

LATVIJAS UNIVERSITĀTE

BAKALaura DARBS

RĪGA 2019

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE

**NENARKOTISKO PRETSĀPJU LĪDZEKĻU
FARMAKOVIGILANCE**

BAKALaura DARBS

Autore: Zane Lielpētere

Studenta apliecības Nr.: z116009

Darba vadītāja: Dr. pharm. Zane Dzirkale

RĪGA 2019

ANOTĀCIJA

Pašārstēšanās šobrīd ir plaši izplatīta, tās biežākais iemesls ir plaša pieeja dažādiem bezrecepšu medikamentiem. Nenarkotiskie pretsāpju līdzekļi ir vieni no plašāk patērētajiem pašārstēšanās medikamentiem. Ņemot vērā, cik bieži ir sastopamas blakusparādības, būtu nepieciešams pievērst lielāku uzmanību farmakovigilancei.

Darba mērķis bija noskaidrot nenarkotisko pretsāpju līdzekļu farmakovigilanci un lietošanas paradumus.

Pašārstēšanās nolūkos visbiežāk tiek lietots ibuprofēns, savukārt viens no drošākajiem medikamentiem ir paracetamols, jo visretāk izraisa blakusparādības.

Pētījumā secināts, ka zināšanas par nenarkotiskajiem pretsāpju līdzekļiem un to izraisītajām blakusparādībām nav pietiekamas, tāpēc šo zāļu grupu vajadzētu turpināt izplatīt aptiekās.

Atslēgas vārdi: farmakovigilance, nenarkotiskie pretsāpju līdzekļi, pašārstēšanās, blakusparādības

ABSTRACT

Self-medication is currently widespread and the most frequent reason for this is access to various over-the-counter medicines. Non-narcotic analgesics are one of the most widely consumed self-medication drugs. Given the frequency of side effects increased attention should be paid to pharmacovigilance

The aim of the work was to clarify the pharmacovigilance and the use habits of non-narcotic analgesics.

Ibuprofen is the most commonly used for self-medication, while one of the safer medicines is paracetamol, which rarely causes side effects.

It can be concluded that knowledge of non-narcotic analgesics and the side effects they cause is insufficient, therefore non-narcotic analgesics should be distributed in pharmacies.

Keywords: Pharmacovigilance, non-narcotic analgesics, self-medication, side effects

SATURA RĀDĪTĀJS

APZĪMĒJUMU SARAKSTS	1
IEVADS.....	2
1.1. Farmakovigilance	3
1.2. Pašārstēšanās un farmaceita nozīme veselības aprūpē	5
1.3. Nenarkotiskie pretsāpju līdzekļi un to lietošana.....	7
1.4. Nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu darbības mehānisms.....	9
1.5. Paracetamola darbības mehānisms	13
1.6. Nenarkotiskie pretsāpju līdzekļi	14
1.6.1. Ibuprofēns (<i>Ibuprofenum</i>).....	14
1.6.2. Deksketoprofēns (<i>Dexketoprofenum</i>).....	14
1.6.3. Diklofenaks (<i>Diclofenacum natricum, diclofenacum kalicum</i>).....	15
1.6.4. Naproksēns (<i>Naproxenum natricum</i>).....	16
1.6.5. Paracetamols (<i>Paracetamolum</i>).....	16
1.7. Nenarkotisko pretsāpju līdzekļu blakusparādības	17
2. MATERIĀLI UN METODES.....	25
3. REZULTĀTI	26
3.1. Vispārīga informācija par respondentiem.....	26
3.2. Nenarkotisko pretsāpju līdzekļu lietošanas paradumi	27
3.3. Blakusparādības.....	30
3.4. Respondentu zināšanas par nenarkotiskajiem pretsāpju līdzekļiem.....	36
4. DISKUSIJA	39
5. SECINĀJUMI	43
PATEICĪBAS	44
LITERATŪRAS SARAKSTS	45
PIELIKUMI.....	52
DOKUMENTĀRĀ LAPA	58

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

5-LO	5-lipoksigenāze
AA	Arahidonskābe
CNS	Centrālā nervu sistēma
COX	Ciklooksigenāze
COX-1	Ciklooksigenāze-1
COX-2	Ciklooksigenāze-2
COX-3	Ciklooksigenāze-3
GI	Gastrointestinālais
NNPL	Nenarkotiskais pretsāpju līdzeklis
NPL	Nesteroīdais pretiekaisuma līdzeklis
PG	Prostaglandīns
PGD ₂	Prostaglandīns D ₂
PGE ₂	Prostaglandīns E ₂
PGF _{2α}	Prostaglandīns F _{2α}
PGG ₂	Prostaglandīns G ₂
PGH ₂	Prostaglandīns H ₂
PGI ₂	Prostaciklīns I ₂
TNF α	Tumornekrozes faktors α
TX	Tromboksāns
TXA ₂	Tromboksāns A ₂
ZVA	Zāļu Valsts aģentūra

IEVADS

Farmakovigilance ir zinātnes nozare, kurā tiek pētīti, noskaidroti un uzraudzīti zāļu nevēlamie blakusefekti. Farmakovigilances galvenais uzdevums ir zāļu lietošanas drošuma uzraudzīšana un efektivitātes uzlabošana (World Health Organization, 2009). Farmakovigilance ir ļoti svarīga veselības aprūpē, jo lielais medikamentu patēriņš un sabiedrības plašā interneta resursu izmantošana radījušas izmaiņas, kā sabiedrība iegūst informāciju par zālēm un to lietošanu. Ir svarīgi ziņot par medikamentu blakusefektu, lai varētu samazināt zāļu izraisītu kaitējumu (World Health Organization, 2004).

Mūsdienās pašārstēšanās (individuāla patstāvīga diagnozes uzstādīšana un ārstēšanās ar paša izvēlētiem medikamentiem) ir plaši izplatīta (Rutter, 2015), (Montastruc *et al.*, 2016), jo pieejami plaša klāsta bezrecepšu medikamenti. Nenarkotiskie pretsāpju līdzekļi (NNPL) ir vieni no biežāk izmantotajiem pašārstēšanās medikamentiem (Montastruc *et al.*, 2016). NNPL ir liela zāļu grupa, kurai piemīt pretsāpju efekts un pie tās pieder gan nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), gan paracetamols (Labianca *et al.*, 2012). NPL katru gadu lieto apmēram 30 miljoni iedzīvotāju, daļa no šī lielā cilvēku skaita izvēlas pašārstēšanos ar NPL, nevis tos izrakstījis ārsts vai lietot ieteicis farmaceits (Angiolillo and Weisman, 2016). Pašārstēšanās sekas var būt nopietnas, tāpēc nepieciešams pievērst lielāku uzmanību farmakovigilancei un izglītot sabiedrību par iespējamo risku (Montastruc *et al.*, 2016).

Farmaceits ir veselības aprūpes speciālists, kas var novērst pašārstēšanās nevēlamos blakusefektus, izglītojot pacientu par medikamenta lietošanu (Bennadi, 2013).

Šajā bakalaura darbā tika plašāk apskatīti 5 visbiežāk lietotie bezrecepšu NNPL: ibuprofēns, deksketoprofēns, diklofenaks, naproksēns un paracetamols.

Darba mērķis:

Noskaidrot nenarkotisko pretsāpju līdzekļu farmakovigilanci un lietošanas paradumus sabiedrībā.

Darba uzdevumi:

1. Ar anketēšanas metodi noskaidrot nenarkotisko pretsāpju līdzekļu lietošanas popularitāti;
2. Noskaidrot sabiedrības zināšanas par nenarkotiskajiem pretsāpju līdzekļiem;
3. Noskaidrot sabiedrības zināšanas par zāļu izraisītām blakusparādībām un ziņošanu par tām;
4. Salīdzināt nenarkotisko pretsāpju līdzekļu blakusparādību sastopamību.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Farmakovigilance

Saskaņā ar Pasaules Veselības Organizāciju farmakovigilance ir zinātnes nozare, kas noskaidro un pēta medikamentu blakusefektus, kā arī nodarbojas ar preventīvu darbību izpildīšanu un citu problēmu novēršanu, kas saistītas ar zāļu lietošanu. Farmakovigilances pamatuzdevums ir uzraudzīt zāļu lietošanas drošumu, kā arī padarīt to efektīvāku; galvenie uzdevumi ir:

1. Noteikt iepriekš neizpētītas medikamentu mijiedarbības un blakusefektus;
2. Izpētīt jau zināmo blakusparādību skaita palielināšanos;
3. Saprast riska faktorus un iespējamās mehānismus;
4. Noskaidrot, cik liels ir zāļu ieguvums, tās lietojot, un cik liels ir blakusparādību risks;
5. Izplatīt informāciju, kas nepieciešama, lai uzlabotu zāļu izrakstīšanu un regulēšanu.

Specifiski farmakovigilances uzdevumi ir:

1. Uzlabot pacientu drošību un aprūpi, kas saistīta ar zāļu lietošanu;
2. Uzlabot sabiedrības veselību un drošību, kas saistītas ar zāļu lietošanu;
3. Novērtēt zāļu kaitējumu, efektivitāti un riskus, tā veicinot drošu, racionālu un efektīvu zāļu lietošanu;
4. Veicināt sabiedrības izpratni, izglītību un klīnisko apmācību farmakovigilances jomā.

Ir svarīgi panākt, ka veselības aprūpes speciālisti attiecas pozitīvi pret farmakovigilanci, lai ziņošana par blakusparādībām kļūtu par veselības speciālistu rutīnu. Visās pasaules valstīs nepietiekami tiek ziņots par zāļu izraisītām blakusparādībām, kas tādā veidā var aizkavēt problēmas novēršanu, kā arī novērtēšanu, cik šī problēma ir nozīmīga (World Health Organization, 2009). Farmakovigilance ir ļoti nepieciešama, jo daudzi medikamenti tiek testēti tikai neilgu brīdi un limitētam cilvēku skaitam, tomēr šiem medikamentiem nonākot aprītē, tos lieto daudz lielāks indivīdu skaits, un pieredze ir pierādījusi, ka daudzi iepriekš neparedzēti blakusefekti, zāļu mijiedarbības ar citiem medikamentiem un pārtiku, kā arī dažādi citi riska faktori ir parādījušies tikai vairāku gadu laikā pēc medikamenta nodošanas aprītei. Lielais zāļu patēriņš, globalizācija, kā arī sabiedrības arvien lielāka interneta izmantošana ir veicinājušas izmaiņas, kā sabiedrība iegūst zāles, uzzina par medikamentiem un to lietošanu, tieši tādēļ farmakovigilancei ir ļoti liela nozīme veselības aprūpē. Lai zāles būtu drošas lietošanā, efektīvas un tiktu lietotas atbilstoši, rūpējas katras valsts institūcija, kas atbildīga par zāļu aprīti. Ja no medikamentiem rodas

blakusefekti, ir svarīgi, lai par tiem tiktu ziņots, lai tos varētu analizēt speciālisti, jo visām zālēm ir jāizvērtē vai ieguvums ir lielāks nekā riska faktori. Zāļu izraisītu kaitējumu var samazināt līdz minimumam, ja tiek nodrošināts, ka terapeitisku lēmumu pieņemšanā tiek ņemta vērā zāļu kvalitāte, droša un efektīva lietošana, kā arī pacienta novērojums par lietotajiem medikamentiem (World Health Organization, 2004).

1.2. Pašārstēšanās un farmaceita nozīme veselības aprūpē

Pašārstēšanās nozīmē indivīda patstāvīgu sava veselības stāvokļa noteikšanu un ārstēšanu ar paša izvēlētiem medikamentiem (Rutter, 2015). Mūsdienās pašārstēšanās ir ļoti plaši izplatīta. Tās iemesli var būt ļoti dažādi, bet visbiežākie ir pieeja dažādiem bezrecepšu medikamentiem, sava veselības stāvokļa neapzināšanās, piemēram, jau zināmi slimības simptomi, nestabila finansiālā situācija, grūtības pierakstīties pie ārsta vai bailes, ka slimība ir nopietna, bailes, ka ārsts slimību neārstēs pietiekami efektīvi (Montastruc *et al.*, 2016). Bieži vien pašārstēšanās iemesls ir informācijas iegūšana par medikamentiem no dažādiem vispārīgiem avotiem, piemēram, draugiem, paziņām, ģimenes locekļiem un reklāmām (Bennadi, 2013). Pašārstēšanās medikamenti ir bezrecepšu, un tie atzīti par drošiem, ja tos lieto norādītajās devās, kā arī tos izmanto, lai ārstētu mazāk nozīmīgas saslimšanas, piemēram, dažas vīrusu infekcijas, kakla sāpes, drudzi, sāpes, klepu u.c. Arī nenarkotiskie pretsāpju līdzekļi (NNPL) ir vieni no biežāk izmantotajiem pašārstēšanās medikamentiem, jo tos ir iespējams iegādāties bez ārsta izrakstītas receptes. Tomēr pašārstēšanās var būt bīstama dažādu iemeslu dēļ, piemēram, pacients var uzstādīt sev nepareizu diagnozi, līdz ar to ārstēt sevi ar nepareizajiem medikamentiem, kā arī slimība var turpināt attīstīties. Viens no bīstamajiem faktoriem, kad pacients pašārstēšanās gadījumā neziņo ārstam vai farmaceitam par lietotajiem medikamentiem un sākot lietot jaunus medikamentus, ir zāļu mijiedarbība. Piemēram, vairāku nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošana vienlaicīgi var pastiprināt kuņģa asiņošanas risku, vai NPL un paracetamola vienlaicīga lietošana var izraisīt blakusefektus aknās, kas ir ļoti bīstami, jo šīs blakusparādības bieži vien var nepamanīt ne ārsts, ne farmaceits, ne pats pacients. Blakusefekti no pašārstēšanās medikamentiem var būt ļoti nopietni, un visbiežāk tie ir saistīti ar kuņģa sāpēm vai asiņošanu. Ņemot vērā, cik augsts ir pašārstēšanās indivīdu skaits un cik bieži sastopamas ir blakusparādības, vajadzētu pievērst lielāku uzmanību farmakovigilancei – izglītot sabiedrību, kādi ir pašārstēšanās riski, kā arī sabiedrībai būtu jāzina, ka, piemēram, aspirīns ir nevis pretsāpju medikaments, bet nesteroīdais pretiekaisuma līdzeklis, kuram var būt nevēlamas blakusparādības. Veselības aprūpes speciālistu uzdevums ir rūpēties, lai sabiedrība būtu informēta par šādām problēmām (Montastruc *et al.*, 2016).

Farmaceits ir veselības aprūpes speciālists, kas ir atbildīgs par sabiedrības veselības veicināšanu, farmaceits ir spējīgs nodot svarīgu informāciju, lai pacienti saņemtu atbilstošu ārstēšanu (Bell *et al.*, 2016). Farmaceutam ir liela nozīme medikamentu blakusparādību identificēšanā un ziņošanā par tām. Farmaceutam, pateicoties detalizētajām zināšanām par

medikamentiem, tāpat kā ārstam, ir uzdevums nodrošināt, lai pacients apzinātos, kādas blakusparādības var izraisīt medikamenti, kā arī, lai pacientam būtu zināms, kā rīkoties, ja no zāļu lietošanas sāk izpausties blakusparādības. Farmaceitam ir jānodrošina, lai pacients būtu izglītots par medikamentiem, kuri tiek lietoti, tāpēc, izsniedzot medikamentus, mutiski jāizglīto un jāapmāca pacients par drošu un efektīvu zāļu lietošanu (Ansari, 2010). Farmaceits ir viens no veselības aprūpes speciālistiem, kas var mazināt pašārstēšanās risku, izglītojot pacientu par medikamenta lietošanu. Pirms zāļu iegādāšanās farmaceitam ir jābrīdina pacients, ka par medikamentu lietošanas vajadzību ir jākonsultējas ar ārstu. Farmaceitam kā veselības speciālistam ir pienākums ar pacientu komunicēt, noskaidrot informāciju par pacientu, paskaidrot zāļu lietošanu, kā arī brīdināt par iespējamajiem zāļu izraisītiem blakusefektiem (Bennadi, 2013). Tika veikts pētījums, kurā tika aptaujāti respondenti par to, kas tiek ņemts vērā izvēloties bezrecepšu medikamentus. Pēc šī pētījuma rezultātiem tika secināts, ka farmaceits ir persona, kura viedokli pacients ņem vērā, izvēloties medikamentus. Tomēr šajā pētījumā respondenti atzīmējuši arī citus, mazāk svarīgus, faktoros, kurus ņem vērā, izvēloties medikamentu, piemēram, uzticību medikamentam, vai medikamenta lietošana ir ērta vai pārlicība, ka medikaments ir drošs un dos vēlamu efektu. Kopumā tika secināts, ka farmaceits ir nepietiekami novērtēts, jo pārējie faktori tika atzīmēti tikpat bieži kā uzticība farmaceitam medikamenta izvēlē (Bell *et al.*, 2016). Pašārstēšanās varētu būt drošāka, ja pacients būtu izglītots par medikamentu, kuru viņš lieto, – par zāļu devām, lietošanas laiku, zāļu blakusparādībām - un ņemtu vērā farmaceita viedokli par medikamentu izvēli (Bennadi, 2013).

1.3. Nenarkotiskie pretsāpju līdzekļi un to lietošana

NNPL ir liela zāļu grupa, kurai piemīt pretsāpju efekts, bet šie medikamenti neizraisa atkarību un eiforiju, atšķirībā no narkotiskajiem pretsāpju medikamentiem (Randall, 2017). Pie NNPL zāļu grupas pieder gan NPL, gan paracetamols (Labianca *et al.*, 2012). Pirmais NPL, aspirīns, tika atklāts un izmantots medicīniskos nolūkos jau 19. gadsimta beigās, bet tikai ap 1980. gadu tika atklāts šo medikamentu darbības mehānisms (Burian and Geisslinger, 2005). Mūsdienās NPL ir vieni no visbiežāk lietotajiem pretsāpju medikamentiem (Dinakar, 2016), (Walters and Woessner, 2016). NPL katru gadu visā pasaulē lieto apmēram 30 miljoni iedzīvotāju, turklāt daļa no šī lielā cilvēku skaita paši izvēlas lietot NPL, nevis tos izrakstījis ārsts vai ieteicis lietot farmaceits (Angiolillo and Weisman, 2016), (Setter *et al.*, 2001). Lai gan NPL ir vienas no senākajām zālēm, klīniskajā praksē tiek ieviesti arvien vairāk jaunu šīs grupas medikamentu. Daži NPL ir pietiekami droši, lai tos pārdotu kā bezrecepšu medikamentus, tomēr daudzus no šiem līdzekļiem atļauts lietot tikai ar ārsta norādījumiem (Green, 2001).

NPL veido lielu zāļu grupu, kurai ir līdzīgs darbības mehānisms - enzīma ciklooksigenāzes (COX) inhibīcija; tas ir enzīms, kas ir atbildīgs par prostanoīdu veidošanos (Kazi, 2004). COX enzīma inhibēšana samazina iekaisuma radītas sāpes, tomēr tromboksānu (TX), prostaciklīnu un prostaglandīnu (PG) trūkuma dēļ var izpausties nevēlami blakusefekti (Hebbes, 2016).

NPL piemīt tādas īpašības kā pretiekaisuma, pretsāpju un pretdrudža aktivitāte, kā arī aspirīnam, lietojot to mazās devās, piemīt antiagreganta īpašība (Tomić *et al.*, 2017). NPL samazina iekaisumu, bet šie medikamenti neietekmē pašu slimību (Rang *et al.*, 2016). Šie medikamenti tiek uzskatīti par vājiem pretsāpju līdzekļiem un lielākoties tiek lietoti, lai mazinātu vieglas sāpes (Dinakar, 2016), (Walters and Woessner, 2016).

NPL tiek plaši lietoti iekaisuma nomākšanai organismā, kā arī akūtu un hronisku simptomātisku sāpju mazināšanai tieši tādēļ, ka tiem piemīt gan pretsāpju, gan pretiekaisuma efekts. Lietojot NPL vienas reizes devu vai īslaicīgu laika periodu, ir iespējams samazināt zobu, galvas, pēcoperāciju vai pēctraumas sāpes, kā arī menstruālās sāpes. NPL rada analgētisku efektu sākot no ļoti vieglām sāpēm līdz vidēji smagām sāpēm. Tomēr visbiežāk NPL galvenā klīniskā nozīme ir samazināt gan hroniskus, gan akūtus muskuļu-skeleta sistēmas traucējumus, kā podagru, dažādas traumas, artrītu (*skat. 1.3.1. tabulu*). Lietojot NPL sāpes var samazināt ātri, bet pretiekaisuma efektu var sasniegt 3 nedēļu laikā (Tomić *et al.*, 2017).

Paracetamols ir nenarkotisks pretsāpju līdzeklis (Hebbes, 2016), kā arī bezrecepšu medikaments un to uzskata par efektīvu alternatīvu NPL, lai mazinātu drudzi un sāpes (Grosser *et al.*, 2011). Paracetamols pirmo reizi medicīnā tika izmantots 1887. gadā (Ghanem *et al.*, 2016). Tā darbība ir ļoti līdzīga NPL, tomēr tas nav šīs grupas medikaments; lai gan paracetamolam piemīt pretsāpju un pretudža darbība tāpat kā NPL, tam nav tik spēcīgas pretiekaisuma īpašības. Paracetamolu, tāpat kā NPL, izmanto vieglu līdz vidēji smagu sāpju remdēšanai (Hebbes, 2016). Paracetamols ir pretsāpju medikaments, tādēļ viena no tā indikācijām ir osteoartrīta sāpju mazināšana, tomēr nebūtu vēlams hroniskos iekaisuma gadījumos NPL aizvietot ar paracetamolu. Paracetamols ir lietošanai drošs medikaments, ja to lieto atļautajās devās, un tas reti izraisa gastrointestinālā (GI) trakta blakusefektus (Grosser *et al.*, 2011).

1.3.1. tabula

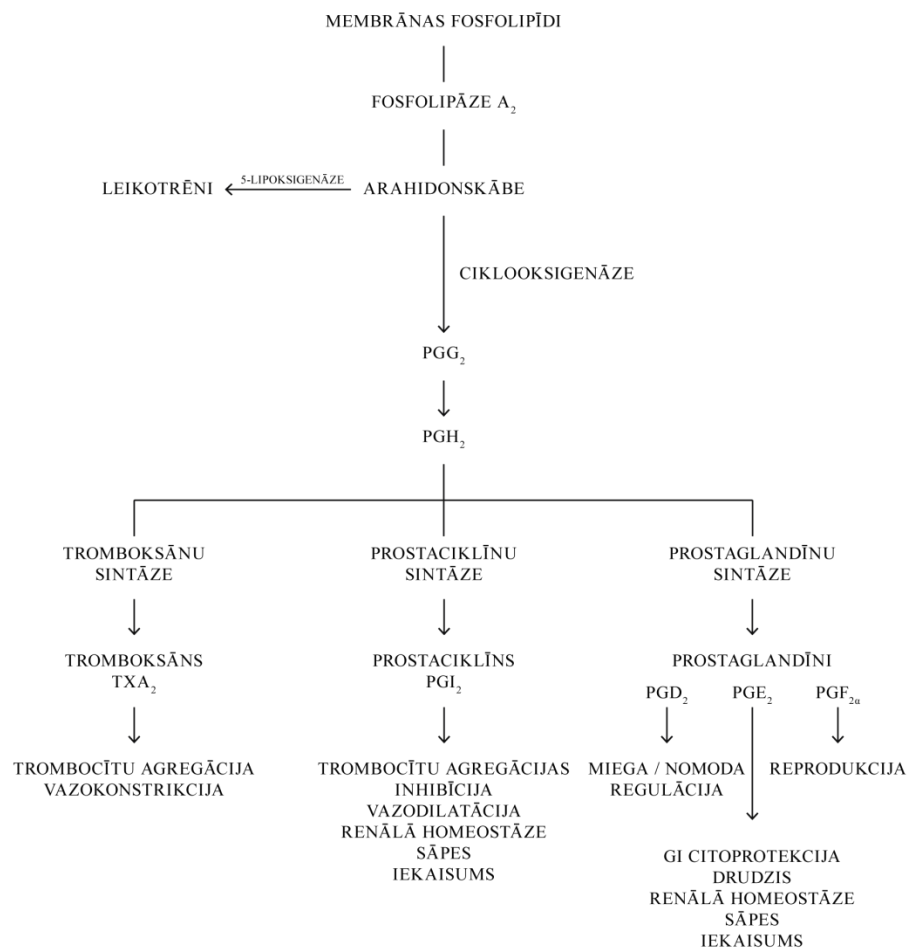
Biežākās nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu indikācijas

INDIKĀCIJAS:
Galvassāpes, migrēna
Zobu sāpes
Menstruālās sāpes
Muguras sāpes
Reimatisiskas izcelsmes sāpes (osteoartrīts, reimatoīdais artrīts)
Sastiepuma sāpes, pēcoperāciju sāpes
Akūta podagra
Iekaisuma artropātijas
Nieru un žults kolikas
Drudzis
Vieglas līdz vidēji smagas sāpes iekaisuma un audu bojājuma dēļ

Tabulā apkopotas indikācijas, kurām izmanto NPL (Pountos *et al.*, 2011).

1.4. Nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu darbības mehānisms

Šūnas membrāna ir substrāts PG un TX sintēzei. PG un TX sintezējas no arahidonskābes (AA). AA veidojas no šūnas membrānas fosfolipīdiem, tā sintezējas no ķīmiska vai mehāniska stimula, kuru ierosina enzīms fosfolipāze A₂. Pēc AA izveidošanās tā tiek metabolizēta. AA metabolizē divi enzīmi – COX vai 5-lipoksigenāze (5-LO). Ja AA metabolizē COX, notiek oksidēšanās reakcija un tiek veidots prostaglandīns G₂ (PGG₂), prostaglandīns H₂ (PGH₂), bet ja tā tiek metabolizēta ar 5-LO, veidojas leukotriēni. PGG₂ un PGH₂ ir prostanoīdu sintēzes prekursori. Pēc PGH₂ izveidošanās tas degradējas ar specifiskām sintāzēm un veidojas vairāki prostanoīdi – prostaglandīni PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, prostaciklīns PGI₂, kā arī tromboksāns TXA₂ (Lee *et al.*, 2019), (Richardson and Fehrenbacher, 2019). Pēc TXA₂ sintezēšanās notiek trombocītu agregācija, kā arī vazokonstrikcija. Prostaciklīns PGI₂ izraisa trombocītu agregācijas inhibīciju, vazodilatāciju, renālo homeostāzi, sāpes un iekaisumu. PGD₂ piedalās miega un nomoda regulācijā, PGE₂ izraisa GI trakta citoprotekciju, renālo homeostāzi, sāpes, iekaisuma reakcijas un drudzi. PGF_{2α} atbild par reproduktīvajām funkcijām (*skat. 1.4.1. attēlu*). Dažādi šūnu veidi izdala specifiskas prostanoīdu sintāzes un tādā veidā tiek noteikts, kurš prostanoīds tiks sintezēts un no kādas šūnas tas tiks izdalīts. Ir divi COX enzīmi (COX-1 un COX-2), kas ir atbildīgi par šo prostanoīdu sintēzi un COX enzīmi atrodas dažādos šūnu tipos, lai varētu notikt prostanoīdu sintēze katrā no šīm šūnām (Richardson and Fehrenbacher, 2019).



1.4.1. attēls. Tromboksānu, prostaciklīnu un prostaglandīnu sintēzes shēma. COX darbības mehānisms (Richardson and Fehrenbacher, 2019).

Visiem NPL ir līdzīgs farmakoloģiskais darbības mehānisms, un tas ir COX enzīmu inhibēšana (Walters and Woessner, 2016). NPL novērš dažādu vielu sintēzi, saistoties pie COX un inhibējot tā darbību (Lee *et al.*, 2019). Ja tiek inhibēta COX, tas nozīmē, ka tādā veidā tiek pārtraukta arī TX, PG un prostaciklīnu veidošanās (Walters and Woessner, 2016). Pašlaik ir zināmas trīs COX proteīnu izoformas – COX-1, COX-2 un COX-3. COX-1 gēns atrodas nierēs, trombocītos, kuņģa gļotādā, endotēlija šūnās, kā arī gludajos muskuļos. COX-2 gēns atrodas gludo muskuļu šūnās, neironos un sinoviocītos. COX-3 gēns atrodas sirds audos un smadzenēs (Lee *et al.*, 2019). Ir aprakstītas divas COX formas, kas inhibē prostaciklīnu, PG un TX veidošanos – COX-1 un COX-2 (Walters and Woessner, 2016). COX-1 un COX-2 ir līdzīga gan struktūra, gan funkcijas cilvēka organismā, tomēr katram no šiem enzīmiem ir arī atšķirīgi darbības mehānismi (Angiolillo and Weisman, 2016). COX-1 uzrāda aktivitāti

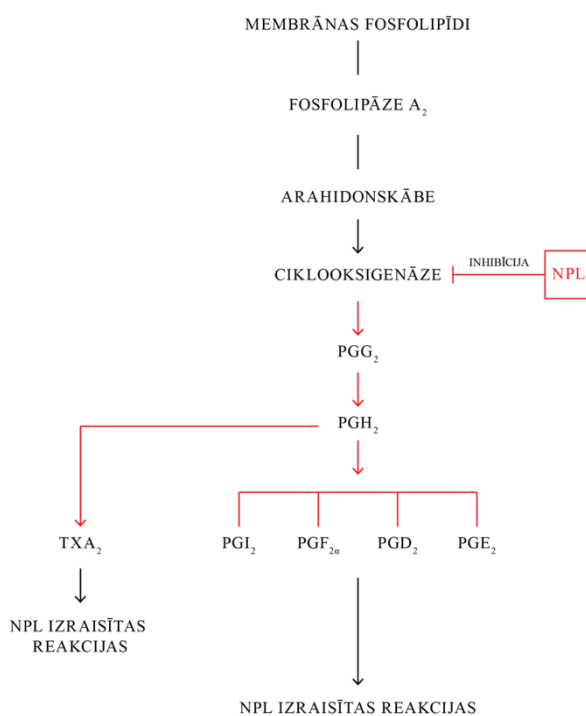
daudzos šūnu tipos, un tas ir nozīmīgs daudzās homeostatiskās funkcijās (Richardson and Fehrenbacher, 2019). COX-1 galvenais uzdevums ir sintezēt prostanoīdus (Angiolillo and Weisman, 2016). Prostanoīdiem ir liela nozīme normālu bioloģisko funkciju uzturēšanā (Fujihara and Zatz, 2013). GI traktā endotēlija šūnās COX-1 sintezē prostaciklīnus, tādā veidā nodrošinot vazodilatāciju un uzturot gļotādas nesadalīšanos un caurlaidību. COX-1 nodrošina TXA₂ veidošanos kardiovaskulārajā sistēmā, TXA₂ darbojas vazokonstriktīvi un tam ir protrombotisks efekts. COX-1 nierēs nodrošina PG veidošanos, lai uzturētu normālu nieru asinsplūsmu, kā arī glomerulārās filtrācijas ātrumu (Innes and Zed, 2005). COX-2 visbiežāk ir iesaistīts iekaisuma procesos, reaģējot uz iekaisuma mediatoriem, piemēram, citokīniem un tumornekrozes faktoru α (TNF α), kā arī COX-2 nodrošina prostanoīdu sintēzi, kas ir iekaisuma mediatori (Rang *et al.*, 2012). NPL samazina PG līmeni, kas tiek sintezēti ar COX-2 enzīmu, tādā veidā nomācot iekaisuma un alerģisku reakciju, jo tiek novērsta vazodilatācija, kuru izraisa PG, kā arī tiek samazināta iekaisuma tūska, jo ir samazināta histamīna izdalīšanās. Šo zāļu pretināšanas darbība izpaužas ar PG samazināšanu hipotalāmā. Iekaisuma laikā citokīni pastiprina PGE₂ izdalīšanos, tādā veidā tiek paaugstināta temperatūra, bet COX-2 inhibē šo iekaisuma mediatoru izdalīšanos. NPL samazina to PG veidošanos, kas padara jutīgus receptorus, kas reaģē uz sāpēm, tādā veidā šie medikamenti ir efektīvi sāpju samazināšanā, piemēram, zobu sāpju, muskuļu, artrīta, menstruālo sāpju. Šo zāļu spēja samazināt galvassāpes varētu būt saistīta ar to PG samazināšanos, kas ietekmē smadzeņu asinsvadu vazodilatāciju (Rang *et al.*, 2016).

NPL inhibējošā ietekme uz COX-1 un COX-2 var izraisīt gan terapeitisku efektu, gan būt cēlonis dažādām blakusparādībām. Liela daļa NPL bloķē abus COX enzīmus – gan COX-1, gan COX-2, tomēr ir arī selektīvi NPL, kas inhibē tikai COX-2 enzīmu. Šis process notiek atgriezeniski, kad organismā samazinās NPL koncentrācija, COX enzīmi atkal var veikt savas funkcijas un kļūst aktīvi (*skat. 1.4.2. attēlu*) (Richardson and Fehrenbacher, 2019). Tiek uzskatīts, ka no COX-2 bloķēšanas rodas pretiekaisuma efekts, kā arī pretināšana un pretināšana, bet inhibējot COX-1 rodas nevēlamie blakusefekti, īpaši GI traktā. Arī no COX-2 inhibēšanas rodas blakusefekti, bet tie ir mazāk saistīti ar GI traktu un vairāk ar kardiovaskulāriem blakusefektiem (Rang *et al.*, 2012).

Ja tiek inhibēts COX-1, GI traktā var veidoties tādi blakusefekti kā čūlas veidošanās, jo nav nodrošināta kuģa gļotādas nedalāmība, kā arī tiek inhibēti trombocīti, kas palielina kuģa asiņošanas iespējamību. Nierēs var veidoties išēmija un funkcionāli bojājumi, tāpēc NPL lietošana var izraisīt tūsku, masas pieaugumu, sirds mazspēju, hipertensiju, hiperkaliēmiju, retos gadījumos akūtu nieru mazspēju, kas saistīts ar nātrija aizturi organismā (Innes and Zed, 2005).

GI traktā no inhibētas prostaglandīnu sintēzes var veidoties kuņģa kairinājums (Hebbes, 2016).

NPL ir atšķirīgs darbības mehānisms tieši COX enzīmu inhibēšanā, un bieži vien tos mēdz iedalīt atkarībā no selektivitātes. NPL iedala neselektīvos un selektīvos COX enzīmu inhibitoros. Neselektīvie COX inhibitori bloķē abus enzīmus – gan COX-1, gan COX-2. Selektīvie COX inhibitori bloķē tikai COX-2 (Angiolillo and Weisman, 2016). Atkarībā no COX inhibīcijas selektivitātes, iedala 4 galvenās grupas: augstas selektivitātes COX-1 inhibitori (ibuprofēns, diklofenaks), vājas selektivitātes COX-1 inhibitori (diflunizāls), selektīvi COX-2 inhibitori (nimesulīds, meloksikams), kas augstās medikamenta koncentrācijās bloķē gan COX-1, gan COX-2, un augstas selektivitātes COX-2 inhibitori (etorikoksibs, celekoksibs), kurus sauc arī par koksibiem (Walters and Woessner, 2016).



1.4.2. attēls. Nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu darbības mehānisms (Walters and Woessner, 2016).

1.5. Paracetamola darbības mehānisms

Paracetamols (saukts arī par acetaminofēnu) ir nenarkotiskais pretsāpju līdzeklis (Hebbes, 2016). Paracetamols izraisa līdzīgus efektus kā NPL, tomēr to nevar pieskaitīt šai zāļu grupai, jo tā pretiekaisuma iedarbība ir salīdzinoši minimāla (Dinakar, 2016). Paracetamols vāji inhibē COX enzīmus, un tam nav nekādas ietekmes uz trombocītu funkcionēšanu GI traktā (Young *et al.*, 2018). Paracetamolam, tāpat kā NPL, piemīt antipirētiska un pretsāpju iedarbība. Šī medikamenta darbības mehānisms vēl nav pilnībā izpētīts (Bahgat *et al.*, 2017), bet ir zināms, ka paracetamols bloķē COX-1 un COX-2, tādā veidā bloķējot PG sintēzi, bet paracetamols PG inhibē vājāk nekā NPL. Tāpat kā NPL, paracetamols ir aktīvs gan perifērajā, gan centrālajā nervu sistēmā (CNS) (Aminoshariae and Khan, 2015). Ir uzskats, ka paracetamols varētu darboties inhibējot PG sintēzi CNS, jo tā darbība perifērajā nervu sistēmā ir minimāla (Aitkenhead *et al.*, 2013). Paracetamola darbība galvenokārt izpaužas CNS, jo tas viegli šķērso hematoencefālisko barjeru. CNS paracetamols inhibē PG, tādā veidā radot pretsāpju un pretdrudža efektu (Dinakar, 2016). Ir veikti pētījumi, kuros parādīts, ka paracetamols selektīvi inhibē PGH₂ sintāzes molekulas specifisku saiti, kā arī tas inhibē enzīma COX-3 darbību smadzenēs, tā samazinot PGE₂ sintēzi (Bahgat *et al.*, 2017). Tiek uzskatīts, ka paracetamols inhibē neurotransmitterus CNS, un tas ir viens no ceļiem, kā šim medikamentam veidojas pretsāpju darbība (Aminoshariae and Khan, 2015).

1.6. Nenarkotiskie pretsāpju līdzekļi

1.6.1. Ibuprofēns (*Ibuprofenum*)

Ibuprofēns ir nesteroīdais pretiekaisuma līdzeklis, kas pieder pretiekaisuma un pretreimatisma līdzekļu farmakoterapeitiskajai grupai (Zāļu Valsts aģentūra, 2018^a).

Šis medikaments pieejams vairākās zāļu formās: tabletēs, kapsulās, suspensijā, putojošo granulu un arī gela veidā. Ibuprofēns lielākoties ir pieejams kā bezrecepšu medikaments (Zāļu Valsts aģentūra, 2019^a).

Ibuprofēnu lieto, lai samazinātu dažādas īslaicīgas sāpes: galvassāpes, migrēnu, menstruālās sāpes, zobu sāpes, akūta artrīta un pēcoperāciju vai pēctraumu sāpes, muskuļu sāpes. Ibuprofēnu izmanto arī drudža mazināšanai.

Lietojot bezrecepšu ibuprofēnu, pieaugušie un pusaudži, kas ir vecāki par 15 gadiem, īslaicīgu sāpju ārstēšanai lieto 400 mg 1-3 reizes dienā, dienas deva nedrīkst pārsniegt 1200 mg dienā. Artrīta sāpju ārstēšanai drīkst lietot augstākas ibuprofēna devas, kas ir 1200-1800 mg dienā (Zāļu Valsts aģentūra, 2018^a).

Ja ibuprofēns tiek lietots gēla veidā, lai atvieglotu muskuļu, reimatiskas, sastiepumu sāpes, lieto 3 reizes dienā, sadalot 9-10 g gela. Dienas deva nedrīkst pārsniegt 15 g.

Lai izvairītos no blakusparādībām, ieteicams lietot mazāko efektīvo devu, kā arī lietot medikamentu kopā ar pārtiku, lai samazinātu GI trakta blakusparādības (Zāļu Valsts aģentūra, 2013).

1.6.2. Deksketoprofēns (*Dexketoprofenum*)

Deksketoprofēns ir nesteroīdais pretiekaisuma līdzeklis, kas pieder propionskābes atvasinājumu farmakoterapeitiskajai grupai (Zāļu Valsts aģentūra, 2018^b).

Šis NPL pieejams vairākās zāļu formās: tabletēs, granulās, infūziju šķīdumā. Deksketoprofēns ir pieejams kā bezrecepšu medikaments dažādām zāļu formām (Zāļu Valsts aģentūra, 2019^b).

Deksketoprofēnam indikācija ir vieglu vai vidēji smagu sāpju samazināšana. Deksketoprofēnu lieto, lai ārstētu muskuļu un kaulu sāpes, menstruālās sāpes, zobu sāpes.

Ieteicamā deva pieaugušajiem bezrecepšu medikamentam ir 12,5 mg, ja sāpes nepāriet, var lietot atkārtotu devu, bet jāievēro 4-6 stundu pauze. Deksketoprofēnu var lietot 25 mg devā, bet ievērojot 8 stundu pauzi starp lietošanas reizēm. Zāļu nevēlamo blakusefektu risku var samazināt, ja lieto mazāko efektīvo devu, kā arī šis medikaments nav paredzēts ilgstošai lietošanai (Zāļu Valsts aģentūra, 2018^b).

1.6.3. Diklofenaks (*Diclofenacum natricum, diclofenacum kalicum*)

Diklofenaks ir nesteroīdais pretiekaisuma līdzeklis, kas pieder pie pretiekaisuma un pretreimatisma līdzekļu, nesteroīdu, etiķskābes atvasinājumu un līdzīgas darbības vielu farmakoterapeitiskajai grupai (Zāļu Valsts aģentūra, 2018^c).

Diklofenaks ir pieejams dažāda veida zāļu formās: tabletes, gels, ziede, supozitoriji, šķīdums injekcijām, plāksteris. Lielākoties diklofenaks ir recepšu medikaments, kuru var izrakstīt tikai ārsts, tomēr tas ir pieejams arī kā bezrecepšu zāles (Zāļu Valsts aģentūra, 2019^c).

Diklofenaks paradzēts dažādu sāpju atvieglošanai, kā galvassāpes, zobu sāpes, menstruāciju sāpes, muskuļu un muguras sāpes, reimatiskas izcelsmes sāpes. Diklofenaku izmanto arī saaukstēšanās un gripas gadījumā, lai atvieglotu sāpes un iekaisumu kaklā, kā arī mazinātu drudzi.

Bezrecepšu zāļu sākuma deva pieaugušajiem ir 25 mg. Pēc 4-6 stundām, ja simptomi nav mazinājušies, lieto vēl 12,5 mg līdz 25 mg, bet dienas deva nedrīkst pārsniegt 75 mg. Lai novērstu blakusparādību risku, ieteicams lietot mazāko efektīvo devu, kā arī bez konsultācijas ar ārstu šo medikamentu nedrīkst lietot ilgāk par 5 dienām (Zāļu Valsts aģentūra, 2018^c).

Ja tiek lietots bezrecepšu gels, kas satur diklofenaku, neatkarīgi no tā, cik mg diklofenaka satur gels, to lieto 2-4 mg vienā reizē, uztriežot uz ādas sāpīgās vietas. Gelu nedrīkst lietot vairāk par 3-4 reizēm dienā. Medikaments nav paredzēts ilgstošai lietošanai (Zāļu valsts aģentūra, 2009).

Ārstnieciskie diklofenaka bezrecepšu plāksteri satur 140 mg diklofenaka. Tos lieto uz sāpīgās vietas divas reizes dienā. Maksimālā dienas deva ir 280 mg, kas ir divi plāksteri dienā. Plāksteri nedrīkst lietot ilgāk par 7 dienām (Zāļu Valsts aģentūra, 2015).

1.6.4. Naproksēns (*Naproxenum natricum*)

Naproksēns ir nesteroīdais pretiekaisuma līdzeklis, kas pieder pie nesteroīdo pretiekaisuma un pretreimatisma līdzekļu, propionskābes atvasinājumu farmakoterapeitiskās grupas (Zāļu Valsts aģentūra, 2018^d).

Pieejams gan tablešu, gan gēla veidā, lielākoties kā bezrecepšu medikaments (Zāļu Valsts aģentūra, 2019^d)

Naproksēns ir indicēts dažādu sāpju mazināšanai, piemēram, menstruālo sāpju, galvassāpju, zobu sāpju, muguras un muskuļu sāpju, locītavu sāpju. Šo medikamentu var izmatot, lai mazinātu gripas simptomus.

Bezrecepšu medikamentu naproksēnu pieaugušie lieto 220 mg, ievērojot 8-12 stundu pauzi. Dienas deva nedrīkst pārsniegt 660 mg. Šis medikaments nav paredzēts ilgstošai lietošanai, nedrīkst lietot ilgāk par 7 dienām. Blakusefektu risku var samazināt, lietojot mazāko efektīvo devu, kas nepieciešama simptomu samazināšanai (Zāļu Valsts aģentūra, 2018^d).

Ja tiek lietots bezrecepšu gels, kas satur naproksēnu, to lieto apmēram 4 cm garumā 4-5 reizes dienā. Gelu nedrīkst lietot ilgāk par 1 mēnesi (Zāļu Valsts aģentūra, 2018^d).

1.6.5. Paracetamols (*Paracetamolium*)

Paracetamols ir nenarkotisks pretsāpju līdzeklis, kas pieder pie pretsāpju un pret drudža līdzekļu, anilīna atvasinājumu farmakoterapeitiskās grupas (Zāļu Valsts aģentūra, 2019^e).

Paracetamols pieejams vairākās zāļu formās – tabletēs, pulverveidā, supozitorijos, kapsulās, kā arī infūziju šķīdumā – un pieejams kā bezrecepšu medikaments (Zāļu Valsts aģentūra, 2019^e).

Paracetamolu lieto, lai atvieglotu vieglas vai vidēji smagas sāpes, kā arī mazinātu drudzi.

Bezrecepšu paracetamola sākuma deva pieaugušajiem ir 500-1000 mg. Paracetamols jālieto, ievērojot 4-6 stundu pauzi. Dienas deva nedrīkst pārsniegt 3000 mg. Šī medikamenta pārdozēšanas gadījumā pastāv nopietns aknu bojājuma risks. Pārdozēšanas simptomi ir samazināta ēstgriba, slikta dūša un vemšana (Zāļu Valsts aģentūra, 2019^e).

1.7. Nenarkotisko pretsāpju līdzekļu blakusparādības

Zāļu blakusparādība ir nevēlama reakcija, kura rodas pēc medikamenta lietošanas. Visas blakusparādības tiek iedalītas divās grupās – A un B grupa. A grupa sastāda lielāko daļu no blakusparādībām, kas ir 85-90%, blakusparādības var izpausties jebkuram indivīdam, kā arī tās parādīšanās ir atkarīga no uzņemtās medikamenta devas. Šīs grupas blakusparādības izpaužas jau no iepriekš zināmajām medikamenta farmakoloģiskajām īpašībām, piemēram, tas varētu būt kuņģa iekaisums no biežas NPL lietošanas. B grupa sastāda apmēram 10-15% no visām blakusparādībām. Šīs blakusparādības izpaužas pacientiem, kas ir jūtīgi pret medikamentiem, kā arī šīs blakusparādības nav paredzamas vai atkarīgas no medikamenta devas, tā varētu būt, piemēram, anafilakse no NPL lietošanas (Walters and Woessner, 2016). Katra atsevišķa NPL blakusparādību biežums ir atkarīgs no tā farmakoloģiskajām īpašībām, piemēram, vai tas ir selektīvs vai neselektīvs COX enzīmu inhibitors, no tā biopieejamības un eliminācijas pusperioda (Crofford, 2013).

Tā kā NPL ir visbiežāk lietotie medikamenti, zāļu izraisītas nevēlamās blakusparādības no šo medikamentu lietošanas ir daudz biežāk nekā lietojot citu farmakoloģisko grupu pretsāpju medikamentus. Ir aprēķināts, ka katru gadu ir apmēram 100 000 pacientu, kuriem ir bijusi GI trakta asiņošana no NPL lietošanas, kā arī apmēram 165 000 nāves gadījumu (Miner and Burton, 2018). NPL izraisīto blakusparādību skaits ir augsts, un tas varētu būt saistīts ar to, ka pārsvarā šos medikamentus lieto vecāka gadagājuma cilvēki (Rang *et al.*, 2016). Indivīda vecums ir viens no biežākajiem faktoriem, kas var ietekmēt NPL blakusparādību iespējamību, tāpēc, piemēram, vecākiem cilvēkiem iesaka sākotnēji lietot mazākas medikamentu devas (Grosser *et al.*, 2011). Blakusparādības bieži sastopamas arī tiem pacientiem, kas NPL lieto ilgstoši, lai mazinātu hroniskas sāpes un iekaisumu. Visbiežākās NPL izraisītas nevēlamās blakusparādības ir kuņģa asiņošana, anafilakse, trombocītu disfunkcija un nieru mazspēja (Miner and Burton, 2018). Lielākoties visiem NPL ir ļoti līdzīgi blakusefekti, jo tie saistīti ar darbības mehānismu, tomēr katram indivīdam var izpausties citādākas blakusparādības (Rang *et al.*, 2016).

Visbiežāk blakusparādības NPL ir saistītas ar GI traktu. Tās var būt dažādas, bet visbiežākās ir sāpes vēderā, dispepsija, caureja, anoreksija, kā arī slikta dūša. 15-20% pacientiem, kas regulāri lieto NPL, veidojas kuņģa čūla vai zarnu čūla, un iepriekšminētās biežākās GI blakusparādības var būt šo čūlu pirmie simptomi. Čūlas var būt dažādos daudzumos, gan viena, gan vairākas, kā arī to veidošanās process var būt vienkāršs vai sarežģīts – ar asiņošanu, var veidoties caurumi kuņģa sienā vai aizsprostojumi. Ja kuņģa

čūlas veidošanās procesā notiek asiņošana, tad laika gaitā var attīstīties anēmija, kas ir dzīvībai bīstams stāvoklis (Grosser *et al.*, 2011). Ir aprēķināts, ka no visiem cilvēkiem, kas lieto NPL, apmēram 34-46% izpaudīsies kāda no GI trakta blakusparādībām, kā arī tas nav atkarīgs no tā, vai medikaments tiek lietots orāli vai parenterāli (Rang *et al.*, 2016). Kuņģa bojājumus izraisa nobloķētais COX-1 enzīms, kurš atbildīgs par PGE₂ un PGI₁ veidošanos – tiek nomākta kuņģa epitēlija šūnu aizsardzības spēja (Grosser *et al.*, 2011), kā arī pastiprināti veidojas kuņģa skābe (Rang *et al.*, 2016). Dispepsija ir visbiežākā blakusparādība, kas izpaužas, tā ir apmēram 10% līdz 20% gadījumu un biežāk sastopama gados jauniem cilvēkiem. Tikai daļa no pacientiem, kam NPL izraisījuši jau nopietnākus kuņģa bojājumus, ziņo, ka pirms tam ir izpaudusies arī dispepsija. Čūlas ir viena no bīstamākajām NPL blakusparādībām, tās ir apmēram 25% no hroniskiem NPL lietotājiem, kā arī 2% līdz 4% notiks čūlu asiņošana (Crofford, 2017).

Ir zināms, ka selektīvie COX-2 inhibitori (koksibi) neizraisa GI trakta blakusparādības, tādēļ tie būtu lietošanai drošāki NPL, tomēr vairāki pētījumi pierāda, ka koksibiem, kā arī vecākiem NPL, piemēram, diklofenakam, nimesulīdam, kas ir vāji selektīvi COX-2 inhibitori, ir kardiovaskulāri blakusefekti – trombozes, miokarda infarkta un insulta risks (Grosser *et al.*, 2011) –, kā arī tie var paaugstināt asinsspiedienu (Rang *et al.*, 2016). Aspirīns ir vienīgais NPL, kuram ir antiagreganta īpašība, ja to lieto mazās devās (līdz 150 mg), pārējiem NPL ir pretēja darbība – tie izraisa kardiovaskulārus blakusefektus (Rang *et al.*, 2016). Kardiovaskulārie blakusefekti rodas no PG un prostaciklīnu inhibīcijas nierēs un asinsvados, jo tiek bloķēts COX-2 enzīms (Grosser *et al.*, 2011), (Miner and Burton, 2018). Bloķējot COX-2, īpaši samazinās prostaciklīna PGI₂ veidošanās, bet TXA₂ sintēze tik ļoti netiek samazināta. Šādā gadījumā var veidoties protrombotisks efekts, kas rezultējas kā kardiovaskulāri traucējumi. Ja tiek lietoti neselektīvie COX-1 un COX-2 inhibitori, šādas blakusparādības risks ir mazāks, jo tiek izlīdzināta šī PGI₂ un TXA₂ veidošanās, bet, lietojot augstas selektivitātes COX-2 inhibitorus, ir lielāka iespējamība, ka būs kardiovaskulāri blakusefekti (Miner and Burton, 2018).

Pacientiem, kas ir jutīgi pret NPL, šie medikamenti var izraisīt smagu blakusparādību – akūtu nieru mazspēju. Veseliem indivīdiem terapeitiskas NPL devas nieru darbību gandrīz neietekmē (Rang *et al.*, 2016). Lietojot NPL, var veidoties ūdens un nātrija aizture organismā, kas rezultātā izraisa tādus blakusefektus kā hipertensija un hiperkaliēmija. Nātrija un ūdens aizture izraisa arī akūtu nieru mazspēju (Miner and Burton, 2018). Šīs blakusparādības rodas no prostanoīdu PGE₂ un PGI₂ inhibēšanas, jo PG un prostaciklīni ir iesaistīti normālā nieru asins plūsmas uzturēšanā.

Indivīdiem, kas ir jūtīgi pret NPL, var rasties hipersensitivitāte. Šī blakusparādība var izpausties uzreiz vai laika gaitā, tā var būt dažādos orgānos – uz ādas, elpceļos vai citos orgānos. Hipersensitivitāte var izpausties dažādās smaguma pakāpēs, tā var būt pavisam viegla aizdusa, nātrene vai anafilakse, kā arī izraisīt nāvi. NPL ir otri biežākie medikamenti, no kuriem rodas hipersensitivitāte, un tas ir apmēram 0,6% līdz 5,7% no visas kopējās populācijas (Kowalski *et al.*, 2013). Ir divi fenotipi, kuros iedala NPL izraisītas hipersensitivitātes reakcijas. Pirmais tips ir reakcijas, kas rodas uzreiz pēc medikamenta lietošanas – anafilakse, nātrene un angioneirotiskā tūska. Iespējams, ka šīs reakcijas notiek ar imunglobulīnu E (IgE), kas varētu būt specifisks mediators. Otrais tips ir reakcijas, kas parādās 24 līdz 48 stundu laikā pēc medikamenta lietošanas, un, iespējams, tā ir specifiska T-šūnu atbilde (Kidon, *et al.*, 2018). Reakcijas, kas izpaužas dažas stundas pēc medikamenta lietošanas, ir rinīts, astma, nātrene, angioneirotiskā tūska, anafilakse. Šīs blakusparādības notiek COX-1 enzīma inhibēšanas rezultātā, kā arī tiek mediētas ar IgE. Reakcijas, kas parādās 24 stundas pēc medikamenta lietošanas, ir smaga bulloza ādas reakcija, makulopapulāri izsitumi, pneimonīts, dermatīts, aseptisks meningīts. Šīs reakcijas ir T-šūnu mediētas (Kowalski *et al.*, 2013).

NPL lietošana ietekmē arī CNS. Aseptisks meningīts ir CNS iekaisums, kas var izpausties kā NPL lietošanas blakusparādība. Aseptisks meningīts rodas vairākas stundas pēc medikamenta lietošanas un izpaužas kopā ar citām blakusparādībām – sejas tūsku, eritēmu un konjunktivītu. Šis blakusefekts nav atkarīgs no devas, tāpēc to uzskata par alerģisku reakciju. Pārāk bieža NPL lietošana var izraisīt hroniskas galvassāpes, un šīs blakusparādības biežums populācijā ir no 0,7% līdz 1,7% iedzīvotāju. Aspirīns var ierosināt Reja sindromu, kas parasti izpaužas bērniem un pusaudžiem. Reja sindroms izpaužas kā vemšana, traucēta aknu darbība un encefalopātija (Auriel *et al.*, 2014). Salicilāti var izraisīt salicilismu, kas izpaužas kā dzirdes pavājināšanās, krampji, reibons, apjukums, galvassāpes un trokšņi ausīs (Richardson and Fehrenbacher, 2019).

No visas populācijas, kuriem ir astma, apmēram 10% līdz 20% indivīdu rodas alerģiska reakcija no aspirīna lietošanas, šiem pacientiem, lietojot neselektīvus NPL, var būt smags astmas paasinājums.

PG, kas veidojas no COX-2, ir iesaistīti vairākos posmos reproduktīvajā ciklā (Crofford, 2017). NPL lietošana grūtniecības laikā var izraisīt dzemdību aizkavēšanos. Sievietēm dažas stundas pirms dzemdībām dzemdē pastiprinās PGE₂ un PGF_{2α} sintēze ar COX-2 enzīmu, un, lietojot NPL, tiek inhibēts COX-2, kas nomāc šo PG veidošanos, tādējādi aizkavējot dzemdības (Grosser *et al.*, 2011), jo dzemdē nenotiek kontrakcijas, par kurām ir atbildīgi PG (Crofford, 2017). NPL lietošana var paildzināt pēcdzemdību asiņošanu (Grosser *et al.*, 2011).

Ir veikti pētījumi ar dzīvniekiem, kuros novērots, ka NPL ir ietekme uz auglību. Lai gan pētījumos ar cilvēkiem tas nav novērots, tomēr ticams, ka NPL var ietekmēt sievietu auglību (Crofford, 2017).

Lai ārstētu sāpes, laba alternatīva ir lietot paracetamolu, nevis NPL, jo tas ir efektīvāks un drošāks, lai gan statistikas dati liecina, ka tikai 14% no pacientiem ar artrītu dod priekšroku paracetamola lietošanai, bet 60% izvēlas lietot NPL (Crofford, 2017). Tomēr paracetamols ir ieteicams kā pirmās izvēles preparāts vieglu līdz vidēji smagu sāpju ārstēšanā tā labās panesamības, efektivitātes un plašās pieejamības dēļ (Labianca *et al.*, 2012). Paracetamola toksiskums ir atkarīgs no uzņemtās devas (O'Neil *et al.*, 2012). Lietojot paracetamolu, viens no blakusefektiem ir nefropātija, kas var attīstīties līdz akūtai nieru mazspējai. Ja paracetamolu lieto vairāk kā divus gramus dienā, tas var izraisīt akūtu aknu mazspēju, jo veidojas toksisks metabolīts (N-acetil-p-benzohinoneimīns) (Crofford, 2017). Šis metabolīts saistās ar glutationu un uzkrājas aknu šūnās, kas var izraisīt aknu šūnu nekrozi (O'Neil *et al.*, 2012). Ja paracetamols tiek pārdozēts, var parādīties arī citas blakusparādības, piemēram, GI trakta asiņošana, kā arī, ja paracetamols tiek lietots bieži, tas var rezultēties ar hronisku nieru mazspēju (Crofford, 2017).

Ir ticami pierādīts, ka vairāku NPL lietošana vienlaicīgi var izraisīt smagus blakusefektus, īpaši GI traktā. Nav zināms, vai vairāku NPL lietošana rada labvēlīgu efektu slimību ārstēšanā, bet ir zināms, ka tas pastiprina blakusparādību risku (Kovac *et al.*, 2008).

Nenarkotisko pretsāpju līdzekļu blakusparādības

ORG. SIST.	BLAKUSPARĀDĪBAS SASTOPAMĪBA	IBUPROFĒNS (Ibuprofenum)				DEKSKETOPROFĒNS (Dexketoprofenum)				DIKLOFENAKS (Diclofenacum natricum, diclofenacum kalicum)				NAPROKSĒNS (Naproxenum natricum)				PARACETAMOLS (Paracetamolum)			
		Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
GASTROINTESTINĀLAIS TRAKTS	Samazināta ēstgriba									X											
	Vēdera sāpes	X				X				X				X							X
	Slikta dūša	X				X				X				X							X
	Vemšana	X				X				X				X							X
	Vemšana ar asinīm											X									
	Caureja	X				X				X				X							X
	Gāzu uzkrāšanās						X			X				X							
	Dispepsija	X				X				X				X							
	Gastrīts						X					X									
	Kuņģa - zarnu trakta asiņošana		X								X					X					X
	Kuņģa - zarnu trakta čūla		X					X			X				X						
	Čūlu asiņošana							X			X				X						
	Aizcietējums						X						X		X						
	Stomatīts												X				X				
	Kolīts		X										X				X				
	Barības vada bojājumi												X								
	Zarnu diafragmas slimība												X								
	Aizkuņģa dziedera iekaisums		X						X				X								
	Greimošanas traucējumi	X																			
	Kuņģa - zarnu trakta iekaisums		X																		
Sausa mute						X															
Melēna															X						
Dedzināšana aiz krūšu kaula													X								
NIERU UN URĪNCEĻU TRAUCĒJUMI	Akūta nieru mazspēja			X				X				X				X					
	Hipertensija			X																	
	Tūska			X																	
	Poliūrija							X													
	Hematūrija											X				X					
	Proteinūrija											X									
	Nieru darbības traucējumi																				
	Nefrīts							X				X				X					
Nefrotiskais sindroms																				X	
ASINS UN LĪMĒTĪSKĀS FUNKCIJAS TRAUCĒJUMI	Hemolītiskā anēmija			X								X			X						X
	Aplastiskā anēmija			X								X									
	Eozinofīlija			X																	
	Koagulācijas traucējumi			X																	
	Balto asinsšūnu aplāzija			X																	
	Trombocitopēnija			X				X				X				X					X
	Pancitopēnija			X																	X
	Neitropēnija			X				X													X
	Leikopēnija			X								X									X
	Agranulocitoze			X								X				X					X

ORG. SIST.	BLAKUSPARĀDĪBAS SASTOPAMĪBA	IBUPROFĒNS (Ibuprofenum)				DEKSKETOPROFĒNS (Dexketoprofenum)				DIKLOFENAKS (Diclofenacum natrium, diclofenacum calcium)				NAPROKSĒNS (Naproxenum natrium)				PARACETAMOLS (Paracetamolum)			
		Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
KARDIOVASKULĀRĀ	Miokarda infarkts			X						X						X					
	Insults			X												X					
	Sirds mazspēja			X						X						X					
	Tūska															X				X	
	Sirdsklauves						X			X				X							
	Pietvīkums						X														
	Hipertensija							X				X				X					
	Hipotensija								X												
	Tahikardija								X								X				
	Sāpes krūšu kurvī									X											
	Vaskulīts				X							X				X					
	CENTRĀLĀ NERU SISTĒMA	Galvassāpes	X				X			X				X							X
Trīce											X										X
Reiboņi		X				X			X				X								X
Miegainība				X		X				X			X								
Apjukums				X									X								
Depresija				X									X								
Aseptisks meningīts				X								X				X					
Ekstrapiramidālie traucējumi				X																	
Ģībonis								X													
Parestēzija								X					X								
Atmiņas traucējumi													X								
Krampji													X				X				
IMŅNSISTĒMA	Paaugstināta jutība			X						X				X						X	
	Anafilakse			X			X			X				X							
	Anafilaktiskas reakcijas			X										X							
	Bronhospazmas			X																	
	Drebuļi			X																	
	Drudzis			X																	
	Balsenes tūska						X														
ELPCEĻU TRAUCĒJUMI	Plaušu eozinofīlija		X																		
	Astmas lēkmes		X							X				X							
	Alveolīts		X																		
	Bronhospazmas							X													X
	Bradipnoja						X														
	Aizdusa							X													
	Pneimonīts											X			X						
VIELMAINA	Hiponātriēmija			X																	
	Hipoglikēmija																				X
	Anoreksija						X														
	Hiperkaliēmija													X							
REPRODUKCIJA	Menstruāciju traucējumi					X															
	Prostatas traucējumi					X															
	Neauglība sievietēm				X																

ORG. SIST.	BLAKUSPARĀDĪBAS SASTOPAMĪBA	IBUPROFĒNS (Ibuprofenum)				DEKSKETOPROFĒNS (Dexketoprofenum)				DIKLOFENAKS (Diclofenacum natrium, diclofenacum calcium)				NAPROKSĒNS (Naproxenum natrium)				PARACETAMOLS (Paracetamolum)			
		Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
AKNU UN /VAIŽULTIŠĒĻU TRAUCĒJUMI	Aknu darbības traucējumi			×							×									×	
	Aknu mazspēja											×				×				×	
	Aknu nekroze											×								×	
	Dzelte									×				×						×	
	Aknu šūnu bojājumi							×												×	
	Paaugstināts transamināžu līmenis									×											
	Hepatīts										×				×						
ĀDAS UN ZEMĀDAS AUDU BOJĀJUMI	Eksantēma	×																			
	Nātrene		×				×			×			×							×	
	Bullozi izsitumi		×									×				×					
	Stīvensa - Džonsona sindroms				×			×				×				×					
	Toksiska epidermas nekrolīze				×			×				×				×					
	Alopēcija				×							×									
	Fotosensitivitāte		×					×				×		×							
	Matu / nagu bojājumi				×																
	Nieze							×				×	×							×	
	Purpura											×	×							×	
	Angiodēma							×												×	
	Akne							×												×	
	Svišana							×												×	
	Pseudoporfirija														×						
	Izsitumi						×		×			×		×						×	
Eritēma											×				×						
Ekzēma											×										
ACIS	Redzes traucējumi										×	×								×	
	Redzes miglošanās							×			×										
	Diplopija										×										
AUSU BOJĀJUMI	Vertigo					×		×													
	Troksnis ausīs						×				×	×									
	Dzirdes traucējumi										×			×							
SKELETA - MUSKULU UN SAISTAUDI	Muguras sāpes						×														
	Muskuļu vājums														×						
	Mialģija														×						
PSHISKIE TRAUCĒJUMI	Nervozitāte		×																		
	Bezmiegs		×				×					×		×							
	Murgi											×		×							
	Traucēta koncentrēšanās				×									×							
	Traucētas kognitīvās spējas				×									×							
	Apjukums											×								×	
	Halucinācijas																			×	
	Depresija											×		×						×	
	Trauksme						×														

Tabulā ir apkopotas NNPL (ibuprofēna, deksketoprofēna, diklofenaka, naproksēna, paracetamola) blakusparādības pēc to sastopamības biežuma. Blakusparādību apkopošanai izmatota Zāļu Valsts aģentūras Latvijas zāļu reģistra medikamentu apraksti.

2. MATERIĀLI UN METODEDES

Pētījuma veikšanai un datu iegūšanai tika izmantota empīriskā pētījuma metode – aptauja. Datu ievākšana ar anketēšanu tika veikta no 2019. gada februārim līdz martam elektroniskā formātā, to varēja aizpildīt ikviens indivīds, kurš ir lietojis nenarkotiskos pretsāpju līdzekļus.

Anketa sastāvēja no 16 jautājumiem latviešu valodā, kuru mērķis bija iegūt informāciju par sabiedrības nenarkotisko pretsāpju līdzekļu lietošanas paradumiem, kā arī noskaidrot šo medikamentu farmakovigilanci un sabiedrības zināšanas par šo medikamentu grupu. Anketas jautājumi tika izstrādāti gan ar atvērta tipa jautājumiem, gan ar jautājumiem, kuriem tika piedāvāti vairāki atbilžu varianti. Anketa tika izveidota pieaugušo vecuma grupai, gan sievietēm, gan vīriešiem, kā arī jebkuras profesijas pārstāvim, kuri ir lietojuši nenarkotiskos pretsāpju līdzekļus. Respondenti anketu veica anonīmi divās daļās, pirmajā daļā norādot savu dzimumu, vecumu, kā arī nodarbošanos un otrajā daļā atbildot uz jautājumiem par nenarkotisko pretsāpju līdzekļu izvēli, lietošanu, devām, lietošanas ilgumu, zāļu instrukcijām, blakusparādību novērojumu, savām zināšanām par šiem medikamentiem, zāļu izraisītām blakusparādībām un ziņošanu par tām, kā arī aptaujas beigās respondenti varēja paust savu viedokli par šo medikamentu iegādes vietas nozīmi (*skat. 1. pielikumu*).

Ar anketēšanas metodi tika savāktas 128 anketas. Dati tika apkopoti un apstrādāti, izmantojot *Microsoft Excel* datorprogrammu. Iegūtie rezultāti tika apkopoti un attēloti grafikos un tabulā.

3. REZULTĀTI

3.1. Vispārīga informācija par respondentiem

Aptaujā kopā piedalījās 128 respondenti, gan sievietes, gan vīrieši dažādās vecuma grupās un dažādu profesiju pārstāvji.

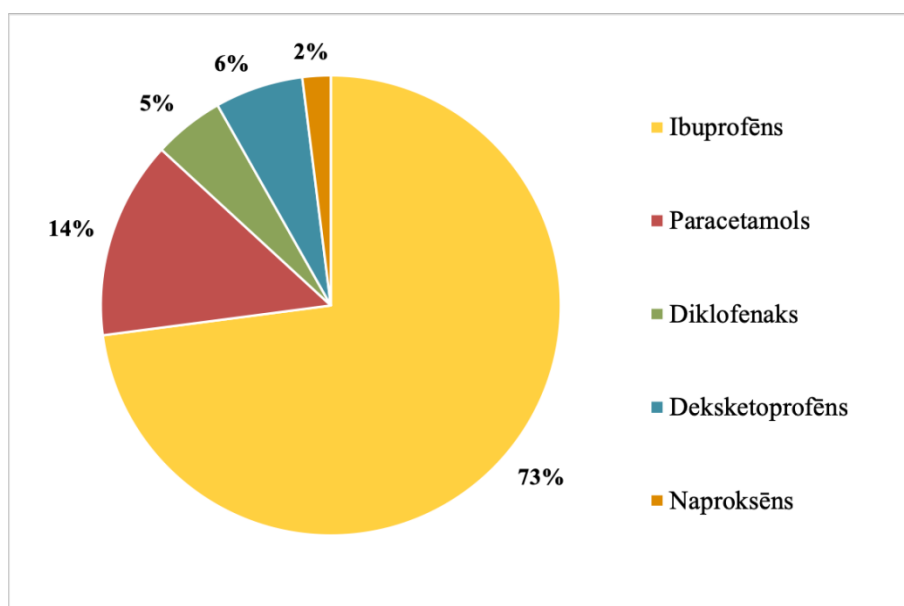
Aptaujā ir piedalījušās sievietes, kas no kopējā respondentu skaita ir 87%, kā arī vīrieši, kas no kopējā respondentu skaita sastāda 13%.

Aptaujātie respondenti ir dažādās vecuma grupās. Respondenti, kas ir vecuma grupās no 21 līdz 25 gadiem un no 26 līdz 35 gadiem, ir visaktīvāk piedalījušies aptaujā, kas attiecīgi ir 45% un 44% procenti. 11% no aptaujātajiem respondentiem ir vecuma grupā no 36 līdz 45 gadiem. Vismazākais respondentu skaits, kas piedalījušies aptaujā, ir no 46 līdz 55 gadiem un 56 gadi un vairāk, kas attiecīgi ir 6% un 2%.

Visvairāk aptaujāto darbojas veselības aprūpē vai ir bezdarbnieki, abos gadījumos tas ir 16% no visiem respondentiem. Aptaujā piedalījušies arī vairāki kultūras jomā strādājošie un valsts pārvaldē strādājošie, kas ir attiecīgi 14% un 11% no visiem respondentiem. 7% no visiem respondentiem darbojas izglītībā vai zinātnē. Retāk aptauju ir aizpildījuši mārketinga un finanšu speciālisti, informācijas tehnoloģijās vai elektronikas nozarē strādājošie, administratīvajā darbā vai asistēšanas jomā strādājošie, tirdzniecības vai pārdošanas speciālisti, pakalpojumu vai klientu apkalpošanas jomā strādājošie. Visretāk aptaujas izpildi veikuši tādu nozaru darbinieki kā biznesa, banku, būvniecības, drošības, lauksaimniecības, mājsaimniecības, mediju, ražošanas un tūrisma.

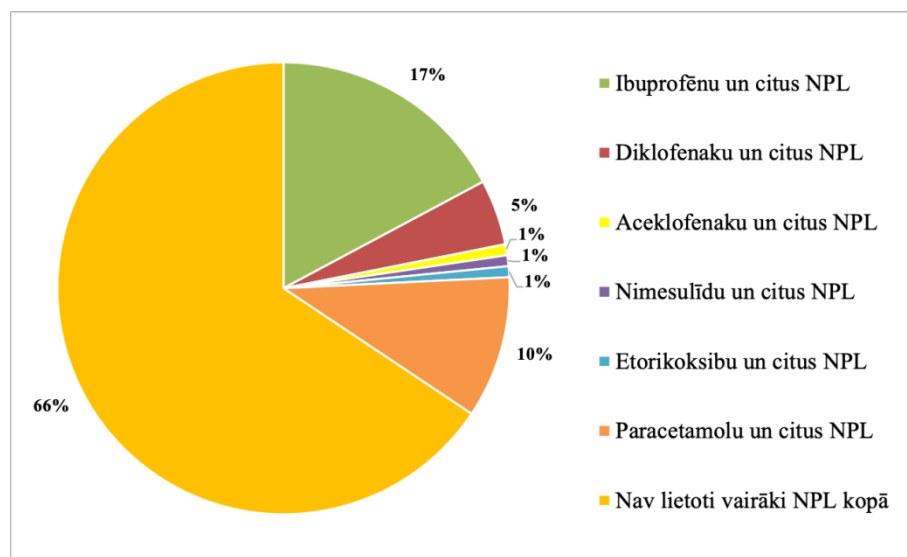
3.2. Nenarkotisko pretsāpju līdzekļu lietošanas paradumi

Lielākā daļa (73%) no aptaujātajiem respondentiem lietoja nesteroīdo pretiekaisuma līdzekli ibuprofēnu. 14% no aptaujātajiem respondentiem lietoja paracetamolu, bet mazāk tika lietots deksketoprofēns 6% un diklofenaks 5%. Vismazāk tika lietots naproksēns, kas ir 2% no aptaujātajiem respondentiem (*skat. 3.2.1. attēlu*).



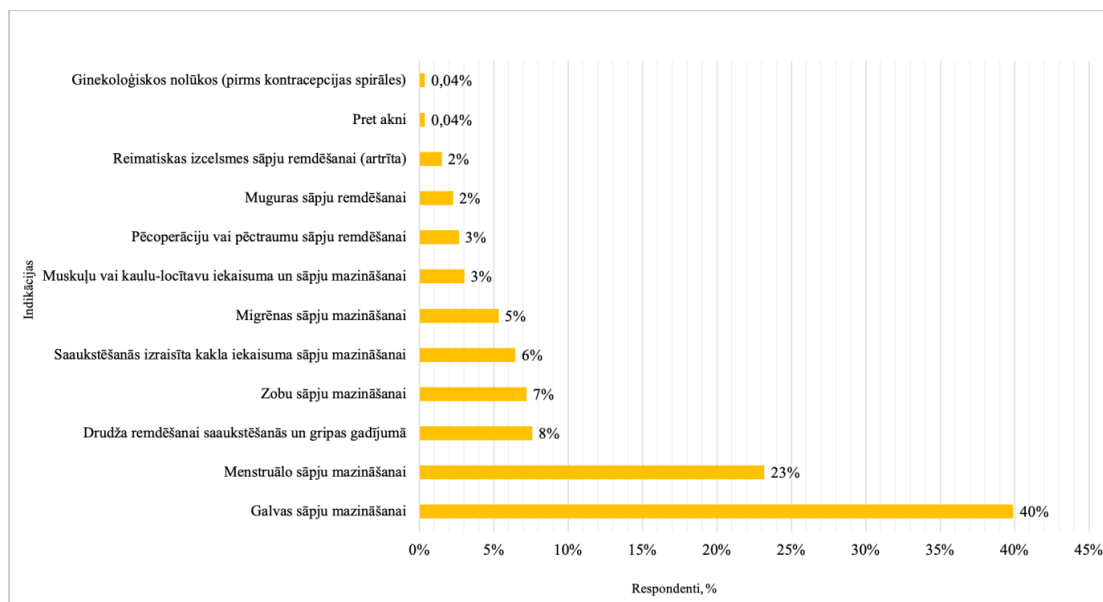
3.2.1. attēls. Lietotie NNPL

Lielākā daļa respondentu, tas ir, 66% no kopējā respondentu skaita, ir norādījuši, ka nav lietojuši vairākus NNPL vienlaicīgi, tomēr 17% no respondentiem ir lietojuši ibuprofēnu un citus NNPL vienlaicīgi (izņemot paracetamolu), 5% norādījuši, ka kopā lietots diklofenaks ar citiem NNPL (izņemot paracetamolu), 1% vienlaicīgi lietojis aceklofenaku un citus NNPL (izņemot paracetamolu), 1% lietojis nimesulīdu un citus NNPL (izņemot paracetamolu), 1% norādījis, ka lietots etorikoksibs kopā ar citiem NNPL (izņemot paracetamolu), kā arī 10% ir lietojuši paracetamolu vienlaicīgi ar citiem NNPL (*skat. 3.2.2. attēlu*).



3.2.2. attēls. Vairāku NNPL lietošana vienlaicīgi

Visbiežākā indikācija, kuru respondenti ir atzīmējuši, kam tiek lietoti NNPL, ir galvassāpju mazināšanai (40% no kopējā indikāciju daudzuma, ko atzīmējuši respondenti). Bieži NNPL tiek lietoti, lai samazinātu menstruālās sāpes (23%), drudža remdēšanai saaukstēšanās un gripas gadījumā (8%), zobu sāpju mazināšanai (7%), saaukstēšanās izraisīta kakla iekaisuma sāpju mazināšanai (6%), kā arī migrēnas sāpju mazināšanai (5%). Retāk ir bijušas tādas indikācijas kā muskuļu vai kaulu-locītavu iekaisuma un sāpju mazināšanai (3%), pēcoperāciju vai pēctraumu sāpju remdēšanai (3%), muguras sāpju remdēšanai (2%), reimatiskas izcelsmes sāpju remdēšanai (artrīta) (2%), kā arī respondenti lietojuši NNPL pret akni (0,04%) un ginekoloģiskos nolūkos (pirms kontracepcijas spirāles) (0,04%) (*skat. 3.2.3. attēlu*).

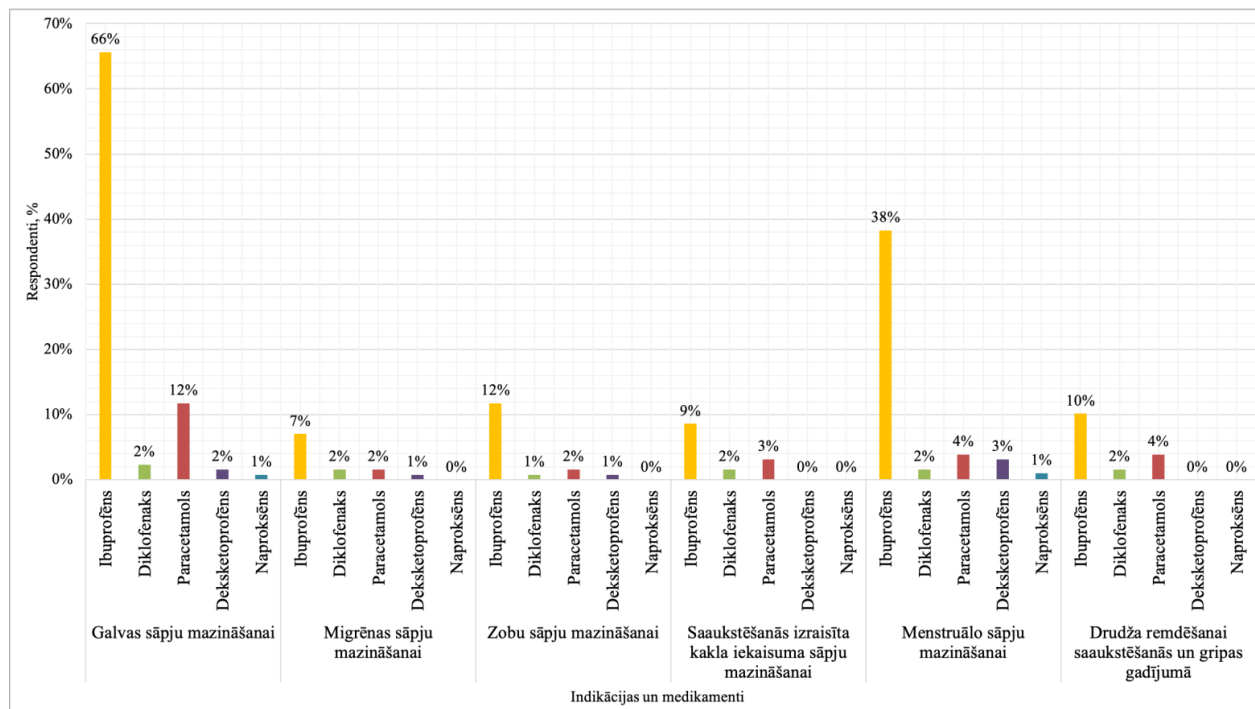


3.2.3. attēls. Indikācijas, kurām tika lietoti NNPL

Respondenti galvassāpju mazināšanai 66% gadījumu izvēlas lietot ibuprofēnu, mazāk respondentu lietoja paracetamolu (12%), reti tika lietots diklofenaks (2%), deksketoprofēns (2%) un naproksēns (1%). Migrēnas sāpju mazināšanai procentuāli lielākā daļa no respondentiem izvēlējās ibuprofēnu (7%), diklofenaku un paracetamolu lietoja vienāds skaits respondentu (2%), vismazāk respondentu izvēlējās lietot deksketoprofēnu (1%), bet naproksēns netika lietots. Arī zobu sāpju mazināšanai lielākā daļa izvēlējās lietot ibuprofēnu (12%), bet mazāk pārējos NNPL, paracetamolu (2%), diklofenaks un deksketoprofēns tika lietots vienādā daudzumā (1%), bet naproksēnu zobu sāpju mazināšanai neviens no respondentiem nav izvēlējies. Saaukstēšanās izraisīta kakla iekaisuma sāpju mazināšanai 9% respondentu izvēlējušies lietot ibuprofēnu, 3% lietojuši paracetamolu, 2% diklofenaku, bet deksketoprofēnu un naproksēnu nav lietojis neviens respondents. Lai mazinātu menstruālās sāpes, 38% respondentu devuši priekšroku ibuprofēna lietošanai, 4% ir lietojuši paracetamolu, 3% izvēlējušies deksketoprofēnu, 2% diklofenaku un 1% naproksēnu. Drudža remdēšanai saaukstēšanās un gripas gadījumā ibuprofēns ir lietotākais līdzeklis (10%), paracetamolu izvēlējušies lietot 4% aptaujāto respondentu un 2% lietojuši diklofenaku, bet naproksēnu un diklofenaku neviens respondents nav izvēlējies.

Dažos gadījumos NNPL tika lietoti arī tādām indikācijām kā muskuļu vai kaulu-locītavu iekaisuma un sāpju mazināšanai, šādai problēmai respondenti izvēlējušies lietot ibuprofēnu, diklofenaku un paracetamolu; muguras sāpju remdēšanai - ibuprofēnu, diklofenaku un paracetamolu; reimatisks izcelsmes sāpju remdēšanai (artrītam) - ibuprofēnu,

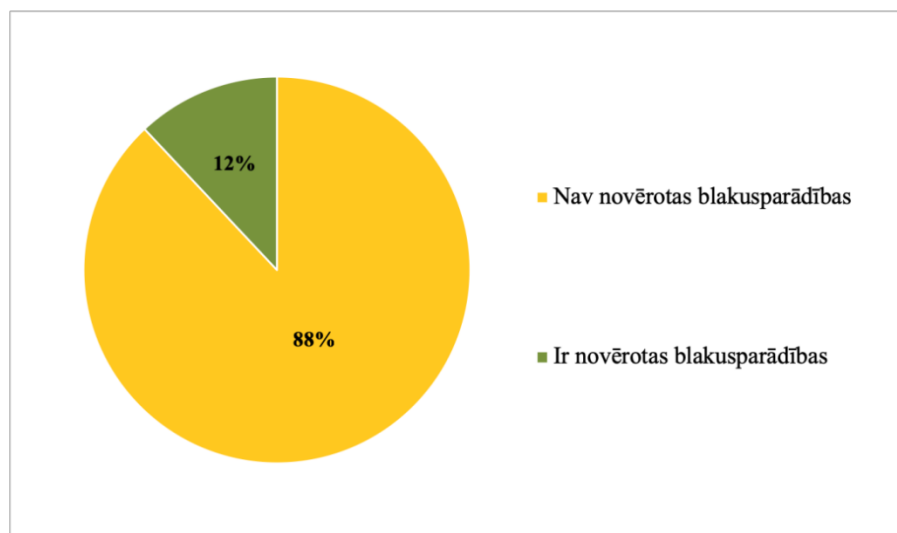
diklofenaku, paracetamolu; pēcoperāciju vai pēctraumu sāpju remdēšanai - ibuprofēnu, diklofenaku, deksketoprofēnu; pret akni – ibuprofēnu; ginekoloģiskos nolūkos (pirms kontracepcijas spirāles) - deksketoprofēnu (*skat. 3.2.4. attēlu*).



3.2.4. attēls. Biežākās indikācijas un tām lietotie medikamenti

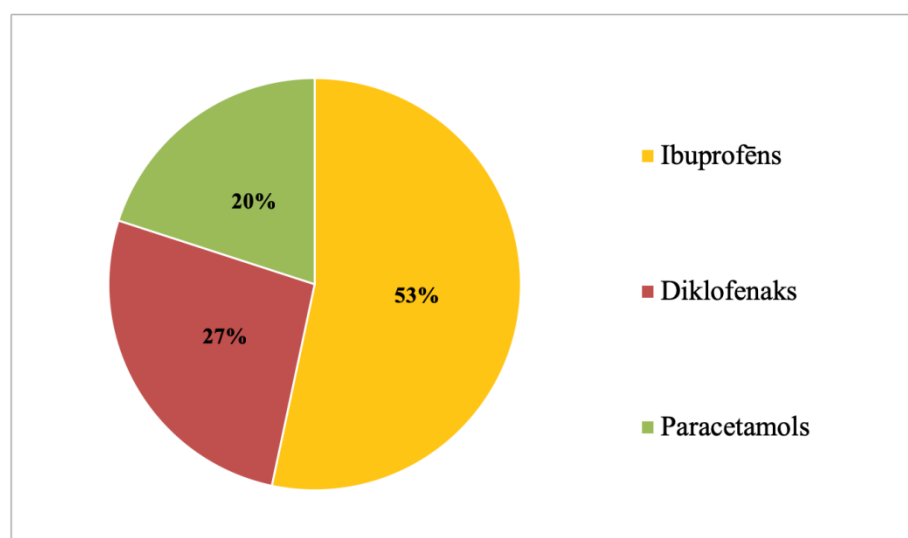
3.3. Blakusparādības

Visbiežāk blakusparādības netika novērotas, 88% no kopējā respondentu skaita blakusparādības nav izpaudušās. 12% no kopējā respondentu skaita ir novērojuši blakusparādības no NNPL lietošanas (*skat. 3.3.1. attēlu*).



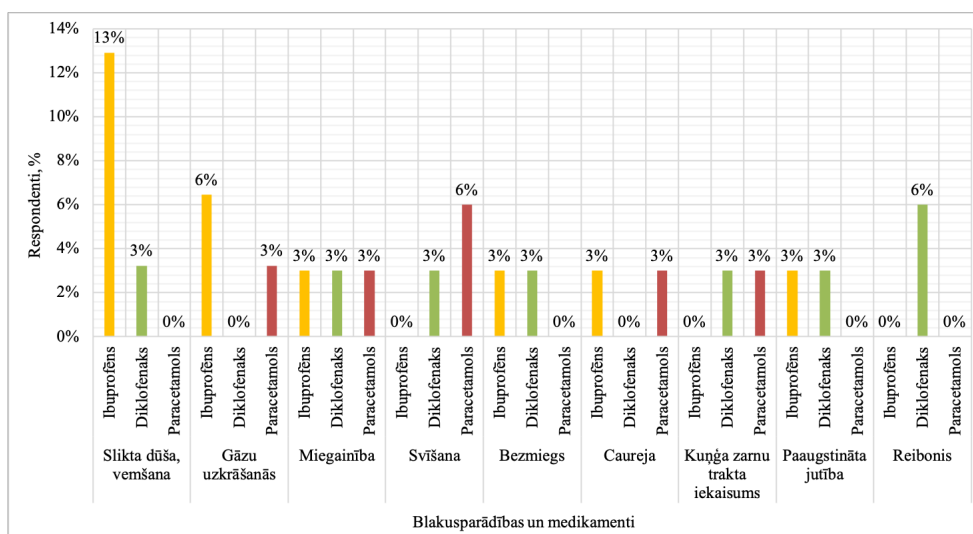
3.3.1. attēls. Respondentu blakusparādību novērojums

Aptaujātajiem respondentiem blakusparādības izraisīja 3 lietotie NNPL: ibuprofēns, diklofenaks, paracetamols. Pēc naproksēna un deksketoprofēna lietošanas netika novēroti blakusefekti. 53% respondentu, kuri novēroja blakusparādības, lietoja ibuprofēnu, 27% lietoja diklofenaku un 20% uzrādīja blakusparādības pēc paracetamola lietošanas (*skat. 3.3.2. attēlu*).



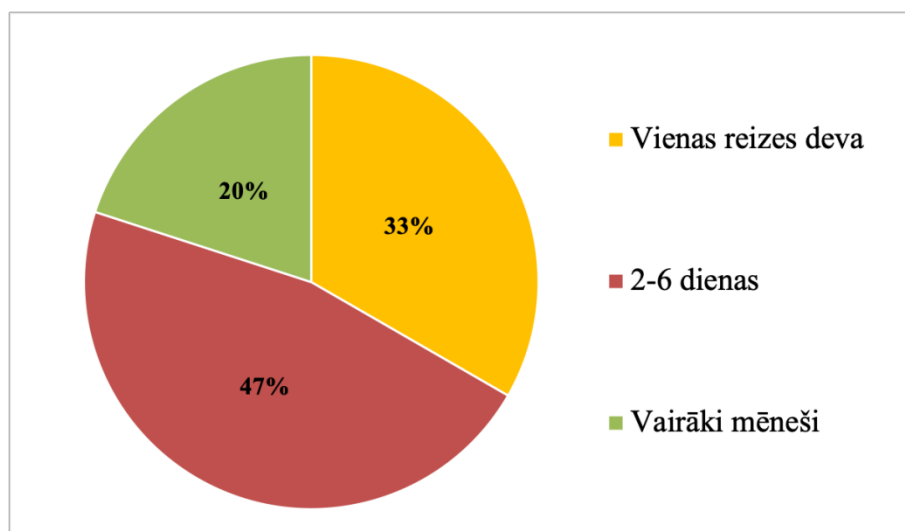
3.3.2. attēls. Blakusparādību sastopamība atkarībā no lietotā NNPL

Viena no biežākajām blakusparādībām ir slikta dūša un vemšana, un šo blakusefektu izraisījuši divi lietotie NNPL – ibuprofēns izraisīja 13% respondentu sliktu dūšu un vemšanu. Arī diklofenaks ir izraisījis šo blakusparādību 3% respondentu, bet paracetamols nav izraisījis šādu blakusparādību nevienam respondentam, kuri izjuta kādas blaknes. Gāzu uzkrāšanās arī bija viena no biežām blakusparādībām. 6% respondentu šī blakusparādība radusies, lietojot ibuprofēnu, bet 3% gāzu uzkrāšanās radusies no paracetamola. Nevienam respondentam nav radusies šī blakusparādība no diklofenaka. Tāda blakusparādība kā miegainība ir izpaudusies no ibuprofēna (3%), diklofenaka (3%) un paracetamola (3%) lietošanas. Respondenti atzīmējuši arī tādu blakusparādību kā svīšana, un tā ir izpaudusies 6% respondentu no paracetamola un 3% no diklofenaka, bet ibuprofēns nav izraisījis šādu blakusparādību. Gan ibuprofēns (3%), gan diklofenaks (3%) ir bijis cēlonis bezmiegam. No ibuprofēna lietošanas 3% respondentu ir bijusi caureja, kā arī šī blakusparādība ir izpaudusies 3% respondentu no paracetamola. Kuņģa zarnu trakta iekaisums ir veidojies no diklofenaka 3% respondentu, kā arī no paracetamola 3% respondentu, lietojot ibuprofēnu, nav novērots šāds blakusefekts. Respondentiem ir izpaudusies paaugstināta jutība, ko ir izraisījis ibuprofēns 3% respondentu un 3% respondentu to izraisījis diklofenaks, bet paracetamols nav izraisījis šo blakusparādību nevienam respondentam. Reiboni no visiem NNPL izraisījis diklofenaks (6%). Blakusparādības, kas respondentiem izpaudās retāk no lietotajiem NNPL – aizcietējums no ibuprofēna lietošanas, fotosensitivitāte un klepus no diklofenaka lietošanas, neauglība sievietēm no ibuprofēna lietošanas, sāpes krūškurvī, sirdsklauves un tūska no diklofenaka lietošanas (*skat. 3.3.3. attēlu*).



3.3.3. attēls. Biežākās blakusparādības atkarībā no lietotā NNPL

47% no kopējā respondentu skaita, kuriem izpaudās blakusparādības no NNPL, tās izpaudās pēc 2-6 dienu lietošanas. 33% respondentu blakusparādības izpaudās uzreiz pēc lietošanas (vienas reizes devas), bet vismazākajam skaitam respondentu, kas ir 20%, blakusparādības parādījās pēc ilgstošas lietošanas (vairāki mēneši) (skat 3.3.4. attēlu).



3.3.4. attēls. Blakusparādību sastopamība atkarībā no lietošanas ilguma

Tabulā tika apkopotas pašu respondentu atzīmētās indikācijas un blakusparādības, kas radušās tajā pašā dienā pēc NNPL lietošanas.

3.3.1. tabula

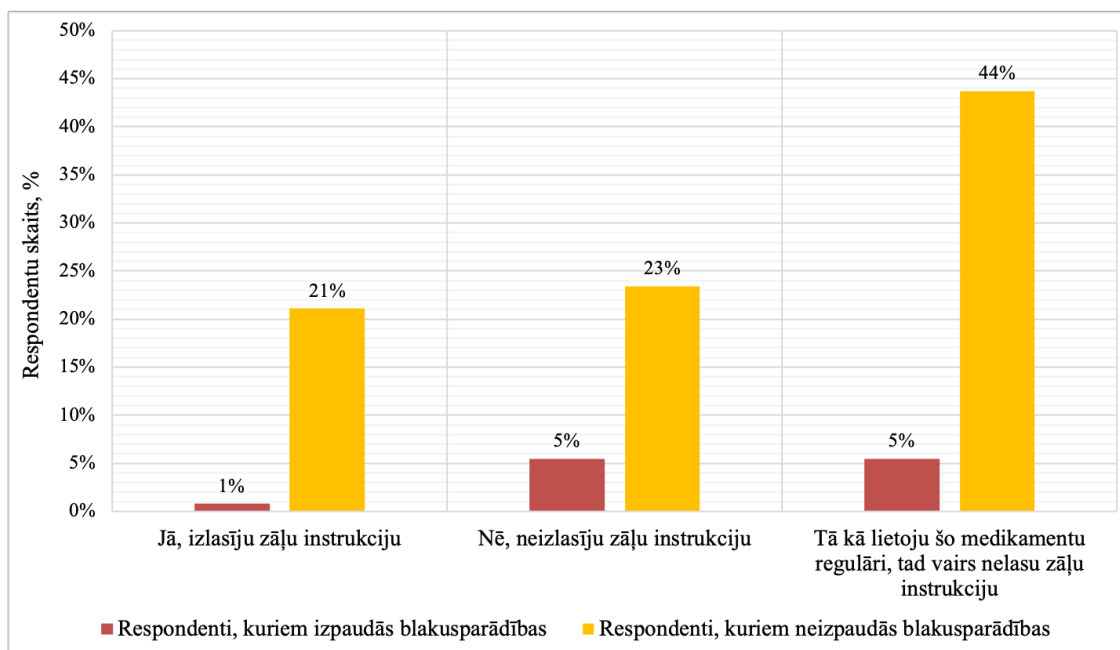
Blakusparādības, kas novērotas tajā pašā dienā

Indikācija	Blakusparādība
Galvas sāpju mazināšanai, migrēnas sāpju mazināšanai	Slikta dūša
Galvas sāpju mazināšanai, migrēnas sāpju mazināšanai, drudža remdēšanai saaukstēšanās un gripas gadījumā	Slikta dūša, klepus, reibonis

Menstruālo sāpju mazināšanai, galvas sāpju mazināšanai	Vemšana
Menstruālo sāpju mazināšanai	Aizcietējums, gāzu uzkrāšanās
Drudža remdēšanai saaukstēšanās un gripas gadījumā, saaukstēšanās izraisīta kakla iekaisuma sāpju mazināšanai	Svīšana, miegainība
Galvas sāpju mazināšanai, menstruālo sāpju mazināšanai	Slikta dūša
Galvas sāpju mazināšanai, menstruālo sāpju mazināšanai	Kuņģa-zarnu trakta iekaisums
Galvas sāpju mazināšanai	Vemšana
Drudža remdēšanai saaukstēšanās un gripas gadījumā	Svīšana
Galvas sāpju mazināšanai, migrēnas sāpju mazināšanai, drudža remdēšanai saaukstēšanās un gripas gadījumā	Paaugstināta jutība, miegainība

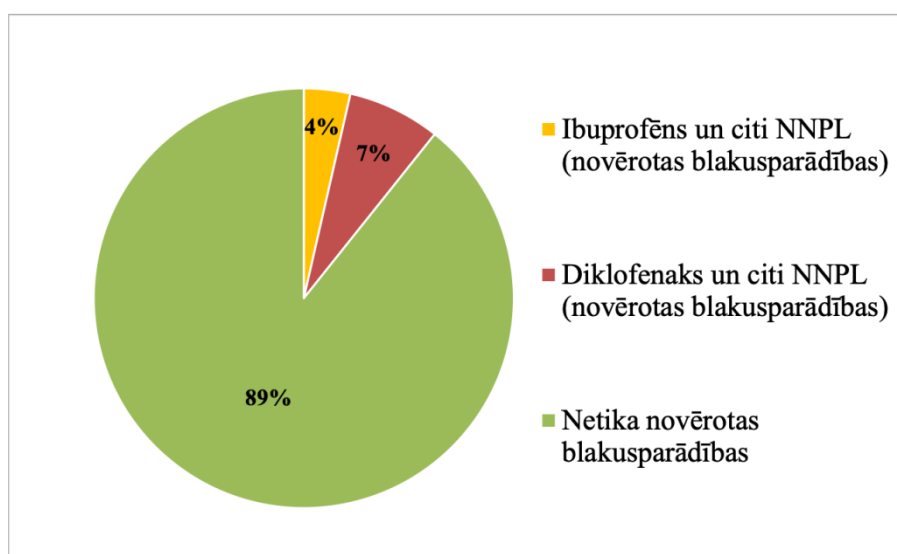
Lielākā daļa aptaujāto respondentu vairs nelasa zāļu instrukcijas, tāpēc ka lieto medikamentu regulāri (49%), 29% aptaujāto respondentu nelasa zāļu instrukcijas, un tikai 22% respondentu ir iepazinušies ar zāļu instrukciju.

No kopējā respondentu skaita 1% respondentu, kuri bija izlasījuši zāļu instrukciju, izpaudās blakusparādības; 5% no kopējā respondentu skaita nebija izlasījuši zāļu instrukciju un novēroja blakusparādības; 5% no kopējā respondentu skaita, kuri lieto medikamentu regulāri un vairs nelasa zāļu instrukciju, bija novērojuši blakusparādības. 21% respondentu, kuri bija izlasījuši zāļu instrukciju, blakusparādības nenovēroja; 23% no kopējā respondentu skaita, kuri nebija izlasījuši zāļu instrukciju, arī nenovēroja blakusparādības; 44%, kuri lieto medikamentu regulāri un zāļu instrukcijas vairs nelasa, nebija novērojuši blakusparādības (*skat. 3.3.5. attēlu*).



3.3.5. attēls. Blakusparādību biežums atkarībā no iepazīšanās ar zāļu instrukciju

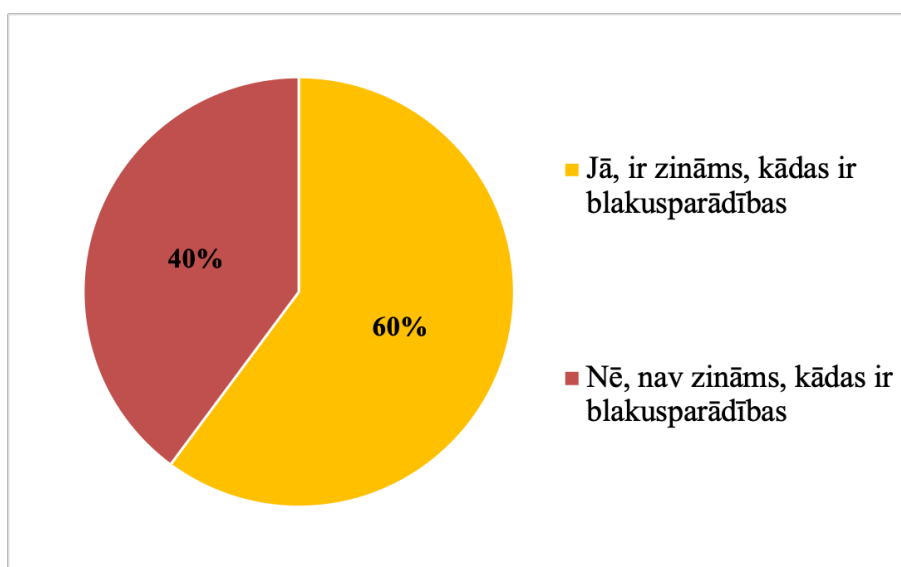
No tiem respondentiem, kuri vienlaicīgi lietoja vairākus medikamentus, 89% nenovēroja blakusparādības. 7% respondentu vienlaicīgi lietoja diklofenaku un citus NNPL (izņemot paracetamolu) un novēroja blakusparādības, kā arī 4% respondentu lietoja ibuprofēnu kopā ar citiem NNPL (izņemot paracetamolu), un tika novērotas blakusparādības (skat. 3.3.6. attēlu).



3.3.6. attēls. Blakusparādību sastopamība vienlaicīgi lietojot vairākus NPL

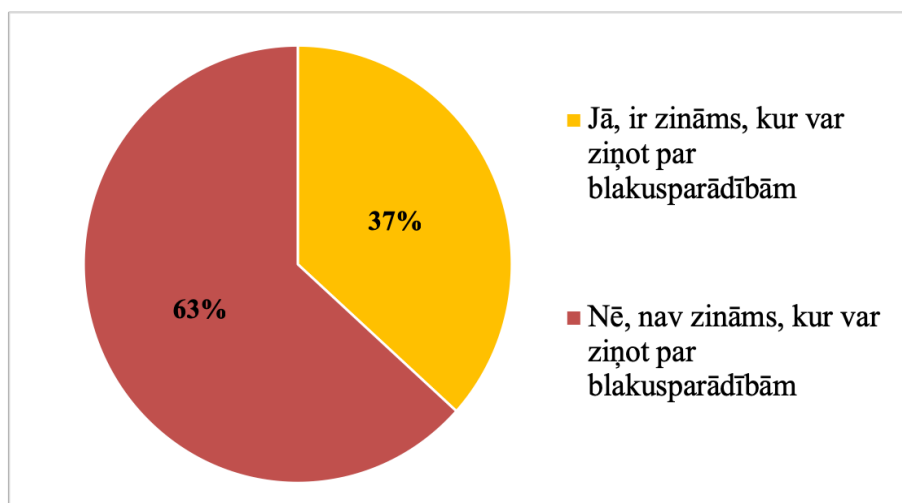
3.4. Respondentu zināšanas par nenarkotiskajiem pretsāpju līdzekļiem

Lielākajai daļai respondentu, viņuprāt, ir zināms, kādas blakusparādības izraisa NNPL. 60% no aptaujātajiem respondentiem ir atbildējuši, ka zina, kādas blakusparādības rodas lietojot NNPL, bet 40% no respondentiem atbildējuši, ka nav zināma informācija, kādas blakusparādības rodas no šiem medikamentiem (*skat. 3.4.1. attēlu*).



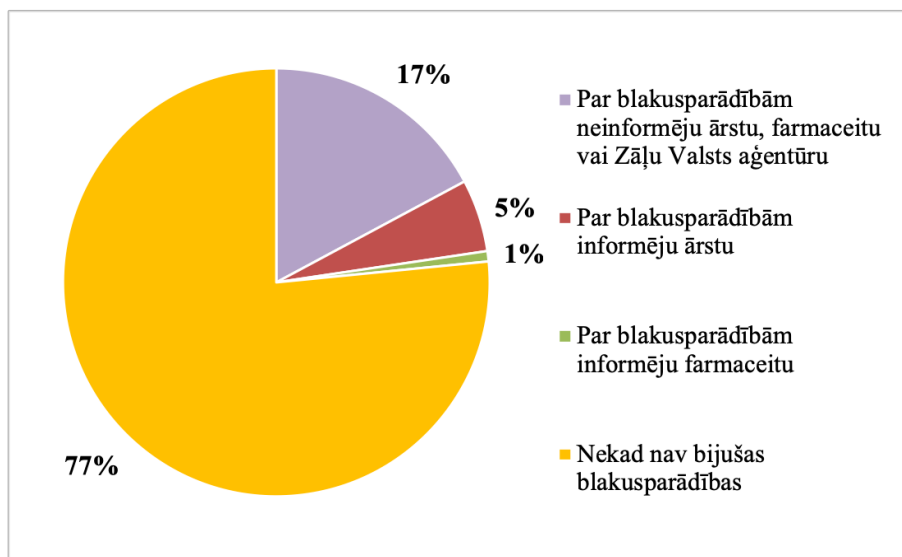
3.4.1. attēls. Respondentu zināšanas par NNPL blakusparādībām

Lielākā daļa no visiem respondentiem nezina, kur var ziņot par zāļu izraisītām blakusparādībām (63% no visiem respondentiem), tomēr 37% ir zināšanas, kur ziņot par zāļu izraisītiem blakusefektiem (*skat. 3.4.2. attēlu*).



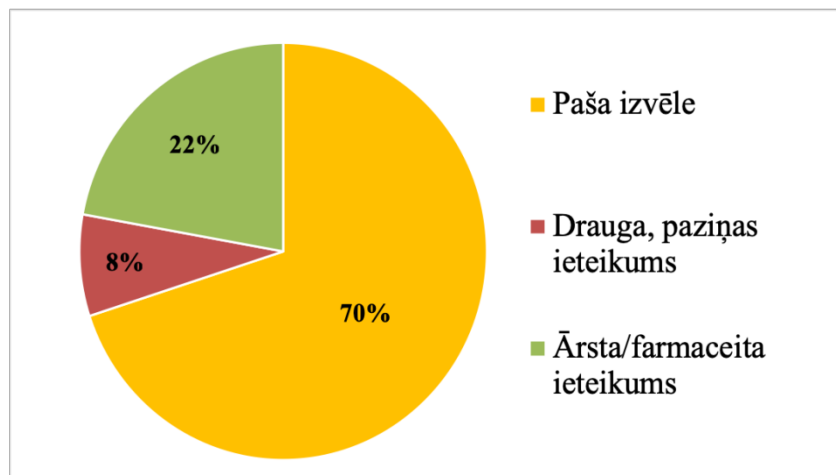
3.4.2. attēls. Respondentu zināšanas, kur ziņot par zāļu blakusparādībām

Lielākajai daļai respondentu nekad nav bijušas blakusparādības (77%), līdz ar to nav bijusi nepieciešamība ziņot par zāļu izraisītiem blakusefektiem. Par blakusparādībām neinformē ārstu, farmaceitu vai ZVA 17% no visiem respondentiem, 5% no visiem respondentiem ir informējuši ārstu, bet tikai 1% ir informējis farmaceitu par zāļu izraisītām blakusparādībām (skat. 3.4.3. attēlu).



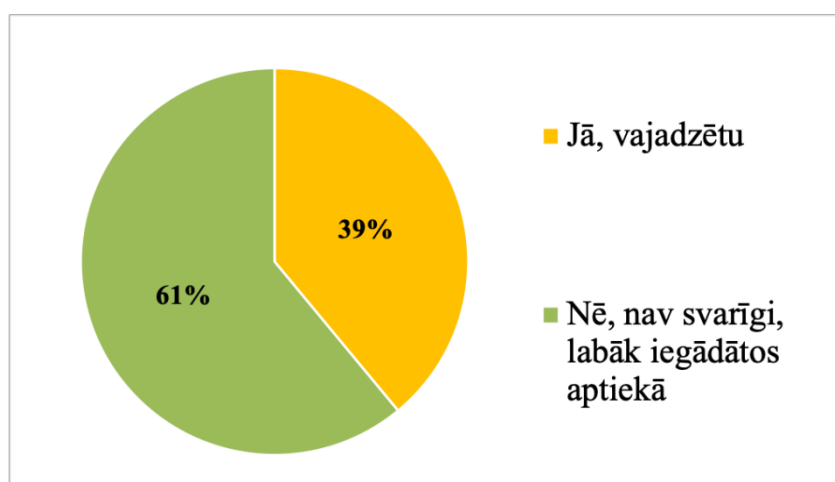
3.4.3. attēls. Respondentu aktivitāte informēšanā par zāļu izraisītām blakusparādībām

Lielākā daļa respondentu NNPL ir izvēlējušies lietot pēc paša izvēles (70%), 22% respondentu NNPL ieteicis lietot ārsts vai farmaceits, bet 8% izvēlējušies lietot pēc drauga vai paziņas ieteikuma (*skat. 3.4.4. attēlu*).



3.4.4. attēls. NNPL lietošanas izvēle

Lielākā daļa respondentu, kas ir 61% no visiem respondentiem, izteikuši viedokli, ka labāk NNPL iegādātos aptiekā, bet 39% izteikuši viedokli, ka vēlētos, lai NNPL var iegādāties degvielas uzpildes stacijās un pārtikas veikalos (*skat. 3.4.5. attēlu*).



3.4.5. attēls. Respondentu viedoklis, vai NNPL vajadzētu pārdot degvielas uzpildes stacijās un pārtikas veikalos

4. DISKUSIJA

Pašārstēšanās pēdējos gados ir kļuvusi par plaši izmantotu simptomātiskas ārstēšanās metodi, kurā katrs pacients atbildīgs par savu veselības stāvokli (Stosica *et al.*, 2011). Pašārstēšanās gadījumā pacients pats uzstāda sev diagnozi un izvēlas medikamentus, kurus lietos, lai samazinātu veselības problēmas (Jain *et al.*, 2011). Liels pētījums, kurā tika ietvertas 50 pasaules valstis, uzrādīja, ka pašārstēšanos izvēlas 95% iedzīvotāju. Bezrecepšu pretsāpju medikamenti ir vieni no visplašāk izmantotajiem pašārstēšanās līdzekļiem (Stosica *et al.*, 2011).

Šajā pētījumā no bezrecepšu pretsāpju medikamentiem lielākā daļa respondentu izvēlējušies lietot ibuprofēnu (73%). Pārējie respondenti izvēlējušies citus NNPL – deksketoprofēnu, diklofenaku un naproksēnu, kā arī paracetamolu. Pētījuma rezultāti apliecina, ka ibuprofēns ir visplašāk izmantotais NNPL. Arī Zāļu patēriņa statistika 2017. gadā uzrāda, ka vislietotākais bezrecepšu NPL Latvijā ir ibuprofēns, kā arī viens no populārākajiem medikamentiem ir diklofenaks, un viens no vismazāk lietotajiem bezrecepšu medikamentiem ir naproksēns (Zāļu Valsts aģentūra, 2017), kas apstiprinās arī šajā pētījumā.

No visiem respondentiem 35% ir lietojuši vienlaicīgi vairākus NPL. Paracetamolu un NPL lietojuši 10% respondentu. Tomēr lielākā daļa nekad nav lietojuši vairākus NNPL vienlaicīgi (66%). Tā kā NPL nedrīkst lietot vienlaicīgi, 35% no visiem respondentiem ir liels rādītājs, ka sabiedrība nav pietiekami izglītota par šo medikamentu lietošanu, kā arī nav pietiekami informēta, ka šo medikamentu vienlaicīga terapija pastiprina blakusparādību veidošanās risku (Kovac *et al.*, 2008). Šādas svarīgas informācijas nezināšana varētu būt saistīta ar to, ka vairākums (28%) respondentu pirms zāļu lietošanas neiepazīstas ar zāļu aprakstu un lietošanas instrukciju, kā arī 49% respondentu nelasa zāļu instrukcijas, jo lieto medikamentu regulāri. Tikai 22% no visiem respondentiem atzīmējuši, ka lasa zāļu instrukcijas pirms medikamenta lietošanas. Lielākā daļa respondentu izvēlas pašārstēšanos ar NNPL, kas attiecīgi ir 70% no visiem respondentiem, kā arī 8% izvēlas uzklaut drauga vai paziņu viedokli par NNPL izvēli, bet tikai 22% no visiem respondentiem ir ņēmuši vērā ārsta vai farmaceita ieteikumu. Tā kā mūsdienās pašārstēšanās ir ļoti izplatīta, pārsvarā pacients neinformē ārstu vai farmaceitu par lietotajiem medikamentiem, tāpēc veselības aprūpes speciālisti nespēj pilnīgi kontrolēt, kā arī novērst blakusparādību rašanās risku. Pašārstēšanās var ietekmēt sabiedrības zināšanas par NNPL. Tieši šis ir iemesls, kāpēc ir jāpievērš lielāka uzmanība farmakovigilancei - sabiedrības izglītošanai. Šāda iemesla dēļ farmaceits ir ļoti

nepieciešams kā veselības aprūpes speciālists aptiekās, lai nodotu savas zināšanas, kontrolētu medikamentu lietošanu, un pacienti nepieļautu šādas zāļu lietošanas kļūdas (Montastruc *et al.*, 2016). Tomēr 89% respondentu, kuri lietoja vairākus NNPL vienlaicīgi, nav novērojuši nekādas blakusparādības. Bet 7% respondentiem, lietojot diklofenaku un citus NNPL, izņemot paracetamolu, izpaudās blakusefekti; 4% pēc ibuprofēna un citu NNPL, izņemot paracetamola, vienlaicīgas lietošanas bija blakusparādības.

Dažādu vieglu līdz vidēju sāpju mazināšanai, piemēram, galvassāpju (66%), migrēnas (7%), zobu sāpju (12%), saaukstēšanās izraisītu kakla sāpju iekaisuma mazināšanai (9%), menstruālo sāpju (38%), respondenti izvēlējušies lietot ibuprofēnu, bet mazāks respondentu skaits lietojuši citus NNPL. Paracetamols ir otrs biežākais medikaments, kuru respondenti izvēlas lietot dažādu sāpju mazināšanai. Vismazāk lietotie NPL ir deksketoprofēns, diklofenaks un naproksēns. Pārsvārā visi medikamenti ir lietoti atbilstoši norādītajām indikācijām. Viens respondents norādījis, ka lietojis ibuprofēnu, lai atbrīvotos no aknes uz sejas ādas, kā arī viens respondents lietojis deksketoprofēnu dažas dienas pirms kontracepcijas spirāles ievietošanas, kas neatbilst šo medikamentu norādītajām indikācijām. Turklāt deksketoprofēna lietošana pāris dienas pirms kontracepcijas spirāles ievietošanas bijis ārsta ieteikums, lai profilaktiski mazinātu sāpes. Tomēr NNPL neizmanto, lai mazinātu sāpes profilaktiski, kas norāda uz to, ka daži veselības speciālisti iesaka lietošanu, kas nesakrīt ar zāļu aprakstiem.

Lielākā daļa respondentu (88%) ir norādījuši, ka blakusparādības nav novērotas, kas apliecina, ka NNPL ir salīdzinoši droši medikamenti, kas lielākoties neizraisa nevēlamus blakusefektus. Ir veikti pētījumi, kuros apstiprinās, ka tādi bezrecepšu NNPL kā ibuprofēns, paracetamols un diklofenaks ir droši lietošanā un neizraisa nopietnus orgānu bojājumus, ja tos lieto atbilstoši informācijai, kas norādīta zāļu lietošanas instrukcijā (Bjarnason, 2012). Tomēr procentuāli liela daļa respondentu atzīmējuši, ka nav zināms, kādas blakusparādības rodas no NNPL lietošanas (*skat. 3.4.1. attēlu*), taču tas nenozīmē, ka tās nav izpaudušās, bet visticamāk tam nav pievērsta tik liela uzmanība, jo nav zināšanu par to, kādas blakusparādības NNPL terapija var izraisīt.

Šajā pētījumā daļai aptaujāto respondentu (12%), kuriem izpaudušās blakusparādības, tās izraisījuši trīs NNPL – ibuprofēns, diklofenaks un paracetamols. Visbiežāk blakusparādības ir izraisījis ibuprofēns (53%). Diklofenaks izraisījis blakusparādības 27% gadījumu un paracetamols 20%. Pēc Zāļu Valsts aģentūras zāļu aprakstu datiem (*skat. 1.7.1 tabulu*) ir redzams, ka ibuprofēns un diklofenaks ir medikamenti, kas bieži izraisa blakusparādības, kuras arī šajā pētījumā norādītas aptaujās. Zāļu aprakstā redzams, ka paracetamols ir salīdzinoši drošāks medikaments, jo tā blakusparādības ir sastopamas tikai reti

vai ļoti reti. Paracetamols uzrāda tādu pašu efektivitāti sāpju mazināšanā kā ibuprofēns, diklofenaks un citi NPL, bet izraisa mazāk blakusefektu, tāpēc tas varētu būt laba alternatīva NPL sāpju un drudža mazināšanai. Paracetamols tiek uzskatīts par pirmās izvēles medikamentu, lai ārstētu sāpes (Sharma and Mehta, 2014), jo tas ir drošs medikaments un, salīdzinot ar NPL, tas izraisa mazāk blakusparādību (Schnitzer, 2006).

Šajā pētījumā pēc respondentu atbildēm ir redzams, ka no ibuprofēna lietošanas ir izpaudušās šī medikamenta biežākās blakusparādības, kā slikta dūša un vemšana, caureja, aizcietējums un gāzu uzkrāšanās, kā arī bezmiegs, kas ir retāka blakusparādība, un retas blakusparādības - miegainība un paaugstinātas jutības reakcijas, un neauglība sievietēm, kas ir ļoti reta blakusparādība. Pēc diklofenaka lietošanas visbiežāk ir bijis reibonis, kas zāļu aprakstos ir pie biežākajām CNS blakusparādībām. Pēc diklofenaka lietošanas bijusi slikta dūša un vemšana, kas arī ir bieži novērojams šim medikamentam. Tika novērotas retākas blakusparādības – sāpes krūškurvī, sirdsklauves, arī retas blakusparādības, kā miegainība, kuņģa zarnu trakta iekaisums un paaugstināta jutība, kā arī ļoti retas blakusparādības – bezmiegs, fotosensitivitāte, tūska. Tika atzīmēts, ka pēc diklofenaka lietošanas ir bijusi svīšana un klepus, tomēr šādas blakusparādības nav iekļautas Latvijas zāļu reģistra diklofenaka zāļu aprakstos. Pēc paracetamola lietošanas novērotas blakusparādības, kas sastopamas reti, – caureja un svīšana. Respondenti norādījuši arī tādas blakusparādības kā kuņģa zarnu trakta iekaisums, miegainība, gāzu uzkrāšanās, bet šādas blakusparādības nav norādītas Latvijas zāļu reģistra paracetamola zāļu aprakstos. Šajos konkrētajos gadījumos netika ziņots ZVA, ārstam vai farmaceitam par diklofenaka un paracetamola izraisītajām blakusparādībām, kas nav iekļautas zāļu aprakstos. Šādā gadījumā nevar noteikt, vai šādas blakusparādības tiešām parādījušās pēc šo medikamentu lietošanas, vai tam ir bijis kāds cits iemesls. Pēc respondentu atbildēm ir redzams, ka visbiežāk ir izpaudušies nevēlamie blakusefekti, kas arī zāļu aprakstos uzrādīti kā bieži sastopami, bet mazākam respondentu skaitam izpaudušās retākas, retas un ļoti retas blakusparādības.

Blakusparādības var nebūt uzrādītas zāļu aprakstos, jo nepietiekami tiek ziņots par zāļu izraisītām blakusparādībām vai sabiedrība nav informēta, kur iespējams par tām ziņot. Šajā pētījumā apstiprinās, ka vairums respondentu nav informēti (63%), kur ziņot par zāļu izraisītiem blakusefektiem.

Lielākajai daļai respondentu blakusparādības ir izpaudušās pēc 2-6 dienu ilgas NNPL lietošanas, kā arī lielai daļai tās parādījušās tajā pašā dienā, bet pēc vairāku mēnešu NNPL lietošanas blakusparādības ir bijušas vismazāk. Šajā pētījumā visbiežāk ir izpaudušās blakusparādības, kas nav saistītas ar nopietniem iekšējo orgānu bojājumiem (*skat. 3.3.3. attēlu*), tāpēc tās var novērot īslaicīgā periodā. Ir veikti pētījumi, kuros ir pierādīts, ka

īslaicīga NNPL lietošana (līdz 14 dienām) lielākoties neizraisa nekādus nopietnus bojājumus, bet lietošana, kas ilgst vairāk par 3 mēnešiem, var izraisīt nopietnākus organisma bojājumus (Bjarnason, 2012). Kuņģa zarnu trakta iekaisums pēc diklofenaka lietošanas un neauglība sievietēm pēc ibuprofēna lietošanas, pēc respondentu domām, tika novēroti pēc ilgstošas medikamenta uzņemšanas. Tika apkopotas indikācijas un blakusparādības, kas, pēc respondentu domām, radušās tajā pašā dienā pēc dažādu NNPL lietošanas. Salīdzinot šīs indikācijas un blakusparādības, ir redzams, ka respondentiem nav skaidrības, kas ir medikamenta blakusparādības, un tās tiek jauktas ar veselības stāvokļa nelabvēlīgajām izpausmēm. Šajos piemēros redzams (*skat. 3.3.1. tabulu*), ka NNPL tika lietots, piemēram, drudža remdēšanai gripas gadījumā un uzskatīts, ka svīšana, klepus, reibonis un miegainība ir medikamenta izraisītas blakusparādības. Kā arī NNPL tika lietots migrēnas un galvassāpju mazināšanai, un kā blakusefekti uzrādīti slikta dūša un vemšana. Visticamāk tie bijuši slimības izraisīti simptomi. Biežāk blakusparādības izpaudušās respondentiem, kuri nav izlasījuši zāļu lietošanas instrukciju (5% gadījumu). Tikai 1% no respondentiem, kas bija izlasījuši lietošanas instrukciju, izpaudās blakusparādības, kā arī 5%, kuri nelasa lietošanas instrukcijas, jo lieto medikamentu regulāri, novēroja blakusefektus. Tas nozīmē, ka zināšanas par blakusparādībām neietekmē respondentu novērojumu par tām, tomēr nevar apgalvot, ka visas respondentu novērotās blakusparādības ir tiešām medikamentu izraisītas. Turklāt šajos gadījumos respondenti nav ziņojuši par zāļu izraisītiem blakusefektiem, lai varētu apgalvot, ka blakusparādības izpaudušās no medikamentozās terapijas.

Kopumā pētījumā var novērot, ka sabiedrībai nav pietiekamas zināšanas par šo medikamentu grupu, 40% respondentu atzīmējuši, ka nezina, kādas blakusparādības izraisa NNPL, 60% ir atzīmējuši, ka ir informēti par blakusefektiem, tomēr šajā aptaujā piedalījās liels skaits veselības aprūpes speciālistu, kas varētu sastādīt daļu no šiem 60%. Sabiedrība nav pietiekami informēta, kur var ziņot par zāļu izraisītām blakusparādībām (*skat. 3.4.2. attēlu*), kā arī lielākoties izvēlas pašārstēšanos, nevis vēršas pie ārsta vai farmaceita (*skat. 3.4.4. attēlu*). Salīdzinoši augsts procentuālais skaits atzīmējis, ka labprāt iegādātos šos pretsāpju medikamentus veikalos un degvielas uzpildes stacijās (*skat. 3.4.5. attēlu*), kas nozīmē, ka, pēc respondentu domām, šī zāļu grupa tiek uztverta kā droša, ikdienā lietojama medikamentu terapija. Tomēr, ņemot vērā, ka NNPL izraisa nopietnas blakusparādības un pacienti nav pietiekami izglītoti par šiem medikamentiem, šīs grupas zāles vajadzētu pārdot aptiekās farmaceita uzraudzībā.

5. SECINĀJUMI

1. Aptaujātie respondenti no bezrecepšu nenarkotiskajiem pretsāpju līdzekļiem visbiežāk lietojuši ibuprofēnu, mazāk lietoti citi NNPL (paracetamols, deksketoprofēns, diklofenaks, naproksēns).
2. Respondentiem nav pietiekamu zināšanu par bezrecepšu NNPL lietošanu, kā arī par paaugstinātu blakusparādību risku, jo 35% respondentu lietoja šos medikamentus vienlaicīgi.
3. Aptaujātajiem respondentiem nav pietiekamu zināšanu, kur ziņot par zāļu izraisītām blakusparādībām, kā arī pētījums parādīja, ka slimības simptomi bieži tiek jaukti ar blakusparādībām.
4. Tā kā daudzi pacienti izvēlas pašārstēšanos, kā arī nav pietiekamas informācijas par zāļu lietošanas riskiem, šīs grupas medikamentus vajadzētu turpināt pārdot aptiekās, kā arī jāaicina farmaceiti iesaistīties pacientu izglītošanā.
5. Blakusparādības novērojuši 12% respondentu, tāpēc bezrecepšu NNPL ir droši medikamenti, ja tos lieto atbilstoši zāļu lietošanas instrukcijai.
6. Paracetamols izraisījis vismazāk blakusparādību, kā arī, izveidojot salīdzinošu blakusparādību tabulu, var redzēt, ka visas paracetamola blakusparādības ir reti sastopamas, tāpēc tam vajadzētu būt pirmās izvēles medikamentam sāpju ārstēšanā.

PATEICĪBAS

Vislielāko pateicību izsaku darba vadītājai Dr. pharm. Zanei Dzirkalei par palīdzību darba tapšanā, noderīgajiem ierosinājumiem un padomiem, kā arī veltīto laiku un sniegto atbalstu.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. **Aitkenhead AR, Moppett IK, Thompson JP.** *Smith and Aitkenhead's Textbook of Anaesthesia (Sixth Edition)*. Chapter 5 - Analgesic Drugs. Elsevier (2013), 69-86.
2. **Aminoshariae A, Khan A.** Acetaminophen: Old Drug, New Issues. *Journal of Endodontics*. (2015), 41(5): 588–593.
3. **Angiolillo DJ, Weisman SM.** Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. *Am J Cardiovasc Drugs*. (2016), 17(2): 97–107.
4. **Ansari JA.** Drug Interaction and Pharmacist. *Journal of Young Pharmacists*. (2010), 2(3): 326–331.
5. **Auriel E, Regev K, Korczyn AD.** *Handbook of Clinical Neurology*. Chapter 38 - Nonsteroidal anti-inflammatory drugs exposure and the central nervous system, Elsevier. (2014), 577-584.
6. **Bahgat D, Pinckard-Dover HN, Petersen EA.** *Youmans and Winn Neurological Surgery (Seventh Edition)*. Chapter 169 - Pharmacologic Treatment of Pain. Elsevier (2017), 1384-1392.
7. **Bell J, Dziekan G, Pollack C, Mahachai V.** Self-Care in the Twenty First Century: A Vital Role for the Pharmacist. *Advances in Therapy*. (2016), 33(10), 1691–1703.
8. **Bennadi D.** Self-medication: A current challenge. *J Basic Clin Pharm*. (2013), 5(1): 19–23.
9. **Bjarnason I.** Gastrointestinal safety of NSAIDs and over-the-counter analgesics. *International Journal of Clinical Practice*. (2012), 67: 37–42.
10. **Burian M, Geisslinger G.** COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharmacology & Therapeutics*. (2005), 107(2): 139–154.
11. **Crofford LJ.** Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology (Tenth Edition). Chapter 59 - Biology and Therapeutic Targeting of Prostanoids. Elsevier, (2017), 908-931.
12. **Crofford LJ.** Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. (2013), 15(3): 1-10.
13. **Dinakar P.** *Bradley's Neurology in Clinical Practice (Seventh Edition)*. Chapter 54 - Principles of Pain Management. Elsevier (2016), 720-741.

14. **Fujihara CK, Zatz R.** *Seldin and Giebisch's The Kidney (Fifth Edition)*. Chapter 86 - Role of Glomerular Mechanical Stress in the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease. Elsevier, (2013), 2933-2959.
15. **Ghanem CI, Pérez MJ, Manautou JE, Mottino AD.** Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacol Res.* (2016) 109: 119–131.
16. **Green GA.** Understanding NSAIDs: From aspirin to COX-2. *Clinical Cornerstone.* (2001), 3(5): 50–59.
17. **Grosser T, Smyth E, FitzGerald GA.** *Goodman and Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics (Twelfth Edition)*. Chapter 34 - The pharmacological basis of therapeutics anti-inflammatory, antipyretic, and analgesic agents. Pergamon Press, New York, (2011), 959-1004.
18. **Hebbes C.** Non-opioid analgesics. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine.* (2016), 17(9): 469-472.
19. **Innes GD, Zed PJ.** Basic Pharmacology and Advances in Emergency Medicine. *Emergency Medicine Clinics of North America.* (2005), 23(2): 433–465.
20. **Jain S, Malvi R, Purviya JK.** Concept of Self Medication: A Review. *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives.* (2011), 2(3): 831-836
21. **Kazi S.** Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). *Encyclopedia of Gastroenterology.* Elsevier, (2004), 737–739.
22. **Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, Terreehorst I, Tanno L, Ponvert C, Chin CW, Caubet JC, Soyer O, Mori F, Blanca M, Atanaskovic-Markovic M.** EAACI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatric Allergy and Immunology.* (2018), 29(5): 469–480.
23. **Kovac SH, Saag KG, Curtis JR, Allison J.** Association of health-related quality of life with dual use of prescription and over-the-counter nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis & Rheumatism.* (2008), 59(2): 227–233
24. **Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, Brockow K, Campo P, Celik G, Cernadas J, Cortellini G, Gomes E, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Szczeklik A, Testi S, Torres MJ, Wöhrl S, Makowska J.** Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy.* (2013), 68(10): 1219–1232.

25. **Labianca R, Sarzi-Puttini P, Zuccaro SM, Cherubino P, Vellucci R, Fornasari D.** Adverse Effects Associated with Non-opioid and Opioid Treatment in Patients with Chronic Pain. *Clinical Drug Investigation*. (2012), 32: 53–63.
26. **Lee CH, Ishimori ML, Wallace DJ.** *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes (Ninth Edition)*. Chapter 51 - Principles of Therapy, Local Measures, and NSAIDs. Elsevier (2019), 640-649.
27. **Miner JR, Burton JH.** *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice (Ninth Edition)*. Chapter 3 - Pain Management. Elsevier, (2018), 34-51.
28. **Montastruc JL, Bondon-Guitton E, Abadie D, Lacroix I, Berreni A, Pugnet G, Durrieu G, Sailer L, Giroud JP, Damase-Michel C, Montastruc F.** Pharmacovigilance, risks and adverse effects of self-medication. *Thérapie*. (2016), 71(2): 257–262.
29. **O'Neil,CK, Hanlon JT, Marcum ZA.** Adverse Effects of Analgesics Commonly Used by Older Adults With Osteoarthritis: Focus on Non-Opioid and Opioid Analgesics. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. (2012), 10(6): 331–342.
30. **Pountos I, Georgouli T, Bird H, Giannoudis PV.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prostaglandins, indications, and side effects. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*. (2011), 3(1): 19-27.
31. **Randall LO.** *The Nervous System: Central Nervous System Drugs*. Chapter 2 – Non-Narcotic Analgesics. Elsevier, (2017), 304-405.
32. **Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G.** *Rang and Dale's Pharmacology (Seventh Edition)*. Chapter 26 – Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs. Elsevier, (2012), 318-335.
33. **Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G.** *Rang and Dale's Pharmacology (Eighth Edition)*. Chapter 26 - Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs. Elsevier, (2016), 317-334.
34. **Richardson JD, Fehrenbacher J.** *Brody's Human Pharmacology (Sixth Edition)*. Chapter 29 - Nonsteroidal Antiinflammatory Agents and Acetaminophen. Elsevier, (2019), 246-254.
35. **Rutter P.** Role of community pharmacists in patients' self-care and self-medication. *Integr Pharm Res Pract*. (2015) 4: 57–65.
36. **Schnitzer TJ.** (2006). Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. *Clinical Rheumatology*. (2006), 25(1): 22–29.

37. **Setter SM, Corbett CF, Sclar DA, Gates BJ, Johnson SB.** Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Research to Help Your Patients Use Them Safely. *Home Health Care Management & Practice.* (2001), 13(6): 468-475.
38. **Sharma CV, Mehta V.** Paracetamol: mechanisms and updates. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain.* (2014), 14(4): 153–158.
39. **Stosica R, Dunagana F, Palmerb H, Fowlercd T, Adamsa I.** Responsible self-medication: perceived risks and benefits of over-the-counter analgesic use. *International Journal of Pharmacy Practice.* (2011), 19(4): 236–245.
40. **Tomić M, Micov A, Pecikoza U, Stepanović-Petrović R.** *Microsized and Nanosized Carriers for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs.* Chapter 1 - Clinical Uses of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Potential Benefits of NSAIDs Modified-Release Preparations, Academic Press, Belgrade, (2017), 1–29.
41. **Walters KM, Woessner KM.** An Overview of Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Reactions. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* (2016), 36(4): 625-641.
42. **World Health Organization.** Pharmacovigilance Guidelines. Second Edition, 2009. [Pieejams tiešsaitē: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js19480en/>], pēdējo reizi skatīts: [16.04.2019].
43. **World Health Organization.** *WHO Policy Perspectives On Medicines.* Chapter 9 - Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. Geneva, (2004), 1-6.
44. **Young AC, Della Valle CJ, Buvanendran A.** *Insall & Scott Surgery of the Knee (Sixth Edition).* Chapter 185 - Pain Management After Total Knee Arthroplasty Patients Leave the Hospital. Elsevier, (2018), 2007-2012.
45. **Zāļu Valsts aģentūra (2018^b).** Dolmen 25 mg apvalkotās tabletes zāļu apaksts. [pieejams tiešsaitē: <https://www.zva.gov.lv/zvais/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=dexketoprofen&s-CWP=on&ON=Paracetamol&NAC=on&ESC=on&ESI=on&SAT=on&DEC=on&PI M=on&e-CWP=on&CZF=on&CSK=on&CRN=on&SN=&RN=&AK=&DIA=&RA=&LB=&MFR=&MDO=&IK=>]. Pēdējo reizi skatīts [26.04.2019].
46. **Zāļu Valsts aģentūra (2018^d).** EMOX 100 mg/g gels zāļu apraksts. [pieejams tiešsaitē: <https://www.zva.gov.lv/zvais/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=Naproxenum&s-CWP=on&ON=Diclofenac&NAC=on&ESC=on&ESI=on&SAT=on&DEC=on&PI M=on&e->

- [CWP=on&SN=Naproxenum&RN=&AK=&DIA=&RA=&LB=&MFR=&MDO=&IK=](#)]. Pēdējo reizi skatīts [27.04.2019].
47. **Zāļu Valsts aģentūra (2018^d)**. Epromul 220 mg apvalkotās tabletes zāļu apraksts. [pieejams tiešsaitē: [\]. Pēdējo reizi skatīts \[21.04.2019\].](https://www.zva.gov.lv/zvais/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=Naproxenum&s-CWP=on&ON=Diclofenac&NAC=on&ESC=on&ESI=on&SAT=on&DEC=on&PIM=on&e-CWP=on&SN=Naproxenum&RN=&AK=&DIA=&RA=&LB=&MFR=&MDO=&IK=]. Pēdējo reizi skatīts [27.04.2019].</p><p>48. Zāļu Valsts aģentūra (2018^a). Ibuprofen 400 zāļu apraksts. [pieejams tiešsaitē: <a href=)
49. **Zāļu Valsts aģentūra (2013)**. Ibuprofen 5% gels zāļu apraksts. [pieejams tiešsaitē: [\]. Pēdējo reizi skatīts \[26.04.2019\].](https://www.zva.gov.lv/zvais/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=Ibuprofen&s-CWP=on&ON=Ibuprofen&NAC=on&ESC=on&ESI=on&SAT=on&DEC=on&PIM=on&e-CWP=on&SN=&RN=&AK=&DIA=&RA=&LB=&MFR=&MDO=&IK=]. Pēdējo reizi skatīts [26.04.2019].</p><p>50. Zāļu Valsts aģentūra, (2019^b). Latvijas zāļu reģistrs. Dexketoprofen. [pieejams tiešsaitē: <a href=)
51. **Zāļu Valsts aģentūra (2019^c)**. Latvijas zāļu reģistrs. Diclofenac. [pieejams tiešsaitē:

[=on&e-CWP=on&SN=&RN=&AK=&DIA=&RA=&LB=&MFR=&MDO=&IK=](#)].

Pēdējo reizi skatīts [26.04.2019].

53. **Zāļu Valsts aģentūra (2019^d)**. Latvijas zāļu reģistrs. Naproxenum. [pieejams tiešsaitē: [\]. Pēdējo reizi skatīts \[26.04.2019\].](https://www.zva.gov.lv/zvais/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=Naproxenum&s-CWP=on&ON=Diclofenac&NAC=on&ESC=on&ESI=on&SAT=on&DEC=on&PI M=on&e-CWP=on&SN=Naproxenum&RN=&AK=&DIA=&RA=&LB=&MFR=&MDO=&IK=]. Pēdējo reizi skatīts [27.04.2019].</p><p>54. Zāļu Valsts aģentūra (2019^e). Latvijas zāļu reģistrs. Paracetamol. [pieejams tiešsaitē: <a href=)
55. **Zāļu Valsts aģentūra (2016)**. Nalgedol 220 mg apvalkotās tabletes zāļu apraksts. [pieejams tiešsaitē: [\]. Pēdējo reizi skatīts \[28.04.2019\].](https://www.zva.gov.lv/zvais/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=Naproxenum&s-CWP=on&ON=Diclofenac&NAC=on&ESC=on&ESI=on&SAT=on&DEC=on&PI M=on&e-CWP=on&SN=Naproxenum&RN=&AK=&DIA=&RA=&LB=&MFR=&MDO=&IK=]. Pēdējo reizi skatīts [01.05.2019].</p><p>56. Zāļu Valsts aģentūra (2015). Olfen 140 mg ārstnieciskais plāksteris zāļu apraksts. [pieejams tiešsaitē: <a href=)
57. **Zāļu Valsts aģentūra (2009)**. Ortofēna 10 mg/g gels zāļu apraksts. [pieejams tiešsaitē: [50](https://www.zva.gov.lv/zvais/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=Diclofenac&s-CWP=on&ON=Diclofenac&NAC=on&ESC=on&ESI=on&SAT=on&DEC=on&PI M=on&e-CWP=on&SN=&RN=&AK=&DIA=&RA=&LB=&MFR=&MDO=&IK=]. Pēdējo reizi skatīts [28.04.2019].</p></div><div data-bbox=)

58. **Zāļu Valsts aģentūra (2019^e)**. Paracetamol Actavis 500 mg tabletes zāļu apraksts. [pieejams tiešsaitē: <https://www.zva.gov.lv/zvais/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=Paracetamol&s-CWP=on&ON=Paracetamol&NAC=on&ESC=on&ESI=on&SAT=on&DEC=on&PI M=on&e-CWP=on&CZF=on&CSK=on&CRN=on&SN=&RN=&AK=&DIA=&RA=&LB=&MFR=&MDO=&IK=>]. Pēdējo reizi skatīts [26.04.2019].
59. **Zāļu Valsts aģentūra (2018^e)**. Voltaren Akti 12,5 mg apvalkotās tabletes zāļu apaksts. [pieejams tiešsaitē: <https://www.zva.gov.lv/zvais/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=Diclofenac&s-CWP=on&ON=Diclofenac&NAC=on&ESC=on&ESI=on&SAT=on&DEC=on&PI M=on&e-CWP=on&SN=&RN=&AK=&DIA=&RA=&LB=&MFR=&MDO=&IK=>]. Pēdējo reizi skatīts [26.04.2019].

PIELIKUMI

Nenarkotisko pretsāpju līdzekļu lietošanas paradumi

Aptauja par nenarkotisko pretsāpju līdzekļu lietošanas paradumiem un blakusparādībām.

Norādiet informāciju par sevi:

Dzimums

Vecums

Nodarbošanās

1. Kādu nenarkotisko pretsāpju līdzekli Jūs esat lietojis? Lūdzu norādiet vienu! (Ja esat lietojis vairākus, atzīmējiet to, kuru Jūs lietojat visbiežāk. Ja neviens medikaments netiek lietots bieži, tad atzīmējiet, kuru lietojāt pēdējo reizi)

- Ibuprofēns (Piemēram: Ibumetin, Ibumax, Ibustar, Nurofen)
- Dexketoprofēns (Piemēram: Dolmen)
- Paracetamols (Piemēram: Paracetamol, Citramon, Coldrex, Teraflu)
- Nimesulīds (Piemēram: Nimesil, Coxtral)
- Diklofenaks (Piemēram: Dicloberl retard, Diclomelan, Olfen, Diclac, Voltaren)
- Naproksēns (Piemēram: Epromul, Nalgedol)
- Meloxicam (Piemēram: Movalis)
- Etorikoksibs (Piemēram: Arcoxia, Bericox, Etoricoxib, Coxitor)
- Aceclofenac (Piemēram: Airtal)
- Cits

2. Kādām vajadzībām medikaments tiek/tika lietots? (vairākas atbildes iespējamas)

- Galvas sāpju mazināšanai
- Migrēnas sāpju mazināšanai
- Zobu sāpju mazināšanai
- Saaukstēšanās izraisīta kakla iekaisuma sāpju mazināšanai
- Menstruālo sāpju mazināšanai
- Muskuļu vai kaulu-locītavu iekaisuma un sāpju mazināšanai
- Muguras sāpju remdēšanai
- Viegla artrīta sāpju remdēšanai
- Reimatiskas izcelsmes sāpju remdēšanai
- Pēcoperāciju vai pēctraumu sāpju remdēšanai
- Drudža remdēšanai saaukstēšanās un gripas gadījumā
- Cits (Lūdzu, norādiet konkrētu iemeslu)

3. Kāpēc Jūs izvēlējāties lietot tieši šo medikamentu?

- Ārsta ieteikums
- Farmaceita ieteikums
- Paša izvēle
- Drauga, paziņas ieteikums

4. Lūdzu, norādīt, cik miligramus satur katra tablete vai iepakojums, kuru lietojāt (Piemēram: Ibumetīns 400 mg).

.....

.....

.....

.....

.....

.....

5. Kādās devās medikaments tiek/tika lietots?

- ½ tablete dienā
- 1 tablete dienā
- 1-2 tabletes dienā
- 1-3 tabletes dienā
- 1-4 tabletes dienā
- 1 paciņa dienā (ja pulverveida medikaments)
- 1-2 paciņas dienā (ja pulverveida medikaments)
- Vairāk kā 2 paciņas dienā
- Cits

6. Cik ilgi medikaments tiek/tika lietots?

- Vienas reizes deva
- 2-6 dienas
- Nedēļa
- 2-3 nedēļas
- Mēnesis
- Vairāki mēneši
- Cits

7. Vai pirms zāļu lietošanas izlasījāt lietošanas instrukciju?

- Jā, izlasīju
- Nē, neizlasīju
- Tā kā lietoju šo medikamentu regulāri, tad vairs nelasu

8. Vai ir zināma informācija, kādas blaknes rodas no šiem medikamentiem (nenarkotiskajiem pretsāpju līdzekļiem)?

- Jā, ir zināma šāda informācija
- Nē, nav zināma šāda informācija

9. Vai no lietotā medikamenta ir radušās kādas blaknes? Lūdzu atzīmēties! (vairākas atbildes iespējamās)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Sāpes vēderā | <input type="checkbox"/> Paaugstināta jutība |
| <input type="checkbox"/> Slikta dūša | <input type="checkbox"/> Anafilaktiskas un anafilaksei līdzīgas reakcijas |
| <input type="checkbox"/> Vemšana | <input type="checkbox"/> Tūska |
| <input type="checkbox"/> Caureja | <input type="checkbox"/> Sirdsklauves |
| <input type="checkbox"/> Aizcietējums | <input type="checkbox"/> Sāpes krūšu kurvī |
| <input type="checkbox"/> Gāzu uzkrāšanās | <input type="checkbox"/> Sirds mazspēja |
| <input type="checkbox"/> Kuņģa-zarnu trakta iekaisums | <input type="checkbox"/> Tahikardija |
| <input type="checkbox"/> Apjukums | <input type="checkbox"/> Redzes traucējumi, neskaidra redze |
| <input type="checkbox"/> Halucinācijas | <input type="checkbox"/> Galvassāpes |
| <input type="checkbox"/> Bezmiags | <input type="checkbox"/> Miegainība |
| <input type="checkbox"/> Trauksme, nervozitāte, satraukums | <input type="checkbox"/> Reibonis |
| <input type="checkbox"/> Bronhospazmas | <input type="checkbox"/> Troksnis ausīs |
| <input type="checkbox"/> Aizdusa | <input type="checkbox"/> Nieze |
| <input type="checkbox"/> Klepus | <input type="checkbox"/> Izsitumi |
| <input type="checkbox"/> Menstruālā cikla traucējumi | <input type="checkbox"/> Fotosensitivitāte |
| <input type="checkbox"/> Aknu darbības traucējumi | <input type="checkbox"/> Nav novērotas blakusparādības |
| <input type="checkbox"/> Fotosensitivitāte | <input type="checkbox"/> Cits |

10. Pēc cik ilga laika blakusparādības tika novērotas?

- Tajā pašā dienā
- Nedēļas laikā
- 2-3 nedēļu laikā
- Mēneša laikā
- Netika novērotas blakusparādības
- Cits

11. Vai medikamenta lietošana pēc blakusparādību parādīšanās tika pārtraukta?

- Jā, tika pārtraukta
- Nē, zāļu lietošana netika pārtraukta
- Netika novērotas blakusparādības

12. Vai ir zināma informācija, kur var ziņot par zāļu izraisītām blakusparādībām?

- Jā, ir zināms
- Nē, nav zināms

13. Vai par zāļu izraisītām blakusparādībām informējāt kādu speciālistu-ārsts, farmaceitu, Zāļu Valsts aģentūra?

- Neinformēju ārstu, farmaceitu vai Zāļu Valsts aģentūru
- Informēju ārstu
- Informēju farmaceitu
- Informēju Zāļu Valsts aģentūru
- Nekad nav bijušas blakusparādības

14. Vai Jūs lietojat/esat lietojuši vairākus nenarkotiskos pretsāpju līdzekļus vienlaicīgi?

- Jā, esmu lietojis vienlaicīgi
- Nē, neesmu lietojis vienlaicīgi

15. Ja uz 14. jautājumu atbildējāt apstiprinoši, tad konkrēti kādus nenarkotiskos pretsāpju līdzekļus (NNPL) Jūs esat lietojis vienlaicīgi?

- Ibuprofēnu un citus NNPL (izņemot paracetamolu)
- Dexketoprofēnu un citus NNPL (izņemot paracetamolu)
- Nimesulīdu un citus NNPL (izņemot paracetamolu)
- Diklofenaku un citus NNPL (izņemot paracetamolu)
- Naproksēnu un citus NNPL (izņemot paracetamolu)
- Meloxicam un citus NNPL (izņemot paracetamolu)
- Etorikoksibu un citus NNPL (izņemot paracetamolu)
- Aceclofenac un citus NNPL (izņemot paracetamolu)
- Paracetamolu un citus NNPL
- Neesmu lietojis vairākus NNPL vienlaicīgi
- Cits

16. Vai Jūs gribētu (vai Jums būtu svarīgi), lai nenarkotiskos pretsāpju līdzekļus varētu iegādāties lielveikalos, degvielas uzpildes stacijās?

- Jā, ir svarīgi
- Nē, nav svarīgi, labāk iegādātos aptiekā

DOKUMENTĀRĀ LAPA

Bakalaura darbs "Nenarkotisko pretsāpju līdzekļu farmakovigilance" izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autore: Zane Lielpētere _____

(paraksts)

(datums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītāja: Dr. pharm. Zane Dzirkale _____

(paraksts)

(datums)

Recenzents: Dr. pharm. Kristīne Vrubļevska _____

(paraksts)

(datums)

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē _____

(datums)

Vecākā lietvede Juta Bārtule _____

(paraksts)

Bakalaura darbs aizstāvēts bakalaura studiju programmas „Farmācija” Bakalaura gala pārbaudījuma komisijas sēdē _____ 2019., prot. Nr. _____.

Komisijas sekretāre: docente Kristīne Saleniece, dr.pharm. _____.

(paraksts)