem. Sievietes – pelēkais stabiņš, vīrieši – baltais stabiņš. Rezultāti attēloti kā vidējie rādītāji ± standartnovirze (S.D.).

Latvijā slimību klasifikācijai izmanto Starptautisko statistisko slimību un veselības problēmu klasifikatoru (SSK-10), kuru mēs izmantojam, lai noteiktu diagnožu grupas, pie kurām izrakstīti psihotropie līdzekļi. Pēc datu apkopošanas secinājām, ka pētījuma laikā psihotropos medikamentus pārsvarā ārsti izrakstīja pie neirotiskiem, ar stresu saistītiem somatoformiem traucējumiem, kas sastāda 62% no visām diagnozēm (4. att.). Otrajā vietā psihotropo zāļu izrakstīšanas iemesls ir ar nervu sistēmas traucējumiem saistītas diagnozes (15%). Šajā grupā dominē miega traucējumi (bezmiegs, trauksmes sajūta). Trešajā vietā ir diagnožu grupa saistīta ar šizofrēniju, šizotipiskiem traucējumiem un murgiem, kas sastāda 9%. Daudz retāk psihotropie līdzekļi ir izrakstīti citu iemeslu dēļ (4.att.).



Att.4. Receptu skaits (%), kas atbilst diagnozēm, pie kurām izrakstīti psihotropie līdzekļi

Apzīmējumi:

- 1 – Neirotiskie, ar stresu saistīti un somatoformi traucējumi;
- 2 – Nervu sistēmas slimības;
- 3 – Šizofrēnija, šizotipiskie traucējumi un murgi;
- 4 – Asinsrites sistēmas traucējumi;
- 5 – Garastāvokļa traucējumi;
- 6 – Organiskie psihiski traucējumi, ieskaitot simptomātiskos;
- 7 – Skeleta, muskuļa un saistaudu slimības;
- 8 – Audzēji;
- 9 – Citas slimības.

Attēlā parādīti vidējie radītāji \pm S.D.

Analizējot receptes un apkopojot datus no tām, varēja secināt, ka psihotropos līdzekļus kopumā izrakstījuši 14 dažādu specialitāšu ārsti. Visvairāk analizējamajā laikā psihotropos medikamentus izrakstīja ģimenes ārsti (68%), psihiatri (18%) un neirologi (8%).

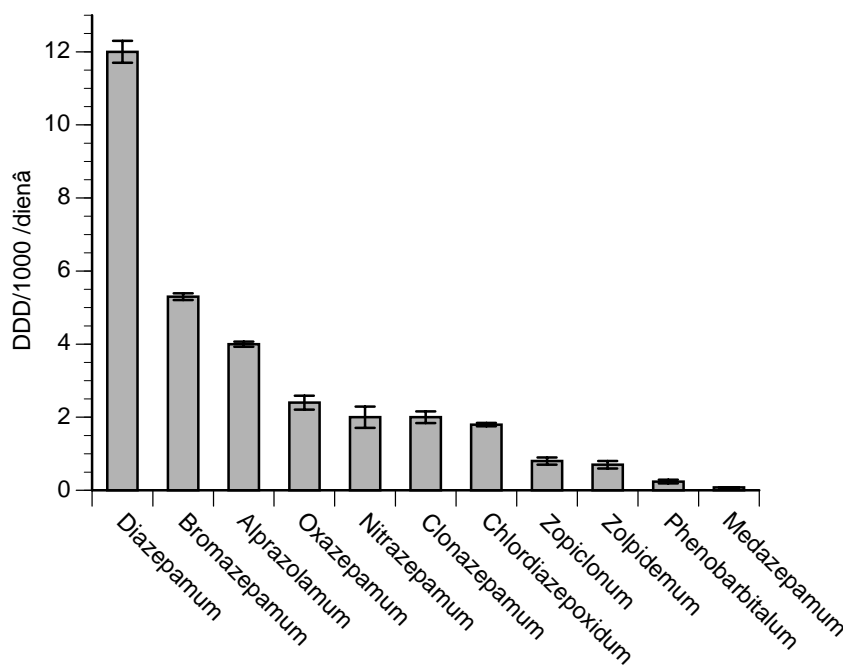
Izsniegto oriģinālu skaits pēc zāļu izraisītā farmakoloģiskā efekta veidoja attiecību: psiholeptiskie jeb anksiolītiskie līdzekļi > hipnotiskie, sedatīvie, miega līdzekļi > antiepileptiskie līdzekļi.

Latgalē

Biežāk pārdotās psihotropās zāles

Vidēji 6 aptiekās mēnesī pārdeva 1800 psihotropo medikamentu un vidēji aptieka saņēma 21000 – 22000 psihotropo zāļu receptes. Laika posmā no 2004. līdz 2007. gadam apmēram 4% no visiem lauku aptiekās pārdotajiem medikamentiem bija psihotropās zāles, bet pilsētu aptiekās šī attiecība bija 7%. Mēs analizējām receptes, kur izrakstītajām psihotropajām vielām ATC kodi bija N05A (antipsihotiskie), N05B (anksiolītiskie), N05C (hipnotiskie un sedatīvie) un N06A (antidepresanti). Visbiežāk pārdotajām 11 zālēm izrēķinājām DDD/1000/dienā (5. att.).

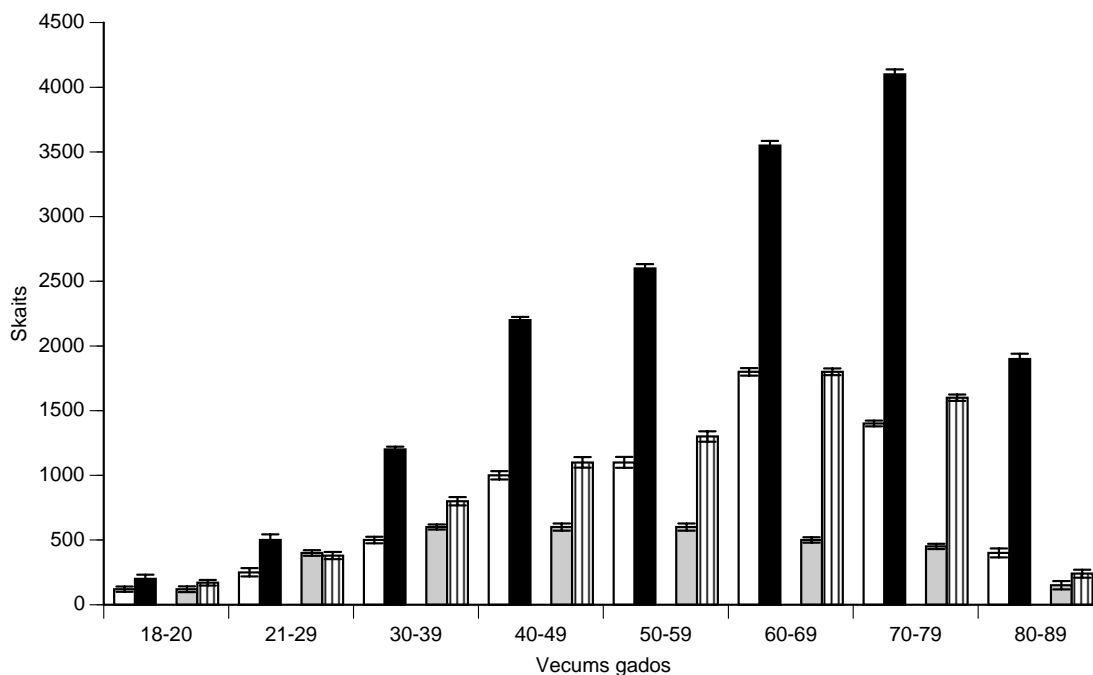
Kā redzams 5. attēlā, visā četrus gadu periodā dominē ATC kods N05BA01, kas atbilst benzodiazepīnu kodam. Arī ķīmiskās struktūras ziņā no benzodiazepīniem atšķirīgie zopiklons un zolpidems, un barbiturāti (fenobarbitāls) bija šo 11 populārāko psihotropo medikamentu vidū. Atšķirības starp gadiem bija mazas, vidēji svārstoties 10–15%.



Att. 5. Visbiežāk izrakstītie un pārdotie psihotropie medikamenti. Attēlā vidējais ± standartnovirze (S.D.).

Pacientu un psihotropo līdzekļu izrakstošā ārsta raksturojums

Analizējot receptes pēc pacientu vecuma, dzimuma un dzīvesvietas adreses, novērojām, ka nedaudz vairāk psihotropos līdzekļus aptiekās ir iegādājušies pilsētu iedzīvotāji. Lauku apvidū patēriņš bija 23 ± 4 DDD/1000/dienā, bet pilsētās 35 ± 6 DDD/1000/dienā. Sievietes biežāk kā vīrieši iegādājas psihotropos līdzekļus. Izņēmums ir vecuma grupa no 18 līdz 20 gadiem pilsētās un 18 līdz 29 gadiem laukos (6. att).



Att. 6. Aptiekās saņemto psihotropo zāļu recepšu skaits.

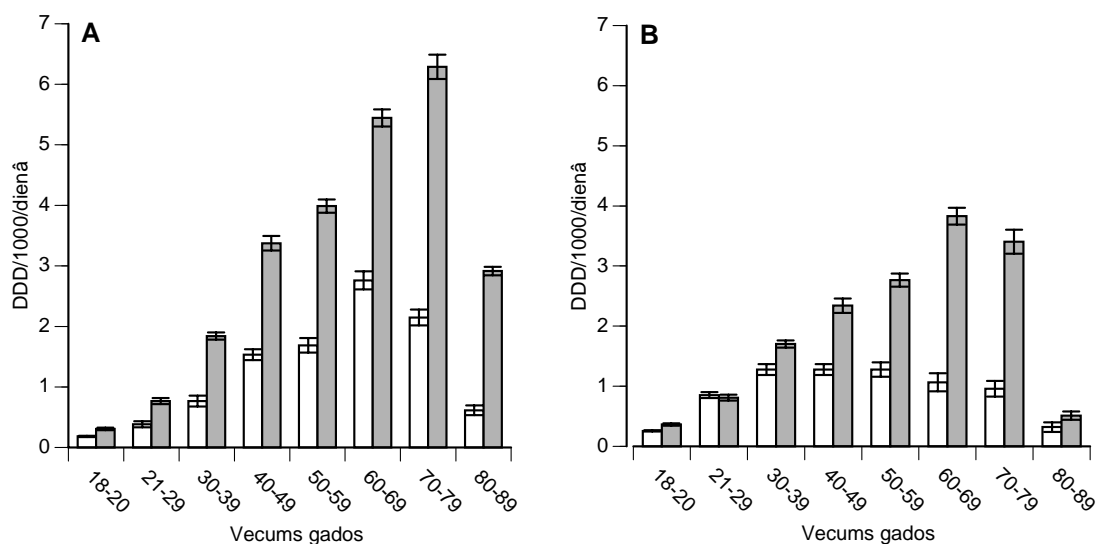
Baltie stabiņi – vīrieši pilsētās; melnie stabiņi – sievietes pilsētā; pelēkie stabiņi – vīrieši laukos; vertikāli svītrotie stabiņi – sievietes laukos. Attēlā dati vidējais \pm standartnovirze.

Aprēķinot zāļu patēriņu DDD/1000/dienā, ieguvām tos pašus secinājumus: sievietes patērē vairāk psihotropo līdzekļu kā vīrieši (6. att.), izņemot vecuma grupā no 18 līdz 20 gadiem pilsētās un 18 līdz 29 laukos.

Psihotropo zāļu patēriņš sievietēm pilsētās vecumā no 50-59 gadiem ir vienāds ar patēriņu laukos vecumā no 60-69 gadiem, pie tam laukos šajā vecumā sievietēm ir sasniegts maksimums psihotropo zāļu patēriņā.

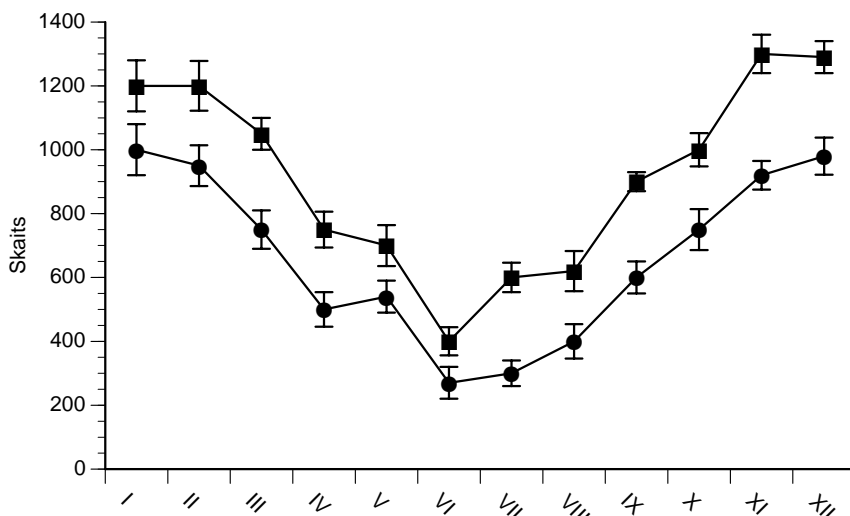
Pilsētās sievietēm psihotropo zāļu lietošana ar gadiem pieaug līdz 70-79 gadu vecumam.

Vīriešiem pilsētās psihotropo zāļu patēriņa maksimums ir vecumā no 60-69 gadiem. Laukos vīriešiem psihotropo zāļu patēriņš sākot no 30 gadiem līdz 79 gadiem gandrīz nemainās (7.att.).



Att.7. Psihotropo zāļu patēriņš sievietēm (pelēkie stabiņi) un vīriešiem (baltie stabiņi) pilsētās ((A) un laukos (B)).
Attēlā vidējie ± standartnovirze (S.D).

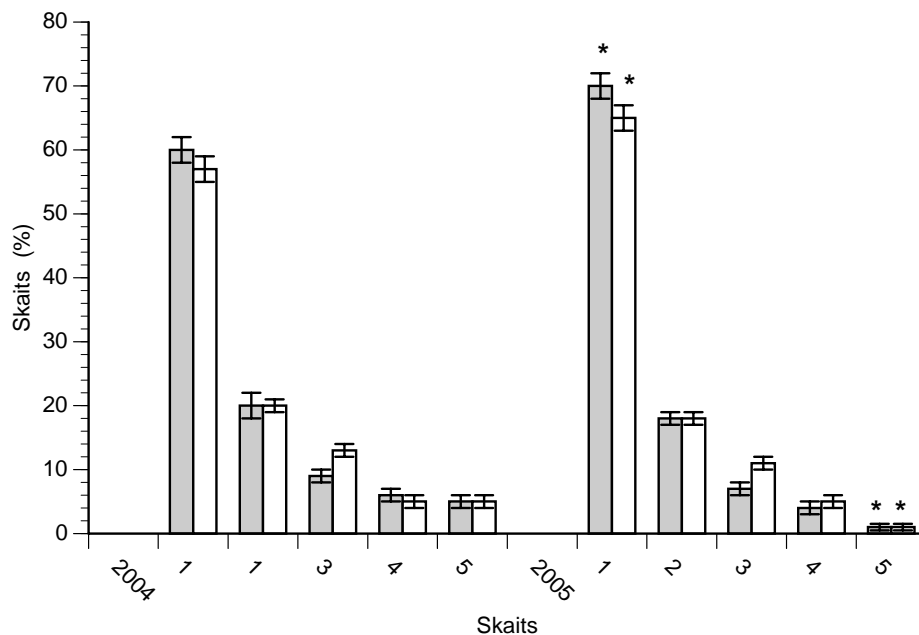
Psihotropos līdzekļus galvenokārt izraksta ģimenes ārsti, kas izraksta līdz 66% aptiekās izsniegto psihotropo medikamentu, bet citi speciālisti (starp tiem arī psihiatri) 10-15%. Novērojām sezonālās svārstības. Vasaras mēnešos ir izteikts psihotropo līdzekļu pieprasījuma samazinājums (8. att.).



Att. 8. Psihotropo līdzekļu recepšu skaits atbilstoši gada mēnešiem.

Ar romiešu cipariem parādīti mēneši. Līknes ar kvadrātu simboliem – sievietes, līknes ar aplīem vīrieši. Attēlā vidējie ± standartnovirze (S.D.).

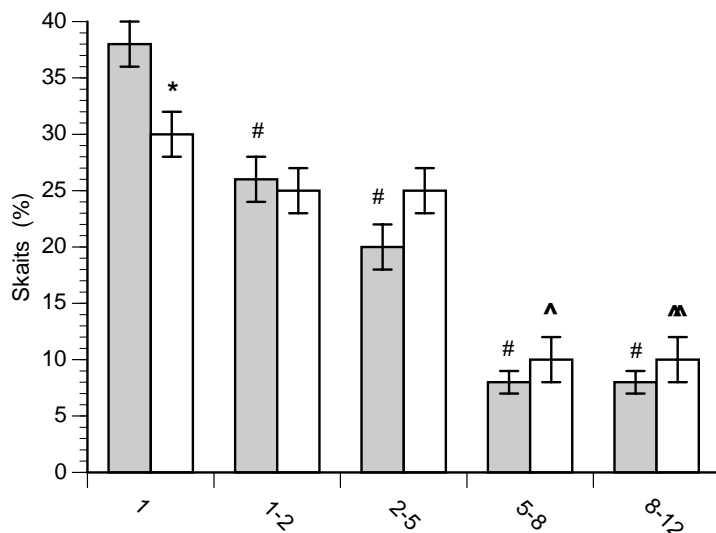
Sagrupējot receptes atbilstoši katra pacienta identifikācijas kodam, novērojām, ka daži pacienti atkārtoti pērk psihotropos līdzekļus (9. att.).



Att. 9. Pacientu skaits, kuriem vienā mēnesī izsniegti vairāki psihotropo zāļu preparāti. Attēlā ar cipariem attēlots vienam pacientam izsniegto preparātu skaits. Pelēkie stabiņi sievietes, baltie stabiņi – vīrieši.. $P \leq 0,05$ vs 2004. gadā.

Novērojām, ka 2005. gadā pieauga pacientu skaits, kam mēnesī pārdeva vienu psihotropo līdzekli un samazinājās to pacientu skaits, kam 2004. gadā bija pārdoti 5 preparāti vienā mēnesī.

Analizējot pacientu psihotropo zāļu lietošanas ilgumu, secinājām, ka visbiežāk psihotropos līdzekļus līdz vienam mēnesim lieto gan sievietes, gan vīrieši (10. att.). Līdz 1 mēnesim sievietes psihotropos līdzekļus lieto biežāk kā vīrieši, bet citos laika periodos dzimuma atšķirības nav izteiktas. Abiem dzimumiem pacientu skaits, kas lieto psihotropos līdzekļus ilgāk par 1 mēnesi ir apmēram līdzīgs un ilgstoši lietojošo pacientu skaits no 5 mēnešu ilguma līdz 1 gadam ir apmēram vienāds.



Att. 10. Pacientu skaits atbilstoši psihotropo līdzekļu lietošanas ilgumam.

Pelēkie stabiņi sievietes, baltie stabiņi – vīrieši.

1- līdz 1 mēnesim

1-2 – no 1 līdz 2 mēnešiem

2-5 – no 2 līdz 5 mēnešiem

5-8 – no 5 līdz 8 mēnešiem

8-12 – no 8 līdz 1 gadam

* $P \leq 0,05$ vīrieši vs. sievietes līdz 1 mēnesim

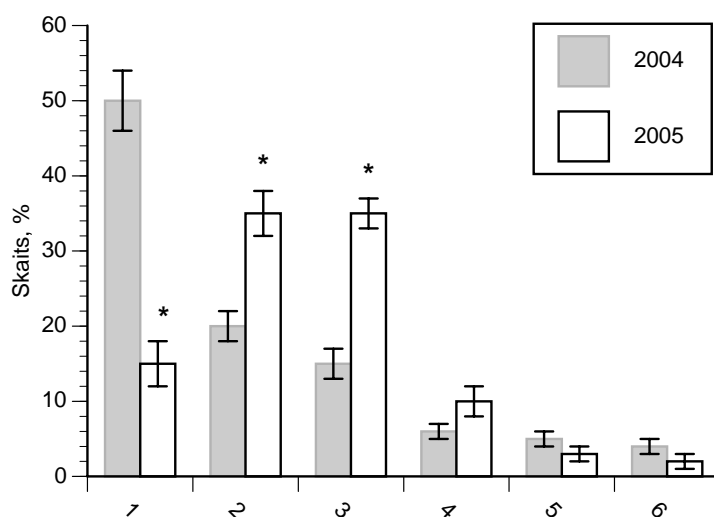
$P \leq 0,05$ vs. sievietes līdz 1 mēnesim

^ $P \leq 0,05$ vīrieši vs. vīrieši līdz 1 mēnesim

Izrādījās, ka apmēram 10% pacientu psihotropos līdzekļus lieto ilgāk par 5 mēnešiem.

Pacientu slimību diagnožu kodu analīze

Kopš 2004-2005. gada uz psihotropo zāļu receptēm obligāti jānorāda slimības diagnozes kods. Tas ļauj farmaceitiem analizēt slimību diagnozes pēc Nacionālās SSK-10 klasifikācijas, kas atbilst Internacionālajai slimību klasifikācijai (*International Classification of Diseases (ICD)*). Mūsu mērķis nebija analizēt katru kodu, bet apkopot galvenās tendences. Izrādījās, ka 2005. gadā neirotisko un uzvedības traucējumu kodi pārsniedza 2004. gadā šim nolūkam izrakstīto medikamentu skaitu. Citu slimību diagnožu kodu biežumu uz psihotropo zāļu receptēm 2004.-2005. gada farmaceitiskā reforma nebija izmainījusi (11. att).



Att. 11. Slimību diagnožu kodu skaits psihotropo zāļu receptēs 2004.-2005. gadā.

- 1 – kardiovaskulārās slimības
- 2- uzvedības traucējumi, bezmiegs
- 3 – neirotiskie traucējumi, stress
- 4 – muskuļu, skeleta slimības
- 5 – vēzis
- 6 – citi

Attēlā sniegts vidējais slimību diagnožu kodu skaits ± standartnovirze.

* $P \leq 0,05$ vs. 2004. gada rādītājiem.

2004. gadā 50% pacientiem bija izrakstīti psihotropie līdzekļi pie kardiovaskulāriem traucējumiem, bet 2005. gadā šādi diagnožu kodi krasi samazinājās.

4.3. Antidepresantu izrakstīšanas un pārdošanas dati

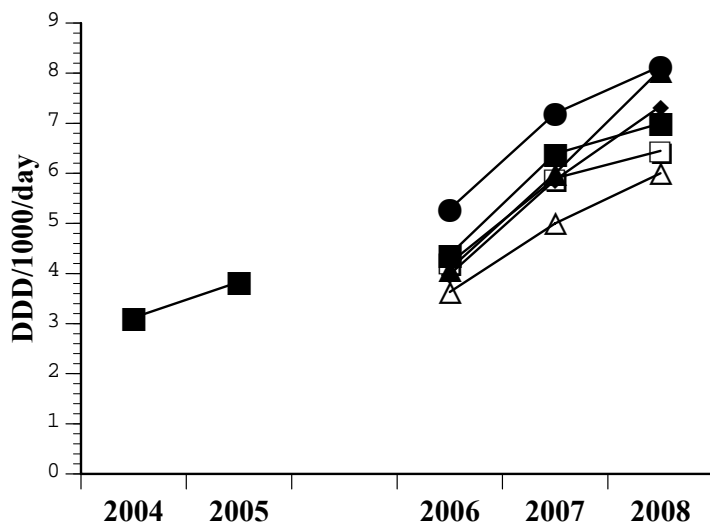
Kopā laika periodā no 2006. līdz 2008. gadam izvēlētajās pētījumam aptiekās bija saņemtas 386400 psihotropo zāļu receptes, no tām 95468 receptēs bija izrakstīti antidepresanti. Dati par kopējo zāļu patēriņu tika iegūti no Zāļu valsts aģentūras statistikas ziņojumiem. Novērojām, ka 2005. gadā pārdoto zāļu oriģinālu skaits samazinājās, bet pēc tam gandrīz nemainījās (5. tabula).

Tabula 5. Pārdoto zāļu daudzumu un cenu izmaiņu dinamika

Gads	Pārdoto oriģinālu skaits *	1 iepakojuma cena LVL* ar	Salīdzinājums ar iepriekšējo gadu, %	Cenu salīdzinājums iepriekšējo gadu, %
2004	76140648	1,48	20	100
2005	60678250	2,07	40	140
2006	57781961	2,57	24	124
2007	59913556	3,01	17	117
2008	58794094	3,48	16	116

* Dati no Zāļu valsts aģentūras statistikas ziņojumiem

Tomēr cenas nemitīgi palielinās un 2005. gadā pat par 40%, salīdzinot ar 2004. gadu. Pētījuma rezultāti parādīja, ka antidepresantu lietošana un pārdoto iepakojumu skaits ar gadiem pieaug. Izrēķinot antidepresantu patēriņu DDD/1000/dienā (12. att.), redzams, ka patēriņš pieaug gan valstī kopumā, gan rajonos.



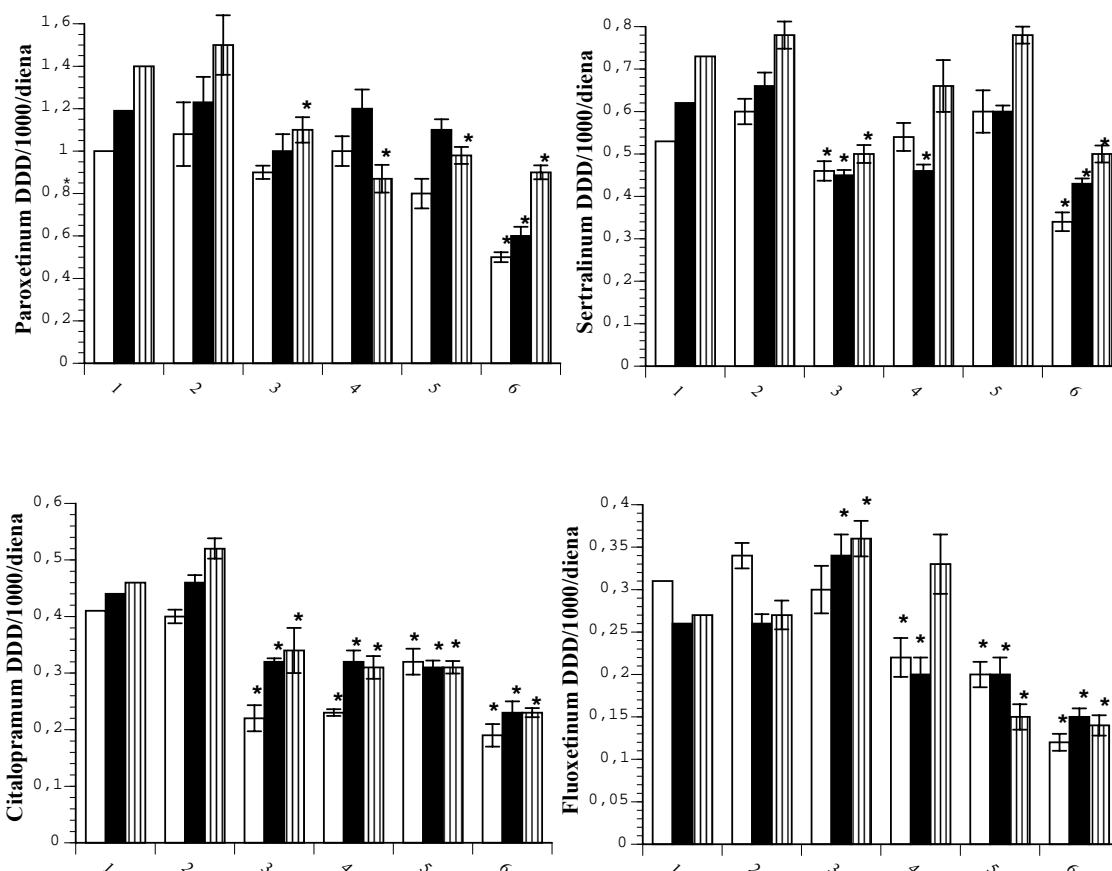
Att. 12. Antidepresantu patēriņš.

Apzīmējumi: pildīti kvadrāti – vidēji valstī; aplī – Rīga; pildīti trīsstūri – Jelgava; rombi – Valmiera; nepildīti kvadrāti – Liepāja; nepildīti trīsstūri – Rēzekne.

Tomēr reģionālās atšķirības ir. Rīgā visus gadus antidepresantu patēriņš ir virs vidējā valstī, bet Jelgavā un Valmierā patēriņa pieaugums vērojams 2008. gadā. Kurzemē un Latgalē antidepresantu patēriņš bija mazāks kā vidēji valstī visā pētījuma periodā. Antidepresantu patēriņš aprēķināts no zālēm ar ATC kodu N06A. Zāļu grupā ar ATC kodiem N06A apvienotas un DDD/1000/dienā izrēķināts dažādām farmakoloģiskās darbības mehānismu vielām – SSRI ar kodu N06AB, neselektīvajiem monoamīnu atpakaļpiesaistes inhibitoriem N06AA un citiem ar kodu N06AX (venlafaxinum, tianeptinum u.c.). Monoaminooksidāzes A inhibitori (MAO-A) ar kodu N06AG un neselektīvie monoaminooksidāzes inhibitori nebija pārdoti šajā periodā.

Pētījuma rezultāti parādīja, ka $65,4\% \pm 10\%$ pārdoto antidepresantu ir SSRIs, bet $30,2 \pm 5\%$ tricikliskie antidepresanti (TCAs). Vēl precīzāk tikai viens TCA – amitriptylinum/Amitriptylini hydrochloridum (ATC kods N06AA09); amitriptylinum pārdots 0,9–1,05 DDD/1000/dienā vidēji katru gadu. Šie dati ir ļoti līdzīgi visā valstī (1 DDD/1000/dienā kopš 2004. gada). SSRI pārdošanas apjoms pieaudzis no 1,39 DDD/1000/dienā 2004.g. līdz 4,42 DDD/1000/dienā 2008. g. Visbiežāk izrakstītie antidepresanti ir: escitalopramum, paroxetinum, sertralinum, citalopramum, fluoxetinum, fluvoxaminum. Escitoloprama lietošana Latvijā reģistrēta kopš 2007. gada un 2007.g. valstī pārdots 1,45 DDD/1000/dienā, un 2008. g. apmēram tas pats daudzums 1,42

DDD/1000/dienā. Tomēr mūsu pētījumā escitaloprams, izņemot Rīgu, nebija visbiežāk pārdoto antidepresantu vidū. Tāpēc 13. attēlā parādīti visos reģionos populārākie antidepresanti. Arī fluvoksamīna patēriņš nav parādīts, jo tas ir zems, apmēram 0,2 DDD/1000/dienā..



Att. 13. SSRI patēriņa dinamika.

Apzīmējumi: 1- valsts; 2- Rīga; 3- Jelgava; 4- Valmiera; 5 – Liepāja; 6- Rēzekne. Baltie stabiņi -2006.g.; melnie stabiņi – 2007. g.; vertikāli svītroti stabiņi – 2008.g. Dati attēloti vidējais ± standartnovirze (S.D.).

* P ≤ 0,05 vs. Rīgas datiem

Salīdzinājām reģionu datus ar Rīgas datiem, jo dati par valsti kopumā statistikas ziņojumos ir bez standartnovirzes. Bez tam Rīgā antidepresantu patēriņš ir tuvs vidēji valstī patērētajam.

Noskaidrojām, ka paroksetīns ir visbiežāk patērētais SSRI visos reģionos. Tomēr Rēzeknē to pārdeva mazāk kā citos reģionos. Sertralīns ir otrs visvairāk lietotais SSRI, bet Jelgavā un Rēzeknē tas ir pārdots mazāk kā Rīgā un Liepājā. Sertralīna patēriņš pieaudzis Valmierā un Liepājā 2008. gadā, sasniedzot Rīgā pārdoto līmeni. Visos reģionos citaloprams ir patērēts mazāk kā Rīgā. Jāatzīmē, ka īpaši zems tas ir bijis 2006. gadā. 2007 un 2008. gadā fluoksetīns Jelgavā ir pārdots biežāk kā Rīgā. Valmierā fluoksetīna popularitāte pieaugusi 2008.g. Kopējais iespaids ir, ka fluoksetīna patēriņš samazinās.

Pacientu demogrāfisko datu analīze apstiprināja iepriekš prognozētu ainu. 70% antidepresantu lietotājas ir sievietes vecumā no 35 līdz 65 gadiem un vecākas. Dzīves vietu analīze parādīja, ka 85% pacientu, kuru lieto antidepresantus, dzīvo pilsētās un tikai 15% antidepresantu recepšu saņēmti no lauku rajonos dzīvojošajiem. Galvenokārt ģimenes ārsti izraksta antidepresantus ($92 \pm 5\%$). Rīgā 3% receptēs antidepresantus bija izrakstījuši psihiatri.

Slimību kodu analīze saskaņā ar SSK-10 klasifikāciju parādīja, ka 2006. un 2007. gadā antidepresantus izrakstīja depresīvo traucējumu, nemiera, sociālo fobiju gadījumos ($85 \pm 10\%$) un retāk bija tādi kodi kā sāpes, ēšanas traucējumi, premenstruālais sindroms un demences (15%). 2008.g. strauji pieauga diagnozes kods par hroniskām sāpēm un $34 \pm 12\%$ antidepresantu bija izrakstīti pret neiropātiskām sāpēm, muskuļu saspringumu, migrēnu, fibromialģiju, bet $58 \pm 4\%$ uzvedības traucējumiem (samazinājums $P \leq 0.05$, salīdzinot ar 2006. gadu). Pirms 2005.g. slimību diagnožu kodi nebija receptēs norādīti, tāpēc nevarējām tos analizēt.

4.4. Farmaceitu viedokļi par antidepresantu lietošanas tendencēm

Aptaujai sagatavojām jautājumus un anketas izplatījām 150 farmaceitiem un farmaceitu asistentiem pētījumā iekļautajās aptiekās. Aptaujas mērķis bija izprast antidepresantu patēriņa tendences un problēmas, ko neatsedz datu statistiskā analīze. 80% respondentu ($n=132$) atbildēja un no tiem saņēmām kvalitatīvi aizpildītas anketas. Apkopotie dati (6. tabula) parāda, ka ļoti bieži pacienti nenopērk izrakstītos antidepresantus. 57% farmaceitu bija šādu faktu novērojuši, bet pat 70% farmaceitu atzina, ka garastāvokļa izmaiņas pacienti neuzskata par ārstējamām. Antidepresantus

pērk, ja iemesls ir neiropatiskās sāpes. To novērojuši 95% respondentu. Lielākā daļa farmaceitu šaubās, vai antidepresanti tiek lietoti kā norādīts zāļu instrukcijās. Tā domā 33% un 30% atbildēja, ka viņi nevar uz šo jautājumu atbildēt. Tas apliecina pacientu līdzestības kontroles neiespējamību pašreizējā farmaceitu darbā. Tomēr farmaceiti apliecināja, ka saņem informāciju no pacientiem par zāļu efektivitāti un apstiprināja, ka pacienti vēlas aprunāties par savām slimībām. Farmaceiti arī atzina, ka labprāt konsultē pacientus. Farmaceiti piekrīt, ka antidepresantus galvenokārt izraksta ģimenes ārsti, bet diemžēl atzīmē arī sliktu komunikāciju ar ārstiem (65%). Nav šaubu, ka zāļu cena iespaido pacienta izvēli.

Papildus aptauja parādīja, ka eksistē garīgi slimo pacientu bažas tikt atstumtiem sabiedrībā, ja uzzinātu par viņu slimību. 80% respondentu atzina, ka ir tādu informāciju no pacientiem saņēmuši.

Tabula 6. Farmaceitu viedokļi par antidepresantu (AD) lietošanu

Mainīgie lielumi	1	2	3	4	5
Pacienti nopērk visus izrakstītos AD)	15	15	57	0	13
AD pērk, ja tie izrakstīti pret neiropātiskām sāpēm	45	50	0	0	5
Pacienti pareizi lieto AD	12	25	25	8	30
Pacienti atzīst AD efektivitāti	35	50	8	0	7
Pacienti apspriež savas problēmas	35	60	5	0	0
Pacienti atzīst slimības diagnozi	25	70	0	0	0
Pacienti atzīst garastāvokļa izmaiņas par slimību	10	15	65	5	5
Garīgie slimnieki baidās tikt atstumti	67	13	10	0	10
AD cenas ietekmē lēmumu pirkt	80	12	5	0	3
Galvenokārt ģimenes ārsti izraksta AD	84	16	0	0	0
AD cenas daļēji kompensē	90	10	0	0	0
TCA ir lētāki par SSRI	95	5	0	0	0
Jūs skaidrojat pacientam AD lietošanu	80	15	5	0	0
Jūs komunicējat ar ģimenes ārstiem par AD izrakstīšanu	10	22	65	0	3

1 -pilnībā piekrītu, 2 - piekrītu, 3 - nepiekrītu, 4 - pilnīgi nepiekrītu, 5 - nevaru atbildēt.

Dati parādīti % no kopējā respondentu skaita (n=132).

5. DISKUSIJA

5.1. Farmaceitu loma ADR ziņojumu sniegšanā

Farmakovigilance ietver sevī zāļu lietošanas drošības datu vākšanu, pārraudzību, izpēti un izvērtēšanu, lai identificētu jaunu informāciju par to blaknēm un novērstu iespējamo kaitīgo iedarbību uz cilvēku. 1968. gadā ir izveidota starptautiskā zāļu uzraudzības programma, taču Latvija tai pievienojās tikai 2001. gadā. Nacionālajos līmeņos ar farmakovigilances sistēmas izveidi un uzturēšanu nodarbojas valsts institūcijas. Latvijā šāda institūcija ir Zāļu valsts aģentūra. Galvenais sistēmas darbības pamatelements ir spontānais ziņojums par nevēlamām zāļu blakusparādībām.

Mēs esam pirmie, kas starptautiskajos zinātniskajos izdevumos publicēja pētījuma datus par farmakovigilances sistēmas ieviešanu Latvijā. Mūsu pētījuma mērķis bija noskaidrot iemeslus zemajai farmaceitu aktivitātei farmakovigilances pētījumos. Atklājām, ka pastāv zināšanu un informētības atšķirības farmaceitiem un farmaceitu asistentiem, bet nepastāv viedokļu un iemeslu atšķirības zemajā ADR ziņojumu vākšanas aktivitātē. Fakts, ka 84-91% respondentu atbildēja, ka viņiem bieži ir aizdomas par ADR, bet viņi neziņo, liecina par pārliecības trūkumu. Baidoties sniegt viltus ziņojumu, šīs aizdomas netiek noformulētas ziņojumos.

Pretēji mūsu novērojumiem citās ES valstīs farmaceiti ļoti aktīvi iesniedz ADR ziņojumus. Norvēģijā veiktajā pētījumā, salīdzinot farmaceitu un ārstu iesniegtos ADR ziņojumus, secināja, ka farmaceitu ziņojumi atbilst visām kvalitātes prasībām (Granas et al., 2007; Gedde-Dahl et al., 2007). Lai gan Nīderlandē aktīvi darbojas klīniskie farmaceiti, arī aptieku farmaceitu loma farmakovigilancē ir pētīta un atzīta par kvalitatīvu (de Langen et al., 2008; van Groothest et al., 2005).

Galvenais ārstu, farmaceitu vai māsu lomas farmakovigilances programmās pētījumu mērķis ir neziņošanas vai zemas aktivitātes iemeslu atklāšana. Arī mēs savā pētījumā noskaidrojām iemeslus farmaceitu neaktivitātei spontāno ADR ziņojumu reģistrēšanā un secinājām, ka dažus var novērst ar izglītojošu semināru, speciālu kursu vai preses izdevumu palīdzību. Galvenokārt būtu jāklieš mīts, ka visi blakus efekti ir atklāti klīnisko pētījumu laikā. Tomēr noskaidrojām, ka arī veselības aizsardzības sistēmā vajadzīgas reformas, lai farmaceitiem būtu vairāk informācijas par pacientu lietotajām zālēm. Latvijā nav aptiekās izsniegto medikamentu datu bāzes un farmaceitiem vispār

nav pieejamas citas farmakovigilances metodes kā spontānā ziņojumu vākšana. Piemēram, Nīderlandē pacienti ir piesaistīti aptiekām, bet Latvijā farmaceitiem nav piekļuves pacientu medikamentu izrakstīšanas un saņemšanas datiem, jo neeksistē lielas datu bāzes, kurās ar *data mining* vai citu metodi meklēt ADR. Arī spontānie ziņojumi no pacientiem parasti nonāk pie ārstiem. Tomēr ārstu priekšrocības var novērst, uzlabojot kontaktu ar pacientiem. Lielā pētījumā 1997.g., aptverot apmēram 1% speciālistu deviņās valstīs Dānijā, Francijā, Īrijā, Itālijā, Nīderlandē, Portugālē, Spānijā, Zviedrijā un Apvienotajā karalistē, atklāja vienādus ADR neziņošanas iemeslus farmaceitiem un ārstiem (Belton, 1997). Tātad nebija atšķirības farmaceitu un ārstu savu spēju novērtēšanā farmakovigilances pētījumos. Interesanti, ka pēc 12 gadiem mūsu pētījumā farmaceiti minēja tos pašus ADR neziņošanas iemeslus, ko atklāja 1997.g. pētījumā – pacientu datu konfidencialitāte, nepārlicība par savu kompetenci, bailes izskatīties muļķīgi, neuzņēmība noskaidrot pacientam bīstamo blakus efektu raksturu.

Turcijā (Toklu et al., 2008) un Norvēģijā (de Langen et al., 2008) veiktajos pētījumos noskaidroja, ka farmaceiti interesējas par farmakovigilanci un prot atrast informāciju, bet atzīst praktisku iemaņu un pieredzes trūkumu. Spāņu pētnieku atzinums (Irujo et al., 2007) ir līdzīgs mūsu pētījuma rezultātiem, ka liela darba pieredze, speciālista vecums, atbilstošu semināru apmeklēšana un farmakovigilances publikāciju studēšana pozitīvi ietekmē ADR ziņošanu. Arī Spānijā farmaceiti izteica savu viedokli par iemesliem, kas traucē aktīvi iesaistīties farmakovigilances programmās. Iemesli ir līdzīgi: arī Spānijā farmaceitu daļa uzskata, ka ADR ir zināmi, aptiekās nav iespēju izvērtēt pacientu teikto un nav laika sarunām ar pacientiem.

Latvijā pacienti paši neziņo par ADR un grūti novērtēt, cik kvalitatīvi šie ziņojumi būtu. Latvijā izdoti Ministru kabineta noteikumi (Anonymous, 2009) par ADR monitoringu un speciālistu uzdevumiem ADR ziņojumu sagatavošanā, bet PVO nosaka starptautisko kārtību (Anonymous, 2010). Lai gan Nīderlandē trīs gadus, pētot pacientu ziņojumu pieredzi un salīdzinot pacientu sniegtos ziņojumus ar ziņojumiem no ārstiem (de Langen et al., 2008) un farmaceitiem (van Grootheest et al., 2004; van Grootheest et al., 2005) atrada atšķirības ADR ziņojumu kvalitātē, tomēr pētnieki secināja, ka pacientu ieguldījums spontāno ziņojumu sniegšanā ir būtisks.

Latvijā Farmācijas likums neaizliedz lokālo aptieku datu bāzu ieviešanu, tomēr tādi reģistri ir tikai dažās aptiekās un līdz šim nav pierādījumu, ka tie būtu kalpojuši farmakovigilances pētījumiem. Pilsētu aptiekās strādājošie farmaceiti uzskata, ka

pacientu apmeklējumam ir gadījuma raksturs, jo tikai 7% farmaceitu un 5% farmaceitu asistenti uzskata, ka aptiekās pacientu reģistram varētu būt kāda loma farmakovigilancē. Mūsu pētījumā novērojām, ka farmaceitu un ārstu komunikācija ir slikta, jo tikai 3-5% respondentu atbildēja, ka konsultējas ar citiem speciālistiem par iespējamu ADR. Protams, šī situācija neveicina farmakovigilances pētījumus.

5.2. Psihotropo medikamentu patēriņa analīze Rīgā un Latgalē

Pirmo plašāko pētījumu par psihotropo zāļu patēriņu mēs veicām Latgalē un pēc tam Rīgā. Latvijā ir zināmi Statistikas pārvaldes dati par kopējo zāļu patēriņu, bet trūkst reģionālo datu un pētījumu par lielu pilsētu iedzīvotāju zāļu lietošanas tendencēm. Pretēji Latvijai, citās valstīs tādi pētījumi notiek bieži. Plašākais no tiem bija ESEMeD projekts (Alonso et al., 2004), kurā psihotropo zāļu patēriņa noskaidrošanā ES valstīs piedalījās 2000 pētnieku.

Latvijā līdzīgi kā citās valstīs ambulatoro pacientu ārstēšanai psihotropos līdzekļus izraksta ģimenes ārsti, Norvēģijā pat 80% gadījumu (Bachmann et al., 2008). Visos literatūrā minētajos pētījumos ir atklāts, ka dominē benzodiazepīnu un tiem līdzīgo savienojumu patēriņš. Piemēram, Nīderlandē 10 gadu laikā izmaiņas psihotropo zāļu izrakstīšanā ir bijušas minimālas (van Hulten et al., 1998; vanHulten et al., 2003). Tomēr Rīgas aptiekās atšķirībā no Latgalē novērotā (Vrublevska et al., 2008) diazepama patēriņa (12 DDD/1000/dienā) tik liels kāda medikamenta pārākums netika novērots. Rīgas aptiekās 2007.gadā galvenokārt ir pirkti klonazepams un bromazepams. Rīgā pieaug arī zopiklona patēriņš, kas Latgalē tik pat kā netika izrakstīts. Straujš zopiklona un zolpiderma tirdzniecības pieaugums ir novērots Norvēģijā (Bachmann et al., 2008). Somijā antidepresanti ir galvenokārt izrakstītie psihotropie līdzekļi, ko skaidro ar izplatīto depresiju skaitu (Virtanen et al., 2007). Depresijas izpausmes Somijā saista ar mazo saulainu dienu skaitu, aukstu un drūmu laiku, kā arī ar somu mentalitāti.

Vidējais psihotropo zāļu patēriņš Rīgā ir līdzīgs vidējam valstī un vidējam Dānijā (Tomasson et al., 2007; Bachmann et al., 2008), bet mazāks nekā Somijā (Tomasson et al., 2007) un Šveicē (Petijean et al., 2007). Šveicē benzodiazepīnu patēriņš vien 2007.gadā sasniedza 43,3 DDD/1000/dienā. Izraēlā 6,9 % iedzīvotāju lieto psihotropos medikamentus, bet antidepresanti tur aizņem tikai trešo vietu popularitātes ziņā. Secināts, ka psihotropos līdzekļus vairāk lieto sievietes pēc 70 gadiem, un pārsvarā mazizglītoti cilvēki ar pamatskolas vai vidusskolas izglītību (Wittchen et al., 2005).

Mūsu pētījums apliecināja jau nostiprinājušos atziņu, ka sievietes un gados vecāki cilvēki vairāk lieto psihotropos līdzekļus, galvenokārt benzodiazepīnus. Tas tika konstatēts gan ESEMeD pētījumā, gan atsevišķās valstīs dažādās pilsētās un reģionos veiktajos pētījumos Itālijā, Vācijā, Francijā un Apvienotajā karalistē (Oboyon et al., 2002). Pēc oficiālās informācijas vērojama paradoksāla situācija - vīrieši mazāk pakļauti psihiskām slimībām, taču viņi līdz piecām reizēm biežāk izdara pašnāvības nekā sievietes (Kessler et al., 2002).

Lietuvā antidepresantus visvairāk izraksta cilvēkiem vecumā no 40-59 gadiem (Jakimavicius et al., 2007), kas atšķiras no mūsu pētījuma rezultātiem par benzodiazepīnu lietošanas maksimumu 55-75 gadu vecumā. Atšķiras arī proporcijas starp sievietēm un vīriešiem. Lietuvas sievietēm ordinē psihotropos līdzekļus pat 3,6 reizes vairāk kā vīriešiem. Itālijā psihotropo zāļu patērētāju vidējais vecums ir daudz vēlāks kā Baltijas valstīs. Pielietojums strauji pieaug vecumā no 61-70 gadiem, bet savu maksimumu sasniedz ap 80 gadiem (Landi et al., 2005).

Analizējot slimību diagnožu kodus noskaidrojām, ka Rīgas aptiekās iesniegtajās psihotropo zāļu receptēs dominē diagnozes ar neirotiskiem, ar stresu saistītiem un somatoformiem traucējumiem.

Latgalē veiktajā pētījumā noskaidrojām visbiežāk tirgotās psihotropās zāles un tie bija benzodiazepīni, bet visbiežāk izrakstīts bija diazepams. Līdzīgi mūsu pētījumam Serbijā diazepama lietošana ir plaši izplatīta (Divac et al., 2004). Latvijā tas var būt skaidrojams arī ar diazepama cenu, kas ir zemāka kā jaunākās paaudzes benzodiazepīniem vai citiem līdzekļiem. Diazepams ar tirdzniecības nosaukumiem seduksēns un relanium ir iedzīvotājiem labi pazīstams un šim faktam kopā ar cenu var būt izšķiroša nozīme. Ģimenes ārsti (66%) arī visbiežāk bija izrakstījuši diazepamu. Benzodiazepīnu izrakstīšana ir populāra arī citās valstīs un tā ir pētīta daudzās valstīs. Piemēram, Nīderlandē un Zviedrijā pētījumi rāda arvien pieaugošu benzodiazepīnu patēriņu (van Hulst et al., 1998; van Hulst et al., 2003; van Hulst et al., 2000).

Ziemeļu valstīs pēdējos gados strauji pieaug zopiklona un zolpiderma patēriņš (Lechevallier-Michel et al., 2005). Norvēģijā pat 56% ģimenes ārstu dod priekšroku zopiklona izrakstīšanai, bet 8% novērojuši, ka zolpiderms ir efektīvāks. Mūsu pētījuma periodā Latvijā šo preparātu patēriņš Latgalē bija zems.

Psihotropo zāļu patēriņā pētījums bija aktuāls tieši 2005. gadā, jo 2004. g. tika ieviesti jauni psihotropo zāļu izrakstīšanas un uzskaites noteikumi. Latvijā vidēji psihotropo zāļu patēriņš bija 29 DDD/1000/dienā, bet Latgalē 23 DDD/1000/dienā lauku

rajonos un pilsētās 35 DDD/1000/dienā. Šie skaitļi liecina, ka Latvijā psihotropo zāļu patēriņš ir līdzīgs Dānijā aprēķinātajam laika periodā no 1999-2003. gadam (30 DDD/1000/dienā) un Somijā 2004-2005.g. (50–60 DDD/1000/dienā) (Paakari and Voipio, 2005), zemāks kā bija Īslandē 1998. gadā (134,2 DDD/1000/dienā) (Tomasson et al., 2007), un daudz zemāks kā Šveicē 2007. gadā, kur benzodiazepīnu patēriņš vien ir 43.3 DDD/1000/dienā (Petitjean et al., 2007).

Mūsu dati liecina, ka sievietes un abu dzimumu vecāka gada gājuma cilvēki lieto vairāk psihotropo līdzekļu kā citas grupas pacienti. Līdzīgus rezultātus ieguva ESEMeD projektā un nesenākos pētījumos Itālijā (Mirandola et al., 2006), Vācijā (Thiels et al., 2005), Francijā (Bachmann et al., 2008) un Šveicē (Petitjean et al., 2007). Šveices pētījumā secināja, ka 67% gadījumu sievietes bija benzodiazepīnu pircējas un pusei no pacientiem, kam izrakstīti psihotropie līdzekļi bija vairāk kā 65 gadi. Gan mūsu pētījums, gan šeit citētie dati liecina, ka psihotropo zāļu lietotāju raksturojums ir stabils (van Hulst et al., 1998).

Šis ir pirmais detalizētais pētījums par psihotropo zāļu patēriņu Rīgā un Latgalē, datu ieguvei pielietojot recepšu analīzi aptiekās. Šāda metode precīzi parāda nopirkto medikamentu daudzumu, ko neparāda ārsta izrakstīto recepšu skaits, jo bieži vien cilvēki nenopērk izrakstītos medikamentus. Latvijā pacienta izvēlei liela nozīme ir zāļu cenai. Tomēr pat šis pētījums tieši neparāda zāļu patēriņu, jo citās valstīs veiktās pacientu aptaujas parāda, ka apmēram puse no iegādātajām zālēm netiek lietotas (Haynes et al., 1996; Marinker and Shaw, 2003). Ir izteikts pieņēmums, ka arī Latvijā māsaiņniecībās ir uzkrājušās neizlietotas zāles.

Zāļu patēriņu pēta un var pētīt arī citos veidos – izmantojot ražotāju multifaktoriālos pētījumus par mārketingu, izplatīšanu, recepšu izrakstīšanu un zāļu lietošanu sabiedrībā (Wertheimer, 1986; Sacristan and Sato, 1994).

Zāļu patēriņa pētījumiem pēc aptiekās pārdoto medikamentu daudzuma trūkums ir neziņa, vai pacienti zāles lieto un tiešām izlieto DDD/1000/dienā. Arī pacientu līdzestības pētījumi Latvijā nav veikti, vai tādu pētījumu dati nav publicēti. Citās valstīs veiktie pētījumi liecina, ka ļoti bieži zāles netiek patērētas (Marinker and Shaw, 2003; Haynes et al., 1996) un aprēķinātais patēriņa līmenis apliecina galvenokārt pārdoto zāļu apjomu.

5.3. Antidepresantu lietošanas nacionālās tendences Latvijā

Pētījumu par antidepresantu patēriņu Latvijā veicām par periodu kopš Latvija iestājās ES un pēc 2004. g. farmaceitiskās reformas. Apkopojot iegūtos datus, mēs novērojām, ka minētie notikumi nav ietekmējuši agrāk novērotās pacientu dzimuma un vecuma psihotropo zāļu patēriņa tendences. Arī ģimenes ārsti joprojām ir galvenie antidepresantus izrakstošie ārsti. Mūsu rezultāti ir līdzīgi citās valstīs (Spānijā, Somijā, Francijā, Apvienotajā karalistē, Zviedrijā un ASV) novērotajiem pacientu demogrāfisko datu raksturojumam (Poluzzi et al., 2004; Ruiz-Doblado et al., 2002; Sihvo et al., 2008; Olie et al., 2002; Paulose-Ram et al., 2002; Henriksson et al., 2003). Antidepresantus sievietes pērk biežāk kā vīrieši.

Paralēli zāļu tirgus samazinājumam 2005. gadā novērojām strauju cenu kāpumu. Farmaceitu aptauja apstiprināja, ka pacienti negatīvi vērtē zāļu cenu kāpumu un domā, ka tās nav adekvātas. SSRI cenas ir aptuveni 10-20 reizes augstākas par TCA. Mūsu dati rāda, ka 25% no visām ar N kodu (nervu sistēma) pārdotajām zālēm sastāda antidepresanti un no tiem $65,4 \pm 10\%$ ir SSRI, bet 1,5-1,8% amitriptilīns. Amitriptilīna patēriņš gadu gaitā ir bijis stabils un ir līdzīgs patēriņam Spānijā pagājušā gadsimta deviņdesmitajos gados (Ruiz-Doblado et al., 1999).

Vēl mūsu pētījums parādīja, ka antidepresantu patēriņš Latvijā ir daudz mazāks nekā citās Eiropas valstīs. Piemēram, 2008. g. Latvijā ar kodu N patērētas 64,49 DDD/1000/dienā, no tām antidepresantu patēriņš ir tikai 7 DDD/100/day (Anonymous, 2009a). Somijā laika posmā no 1990. gada līdz 2006. gadam antidepresantu patēriņš pieaudzis astoņas reizes no 7,09 DDD/1000/dienā līdz 55,47 DDD/1000/dienā (Sihvo et al., 2008). Tātad Latvijā pašreizējais antidepresantu patēriņš ir Somijas 1990. g. līmenī. Īslandē antidepresantu patēriņš jau 2000. g. ir bijis augsts 72,7 DDD/1000/dienā (Helgason et al., 2004), bet 2005. g. jau sasniedza 95 DDD/1000/dienā (Sigurdson et al., 2008). Mēs secinājam, ka Latvijā antidepresantu patēriņš ir līdzīgs Lietuvas 2003-2004.g. (Jakimavicius et al., 2007), jo arī Lietuvā tas ir zemāks nekā citās ES valstīs.

Pagājušā gadsimta deviņdesmitajos gados parādījās publikācijas un ziņojumi konferencēs, ka depresija daudzās valstīs ir neārstēta slimība un ļoti daudzi depresijas slimnieki nav ārstu uzmanības lokā (Paykel and Priest, 1992; Hirschfeld et al., 1977). Arī Latvijā ir bažas par šādu situāciju. 2007.g. Latvijā bija aprēķināts, ka apmēram 7% no populācijas ir uzstādīta diagnoze – depresija, bet uzskata, ka realitātē varētu būt 10-12%. Bez tam Latvijā pašnāvību skaits 17,94 gadījumi uz 100000 iedzīvotājiem pārsniedz Eiropā reģistrētos 14,14 (Anonymous, 2008).

Slimību diagnožu kodu analīze parādīja, ka 2008. g. antidepresantu receptēs atzīmēts vairāk diagnožu kodu, kas kodē hroniskas sāpes. Tas, ka antidepresanti palīdz neiropātisku sāpju gadījumos, ir atklāts un apstiprināts vairākkārtējos pētījumos (Bair et al., 2003). Tomēr citi pētnieki apšaubā antidepresantu lietošanu, kas neesot zinātniski pamatota, un kritizē par neiropātisko sāpju algoritma trūkumu (Sindrup et al., 2005; Miller and Rabe-Jablonska, 2005).

Citi pētnieki uzsver grūtības diagnosticēt depresīvos traucējumus (*major depressive disorder* (MDD), kas ir daudzpusīga slimība ar emocionāliem un fiziskiem simptomiem (miega traucējumi, galvas sāpes, muskuļu skeleta sāpes, sāpes vēderā u.c.) un apšaubā ģimenes ārstu kompetenci pazīt MDD. Šie kritiski noskaņotie pētnieki uzskata, ka ģimenes ārsti izraksta antidepresantus, ja pacients sūdzas par neizprotamām sāpēm. Pieaugušo iedzīvotāju darba spējīgā vecumā garīgās veselības pētījumā Latvijā tika atklāti daudzi neārstēti un nediagnosticēti MDD gadījumi (Anonymous, 2008). Arī mūsu pētījumā 70% farmaceitu aptaujā apliecināja, ka pacienti garastāvokļa un uzvedības izmaiņas neuzskata par slimību un negrib lietot antidepresantus. Šādu sūdzību gadījumos biežāk izraksta benzodiazepīnus (Alonso et al., 2000; Vrublevska et al., 2008).

Līdzīgi mūsu pētījumā atklātajai SSRI dominantei šīs grupas antidepresanti ir visvairāk pārdoto antidepresantu vidū arī citās valstīs. Tomēr atšķiras SSRI popularitātes rindas (Carta et al., 2004; Olie et al., 2002; Paulose-Ram et al., 2007; Paykel and Priest, 1992). Piemēram, Itālijā visbiežāk izraksta paroksetīnu, tad seko amitriptilīns un fluoksetīns (Pietraru et al., 2001), Spānijā antidepresantu popularitātes rinda ir: fluoksetīns, paroksetīns, citaloprams un sertralīns (Ruiz-Doblado et al., 2002), bet Latvijā tā atšķiras: paroksetīns, amitriptilīns un sertralīns. Pēc literatūras datiem escitaloprams ir visbiežāk pārdotais SSRI tieši pēdējos gados (Kennedy et al., 2006; Patrick et al., 2009). Arī Latvijā novērojama šāda tendence, bet mūsu pētījuma laikā reģionos tā vēl bija

mazāka nekā Rīgā un Zāļu valsts aģentūras statistikas pārskatā escitaloprama apatēriņš Latvijā ir uzskaitīts tikai kopš 2007. g.

Mēs novērojām reģionālās atšķirības antidepresantu izrakstīšanā un, ņemot vērā faktu, ka tos galvenokārt izraksta vietējie ģimenes ārsti, mēs secinām, ka ģimenes ārstu viedoklim ir izšķiroša nozīme kāds antidepresants tiks visvairāk pārdots. Ģimenes ārstu ietekmi uz antidepresantu patēriņu pētīja Zviedrijā 1994. gadā. Kaut gan toreiz TCA bija vispopulārākie antidepresanti un no SSRI grupas preparātiem tirgoja tikai fluvoksamīnu, šis pētījums apstiprināja ģimenes ārstu lielo lomu zāļu patēriņā (Isacsson et al., 1994). Mūsdienās tiek tirgoti jaunākas paaudzes antidepresanti, bet ģimenes ārstu ietekme uz zāļu patēriņu nav mazinājusies.

Farmaceitu aptauja apliecināja pacientu zināšanu trūkumu par garīgo veselību, ko varēja secināt no pacientu izteikumiem farmaceitiem, ka garastāvokļa un uzvedības traucējumi nav ārstējami un garīgi slimo pacientu atzīšanās, ka ir atstumti sabiedrībā. Vācijā novērojumi ir līdzīgi mūsu farmaceitu aptaujā iegūtajiem (Angermeyer et al., 2009). Arī Vācijā farmaceiti uzskata, ka ir problēmas garīgi slimo cilvēku integrēšanai sabiedrībā. Latvijā 31,6% no reģistrētajiem garīgajiem slimniekiem ir ar diagnozi šizofrēnija, 25% ir personības traucējumi, 19,7% ir psihosomatiskie traucējumi un 7% ir depresija (Report on mental health in Latvia. Available from: http://svm.sva.lv/ZinojumuDokumenti/Z_39/Gariga_veseliba_zinojums_ar_pielikumu.pdf. Accessed 22 August 2009).

Pozitīva bija respondentu atziņa, ka farmaceiti un pacienti sarunājas, kaut gan farmaceiti uzskata, ka var veltīt pārāk maz laika individuālam pacientam. Bez tam 30% farmaceitu apstiprināja, ka viņi nezina, vai pacienti zāles lieto un 33% respondentu domāja, ka pacienti antidepresantus nelieto kā nozīmēts. Iemesli pārtaukt antidepresantu lietošanu visbiežāk ir blakus efekti. Tie var nebūt ADR, bet nepatīkamo sajūtu dēļ pacienti zāles, īpaši SSRI, nelieto (Cascade and Kalali, 2009). Mūsu pētījuma vājā puse var būt informācijas trūkums par garīgi slimo pacientu skaitu katrā reģionā un par antidepresantu kursa pareizu lietošanu. Statistiskos aprēķinus varēja iespaidot arī reģionu ekonomiskais stāvoklis un iedzīvotāju vidējais vecums. Tomēr pēc šī pētījuma ieteikumi veselības aizsardzības speciālistiem varētu būt: uzlabot garīgo pacientu farmaceitisko aprūpi, sabiedrības izglītošanu un stigmas novēršanas pasākumus.

6. SECINĀJUMI

1. Farmaceiti un farmaceitu asistenti ļoti reti ziņo par negaidītu, nevēlamu zāļu blakus efektu (ADR) novērošanu, kaut gan viņiem ir zināšanas par farmakovigilances pētījumiem un ziņojumu formām. Galvenie atklātie farmaceitu un farmaceitu asistentu zemās aktivitātes iemesli: nepārlicēģība par ADR īstumu, bažas sniegt viltus signālu, uzskats, ka ADR atklājas klīniskos pētījumos un pieredzes trūkums.

2. Noskaidrots, ka izglītošana par farmakovigilanci un praktiskas nodarbības uzlabotu farmaceitu iesaistīšanos ADR ziņojumu sniegšanā. Vislielāko atbalstu sniegtu vienota aptiekās izsniegto medikamentu pacientiem reģistra izveidošana un sadarbības ar ārstiem uzlabošana. Nepieciešama farmaceitu lomas farmakovigilances sistēmā aktualizēšana.

3. Iestāšanās ES un 2004. g. Latvijā veiktā farmaceutiskā reforma nav ietekmējusi psihotropo zāļu lietotāju raksturojumu: vecumu un dzimumu, kā arī psihotropo zāļu izrakstošo ārstu profilu - joprojām galvenokārt ģimenes ārsti (80-90%) izraksta psihotropos līdzekļus.

4. Noskaidrots, ka obligātā slimību diagnožu kodu norādīšana psihotropo medikamentu receptēs pilnīgāk raksturo lietošanas iemeslu un atvieglo farmaceitiem pacientu konsultēšanu. Pēc 2004.g. ir samazinājies pacientu skaits, kuri vienlaicīgi lieto vairākus psihotropos medikamentus. Kopš 2005.g. psihotropo zāļu receptēs galvenokārt ir novēroti ar neirotiskiem un uzvedības traucējumiem saistītu slimību diagnožu kodi.

5. Rīgā un Latgalē ambulatoro pacientu psihotropo līdzekļu patēriņš ir mazāks nekā citās ES valstīs. Latgalē visbiežāk izrakstītais medikaments ir diazepam 12 DDD/1000/dienā, Rīgā 12 aptiekās vislielākais pieprasījums ir pēc klonazepāma un bromazepāma. Vidējais summārais patēriņš ir apmēram 24 DDD/1000/dienā. Benzodiazepīnu patēriņš ir apmēram divas reizes lielāks kā antidepresantu.

6. Antidepresantu patēriņš Rīgā un rajonos ir apmēram 7 DDD/1000/dienā un tas ir daudz zemāks nekā citās ES valstīs, bet ir apmēram vienāds ar antidepresantu patēriņu Lietuvā. Antidepresantu izrakstīšanas un patēriņa tendences atšķiras starp reģioniem un Rīgu un starp reģioniem Latgale, Kurzeme, Vidzeme un Zemgale. Biežāk izrakstītie antidepresanti ir serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSRI).

7. Farmaceitu aptauja Rīgā un reģionos liecina par līdzīgiem viedokļiem par antidepresantu lietošanas vai nelietošanas tendencēm. Noskaidrots, ka zāļu cena un slimības raksturs nozīmīgi ietekmē pacientu izvēli pirkt vai nepirkt medikamentu, bet blakus efekti ir nozīmīgs faktors zāļu lietošanas pārtraukšanai.

7. PATEICĪBAS

Paldies visiem, kas palīdzējuši šī darba tapšanā gan intelektuāli, gan morāli, gan finansiāli.

Visdziļākā pateicība darba vadītājiem prof. Rutai Mucenieci, kuras vadībā iesākās mana promocijas darba temata izvēle.

Pateicos kolēģiem Dr. farm. Līgai Krīgerei, Dr. biol. Unai Riekstiņai un Dr. farm. Kristīnei Salenieci.

Pateicos farmācijas studentiem par bakalaura un maģistra darbu izstrādāšanu par mana promocijas darba tēmu

Pateicos LU MF izpilddirektorēm Dacei Osītei un Agnesei Indriksonei, sekretārei Jutai Bārtulei, prof. Uldim Vikmanim un dekānei prof. Ingrīdai Rumbai-Rozenfeldei par lielu atbalstu zinātniskā darba veikšanai, dodot iespēju savienot akadēmiskos pienākumus ar promocijas darba izstrādāšanu.

Vislielākā pateicība ESF projektam „Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē” Nr. 2009/0138/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/00 par finansiālo atbalstu.

8. LITERATŪRA

1. Aagaard L, Nielsen LH, Hansen EH. Consumer reporting of adverse drug reactions: a retrospective analysis of the Danish adverse drug reaction database from 2004 to 2006. *Drug Saf.* 2009;32(11):1067-74.
2. Ahmad SR, Freiman JP, Graham DJ, Nelson RC. Quality of Adverse Drug Experience Reports Submitted by Pharmacists and Physicians to the FDA. *Pharmacoepidem Drug Saf* 1996;5:1-7.
3. Alvarez Y, Hidalgo A, Maignen F, Slattery J. Validation of statistical signal detection procedures in eudravigilance post-authorization data: a retrospective evaluation of the potential for earlier signalling. *Drug Saf.* 2010 Jun 1;33(6):475-87
4. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, de Girolamo G, Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, Haro JM, Katz SJ, Kessler RC, Kovess V, Lépine JP, Ormel J, Polidori G, Russo LJ, Vilagut G, Almansa J, Arbabzadeh-Bouchez S, Autonell J, Bernal M, Buist-Bouwman MA, Codony M, Domingo-Salvany A, Ferrer M, Joo SS, Martínez-Alonso M, Matschinger H, Mazzi F, Morgan Z, Morosini P, Palacín C, Romera B, Taub N, Vollebergh WA; ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 2004, 420, p.55-64.
5. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, Matthews K, McAllister-Williams RH, Peveler RC, Scott J, Tylee A. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol.* 2008 Jun;22(4):343-96.
6. Angermeyer MC, Holzinger A, Matschinger H. Mental health literacy and attitude towards people with mental illness: a trend analysis based on population surveys in the eastern part of Germany. *Eur Psychiatry* 2009;24:225-32.
7. Anonymous. Top-priority actions for preventing adverse drug events in hospitals. Recommendations of an expert panel. *Am J Health-Syst Pharm* 1996;53:747-751.
8. Anonymous, 2008. Report on mental health in Latvia. Available from: http://svm.sva.lv/ZinojumuDokumenti/Z_39/Gariga_veseliba_zinojums_ar_pielikum_u.pdf. Accessed 22 August 2009.

9. Anonymous. 2009a. . State Agency of Medicines. Data base. Report 2009. Available via: http://www.vza.gov.lv/doc_upl/zalu_pat_stat_2008_v2_lv.pdf. Accessed 15 August 2009.
10. Anonymous. Committee on safety of Medicines. Selective serotonin reuptake inhibitors. *Curr Probl Pharmacovigil* 2000;26:9-10.
11. Azaz-Livshits T, Hersko A, Ben-Chetrit E. Paroxetine associated hepatotoxicity: a report of 3 cases and a review of the literature. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:112-5.
12. Bachmann CS, Berg EA, Spigset O, Slørdal L. Benzodiazepine-like hypnotics - attitudes and prescription practice among general practitioners. *Tidsskr. Nor. Laegeforen* 2008;128, p.166-170.
12. Bandekar MS, Anwikar SR, Kshirsagar NA. Quality check of spontaneous adverse drug reaction reporting forms of different countries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Sep 15. [Epub ahead of print]
13. Bate A. The Use of a Bayesian Confidence Propagation Neural Network in Pharmacovigilance. Umeå University Medical Dissertations New Series No 846. Umeå 2003.
14. Bailey S, Singh A, Azadian R, Huber P, Blum M. Prospective data mining of six products in the US FDA Adverse Event Reporting System: disposition of events identified and impact on product safety profiles. *Drug Saf.* 2010 Feb 1;33(2):139-46
15. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and Pain Comorbidity: A Literature Review. *Arch Intern Med* 2003;163:2433-45.
16. Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998;352:1331-6.
17. Bate A, Evans SJ. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Jun;18(6):427-36
18. Belton KJ. Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union. The European Pharmacovigilance Research Group. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;52(6):423-7.
19. Bell JS, Aaltonen SE, Bronstein E, Desplenter FA, Foulon V, Vitola A, Muceniece R, Gharat MS, Volmer D, Airaksinen MS, Chen TF. Attitudes of pharmacy students toward people with mental disorders, a six country study. *Pharm World Sci.* 2008 Oct;30(5):595-9
20. Beurdeley-Thomas A., Miccoli L., Oudard S. , Dutrillaux B., Poupon M.F. The peripheral benzodiazepine receptors: a review *Journal of Neuro-Oncology* 46: 45–56, 2000.

21. Bond CA, Raehl CL. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and adverse drug reactions in United States hospitals. *Pharmacotherapy*. 2006 Jun;26(6):735-47
22. Bras M, Dordević V, Gregurek R, Bulajić M. Neurobiological and clinical relationship between psychiatric disorders and chronic pain. *Psychiatr Danub*. 2010 Jun;22(2):221-6.
23. Brvar M, Fokter N, Bunc M, Mozina M. The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department specialty. *BMC Clin Pharmacol*. 2009 May 4;9:8.
24. Carta MG, Kovess V, Hardoy MC, et al. Psychosocial wellbeing and psychiatric care in the European Communities: analysis of macro indicators. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004;39:883-92.
25. Cascade E, Kalali AH, Kennedy SH. Real-World Data on SSRI Antidepressant Side Effects. *Psychiatry (Edgmont)* 2009;6:16-18.
26. Chang T, Fava M. The future of psychopharmacology of depression. *J Clin Psychiatry*. 2010 Aug;71(8):971-5.
27. Cox AR, Anton C, McDowell SE, Marriott JF, Ferner RE. Correlates of spontaneous reporting of adverse drug reactions within primary care: the paradox of low prescribers who are high reporters. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 May;69(5):529-34
28. Davidson JR. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry*. 2010;71 Suppl E1:e04.
29. De Berardis D, Conti CM, Serroni N, Moschetta FS, Olivieri L, Carano A, Salerno RM, Cavuto M, Farina B, Alessandrini M, Janiri L, Pozzi G, Di Giannantonio M. The effect of newer serotonin-noradrenalin antidepressants on cytokine production: a review of the current literature. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010 Apr-Jun;23(2):417-22
30. Del'Guidice T, Beaulieu JM. Psychotropic drugs and the involvement of the Akt/GSK3 signalling pathway in mental illnesses. *Med Sci (Paris)*. 2010 Jun-Jul;26(6-7):647-51.
31. de Langen J, van Hunsel F, Passier A, de Jong-van den Berg L, van Grootheest K. Adverse drug reaction reporting by patients in the Netherlands: three years of experience. *Drug Saf*. 2008;31(6):515-24.
32. Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, et al. Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMED). *J Affect Disord* 2008;110:84-93.

33. Divac N, Jasović M, Djukić L, Vujnović M, Babić D, Bajcetić M. et al. Benzodiazepines utilization and self-medication as correlates of stress in the population of Serbia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13(5):315-22.
34. Edwards IR. Spontaneous reporting – of what? Clinical concerns about drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:138-41.
35. Edwards IR. *Pharmacovigilance – beyond 2000. Opinion & Evidence.* Adis, Auckland 2000.
36. Edwards IR, Hugman B. The challenge of effectively communicating risk-benefit information. *Drug saf* 1997;17:216-27.
37. Edwards IR. Withdrawing drugs: nefazadone, the start of the latest saga. *Lancet* 2003;361:1240.
38. Ekman E., Bäckström M Attitudes among hospital physicians to the reporting of adverse drug reactions in Sweden *Eur J Clin Pharmacol* (2009) 65:43–46
39. Figueras A, Laporte J-R. Failures of the therapeutic chain as a cause of drug ineffectiveness. Promotion, misinformation, and economics work better than needs. *BMJ* 2003;326:895-6.
40. Gedde-Dahl A, Harg P, Stenberg-Nilsen H, Buajordet M, Granas AG, Horn AM. Characteristics and quality of adverse drug reaction reports by pharmacists in Norway. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Sep;16(9):999-1005.
41. Gelenberg AJ. A review of the current guidelines for depression treatment. *J Clin Psychiatry.* 2010 Jul;71(7):e15.
42. Glassman AH, Bigger JTT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, Torsade de Pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158:1774-82.
43. Granas AG, Buajordet M, Stenberg-Nilsen H, Harg P, Horn AM. Pharmacists' attitudes towards the reporting of suspected adverse drug reactions in Norway. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(4):429-34.
44. Green CF, Mottram DR, Rowe PH, Pirmohamed M. Attitudes and knowledge of hospital pharmacists to adverse drug reaction reporting. *Br J Clin Pharmacol.* 2001 Jan;51(1):81-6.
45. Griffin JP. Survey of the spontaneous adverse drug reactions reporting schemes in fifteen countries. *Br J Clin Pharmacol* 1986;12:243-7.

46. Grootheest AC van, Edwards IR, Labelling and 'Dear Doctor' letters: are the noncommittal? *Drug Saf* 2002;25:1051-55.
47. Grohmann R, R  ther E, Sassim N, Schmidt LG. Adverse effects of clozapine. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989;99 Suppl:S101-4.
48. Gutierrez-Alvarez AM Do your patients suffer from excessive yawning? *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2007;115(1)-80-81
49. Hamon T, Grabar N. Linguistic approach for identification of medication names and related information in clinical narratives. *J Am Med Inform Assoc*. 2010 Sep-Oct;17(5):549-54
50. Haukka J, Arffman M, Partonen T, et al. Antidepressant use and mortality in Finland: a register-linkage study from a nationwide cohort. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:715-20.
51. Haynes RB, McKibbon A, Kanani R. Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet* 1996, 348:, p.383-386.
52. Healy D., Herxheimer A., Menkes D.B. Antidepressants and violence: problems at the interface of medicine and law. *PLoS Medicine*, 2006, 3, 1478-1487.
53. Henriksson S, Boethius G, H  kansson J, Isacsson G. Indications for and outcome of antidepressant medication in a population: a prescription database and medical record study, in J  mtland county, Sweden, 1995. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108:427-31.
54. Helgason T, T  masson H, Zoega T. Antidepressants and public health in Iceland. Time series analysis of national data. *Br J Psychiatry* 2004;184:157-62.
55. Herdeiro MT, Pol  nia J, Gestal-Otero JJ, Figueiras A. Improving the reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized trial among pharmacists in Portugal. *Drug Saf*. 2008;31(4):335-44
56. Hirschfeld RM, Keller MB, Panico S, et al. The National Depressive and Manic-Depressive Association consensus statement on the undertreatment of depression. *JAMA* 1977;277:333-40.
57. Hubbard D. "How to Measure Anything: Finding the Value of Intangibles in Business" pg. 46, John Wiley & Sons, 2007

58. Isacson G, Redfors I, Wasserman D, Bergman U (1994) Choice of antidepressants: questionnaire survey of psychiatrists and general practitioners in two areas of Sweden. *BMJ* 309:1546-1549.
59. Irujo M, Beitia G, Bes-Rastrollo M, Figueiras A, Hernandez-Diaz A, Lasheras B., Factors, that Influence Under-reporting of Suspected Adverse Drug Reactions, Among Community Pharmacists in a Spanish Region. *Drug Saf* 2007;30(11):1073-82.
60. Jakimavičius M. Analysis of antidepressant prescribing tendencies in Lithuania in 2003–2004. *Medicina (Kaunas)* 2007, 43, p.412-418.
61. Jarernsiripornkul N, Kakaew W, Loalukkana W, Krska J Adverse drug reaction monitoring: comparing doctor and patient reporting for new drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Mar;18(3):240-5.
62. Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31:122-31.
63. Kelly B. Pharmacovigilance: more a responsibility than a role. *Austr Pharm* 2001;20:128.
64. Kessler R. C., Wittchen H. Patterns and Correlates of Generalized Anxiety Disorder in Community Samples. *J. Clin. Psychiatry* 2002, 63, p. 4-10.
65. Kisely S, Linden M, Bellantuono C, Simon G, Jones J. Why are patients prescribed psychotropic drugs by general practitioners? Results of an international study. *Psychol Med* 2000;30:1217-25.
66. Kjosavik SR, Ruths S, Hunskaar S. Psychotropic drug use in the Norwegian general population in 2005: data from the Norwegian Prescription Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Jul;18(7):572-8.
67. Lader M, Morton S. Benzodiazepine problems. *Br J Addict* 1991;86:823-8.
68. Lader M. Effectiveness of benzodiazepines: do they work or not. *Expert Rev. Neurother.*, 2008;8:1189–1191.
69. Landi F, Onder G, Cesari M, Barillaro C, Russo A, Bernabei R; Silver Network Home Care Study Group. Psychotropic medications and risk for falls among community-dwelling frail older people: an observational study. *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* 2005, 60, p.622-626.

70. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5.
71. Leape LL, Cullen DJ, Dempsey Clapp M, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, Bates DW. Pharmacist Participation on Physician Rounds and Adverse Drug Events in the Intensive Care Unit. *JAMA* 1999;282:267-70.
72. Lechevallier-Michel N, Berr C, Fourrier-Réglat A. Incidence and characteristics of benzodiazepine use in an elderly cohort: the EVA study. *Thérapie* 2005;60(6):561-6.
73. Lesén E, Carlsten A. There is a trend in the utilization of psychotropics among elderly towards recommended drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Oct;19(10):1095-9
74. Lillo-Le Louët A, Toussaint Y, Villerd J. A Qualitative Approach to Signal Mining in Pharmacovigilance using Formal Concept Analysis. *Stud Health Technol Inform.* 2010;160:969-73.
75. Lindquist M, Edwards IR. Adverse drug reactions reporting in Europe: some problems of comparison. *Int J Risk Safety Med* 1993;4:35-46.
76. Lindquist M. Vigibase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Information Journal*, 2008, 42:409-419.
77. Lindquist A.M. Seeing and Observing in International Pharmacovigilance. Academic thesis Katholieke Universiteit Nijmegen. Nijmegen 2003.
78. Lindquist M, Edwards IR. The WHO Programme for International Drug Monitoring, Its Database, and the Technical Support of the Uppsala Monitoring Centre. *J Rheumatol.* 2001;28:1180-7.
79. Mancini J, Thirion X, Masut A, Saillard C, Pradel V, Romain F, Pastor MJ, Coudert C, Micallef J. Anxiolytics, hypnotics, and antidepressants dispensed to adolescents in a French region in 2002. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006 Jul;15(7):494-503.
80. Mann RD. Prescription-event monitoring – recent progress and future horizons. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:195-201.
81. Major E. The yellow card scheme and the role of pharmacists as reporters. *Pharm J* 2002;269:25-6.
82. Marinker M, Shaw J. Not to be taken as directed. *BMJ* 2003, 326, p.348-349.

83. Meyboom RHB. Detecting adverse drug reactions, Pharmacovigilance in The Netherlands. Thesis. Katholieke Universiteit Nijmegen 1998.
84. Meyboom RHB, Egberts ACG, Edward IR , Hekster YA, Koning FHP de, Gribnau FWJ. Principles of Signal Detection in Pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997;16:355-65.
85. Mills A, Edwards IR. Venous thromboembolism and the pill. *Hum Reprod* 1999;14:7-10.
86. Miller A, Rabe-Jabłońska J. The effectiveness of antidepressants in the treatment of chronic non-cancer pain – a review. *Psychiatr Pol* 2005;39:21-32.
87. Mirandola M, Andretta M, Corbari L, Sorio A, Nosè M, Barbui C. Prevalence, incidence and persistence of antipsychotic drug prescribing in the Italian general population: retrospective database analysis, 1999-2002. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15(6):412-20.
88. Mjörndal T, Boman MD, Hägg S, Bäckström M, Wiholm B-E, Wahlin A, Dahlqvist R. Adverse drug reactions as a cause for admissions to a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:65-72.
89. Montastruc J., Sommet A., Lacroix I. , Olivier P. , Durrieu G., Damase-Michel C., Lapeyre-Mestre M., Bagheri H.. Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods. *Joint Bone Spine* 73 (2006) 629–632
90. Moore N. The Role of the Clinical Pharmacologist in the Management of Adverse Drug Reactions. *Drug Saf* 2001;24:1-7.
91. Moss RL, Garnett WR, Steiner KC. Physician attitudes toward pharmacists counseling patients on adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1980;37:243-7.
92. Ohayon MM, Lader MH. Use of psychotropic medication in the general population of France, Germany, Italy, and the United Kingdom. *J. Clin. Psychiatry* 2002, 63, p.817-825.
93. Olié JP, Elomari F, Spadone C, Lépine JP. Antidepressants consumption in the global population in France. *Encephale* 2002;28:411-17.
94. Olsson S. The Role of the WHO Programme on International Drug Monitoring in Coordinating Worldwide Drug Safety Efforts. *Drug Saf* 1998;19:1-10.
95. Paakari P, Voipio T. The growing consumption of hypnotics and sedatives evens out. National Agency for Medicines, TABU 2005;3:37-9.
96. Papakostas GI. The efficacy, tolerability, and safety of contemporary antidepressants. *J. Clin Psychiatry*. 2010;71 Suppl E1:e03.

97. Passier A, ten Napel M, van Grootheest K, van Puijenbroek E. Reporting of adverse drug reactions by general practitioners: a questionnaire-based study in the Netherlands. *Drug Saf.* 2009;32(10):851-8
98. Paulose-Ram R, Safran MA, Jonas BS, Gu Q, Orwig D. Trends in psychotropic medication use among U.S. adults. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2007;16:560–70.
99. Patrick G, Combs G, Gavagan T. Initiating antidepressant therapy? Try these 2 drugs first. *J Fam Pract* 2009;58:365-369.
100. Paykel ES, Priest RG. Recognition and management of depression in general practice: a consensus statement. *BMJ* 1992;305:1198-202.
101. Petitjean S, Ladewig D, Meier CR, Amrein R, Wiesbeck GA. Benzodiazepine prescribing to the Swiss adult population: results from a national survey of community pharmacies. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2007, 5, p. 292-298.
102. Pietraru C, Barbui C, Poggio L, Tognoni G. Antidepressant drug prescribing in Italy, 2000: analysis of a general practice database. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:605–609.
103. Prihastuti Puspitasari H.P., Aslani P., Cert G., Krass I. A review of counseling practices on prescription medicines in community pharmacies. *Research in Social and Administrative Pharmacy* 5 (2009)197 –210
104. Poluzzi E, Motola D, Silvani C, De Ponti F, Vaccheri A, Montanaro N. Prescriptions of antidepressants in primary care in Italy: pattern of use after admission of selective serotonin reuptake inhibitors for reimbursement. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59:825-31.
105. Puijenbroek EP van, Diemont WL, Grootheest AC van. Application of Quantitative Signal Detection in the Dutch Spontaneous Reporting System for Adverse Drug Reactions. *Drug Saf.* 2003;26:293-301.
106. Puijenbroek EP van, Bate A, Leufkens HGM, Lindquist M, Orre R, Egberts ACG. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse adverse drug reactions. *Drug Saf* 2002;11:3-10.
107. Puijenbroek EP van. Quantitative Signal Detection in Pharmacovigilance. Thesis. University of Utrecht 2001.
108. Pouyanne P, Haramburu F Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ* 2000;320:1036.

109. Ravindran LN, Stein MB. The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress. *J Clin Psychiatry*. 2010 Jul;71(7):839-54.
110. Report on mental health in Latvia. Available from: http://svm.sva.lv/ZinojumuDokumenti/Z_39/Gariga_veseliba_zinojums_ar_pieliku_mu.pdf. Accessed 22 August 2009.
111. Roberts PI, Wolfson DJ, Booth TG. The Role of Pharmacists in Adverse Drug Reaction. Reporting. *Drug Saf* 1994;11:7-11.
112. Roggla H, Moser B, Roggla G. Benzodiazepines and the risk of falling. *Therapie* 2002; 57: 209–210.
113. Ruiz-Doblado S, Caraballo-Camacho M de L. Pharmacoepidemiological patterns of antidepressant prescribing in primary care in rural Spain (1995-1999). *Int J Soc Psychiatry* 2002;48:71-7.
114. Sacristan JA, Soto J. Drug utilisation studies as tools in health economics. *Pharmacoeconomics* 1994;5:299-12.
115. Seligman PJ. 'Dear Doctor...'- Evaluating the impact of risk communication efforts. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:291-4.
116. Siadat MS, Knaus WA. Locating previously unknown patterns in data-mining results: a dual data- and knowledge-mining method. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2006 Mar 7;6:13.
117. Siadat MS, Harrison J.H. Multi-database mining. *Clin Lab Med*. 2008 Mar;28(1):73-82,
118. Sigurdsson E, Olafsdóttir T, Gottfredsson M. Public views on antidepressant treatment: lessons from a national survey. *Nord J Psychiatry* 2008;62:374-78.
119. Sihvo S, Isometsä E, Kiviruusu O, et al. Antidepressant utilisation patterns and determinants of short-term and non-psychiatric use in the Finnish general adult population. *J Affect Disord* 2008;110:94-105.
120. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;96:399-409.
121. Shapiro S. The epidemiological evaluation of drugs. *Acta Med. Scand*. 1982, 683 (Suppl.), p. 23-27.

122. Sommet A, Desplas M, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Drug-induced yawning: A review of the french pharmacovigilance database *Drug Saf* 2007;30(4):327-331
123. Souchet E., Maryse Lapeyre-Mestre and Jean-Louis Montastruc*Drug related falls: a study in the French Pharmacovigilance database *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2005; 14: 11–16
124. Sundström A, Hallberg P.Data mining in pharmacovigilance--detecting the unexpected: the role of index of suspicion of the reporter. *Drug Saf.* 2009;32(5):419-27
125. Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*, 3e edition. Wiley Chichester 2000.
126. Sweis D, Wong IC.A survey on factors that could affect adverse drug reaction reporting according to hospital pharmacists in Great Britain.\ *Drug Saf.* 2000 Aug;23(2):165-72
127. Thiels C, Linden M, Grieger F, Leonard J. Gender differences in routine treatment of depressed outpatients with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20(1):1-7
128. Trifirò G, Pariente A, Coloma PM, Kors JA, Polimeni G, Miremont-Salamé G, Catania MA, Salvo F, David A, Moore N, Caputi AP, Sturkenboom M, Molokhia M, Hippisley-Cox J, Acedo CD, van der Lei J, Fourier-Reglat A; EU-ADR group.Data mining on electronic health record databases for signal detection in pharmacovigilance: which events to monitor? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Dec;18(12):1176-84
129. Tómasson K, Tómasson H, Zoëga T, Sigfússon E, Helgason T. Epidemiology of psychotropic medication use: comparison of sales, prescriptions and survey data in Iceland. *Nord. J. Psychiatry* 2007, 61, p.471-478.
130. Toklu HZ, Uysal MK. The knowledge and attitude of the Turkish community pharmacists toward pharmacovigilance in the Kadikoy district of Istanbul Turkey. *Pharm World Sci.* 2008;30(5):556-62.
131. Ulfvarson J, Mejyr S, Bergman U. Nurses are increasingly involved in pharmacovigilance in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 May;16(5):532-7
132. Vandenbroucke JP. Clinical investigation in the 20th century: the ascendancy of numerical reasoning. *Lancet* 1998;352 Suppl II:12-6

133. van Grootheest AC, de Jong-van den Berg LT The role of hospital and community pharmacists in pharmacovigilance. *Res Social Adm Pharm.* 2005 Mar;1(1):126-33
134. van Grootheest K, Olsson S, Couper M, de Jong-van den Berg L. Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004 Jul;13(7):457-64.
135. van Grootheest K, van Puijenbroek EP, de Jong-van den Berg LT. Do pharmacists' reports of adverse drug reactions reflect patients' concerns? *Pharm World Sci* 2004;26(3):155-9.
136. van Hulten R, Leufkens HG, Bakker A. Usage patterns of benzodiazepines in a Dutch community a 10-year follow-up. *Pharm. World Sci.* 1998, 20, p.78-80.
137. van Hulten R, Isacson D, Bakker A, Leufkens HG. Comparing patterns of long-term benzodiazepine use between a Dutch and a Swedish community. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2003, 12, p.49-53.
138. van Hulten R, Teeuw KB, Bakker AB, Bakker A, Leufkens HG. Characteristics of current benzodiazepine users as indicators of differences in physical and mental health. *Pharm World Sci* 2000;22:96-101.
139. Venning GR. Validity of anecdotal reports of suspected adverse drug reactions: the problem of false alarms. *BMJ* 1982;284:249-52.
141. Vida S, Looper K. Precision and comparability of adverse events rates of newer antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:416-25.
142. Virtanen M, Honkonen T, Kivimäki M, Ahola K, Vahtera J, Aromaa A, Lönnqvist J. Work stress, mental health and antidepressant medication findings from the Health 2000 Study. *J. Affect Disord.* 2007, 98, p.189-197.
143. Vrublevska K, Rukmane J, Burmistrs R, Sipols J, Muceniece R. Dispensing of psychotropic drugs to adults in community pharmacies in Latvia. *Pharm World Sci* 2008;30:934-939
144. Wainstein L, Victorri-Vigneau C, Sébille V, Hardouin JB, Feuillet F, Pivette J, Chaslerie A, Jolliet P. Pharmacoepidemiological characterization of psychotropic drugs consumption using a latent class analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010 Sep 28. [Epub ahead of print]
145. Wang PS, Patrick AR, Dormuth C, Maclure M, Avorn J, Canning CF, Schneeweiss S. Impact of drug cost sharing on service use and adverse clinical outcomes in elderly receiving antidepressants. *J Ment Health Policy Econ.* 2010 Mar;13(1):37-44.

146. Waller PC, Arlett P. Responding to signals. In: Pharmacovigilance (Mann R, Andrews E, editors). Wiley Chichester 2002.
147. Waller PC, Coulson RA, Wood SM. Regulatory pharmacovigilance in the United Kingdom: current principles and practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1996;5:363-75.
148. Wan Po A, Kendall MJ. Causality assessment of adverse effects: when is echallenge ethically acceptable ? *Lancet* 1999;354:683.
149. Wertheimer AI. The defined daily dose system (DDD) for drug utilization review. *Hosp Pharm* 1986;21(3):233-4, 239-41, 258.
150. Wilson AM, Thabane L, Holbrook A Application of data mining techniques in pharmacovigilance. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Feb;57(2):127-34.
151. Wittchen H.U., Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe—a critical review and appraisal of 27 studies. *European Neuropsychopharmacology*, 2005, p. 357-376.
152. Zancan A., , C. Locatelli C., Ramella F., Tatoni P., Bacis B., Vecchio S., Manzo L. A new model of pharmacovigilance? A pilot study *Biomedicine & Pharmacotherapy* 63 (2009) 451e455