Specifičnosti primjene benzodiazepina u starijoj životnoj dobi: istraživanje u domu za starije osobe

Brezak Špoljar, Vlatka

Professional thesis / Završni specijalistički

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:384841

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Vlatka Brezak Špoljar

SPECIFIČNOSTI PRIMJENE BENZODIAZEPINA U STARIJOJ ŽIVOTNOJ DOBI: ISTRAŽIVANJE U DOMU ZA STARIJE OSOBE

Specijalistički rad

Zagreb, 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Vlatka Brezak Špoljar

SPECIFIČNOSTI PRIMJENE BENZODIAZEPINA U STARIJOJ ŽIVOTNOJ DOBI: ISTRAŽIVANJE U DOMU ZA STARIJE OSOBE

Specijalistički rad

Zagreb, 2019.

Poslijediplomski specijalistički studij: Klinička farmacija

Mentor rada: doc. dr. sc. Miroslav Herceg

Specijalistički rad obranjen je dana 18.07.2019. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić

2. Doc. dr. sc. Miroslav Herceg

3. Prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Rad ima 74 lista.

PREDGOVOR

Ovaj rad izrađen je u Domu za starije osobe Bjelovar u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija kliničke farmacije pod stručnim vodstvom doc. prim. dr. sc. Miroslava Hercega.

Zahvaljujem doc. prim. dr. sc. Miroslavu Hercegu na ukazanom povjerenju i stručnim savjetima tijekom provođenja istraživanja i izrade rada.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Vesni Bačić Vrca na podršci tijekom specijalizacije i usmjeravanju prema kliničkoj farmaciji.

Veliko hvala svim djelatnicima Doma za starije osobe Bjelovar što su omogućili provođenje istraživanja.

Naposljetku hvala mom Ivanu i mojoj obitelji što su uvijek tu i vjeruju u mene.

SAŽETAK

Cilj istraživanja: benzodiazepini se ubrajaju među lijekove s najširim indikacijskim područjem i najvećom potrošnjom. Sklonost razvoju ovisnosti udružena s rizikom od pada i kognitivnih poremećaja čini osobe starije životne dobi podložnima nepovoljnim ishodima uz njihovu primjenu. Cilj istraživanja je utvrditi učestalost i karakteristike primjene benzodiazepina i učestalost padova kod osoba starije životne dobi smještenih u domu te istražiti koliko su te pojave povezane. Istražit će se i pojavnost potencijalnih klinički značajnih interakcija benzodiazepina s drugim lijekovima, biljnim preparatima i alkoholom koje mogu rezultirati depresijom središnjeg živčanog sustava.

Ispitanici i metode: opservacijsko istraživanje provedeno je u razdoblju od 15. do 20. ožujka 2019. godine u Domu za starije osobe Bjelovar. U razgovoru s ispitanicima izrađen je popis korištenih lijekova te su od osoba koje koriste benzodiazepine prikupljeni podaci o dozi, indikaciji, duljini primjene i propisivaču lijeka. Sve osobe upitane su o prisutnosti padova u posljednjih godinu dana. Za utvrđivanje potencijalnih klinički značajnih interakcija benzodiazepina s drugim lijekovima korišten je program Lexi-Comp® Drug Interactions. Statistička obrada podataka provedena je u programu Statistica.

Rezultati: u istraživanju je sudjelovalo 105 osoba prosječne dobi 80,3 (± 6,5) godine, od kojih je 70 (66,7 %) bilo ženskog spola. Prosječan broj korištenih lijekova po ispitaniku iznosio je 7,1 (± 3,8). Primjena benzodiazepina zabilježena je kod 56 (53,3 %) ispitanika, češće kod žena. Najzastupljeniji benzodiazepini su alprazolam, diazepam i lorazepam, a najčešće indikacije za primjenu su smirenje i opuštanje te problemi sa spavanjem. Najviše benzodiazepina propisuju liječnici obiteljske medicine. U 86,7 % slučajeva radi se o primjeni duljoj od godine dana, od čega je u 36,7 % slučajeva primjena dulja od pet godina. Kod 37 (66,1 %) korisnika benzodiazepina zabilježeno je ukupno 68 potencijalnih klinički značajnih interakcija (stupnja značajnosti D i C) koje kao posljedicu mogu imati depresiju središnjeg živčanog sustava, najviše s tramadolom, zolpidemom i moksonidinom. Kod 40 (38,1 %) ispitanika zabilježeni su padovi u posljednjih godinu dana, češće kod žena, osoba koje koriste veći broj lijekova i koje koriste depresore središnjeg živčanog sustava.

Zaključak: benzodiazepini su vrlo učinkoviti i korisni lijekovi, no njihovom neracionalnom i nekontroliranom primjenom moguće je izazvati teške posljedice za bolesnika. Potrebno je redovito procjenjivati učinkovitost i reevaluirati dozu i trajanje terapije kako bi se spriječio razvoj tolerancije i ovisnosti. Rezultati istraživanja u domu za starije osobe pokazuju veliku potrošnju benzodiazepina i primjenu koja nije u skladu s farmakoterapijskim smjernicama za starije osobe. Neprikladna primjena depresora središnjeg živčanog sustava jedan je od čimbenika koji utječu na učestalost padova kod ispitanika.

Ključne riječi: benzodiazepini, depresija središnjeg živčanog sustava, interakcije lijekova, rizik od pada, starija životna dob

SUMMARY

***Objectives**:* benzodiazepines are among the medicines with the widest range of indications and the highest consumption. The tendency to develop addiction combined with the risk of falling and cognitive impairment makes elderly persons susceptible to unfavorable outcomes of their application. The aim of the research is to determine the frequency and the characteristics of the use of benzodiazepines and the incidence of falls in elderly persons in a nursing home, as well as to examine how these phenomena are related. The occurrence of potential clinically significant interactions of benzodiazepines with other drugs, herbal preparations and alcohol, which may result in central nervous system depression will also be examined.

Patients and methods: the observational study was conducted in the period March 15 to March 20 2019 in Bjelovar Nursing Home (Dom za starije osobe Bjelovar). In conversations with the respondents a list of medications used was created, and the data on the dosage, indications, duration of use and the prescribers of the drugs were collected from the persons who were using benzodiazepines. All respondents were questioned about occurrence of falls in the past year. The Lexi-Comp® Drug Interactions software was used to determine the potential clinically significant interactions of benzodiazepines with other drugs. Statistical data analysis was carried out using the Statistica software package.

Results: the study involved 105 persons of average age at 80,3 (±6,5) years, 70 (66,7 %) of whom were female. The average number of drugs used per respondent was 7,1 (±3,8). The use of benzodiazepines was observed in 56 (53,3 %) respondents, more often in women. The most commonly used benzodiazepines were alprazolam, diazepam and lorazepam, and the most common indications for use were restlessness and relaxation, and sleep disorders. Most benzodiazepines were prescribed by family physicians. In 86,7 % of the cases benzodiazepines had been used for more than one year, 36,7 % of which were cases where they had been used for more than five years. In 37 (66,1 %) of the benzodiazepine users, there were a total of 68 potential clinically significant interactions of benzodiazepines (clinical significance degree D and C) that might lead to central nervous system depression, mostly with tramadol, zolpidem and moxonidine. In 40 (38,1 %) of the respondents falling had been

recorded in the past year, more often in the following groups: women, persons who used a larger number of drugs, and persons who used central nervous system depressants.

***Conclusion**:* benzodiazepines are highly effective and useful drugs but their unreasonable and uncontrolled use can cause severe consequences for patients. It is necessary to evaluate efficacy and re-evaluate the dosage and duration of therapy regularly in order to prevent the development of drug tolerance and addiction. The results of the research conducted at the nursing home show a high consumption of benzodiazepines and a use that does not comply with pharmacotherapy guidelines for older adults. Improper use of central nervous system depressants is one of the factors that affect the frequency of falls in the respondents.

***Keywords**:* benzodiazepines, central nervous system depression, drug interactions, risk of falling, older age

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA 1

1.1. Mehanizam djelovanja, farmakološki učinci i upotreba benzodiazepina 1

1.2. Podjela benzodiazepina 2

1.3. Farmakoterapijski problemi kod primjene benzodiazepina 5

1.3.1. Toksični učinci kod akutnog predoziranja 5

1.3.2. Nepoželjni učinci koji se javljaju pri pravilnoj terapijskoj upotrebi 6

1.3.3. Tolerancija 7

1.3.4. Ovisnost 7

1.4. Specifičnosti farmakoterapije u starijoj životnoj dobi 9

1.4.1. Smjernice za primjenu benzodiazepina u starijoj životnoj dobi 10

1.5. Interakcije lijekova u starijoj životnoj dobi 11

1.5.1. Lexi-Comp® Drug Interactions 12

1.5.2. Depresija središnjeg živčanog sustava kao posljedica interakcija lijekova 14

1.5.2.1. Farmakodinamičke interakcije 14

1.5.2.2. Farmakokinetičke interakcije 15

1.6. Istraživanja o primjeni benzodiazepina kod starijih osoba 16

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 19

3. ISPITANICI I METODE 20

4. REZULTATI 22

4.1. Opće karakteristike ispitanika 22

4.2. Farmakoterapija ispitanika 23

4.3. Zastupljenost i karakteristike primjene benzodiazepina 28

4.4. Interakcije benzodiazepina 36

4.5. Učestalost padova 39

4.6. Korištenje alkohola, biljnih lijekova i dodataka prehrani 45

4.7. Ograničenja istraživanja 46
5. RASPRAVA 47
6. ZAKLJUČCI 50
7. LITERATURA 51
8. ŽIVOTOPIS 55
PRILOZI 56

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Benzodiazepini nisu samo najpopularniji anksiolitici nego i jedna od najčešće propisivanih skupina lijekova uopće. Ubrajaju se među lijekove s najširim indikacijskim područjem i masovnom potrošnjom i mimo liječničkih preporuka. Posljedično je i potrošnja tih lijekova danas vrlo velika (1). Prema Izvješću o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2017. godini Agencije za lijekove i medicinske proizvode (Halmed), na listi 50 najkorištenijih lijekova prema definiranoj dnevnoj dozi na 1000 stanovnika na dan (DDD/TSD) nalaze se dva benzodiazepina – diazepam na 5. mjestu i alprazolam na 9. mjestu (2). Iako iznimno korisni, ovi lijekovi danas su zbog neracionalne primjene postali jedan od vodećih javnozdravstvenih problema. Primjena lijekova u starijoj dobi zahtijeva specifičnu pažnju zbog niza fizioloških promjena povezanih sa starenjem, učestalog komorbiditeta i povećane osjetljivosti na neželjene reakcije na lijek. Metaanalize pokazuju da su psihofarmaci povezani s blagim povećanjem učestalosti padova starijih osoba (3).

1.1. Mehanizam djelovanja, farmakološki učinci i upotreba benzodiazepina

Benzodiazepini djeluju selektivno na tip A receptora za gama-aminomaslačnu kiselinu ($GABA_A$ receptore). To su kloridni kanali složene strukture koji posreduju u brzoj inhibitornoj simpatičkoj transmisiji u cijelom središnjem živčanom sustavu (SŽS). Benzodiazepini potenciraju učinak GABA-e tako da povećavaju učestalost otvaranja kloridnih kanala koje obavlja GABA, ali ne mijenjaju njihovu provodljivost ni prosječno vrijeme otvorenosti. Oni se specifično vežu za regulatorno vezno mjesto na receptoru, koje se razlikuje od veznog mjesta za GABA-u, i djeluju alosterički tako da povećavaju afinitet GABA-e za receptor (4).

GABA je glavni inhibicijski neurotrasmitor u SŽS-u. Uzrokuje otvaranje kloridnih kanala i ulazak kloridnih iona u stanicu te hiperpolarizaciju stanične membrane. Benzodiazepini potenciraju gabaergičnu inhibiciju na svim razinama, uključujući i kralježničnu moždinu, hipotalamus, hipokampus, supstanciju nigru i cerebralni korteks. Živčane stanice zbog toga postaju teže podražljive i cijeli je učinak benzodiazepina inhibicijske naravi (1,5).

Najvažniji učinci benzodiazepina su redukcija anksioznosti i agresivnosti, sedacija i indukcija sna, redukcija mišićnog tonusa i koordinacije, antikonvulzivni učinak i anterogradna amnezija. Najčešći simptomi na koje benzodiazepini djeluju su nesanica, strah, strepnja, napadaji panike, zabrinutost, unutarnji nemir, uzrujanost i tuga. Propisuju se i za mišićne bolove, glavobolju i visoki tlak. Uvelike se rabe za ublažavanje simptoma alkoholnog ustezanja, a imaju primjenu i kao intravenski anestetici (1,4).

Bez obzira na široku primjenu benzodiazepina, njihova primarna indikacija i nadalje ostaju anksiozni poremećaji, i to ponajprije opći anksiozni poremećaj i panični poremećaj. Bolesnici koji boluju od opsesivno-kompulzivnog poremećaja, socijalne fobije i posttraumatskog stresnog poremećaja često mogu imati korist od ovih lijekova. Ostale indikacije za primjenu benzodiazepina su epilepsija, motorički poremećaj, akutni psihotični poremećaj, shizofrenija, katatonija, manija, depresija odnosno bipolarni afektivni poremećaji, akatizija, agitirana stanja i dr. (6).

1.2. Podjela benzodiazepina

Mehanizam djelovanja svih benzodiazepina je jednak i razlike među njima potječu od razlika u njihovoj farmakokinetici, tj. brzini apsorpcije, metabolizmu i brzini eliminacije. Većina ih je registrirana u Republici Hrvatskoj. Prema generičkim nazivima, u ovu skupinu ubrajaju se diazepam, lorazepam, oksazepam, alprazolam, klonazepam, bromazepam, flurazepam, midazolam i nitrazepam. Tržišni nazivi variraju ovisno o tvrtki koja ih proizvodi.

Prema ATK klasifikaciji, svi benzodiazepini spadaju u skupinu N (lijekovi s učinkom na živčani sustav). U skupinu N 03 AE (antiepileptici, derivati benzodiazepina) spadaju klonazepam i diazepam u obliku otopine za rektalnu primjenu. U skupinu N 05 B (anksiolitici) spadaju diazepam, alprazolam, bromazepam, lorazepam i oksazepam. U skupinu N 05 C (hipnotici i sedativi) spadaju nitrazepam, flurazepam i midazolam. Obično se primjenjuju peroralno, ali mogu se aplicirati i intravenski, npr. diazepam u epileptičnom statusu, midazolam u anesteziji. Intramuskularna primjena benzodiazepina nema prednosti pred peroralnom primjenom, osobito zbog promjenjive i nepredvidive apsorpcije odnosno bioraspoloživosti i tako ih ne bi trebalo primjenjivati (7).

Razlikujemo visokopotentne benzodiazepine koji djeluju u vrlo niskim dozama, do nekoliko miligrama dnevno, i niskopotentne benzodiazepine koji se primjenjuju u dozama od nekoliko desetaka miligrama dnevno. Niskopotentni benzodiazepini učinkoviti su u stanjima trajne anksioznosti, a visokopotentni benzodiazepini u stanjima epizodične anksioznosti (1).

Svi benzodiazepini u tijelu se metaboliziraju i konačno izlučuju iz organizma urinom kao glukuronski konjugati. Međusobno se razlikuju prema trajanju učinka pa se mogu podijeliti na kratko-, srednje- i dugodjelujuće spojeve. Pojedini benzodiazepini imaju aktivne metabolite, kao što je N-dezmetil-diazepam (nordiazepam) s poluvijekom eliminacije od 60-ak sati. Ti metaboliti odgovorni su za kumulativni učinak. Kratkodjelujući spojevi se metaboliziraju tako da se izravno konjugiraju s glukuronskom kiselinom (4).

Farmakokinetske osobine pojedinog benzodiazepina određuju i indikaciju za primjenu. Benzodiazepini kratkog i srednje dugog djelovanja, s brzim nastupom djelovanja, rabe se kao hipnotici, a oni dugog djelovanja i sporije apsorpcije kao anksiolitici. Brzina nastupa djelovanja ovisi o lipofilnosti. Među najlipofilnije benzodiazepine ubraja se diazepam, koji zato ima i najbrži nastup djelovanja, zbog brzog prolaska krvno-moždane barijere. Zbog brze distribucije u masno tkivo brzo dolazi do slabljenja učinka. S druge strane spektra nalazi se lorazepam, koji je znatno manje lipofilan te stoga ima polaganiji nastup djelovanja, ali i duži učinak (6).

Tablica 1. Najčešće propisivani benzodiazepini i njihove karakteristike [preuzeto iz (6)]

Lijek	Približne ekvivalentne doze (mg)	Brzina djelovanja	Aktivni metabolit	Prosječno vrijeme poluživota (sati)	Dužina djelovanja	Uobičajena doza za odrasle (mg/dan)
alprazolam	0,5	srednje	da	12	kratko	0,5-6
bromazepam	2,25	brzo	da	17	kratko	3-36
diazepam	5	brzo	da	100	dugo	2-40
flurazepam	5	brzo	da	100	dugo	15-30
klonazepam	0,25	brzo	ne	34	dugo	1,5-6
lorazepam	1	srednje	ne	15	kratko	2-6
midazolam	1,25-1,7	brzo	da	2,25	kratko	7,5-15
nitrazepam	5	brzo	ne	15	kratko	5-10
oksazepam	15	polako	ne	8	kratko	30-90

1.3. Farmakoterapijski problemi kod primjene benzodiazepina

U neželjene učinke benzodiazepina ubrajaju se:

- toksični učinci zbog akutnog predoziranja
- nepoželjni učinci koji se javljaju pri pravilnoj terapijskoj upotrebi
- tolerancija
- ovisnost.

1.3.1. Toksični učinci kod akutnog predoziranja

Fatalni indeks toksičnosti benzodiazepina gotovo je minimalan. Budući da ih pacijenti često rabe u pokušajima samoubojstva, to je važna prednost. Zbog velikog raspona između maksimalne terapijske i minimalne toksične doze, benzodiazepinima je gotovo nemoguće počiniti samoubojstvo, osim ako nisu u kombinaciji s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava kao što su alkohol i triciklični antidepresivi. Pri predoziranju benzodiazepinima nastupa produljeno spavanje, bez ozbiljnije depresije disanja i kardiovaskularnog sustava. Potreban je oprez pri propisivanju benzodiazepina za nesanicu kod bolesnika s opstruktivnim apnoičnim sindromom koji se može pogoršati pri primjeni benzodiazepina te kod bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (1,4).

U terapiji intoksikacije benzodiazepinima rabe se potporne mjere kojima se nastoji smanjiti daljnja apsorpcija (ispiranje želuca, primjena aktivnog ugljena i laksativa) uz praćenje vitalnih funkcija. Antidot flumazenil visoko je specifičan i djeluje kod bolesnika koji su otrovani samo benzodiazepinima, pa se kod komatoznih bolesnika može upotrijebiti i u diferencijalno dijagnostičke svrhe (6).

Postojanje specifičnog antagonista omogućuje uspješno suzbijanje simptoma predoziranja. Flumazenil je jedan od nekoliko benzodiazepinskih derivata s visokim afinitetom za benzodiazepinsko vezno mjesto u sklopu $GABA_A$ receptora koji djeluju kao kompetitivni antagonisti. Flumazenil je odobren za upotrebu u ukidanju depresijskog učinka na SŽS u predoziranju benzodiazepinima te da se ubrza oporavak od ovih lijekova u anesteziji i dijagnostičkim postupcima. Kada se daje intravenski, flumazenil djeluje brzo, ali ima kratak

poluvijek eliminacije zbog brzog jetrenog klirensa. Budući da svi benzodiazepini imaju dulje trajanje djelovanja nego flumazenil, sedacija se obično ponavlja, pa je potrebna ponovna primjena antagonista.

Štetna djelovanja flumazenila su uznemirenost, konfuzija, vrtoglavica i mučnina. Može doći do teškog oblika sindroma ustezanja kod bolesnika koji su razvili tjelesnu ovisnost o benzodiazepinima. Kod bolesnika koji su uzimali benzodiazepine s tricikličnim antidepresivima davanje flumazenila može izazvati konvulzije i srčane aritmije (5).

1.3.2. Nepoželjni učinci koji se javljaju pri pravilnoj terapijskoj upotrebi

Benzodiazepine bolesnici većinom dobro podnose. Najčešća nuspojava je pospanost, koja se javlja u približno 10 % bolesnika. Tijekom terapije moguće su prolazna amnezija ili narušavanje kognitivnih funkcija te vrtoglavica i ataksija. Postoji nekoliko studija i o blagim kognitivnim deficitima te o paradoksalnom pojačavanju agresije. Tijekom terapije diazepamom, lorazepamom i alprazolamom pojavljuje se tremor. Do promjena tjelesne težine ne dolazi, s iznimkom alprazolama čija primjena može dovesti do povećanja tjelesne težine. Kod bolesnika tretiranih klonazepamom uočena je pojava seksualne disfunkcije, prvenstveno erektilne disfunkcije, i dezinhibiranog seksualnog ponašanja. Smanjeni libido češće se pojavljuje kod bolesnika tretiranih diazepamom, dok je kod visokih doza diazepama uočena pojava seksualne disfunkcije i dezinhibicije. Od kardiovaskularnih nuspojava ističu se hipotenzija i bradikardija tijekom terapije diazepamom i palpitacije tijekom terapije klonazepamom. Kod ta dva lijeka mogu se pojaviti i gastrointestinalne nuspojave kao što su mučnina i konstipacija. Tijekom liječenja lorazepamom dolazi do promjenjivosti teka. Od hematoloških nuspojava moguća je leukopenija tijekom terapije oksazepamom i klonazepamom. Kožni osipi pojavljuju se tijekom terapije diazepamom, klonazepamom i oksazepamom. Uz terapiju diazepamom može nastati i urtikarija. Tijekom terapije klonazepamom javlja se facijalni edem, privremeni gubitak kose i promjene u pigmentaciji. Smetnje vida mogu nastati tijekom terapije lorazepamom i alprazolamom, kod kojeg je opisano i povišenje intraokularnog tlaka (8).

1.3.3. Tolerancija

Tolerancija je smanjeni odgovor na lijek nakon opetovanih izlaganja istom lijeku. Može dovesti do potrebe za povećanjem doze u svrhu održavanja simptomatskog poboljšanja. Kada se intenzitet učinka lijeka smanjuje naglo, riječ je o tahifilaksiji.

Tolerancija je zajedničko obilježje uporabe anksiolitika, sedativa i hipnotika iz skupine benzodiazepina, barbiturata i starijih spojeva, uključujući i alkohol. Među tim tvarima pojavljuje se djelomična unakrižna tolerancija. Povećanje brzine metabolizma lijeka, tj. metabolička tolerancija može biti djelomično odgovorno u slučaju kronične primjene barbiturata. Promjena u reaktivnosti središnjeg živčanog sustava, tj. farmakodinamska tolerancija od veće je važnosti za navedene lijekove. U slučaju benzodiazepina razvoj tolerancije kod pokusnih životinja združen je s regulacijom naniže (engl. *down-regulation*) receptora za benzodiazepine u mozgu, što znači da sam agonist inducira smanjenje broja svojih receptora (5).

1.3.4. Ovisnost

Osnovni nedostatak benzodiazepina je izazivanje ovisnosti. Ovisnost o lijekovima je stanje u kojem potreba za lijekom postaje nužnost i uzima prednost pred drugim potrebama. Sindrom ustezanja ili apstinencijski sindrom označuje štetne učinke, tjelesne i psihološke, koji nastaju nakon prestanka uzimanja lijeka.

Ovisnost o benzodiazepinima očituje se jakom i neodoljivom potrebom za uzimanjem lijeka iako više ne postoje medicinske indikacije za njegovo uzimanje. Pojavljuju se brojni simptomi: nervoza, razdražljivost, disforično raspoloženje, napetost, tjeskoba, uznemirenost, poremećaji spavanja, otežana koncentracija, oslabljeno pamćenje, mučnina, gubitak teka, slabost, malaksalost. Prisutni su i tjelesni simptomi kao što su mišićni grčevi, tremor, parestezije, zujanje u ušima, tahikardija, abdominalni grčevi, povišena temperatura, konvulzije. U najtežim se slučajevima pojavljuju i psihotična stanja, vidne halucinacije, konfuzno-delirantna stanja (1). Ovi simptomi mogu se lako zamijeniti simptomima osnovne bolesti zbog koje su benzodiazepini propisani i mogu podržavati daljnje propisivanje istih lijekova. Sindrom

ustezanja može se javiti u bilo koje vrijeme, čak do tri tjedna nakon prestanka uzimanja dugodjelujućih benzodiazepina pa do nekoliko sati nakon prestanka uzimanja kratkodjelujućih benzodiazepina. Preporučuje se bolesnicima koji su ovisni o nekom od kratkodjelujućih benzodiazepina umjesto njih najprije uvesti dugodjelujući benzodiazepin te ga zatim, vrlo sporo snizujući dozu, ukidati (7). Postupno isključivanje lijeka zahtijeva mnogo strpljenja, podrške i ohrabrivanja bolesnika.

Dugo uzimanje benzodiazepina jedan je od osnovnih preduvjeta za razvoj ovisnosti o njima. Prema američkim autorima, ne preporučuje se primjena benzodiazepina dulje od četiri mjeseca, dok su engleski autori stroži tvrdeći da se benzodiazepini ne smiju uzimati dulje od dva do četiri tjedna. Ovisnost se brže razvija pri uzimanju benzodiazepina s kratkim poluvremenom eliminacije nego pri uzimanju benzodiazepina s dugim vremenom polueliminacije, a i simptomi ustezanja nakon prekida uzimanja te skupine benzodiazepina su blaži. Veće doze benzodiazepina češće dovode do razvoja ovisnosti o njima. Karakterne crte osobnosti također u znatnoj mjeri određuju razvoj ovisnosti o benzodiazepinima. Smatra se da su pasivno-ovisne, histerične i nezrele osobe pri uzimanju benzodiazepina sklonije razvoju ovisnosti (1).

Redovita upotreba po više od nekoliko tjedana dovodi do razvoja ovisnosti te do apstinencijskih kriza zbog prestanka uzimanja lijeka kod više od 40 % bolesnika. Mnogi bolesnici pri odvikavanju od benzodiazepina traže pomoć. Kliničko iskustvo pokazalo je da je odvikavanje relativno bezbolno ako se radi pažljivo. Naglo je odvikavanje opasno, a može izazvati akutnu anksioznost, psihozu i konvulzije. Postupno sniženje doze i odvikavanje od lijeka, katkad u kombinaciji sa psihoterapijom, uspješno je kod većine bolesnika. Trajanje odvikavanja mora biti individualno i može se nastaviti mjesecima. Čak i kod vrlo spore redukcije doze postoje apstinencijski simptomi. Oni mogu trajati mjesecima, ali im se intenzitet smanjuje. Većina bolesnika izjavljuje da se nakon odvikavanja osjeća bolje nego kad su uzimali lijek (9).

1.4. Specifičnosti farmakoterapije u starijoj životnoj dobi

Većina razvijenih zemalja prihvatila je kronološku dob od 65 godina kao granicu ulaska u stariju životnu dob (10). Stanovništvo Republike Hrvatske pod dugotrajnim je procesom starenja, što je vidljivo iz brojnih pokazatelja starenja stanovništva. Prema popisu iz 2011. udio osoba starih 65 i više godina iznosio je 17,7 %. Također, uočava se porast broja osoba vrlo visoke životne dobi, npr. udio stanovništva starog 80 i više godina 2011. iznosio je 3,9 %. Među stanovništvom starim 65 i više godina su 64 muškarca na 100 žena, a među stanovništvom starim 80 i više godina dolaze samo 44 muškarca na 100 žena (11).

Starenje je proces koji mijenja farmakodinamiku i farmakokinetiku lijekova i tako utječe na odabir lijeka, njegovo doziranje i povećava rizik za pojavu neželjenih djelovanja (12). Najčešće fiziološke promjene u starijoj životnoj dobi koje mogu utjecati na farmakokinetiku lijekova su: smanjeno izlučivanje želučane kiseline, oslabljen gastrointestinalni motilitet, smanjena ukupna površina apsorpcije, smanjen visceralni protok krvi, smanjena veličina jetre, smanjen protok krvi u jetri, smanjena glomerularna filtracija, smanjena bubrežna tubularna filtracija, smanjena masa nemasnog tjelesnog tkiva, smanjena ukupna voda u organizmu, povećana ukupna tjelesna masnoća, snižena koncentracija albumina u serumu i blago povišena koncentracija α_1-kiselog glikoproteina. Na farmakodinamiku lijekova u starijoj životnoj dobi utječu promjene nastale zbog smanjenja homeopatske pričuve i promjene koje nastaju u specifičnim receptorima i ciljnim mjestima (13).

Akutne bolesti, kao i kronične bolesti koje su najčešće u ovoj populaciji, mogu utjecati na smanjenje fiziološke rezerve starijih bolesnika i dodatno povećati rizik za nastanak neželjenih djelovanja lijeka. Postoji značajna interindividualna heterogenost u zdravstvenom statusu i funkcionalnom kapacitetu starijih osoba te je odluka o optimalnom izboru lijekova često vrlo zahtjevna. Neodgovarajuće propisivanje lijekova starijim osobama vrlo je često i povezano je s povećanim rizikom nastanka neželjenih djelovanja lijeka, povećanim pobolom i smrtnošću, kao i većim korištenjem zdravstvene zaštite (12). Dodatna otežavajuća okolnost primjene lijekova kod starijih osoba jest njihovo psihičko stanje, pamćenje, iz čega proizlazi neodgovarajuće pridržavanje preporuka liječnika, tj. nesposobnost točnog uzimanja lijekova (14).

1.4.1. Smjernice za primjenu benzodiazepina u starijoj životnoj dobi

Starije su osobe općenito osjetljivije na terapijsko i toksično djelovanje benzodiazepina. Preporučuju se niže doze u odnosu na doze propisane mlađim osobama.

Upotreba benzodiazepina dulje od nekoliko tjedana nije preporučljiva. Potencijalne komplikacije dugotrajne upotrebe kod starijih osoba su: dnevna pospanost, kognitivne smetnje, konfuznost, poremećaj psihomotorike, rizik od pada i ozljeda, depresija, paradoksalne reakcije, amnestički sindrom, respiratorni problemi, zlouporaba, ovisnost i apstinencijski sindrom. Benzodiazepini s dugim poluživotom mogu se akumulirati pa su kod starijih osoba pogodniji benzodiazepini s kraćim poluživotom. Oksazepam se smatra lijekom izbora kod starijih osoba. Može nastati minimalna akumulacija lijeka u odnosu na diazepam. Nema klinički značajnih farmakokinetičkih promjena kod starijih, dok diazepam već u dozi od 2,5 mg može uzrokovati značajno oštećenje pamćenja, redukciju psihomotorike i sedaciju kod starijih. Dozu lorazepama također treba sniziti. Poluživot alprazolama može biti dulji kod starijih muškaraca, ali ne i žena (3).

Najčešća pogreška pri propisivanju psihofarmaka jest davanje anksiolitika umjesto antidepresiva ako bolesnik ima depresiju. Anksiolitici se mogu uzimati, ali samo kratkotrajno u akutnoj fazi liječenja zbog odgođenog terapijskog učinka antidepresiva (1).

Dugotrajna upotreba benzodiazepina iz skupine sedativa i hipnotika može rezultirati ovisnošću, smanjenjem djelovanja, nesanicom ovisnom o lijeku te povratnom nesanicom (*rebound* učinak) kada se lijek ukine. U slučaju nedijagnosticirane apneje u spavanju hipnotik može povećati učestalost, trajanje i težinu apnoične epizode. Dnevne nuspojave su poremećaj kognicije, usporena psihomotorika i ozljede zbog padova. Treba dati važnost alternativnim metodama rješavanja nesanice, tj. higijeni sna (3).

Benzodiazepine starijim osobama treba propisivati u što je mogućoj manjoj dozi i u što kraćem razdoblju, bolje intermitentno nego kontinuirano. Nužno je provjeriti postoji li u anamnezi zlouporaba alkohola, droge ili lijekova. Uz racionalnu farmakoterapiju važna je suradnja s pacijentom i njegovom obitelji.

1.5. Interakcije lijekova u starijoj životnoj dobi

Interakcije lijekova definiraju se kao promjene učinka jednog lijeka zbog istodobne ili prethodne primjene drugog lijeka što može rezultirati promjenom učinkovitosti i/ili pojavom toksičnosti interaktanata. Djelovanje lijeka, osim drugim lijekom, može biti promijenjeno konzumiranjem hrane, dodacima prehrani, pušenjem, primjenom alkohola i bolestima (15). Poznavanje mehanizama interakcija lijekova od velike je važnosti jer omogućuje njihovo izbjegavanje ili smanjenje učinka (16).

Vjerojatnost nastanka interakcija lijekova raste s brojem lijekova koje bolesnik uzima te je dokazan eksponencijalni porast incidencije interakcija lijekova naspram broja uzimanih lijekova. Postoji teoretska vjerojatnost od 50 % da će se primjenom 5 lijekova u pacijenta pojaviti interakcija dvaju lijekova, a povećanjem broja lijekova na 7 ta vjerojatnost raste do 100 % (17). Kod posebnih skupina bolesnika, uključujući starije, teško bolesne i one koji se podvrgavaju kirurškim zahvatima, učestalost interakcija je veća. Interakcije lijekova danas su veliki klinički problem i veoma je bitno razviti svijest o njihovoj važnosti za pacijenta, propisivača i cijeli zdravstveni sustav (18).

Politerapija povećava rizik od pojave interakcija i pojave potencijalno neprikladnih lijekova u farmakoterapiji (19). Povećava se mogućnost nastajanja „propisivačke kaskade“ koja nastaje kad se nuspojava krivo protumači kao novo zdravstveno stanje te se za liječenje novog stanja propiše novi lijek (20). Retrospektivno opservacijsko istraživanje Agencije za lijekove i medicinske proizvode pokazalo je da su nuspojave povezane s interakcijama lijekova bile ozbiljnije od ostalih nuspojava te su češće zahtijevale bolničko liječenje (21).

Povećanje broja liječnika koji propisuju lijekove može utjecati na pojavnost interakcija. Duplikacija terapije ili propisivanje lijekova koji imaju međusobno antagonističke učinke mogu se pojaviti u slučaju kad jedan propisivač ne zna što je drugi propisao. Često propisivači nemaju potpune informacije o lijekovima koje pacijenti koriste (17).

Pristupi smanjenju neprikladnog propisivanja lijekova osobama starije životne dobi uključuju intervencije u edukaciji, kompjuteriziranu potporu u odabiru i propisivanju lijekova, multidisciplinarne timove zdravstvenih djelatnika pod vodstvom liječnika i kliničkih farmaceuta i kombinaciju ovih pristupa. Podaci koji su dostupni o ovim intervencijama

općenito pokazuju značajna poboljšanja u propisivanju neprikladnih lijekova, ali su rezultati o zdravstvenim ishodima i smanjenju troškova različiti (22,23).

1.5.1. Lexi-Comp® Drug Interactions

Baze podataka dostupne zdravstvenim djelatnicima mogu poslužiti kao pomoć kako bi se izbjegle ili smanjile štetne posljedice interakcija lijekova. Lexi-Comp® Drug Interactions je kompletan program za pretraživanje i analizu interakcija između lijekova, hrane i alkohola. Pod lijekovima se podrazumijevaju lijekovi koji se izdaju na liječnički recept, lijekovi u bezreceptnom statusu, biljni lijekovi, dodaci prehrani, vitamini i minerali. Analizom unesenih podataka o lijekovima mogu se predvidjeti moguće interakcije. Svaka od mogućih interakcija označena je stupnjem kliničke značajnosti. Stupnjevi kliničke značajnosti označavaju se velikim slovima abecede A, B, C, D i X. Rastući niz slova odgovara rastu kliničke značajnosti odnosno težini interakcije. Tako A označava klinički najmanje značajnu interakciju, a X klinički vrlo značajnu interakciju. Monografije s A i B stupnjem kliničke značajnosti uglavnom su znanstvenog sadržaja. Monografije sa stupnjem kliničke značajnosti C, D i X uvijek zahtijevaju posebnu pažnju propisivača lijeka i ljekarnika (24).

Tablica 2. Kategorizacija interakcija lijekova pomoću programa Lexi-Comp® Drug Interactions [preuzeto iz (24)]

STUPANJ KLINIČKE ZNAČAJNOSTI	OPIS
A	*Interakcija nije poznata* Podaci ne pokazuju ni farmakodinamičku ni farmakokinetičku interakciju između odabranih lijekova
B	*Nije potrebna intervencija pri liječenju* Podaci pokazuju da odabrani lijekovi mogu stupiti u interakciju. No, ima malo ili uopće nema dokaza o postojanju klinički značajne interakcije kao posljedice njihove istovremene primjene.
C	*Potrebno je praćenje terapije* Podaci pokazuju da odabrani lijekovi mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Dobrobit istovremene primjene obično nadmašuje rizike. Kako bi se uočili potencijalni negativni učinci, potrebno je implementirati plan praćenja. Prilagodba doza jednog ili oba lijeka može biti potrebna kod malog broja pacijenata.
D	*Razmotriti prilagodbu terapije* Podaci pokazuju da lijekovi mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Kod svakog pacijenta potrebno je procijeniti je li korist istovremene upotrebe veća od rizika. Potrebno je provesti određene postupke kako bi se procijenila korist i/ili minimalizirala toksičnost koja nastaje kao posljedica istovremene upotrebe ovih lijekova. Spomenuti postupci uključuju pozorno praćenje pacijenta, prilagodbe doza i odabir alternativnih lijekova.
X	*Izbjegavati kombinaciju lijekova* Podaci pokazuju da odabrani lijekovi mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Rizik povezan s istovremenom primjenom ovih lijekova u većini slučajeva veći je od koristi. Ova kombinacija lijekova uglavnom se smatra kontraindiciranom.

1.5.2. Depresija središnjeg živčanog sustava kao posljedica interakcija lijekova

Svi lijekovi iz skupine benzodiazepina mogu stupiti u interakcije koje rezultiraju povećanim depresijskim učinkom na središnji živčani sustav. Te interakcije mogu biti farmakodinamičke i farmakokinetičke. Farmakodinamičke interakcije odnose se na interakcije s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava, što dovodi do aditivnih učinaka. Te su interakcije do neke mjere terapijski upotrebljive kada se lijekovi koriste kao pomoćna sredstva u anestetskoj praksi. Ako se ne predvide unaprijed, mogu uzrokovati ozbiljne posljedice zbog pojačanog djelovanja na sedaciju, respiraciju i hemodinamiku. Farmakokinetičke interakcije uključuju promjene u aktivnosti jetrenih enzimskih sustava odgovornih za metabolizam pojedinih benzodiazepina i mogu dovesti do povećane koncentracije i učinka lijeka (5).

1.5.2.1. Farmakodinamičke interakcije

Pojačan depresivni učinak na SŽS kao posljedica farmakodinamičke interakcije može se pojaviti u slučajevima istodobne primjene benzodiazepina s alkoholom i lijekovima iz sljedećih skupina: antipsihotici (neuroleptici), anksiolitici/sedativi, antidepresivi, hipnotici, antikonvulzivi, opioidni analgetici, anestetici, sedativni H_1- antihistaminici, miorelaksansi, antihipertenzivi sa središnjim djelovanjem. Do značajne sedacije može doći u kombinaciji s talidomidom. Poseban oprez kod starijih osoba potreban je pri primjeni s lijekovima koji mogu izazvati respiratornu depresiju, poput opioda (analgetici, antitusici ili nadomjestno liječenje). Istodobna primjena s klozapinom može uzrokovati izraženu sedaciju, obilnu salivaciju i poremećaj koordinacije. Pri istodobnoj primjeni alprazolama s narkotičnim analgeticima može se javiti pojačana euforija koja može dovesti do pojačane psihičke ovisnosti. Istodobna primjena diazepama s miorelaksansima može dovesti do potpune paralize mišića. Od biljnih preparata i dodataka prehrani potreban je pojačan oprez uz istovremeno korištenje benzodiazepina i pripravaka valerijane, kave-kave i melatonina (24).

Teofilin umanjuje učinak benzodiazepina zbog inhibicije adenilciklaze. Bolesnici koji istovremeno uzimaju teofilin i benzodiazepine mogu zahtijevati mnogo više doze benzodiazepina za postizanje sedativnih učinaka. Nakon prestanka uzimanja teofilina može doći naglo do očitovanja intoksikacije benzodiazepinima (25).

1.5.2.2. Farmakokinetičke interakcije

Usprkos razlikama u brzini apsorpcije, apsorpcija svih benzodiazepina je potpuna. Hrana u manjoj mjeri usporava apsorpciju benzodiazepina. Alkohol značajno ubrzava apsorpciju benzodiazepina, osobito diazepama, čija je koncentracija u plazmi nakon istovremenog uzimanja s alkoholom dva puta veća.

Klinički najznačajnije farmakokinetičke interakcije događaju se u fazi metabolizma. To se odnosi samo na benzodiazepine koji podliježu oksidativnom metabolizmu u jetri pomoću enzima iz skupine citokroma P450, tj. onih koji imaju aktivne metabolite. Benzodiazepini bez aktivnih metabolita odmah se glukoronidiraju i na njihovu eliminaciju ne utječu u većoj mjeri dob, funkcija jetre i uzimanje ostalih lijekova (25).

Oksidativni metabolizam većine benzodiazepina posredovan je CYP3A4 izoenzimom. U metabolizmu diazepama sudjeluju i CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6 i CYP2C9, bromazepama CYP1A2, midazolama CYP2B6. Inhibitori tih enzima mogu izazvati pojačano i produljeno djelovanje benzodiazepina dok induktori mogu dovesti do njihova smanjenog učinka. Inhibitori mikrosomalnih enzima jetre česti u kliničkoj praksi su: cimetidin, ketokonazol, fluvoksamin, fluoksetin, omeprazol, itrakonazol, vorikonazol, inhibitori HIV proteaze, eritromicin, klaritromicin, diltiazem, flukonazol, verapamil, disulfiram i furanokumarini iz soka grejpa. U kliničkoj praksi najjači induktori enzima su antibiotik rifampicin i antiepileptici poput barbiturata, fenitoina i karbamazepina. Pripravci gospine trave, pušenje cigareta i kronično konzumiranje alkohola također mogu inducirati metaboličke enzime. Istodobna primjena lorazepama i valproata zbog inhibicije glukuronidacije može rezultirati povećanjem koncentracije u plazmi i smanjenjem klirensa lorazepama te se preporučuje smanjenje doze lorazepama do 50 % (24).

Benzodiazepini povisuju koncentraciju digoksina, posebno kod starijih bolesnika. Opisana je intoksikacija digoksinom nakon primjene diazepama i alprazolama (25).

1.6. Istraživanja o primjeni benzodiazepina kod starijih osoba

Učestalost propisivanja neprikladnih lijekova, osobito psihotropnih, visoka je među osobama starije životnoj dobi, neovisno o tome žive li u domovima za starije osobe ili u zajednici. Mnogo je istraživanja koja prate potrošnju lijekova usmjereno na korištenje benzodiazepina u različitim državama i regijama, međutim, zbog različite metodologije rezultate nije moguće jednostavno uspoređivati. Aktivnosti koje se poduzimaju kako bi se smanjila upotreba benzodiazepina ne donose očekivane rezultate.

Pregledni rad hrvatskih autora donosi razočaravajuće podatke. U EU polifarmacija u domovima za starije osobe zabilježena je u gotovo 50 % korisnika. Prijelaz starije osobe iz zajednice u dom značajno doprinosi povećanoj upotrebi psihotropnih lijekova. Neka istraživanja ukazuju na to da trećina osoba koje koriste psihotropne lijekove za njih nema odgovarajuću kliničku indikaciju. U Austriji je učestalost potencijalno neprikladnih psihotropnih lijekova procijenjena na 55 % u domovima za starije osobe. Istraživanje iz 2012. u EU pokazalo je primjenu benzodiazepina kod 50 % korisnika domova, najčešće zbog nesanice, anksioznosti i nemira. Često dnevne doze lijekova dosežu gornju granicu za stariju populaciju. Istraživanje iz 2011. u 12 domova za starije s primjenom psihotropnih lijekova povezuje sljedeće karakteristike korisnika: ženski spol, stariju dob, trajni nemir, demenciju, depresiju i veći broj propisanih lijekova. U Izraelu je također veća učestalost korištenja psihotropnih lijekova među ženama, ali manje među religioznim osobama. Osobe koje su starije, pate od kroničnih bolesti i vode manje aktivni, tj. sjedilački način života povezuju se s povećanom upotrebom benzodiazepina. Primjena benzodiazepina, osobito dugodjelujućih, ali i antidepresiva i antipsihotika, povezuje se s povećanim rizikom od padova. Opiodni lijekovi, osobito kombinacije koje sadrže kodein, mogu povećati rizik od ozljeda (26).

Istraživanje koje je usporedilo potrošnju lijekova u Hrvatskoj i Švedskoj tijekom 2014. i 2015. godine pokazalo je 6,7 puta veću potrošnju benzodiazepina u Hrvatskoj, dok je u Švedskoj bila tri puta veća potrošnja antidepresiva. Iako rezultati govore o ukupnoj populaciji a ne samo o starijim osobama, ukazuju na problem nekritičkog propisivanja benzodiazepina i lošeg upravljanja psihofarmakoterapijom u Hrvatskoj (27).

Liječnici obiteljske medicine propisuju najveći broj recepata za benzodiazepine, najvjerojatnije jer k njima dolazi najveći broj starijih pacijenata. Starije osobe u domovima

imaju veći rizik izloženosti benzodiazepinima, a pritisak osoblja u ustanovama da se propisuju psihotropni lijekovi jedan je od čimbenika koji utječu na činjenicu da se prevalencija upotrebe benzodiazepina ne mijenja. Nesanica i anksioznost su najčešći razlozi za propisivanje benzodiazepina starijim osobama u kliničkoj praksi, no kliničke studije o učinkovitosti u tim indikacijama većinom su rađene na osobama koje nisu starije životne dobi. Benzodiazepini su povezani s padovima preko nekoliko mehanizama, uključujući produljeno vrijeme reagiranja, poremećenu ravnotežu i hod, sedaciju i oslabljen vid. Procjenjuje se da izloženost benzodiazepinima povećava rizik od pada za 50 %, a godišnji troškovi liječenja na taj način nastalih ozljeda u EU procjenjuju se na 1,8 bilijuna eura. Primjena benzodiazepina posebno se snažno povezuje s prijelomima kuka, što je zabrinjavajuće jer jedna trećina osoba s prijelomom kuka umire unutar godine dana. Čak i kada pad ne rezultira prijelomom, javlja se strah od novih padova i na taj način ograničava dnevne aktivnosti starijih osoba. Osobe s osteoporozom, oštećenjem vida, perifernom neuropatijom, slabošću mišića, Parkinsonovom bolešću, artritisom, polifarmacijom, ortostazom, osobe koje često koriste toalet noću i osobe s poviješću padova, posebno su ranjive (28).

Istraživanja u Indiji pokazala su prekomjerno propisivanje benzodiazepina u starijoj populaciji, kod čak 64 % ispitanika (29). U SAD-u, više od 10 % žena i 6 % muškaraca u dobi od 65 do 80 godina dobije barem jedan recept za benzodiazepine godišnje, a trećina koristi lijekove dulje od 120 dana (30). Epidemiološki podaci o dugotrajnoj upotrebi benzodiazepina u Europi u razdoblju od 1994. do 2014. godine pokazuju prevalenciju od 3 % u općoj populaciji i 47 % u starijoj populaciji (31). Jedna metaanaliza pokazala je da je rizik nuspojava zbog terapije benzodiazepinima 2,45 puta veći kod starijih osoba u odnosu na opću populaciju (32). Studija rađena u Brazilu među starijim osobama koje žive u zajednici pokazala je prevalenciju primjene benzodiazepina od 18,3 %. Sudjelovalo je 400 ispitanika. Zabrinjavajuće je što se u 59,2 % radilo o dugodjelujućim benzodiazepinima i primjena je bila dulja od šest mjeseci kod 85,5 % ispitanika, a 4,1 % koristilo je dva benzodiazepina (33).

Studija koja je uključivala 1730 korisnika u 76 domova za starije osobe u Belgiji pokazala je korištenje benzodiazepina i Z lijekova kod 53 % korisnika, od čega se kod 50 % radilo o kroničnoj upotrebi, a kod 3 % o povremenoj. Jedan lijek koristilo je 42 % ispitanika, a 8 % kronično je koristilo dva ili tri lijeka (34). U Francuskoj je među 30.702 korisnika iz 451 doma za starije osobe kod 17,5 % ispitanika uočena primjena benzodiazepina s kratkim i srednje dugim vremenom polueliminacije, a kod 7,2 % primjena dugodjelujućih

benzodiazepina (35). Istraživanje među 513 korisnika u sedam domova za starije osobe u Norveškoj utvrdilo je korištenje benzodiazepina kod 22 % ispitanika (36).

Literaturni pregled 29 studija koje su proučavale rizik od padova pri korištenju psihotropnih lijekova i alkohola pokazao je da su benzodiazepini i antidepresivi, pogotovo selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, povezani s povećanim rizikom od pada kod starijih osoba, dok antipsihotici, antihipertenzivi, antiepileptici i alkohol nisu. Potrebna su buduća istraživanja kako bi se utvrdio rizik pojedinih lijekova iz navedenih skupina (37).

Obećavajuće djeluju rezultati istraživanja iz Kanade koji su pokazali da nakon edukacije o rizicima uzimanja benzodiazepina stariji ljudi često donesu odluku o prestanku uzimanja tih lijekova. U studiji je 27 % pacijenata iz interventne skupine donijelo odluku o prestanku uzimanja benzodiazepina, što je značajno više u odnosu na 5 % pacijenata iz kontrolne skupine. Izravna edukacija starijih osoba čini se učinkovitom strategijom u smanjivanju prekomjernog korištenja benzodiazepina i štetnih učinaka do kojih oni dovode (38). Iako su brojne intervencije implementirane s ciljem smanjivanja prekomjerne primjene psihotropnih lijekova u domovima za starije osobe, potrebno je više istraživanja koja bi pokazala kliničke i ekonomske ishode takvih intervencija (39).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Benzodiazepini se ubrajaju među lijekove s širokim indikacijskim područjem i velikom potrošnjom. Propisuju ih liječnici različitih specijalnosti, a pacijenti ih često uzimaju i bez savjetovanja sa stručnom osobom. Imaju anksiolitična, sedativna, hipnotička, antikonvulzivna, miorelaksantna i amnestička svojstva. Sklonost razvoju ovisnosti udružena s rizikom od pada i kognitivnih poremećaja čini osobe starije životne dobi podložnima nepovoljnim ishodima uz primjenu benzodiazepina.

Cilj ovog opservacijskog istraživanja je utvrditi učestalost i karakteristike primjene benzodiazepina i učestalost padova kod osoba starije životne dobi smještenih u domu te istražiti koliko su te pojave povezane. Istražit će se i pojavnost potencijalnih klinički značajnih interakcija benzodiazepina s drugim lijekovima, biljnim preparatima i alkoholom koje mogu rezultirati depresijom središnjeg živčanog sustava.

3. ISPITANICI I METODE

Opservacijsko istraživanje o specifičnostima primjene benzodiazepina u starijoj životnoj dobi provedeno je u razdoblju od 15. do 20. ožujka 2019. godine u Domu za starije osobe Bjelovar. Provođenje istraživanja odobrilo je Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

U istraživanju je sudjelovalo 105 korisnika stambenog dijela ustanove starosti 65 ili više godina koji samostalno uzimaju lijekove i razumiju hrvatski jezik. Ispitanici su dali suglasnost za sudjelovanje u istraživanju potpisivanjem informiranog pristanka. Korisnici koji su mlađi od 65 godina, koji lijekove ne uzimaju sami i koji ne razumiju hrvatski jezik nisu uključeni u istraživanje. Proces prikupljanja podataka provodio se prvenstveno intervjuiranjem korisnika doma po unaprijed definiranim pitanjima specifičnim za potrebe istraživanja. Za svakog ispitanika bilježili su se opći podaci, tj. spol i dob te su upitani o prisutnosti padova u posljednjih godinu dana. U nastavku su se prikupljali podaci o farmakoterapiji. Izrađen je popis svih receptnih i bezreceptnih lijekova koje korisnici doma za starije osobe koriste redovito ili povremeno. Bilježio se naziv djelatne tvari i svakom lijeku pridružena je pripadnost odgovarajućoj ATK skupini. Osobama kod kojih je u popisu lijekova pronađen lijek iz skupine benzodiazepina postavljena su dodatna pitanja. Zabilježeni su podaci o prosječnoj dnevnoj dozi pojedinog benzodiazepina, duljini uzimanja lijeka, indikaciji za primjenu i osobi koja je propisala lijek. Primjena alkohola, biljnih lijekova i dodataka prehrani za smirenje i probleme sa spavanjem također se bilježila budući da i ta sredstva potencijalno mogu uzrokovati nuspojave i stupati u interakcije s lijekovima iz skupine benzodiazepina.

Nakon prikupljanja podataka pristupilo se njihovoj obradi. Analiza potencijalnih interakcija benzodiazepina koje mogu dovesti do depresije središnjeg živčanog sustava izvršena je pomoću softverskog programa Lexi-Comp® Drug Interactions, pri čemu su u obradu uzete interakcije lijekova stupnja značajnosti C (umjeren klinički značaj), D (klinički vrlo značajne) i X (kombinacija lijekova je kontraindicirana).

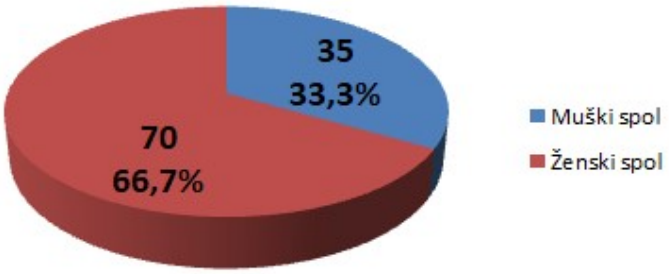
Statistička obrada i analiza podataka izvršena je licenciranim programom STATISTICA 6.1 StatSoft inc. 1983-2003 (serijski broj: AGA304B211928E61). Opisni parametri analizirani su frekvencijskim tablicama (broj i postotak), a numerički parametri deskriptivnom statistikom (prosjek, minimum, maksimum, medijan, standardna devijacija). Za testiranje statističke razlike

između kategorija opisnih parametara korišten je hi-kvadrat test (npr. testiranje razlike između ispitanika s padovima i bez padova u odnosu na spol), a za testiranje statističke razlike između kategorija opisnih parametara u odnosu na numeričke parametre korišten je t-test za nezavisne uzorke (npr. testiranje razlike između ispitanika s padovima i bez padova u odnosu na broj lijekova koje uzimaju). Razlika se smatra statistički značajnom ako je p-vrijednost manja od 0,05 ($p < 0,05$). Rezultati testiranja hi-kvadrat testom grafički su prikazani grafom interakcija između učestalosti odgovora (*Interaction plots of frequencies*). Rezultati testiranja t-testom grafički su prikazani kutijastim dijagramom (*Box and whisker plot*). Rezultati dobiveni statističkom obradom prikazani su grafički i numerički (tabelarno). Statističko testiranje provedeno je na razini značajnosti od 95 % ($\alpha = 0,05$).

4. REZULTATI

4.1. Opće karakteristike ispitanika

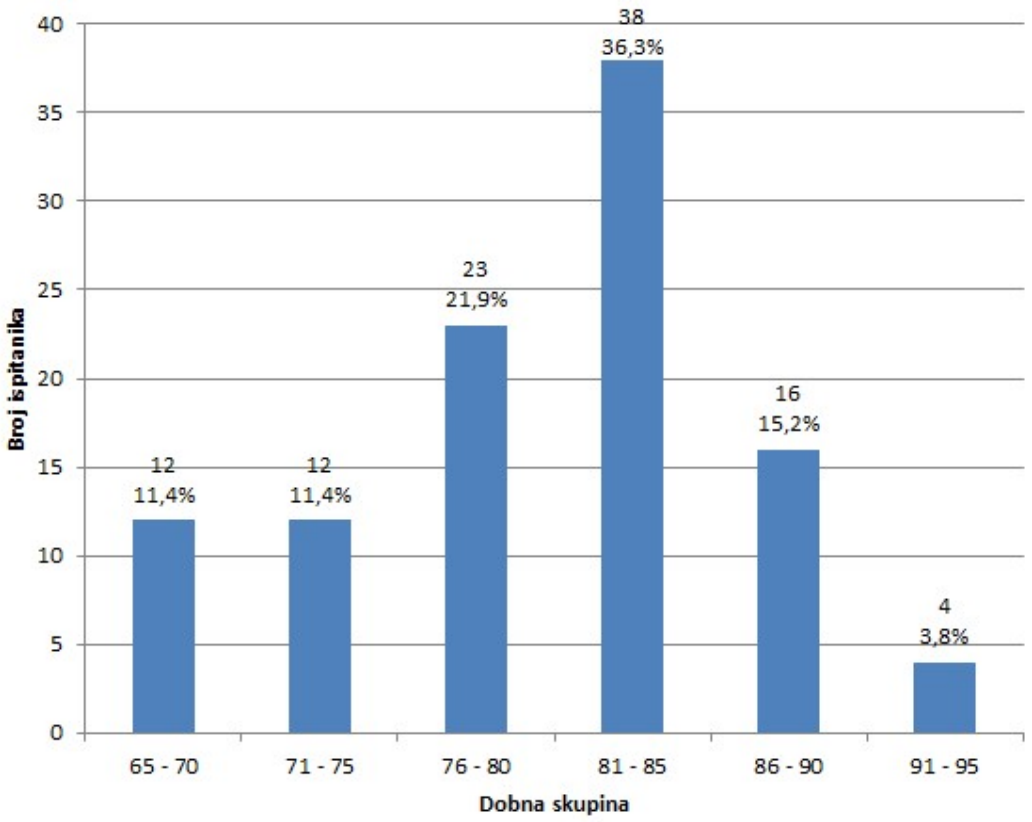
U istraživanju je sudjelovalo 105 korisnika doma za starije osobe prosječne dobi 80,3 (±6,5) godine. Veći udio pripadao je ženskom spolu (Slika 1.). Najmlađi ispitanik imao je 65, a najstariji 94 godine (Tablica 3.).



Slika 1. Broj i udio ispitanika prema spolu

Tablica 3. Dob ispitanika

Ispitanici	Prosječna dob ispitanika (godine)	Medijan	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
Ukupno	80,3	82	6,50	65	94
Muškarci	81,3	83	5,98	66	91
Žene	79,8	81	6,73	65	94



Slika 2. Raspodjela ispitanika prema dobnim skupinama

4.2. Farmakoterapija ispitanika

Ispitanici su u vrijeme provođenja istraživanja koristili prosječno 7,1 (±3,8) lijek (Tablica 4.). Nije zabilježena statistički značajna razlika između muškaraca i žena po broju korištenih lijekova (t (103) = 0,072, $p > 0,05$). Zabilježen je 151 lijek s različitom učestalošću primjene, ukupno 742 puta (Tablica 5.).

Tablica 4. Broj korištenih lijekova kod ispitanika

Ispitanici	Prosječan broj korištenih lijekova	Medijan	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
Ukupno	7,1	7	3,80	0	19
Muškarci	7,0	7	4,72	0	19
Žene	7,1	7,5	3,29	0	15

Tablica 5. Popis i učestalost korištenja pojedinih lijekova

Lijek	**Broj**	**Udio (%)**
ACETILSALICILNA KISELINA	33	4,4
ATORVASTATIN	27	3,6
BISOPROLOL	26	3,5
PANTOPRAZOL	26	3,5
RAMIPRIL	26	3,5
FUROSEMID	26	3,5
INDAPAMID	25	3,4
PERINDOPRIL	24	3,2
AMLODIPIN	22	3,0
ALPRAZOLAM	21	2,8
KALIJ HIDROGENKARBONAT+KALIJ CITRAT	19	2,6
PARACETAMOL+TRAMADOL	18	2,4
ZOLPIDEM	17	2,3
LEVOTIROKSIN	16	2,2
ALOPURINOL	15	2,0
METFORMIN	14	1,9
DIAZEPAM	14	1,9
IBUPROFEN	13	1,8
LORAZEPAM	12	1,6
VARFARIN	11	1,5
TAMSULOZIN	11	1,5
KARVEDILOL	10	1,3
MOKSONIDIN	10	1,3
IZOSORBID MONONITRAT	9	1,2
RAMIPRIL+HIDROKLOROTIAZID	8	1,1
NEBIVOLOL	8	1,1
OKSAZEPAM	8	1,1
PARACETAMOL	8	1,1
TIMOLOL	7	0,9
RANITIDIN	7	0,9
ESOMEPRAZOL	6	0,8
LORATADIN	6	0,8
IZOSORBID DINITRAT	6	0,8
LOSARTAN+HIDROKLOROTIAZID	5	0,7
KOLEKALCIFEROL	5	0,7
LERKANIDIPIN	5	0,7
ROSUVASTATIN	5	0,7
BISAKODIL	5	0,7
KVETIAPIN	4	0,5
LOSARTAN	4	0,5
SALBUTAMOL	4	0,5
BETAHISTIN	5	0,6
SIMVASTATIN	4	0,5
IPRATROPIJ	4	0,5
ESCITALOPRAM	4	0,5

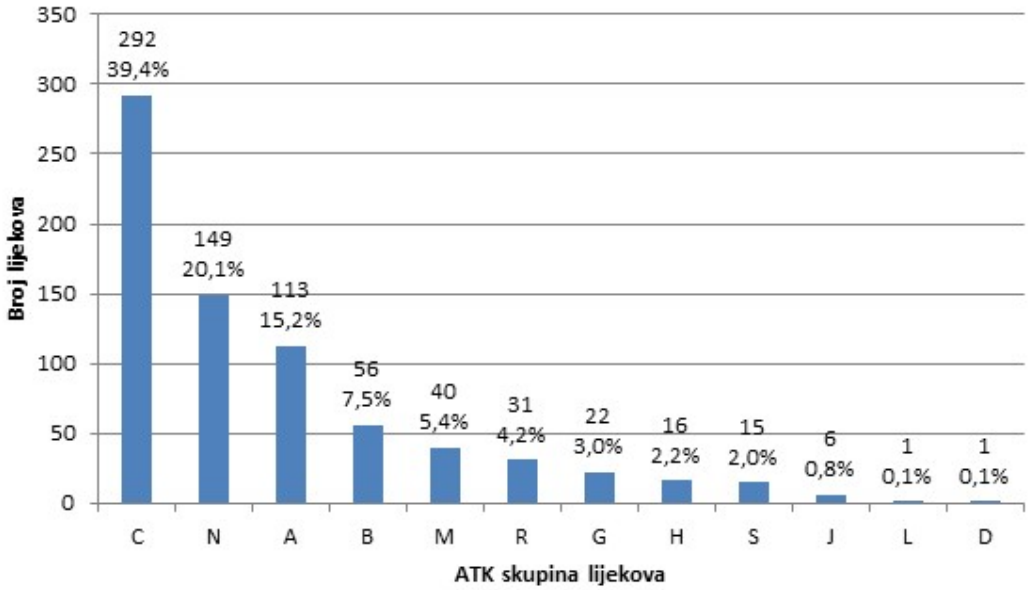
Lijek	Broj	Udio (%)
ATENOLOL	3	0,4
METILDIGOKSIN	3	0,4
DABIGATRAN	3	0,4
LACIDIPIN	3	0,4
LIZINOPRIL	3	0,4
BUDEZONID	3	0,4
SULPIRID	3	0,4
LIZINOPRIL+HIDROKLOROTIAZID	3	0,4
FOLATNA KISELINA	3	0,4
LEVODOPA+KARBIDOPA	3	0,4
GLIKLAZID	3	0,4
AMIODARON	3	0,4
RIVAROKSABAN	3	0,4
PARACETAMOL+PROPIFENAZON+KOFEIN+KODEIN	3	0,4
MONTELUKAST	3	0,4
VALSARTAN	3	0,4
INDOMETACIN	3	0,4
METOKLOPRAMID	3	0,4
INZULIN ASPART	3	0,4
PIROKSIKAM	3	0,4
TRAMADOL	3	0,4
DEKSAMETAZON+NEOMICIN+POLIMIKSIN B	3	0,4
BROMAZEPAM	3	0,4
TRIMETAZIDIN	3	0,4
NITROFURANTOIN	2	0,3
MEBEVERIN	2	0,3
TEOFILIN	2	0,3
TRAMADOL+DEKSKETOPROFEN	2	0,3
FINASTERID	2	0,3
NITRAZEPAM	2	0,3
INDAKATEROL+GLIKOPIRONIJ	2	0,3
CIKLEZONID	2	0,3
TIOTROPIJ	2	0,3
CINARIZIN	2	0,3
MIRABEGRON	2	0,3
MIRTAZAPIN	2	0,3
FELODIPIN	2	0,3
PAROKSETIN	2	0,3
SERTRALIN	2	0,3
GLIBENKLAMID	2	0,3
SOLIFENACIN	2	0,3
TIAMIN+PIRIDOKSIN+CIJANOKOBALAMIN	2	0,3
OMEGA-3 MASNE KISELINE	2	0,3
TORASEMID	2	0,3
LATANOPROST	2	0,3
ROPINIROL	2	0,3

Lijek	Broj	Udio (%)
GINKGO	2	0,3
HIPROMELOZA	2	0,3
AMOKSICILIN+KLAVULANSKA KISELINA	2	0,3
EPLERENON	2	0,3
VALSARTAN+HIDROKLOROTIAZID	1	0,1
DILTIAZEM	1	0,1
TIOKTATNA KISELINA	1	0,1
TIKAGRELOR	1	0,1
MESALAZIN	1	0,1
SIMETIKON	1	0,1
PREGABALIN	1	0,1
VILDAGLIPTIN	1	0,1
MELOKSIKAM	1	0,1
METOPROLOL	1	0,1
KANDESARTAN	1	0,1
VERAPAMIL	1	0,1
ENTEKAPON	1	0,1
SILIMARIN	1	0,1
LAMOTRIGIN	1	0,1
BUDEZONID+FORMOTEROL	1	0,1
AKARBOZA	1	0,1
VILDAGLIPTIN+METFORMIN	1	0,1
CIPROFLOKSACIN	1	0,1
GLIMEPIRID	1	0,1
RABEPRAZOL	1	0,1
DIKLOFENAK	1	0,1
BAKLOFEN	1	0,1
KARBAMAZEPIN	1	0,1
KODEIN	1	0,1
DOKSAZOSIN	1	0,1
DUTASTERID+TAMSULOZIN	1	0,1
SOLIFENACIN+TAMSULOZIN	1	0,1
ANASTROZOL	1	0,1
TROSPIJ KLORID	1	0,1
PIOGLITAZON	1	0,1
OMEPRAZOL	1	0,1
FELODIPIN+RAMIPRIL	1	0,1
FENOFIBRAT	1	0,1
KLOPIDOGREL	1	0,1
TRAVOPROST	1	0,1
DEKSKETOPROFEN	1	0,1
DAPAGLIFLOZIN	1	0,1
ŽELJEZO FUMARAT	1	0,1
RANOLAZIN	1	0,1
URSODEOKSIKOLNA KISELINA	1	0,1
ALENDRONATNA KISELINA	1	0,1

Lijek	Broj	Udio (%)
BUPRENORFIN	1	0,1
HIOSCINIJ BUTILBROMID	1	0,1
SILODOZIN	1	0,1
DUTASTERID	1	0,1
VENLAFAKSIN	1	0,1
FEBUKSOSTAT	1	0,1
SALMETEROL+FLUTIKAZON	1	0,1
LOPERAMID	1	0,1
URAPIDIL	1	0,1
FOSFOMICIN	1	0,1
OKSKARBAZEPIN	1	0,1
INZULIN GLARGIN	1	0,1
KALCIPOTRIOL+BETAMETAZON	1	0,1
Ukupno	742	100,0

Tablica 6. Raspodjela lijekova prema ATK (Anatomsko-terapijsko-kemijskom) sustavu klasifikacije lijekova

ATK skupina	Broj lijekova	Udio (%)
C Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje	292	39,4
N Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	149	20,1
A Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	113	15,2
B Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	56	7,5
M Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	40	5,4
R Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa	31	4,2
G Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni	22	3,0
H Lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem (izuzev spolnih hormona)	16	2,2
S Lijekovi s djelovanjem na osjetila	15	2,0
J Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (izuzev infekcija uzrokovanih parazitima)	6	0,8
L Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	1	0,1
D Lijekovi s djelovanjem na kožu	1	0,1
Ukupno	742	100,0

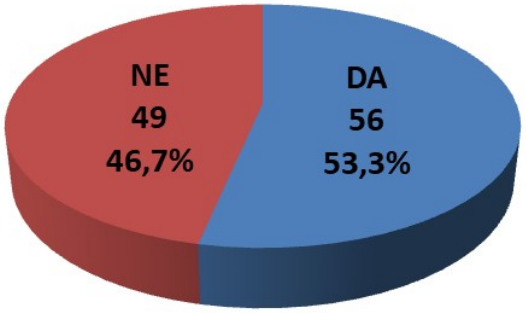


Slika 3. Raspodjela lijekova prema ATK (Anatomsko-terapijsko-kemijskom) sustavu klasifikacije lijekova

4.3. Zastupljenost i karakteristike primjene benzodiazepina

Primjena lijekova iz skupine benzodiazepina zabilježena je kod 56 (53,3 %) ispitanika (Slika 4.). Vidljivo je da žene više koriste benzodiazepine nego muškarci, no hi-kvadrat test razliku nije pokazao statistički značajnom (p = 0,053, χ^2 (1) = 3,750, p > 0,05). Razlika u korištenju benzodiazepina između spolova prikazana je u Tablici 7. i na Slici 5. Hi-kvadrat test nije pokazao statistički značajnu razliku između dobnih skupina u odnosu na korištenje benzodiazepina (χ^2 (5) = 3,554, p > 0,05).

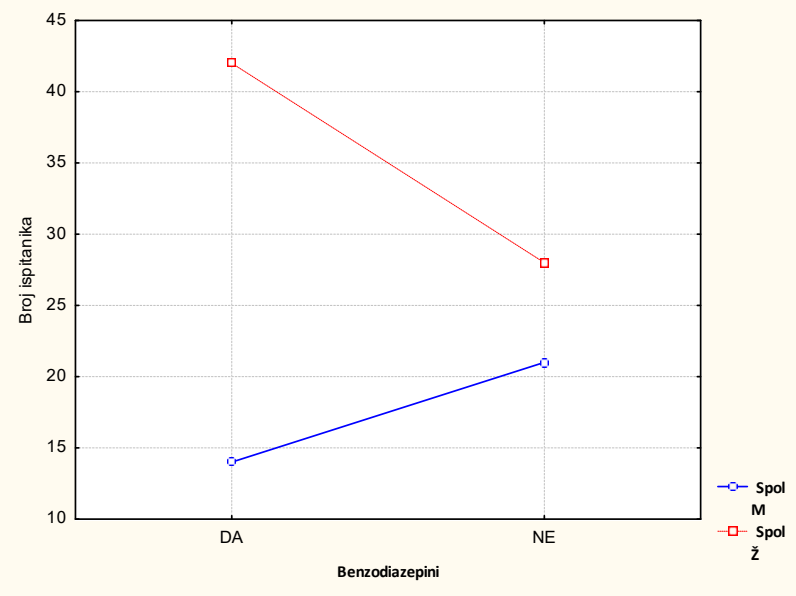
Četiri ispitanika (3,8 % svih ispitanika ili 7,1 % korisnika benzodiazepina) koriste paralelno dva benzodiazepina. Primjena Z lijekova zabilježena je kod 17 (16,2 %) ispitanika, kod svih je to zolpidem. Istovremena primjena benzodiazepina i zolpidema zabilježena je kod 13 ispitanika (Tablica 9.).



Slika 4. Zastupljenost primjene benzodiazepina

Tablica 7. Primjena benzodiazepina po spolovima

Spol	**Benzodiazepini DA (broj i udio (%) ispitanika)**	**Benzodiazepini NE (broj i udio (%) ispitanika)**	**Ukupno**
Muški	14	21	35
	40,00%	60,00%	
Ženski	42	28	70
	60,00%	40,00%	
Ukupno	56	49	105



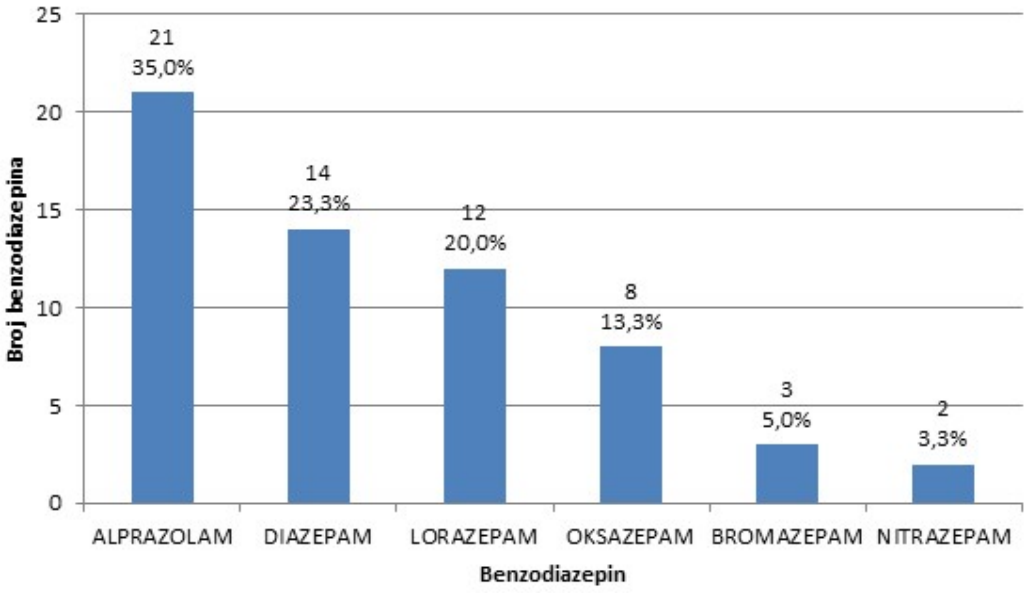
Slika 5. Primjena benzodiazepina kod muškaraca i žena

Tablica 8. Primjena benzodiazepina po dobnim skupinama

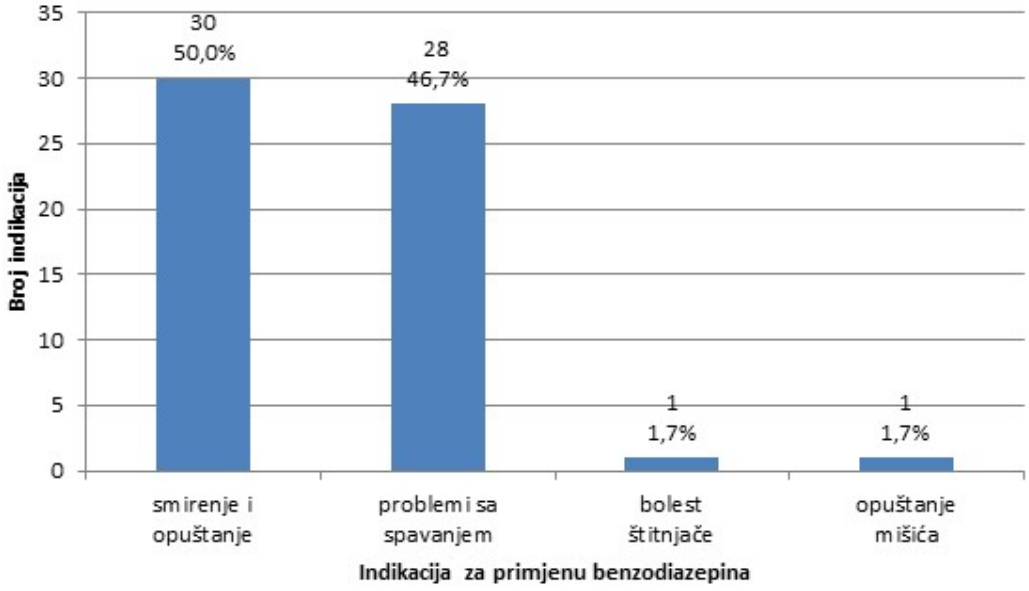
Dobna skupina	**Benzodiazepini DA**	**Benzodiazepini NE**	**Ukupno**
65-70	8	4	12
%	66,67%	33,33%	
71-75	5	7	12
%	41,67%	58,33%	
76-80	13	10	23
%	56,52%	43,48%	
81-85	22	16	38
%	57,89%	42,11%	
86-90	6	10	16
%	37,50%	62,50%	
91-95	2	2	4
%	50,00%	50,00%	
Ukupno	56	49	105

Tablica 9. Zastupljenost istovremene primjene benzodiazepina i Z lijekova

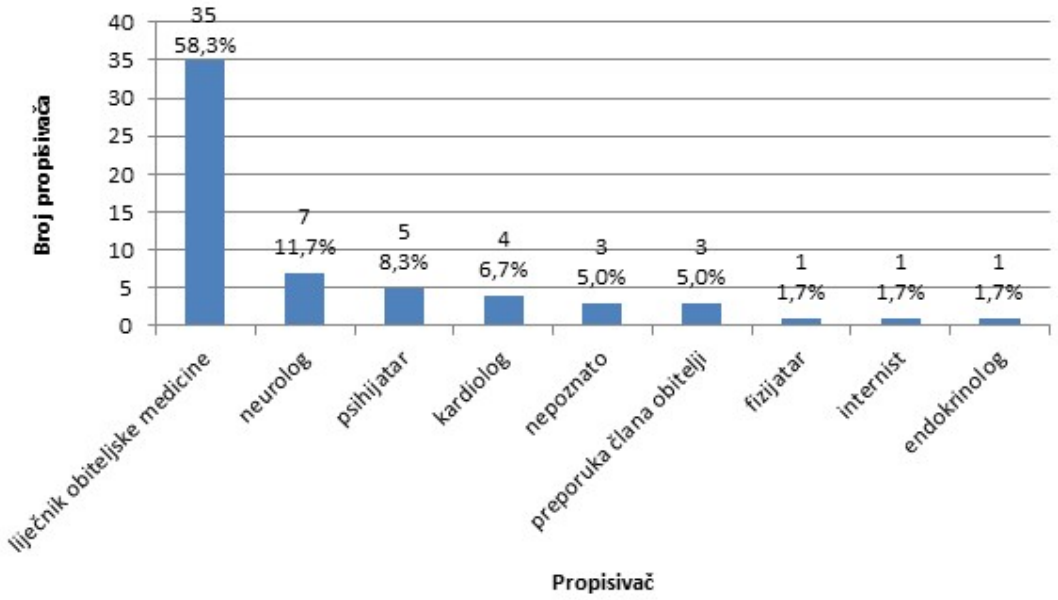
Benzodiazepini	**Z lijekovi DA (zolpidem)**	**Z lijekovi NE**	**Ukupno**
DA	13	43	56
%	23,21%	76,79%	
NE	4	45	49
%	8,16%	91,84%	
Sveukupno	17	88	105



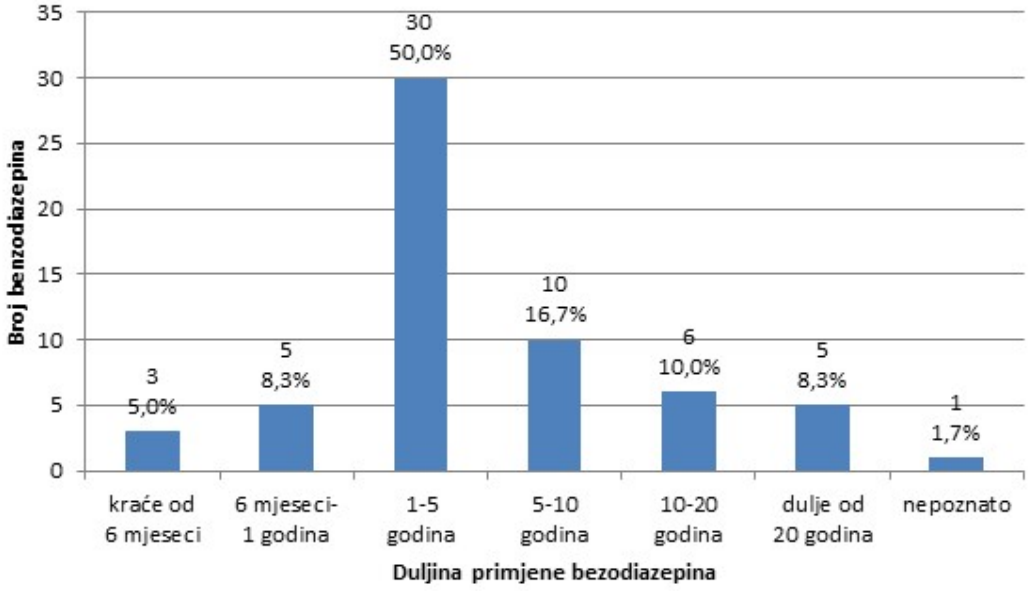
Slika 6. Raspodjela pojedinih benzodiazepina u terapiji ispitanika



Slika 7. Raspodjela pojedinih indikacija za primjenu benzodiazepina



Slika 8. Raspodjela propisivača benzodiazepina



Slika 9. Duljina primjene benzodiazepina

Tablica 10. Prosječne dnevne doze pojedinih benzodiazepina

Benzodiazepin	Broj	Prosječna doza (mg)
LORAZEPAM	12	2,42
ALPRAZOLAM	21	0,71
OKSAZEPAM	8	20,00
DIAZEPAM	14	4,14
BROMAZEPAM	3	2,00
NITRAZEPAM	2	5,00

Tablica 11. Duljine primjene pojedinih benzodiazepina

Duljina primjene	Lorazepam	Alprazolam	Oksazepam	Diazepam	Bromazepam	Nitrazepam	Ukupno
kraće od 6 mjeseci	0	0	1	1	1	0	3
%	0,00%	0,00%	12,50%	7,14%	33,33%	0,00%	
od 6 mjeseci do 1 godine	2	3	0	0	0	0	5
	16,67%	14,29%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
od 1 do 5 godina	7	10	3	8	1	1	30
%	58,33%	47,62%	37,50%	57,14%	33,33%	50,00%	
od 5 do 10 godina	2	4	1	3	0	0	10
%	16,67%	19,05%	12,50%	21,43%	0,00%	0,00%	
od 10 do 20 godina	1	2	1	1	1	0	6
%	8,33%	9,52%	12,50%	7,14%	33,33%	0,00%	
dulje od 20 godina	0	2	1	1	0	1	5
%	0,00%	9,52%	12,50%	7,14%	0,00%	50,00%	
nepoznato	0	0	1	0	0	0	1
%	0,00%	0,00%	12,50%	0,00%	0,00%	0,00%	
Sveukupno	12	21	8	14	3	2	60

Tablica 12. Indikacije za primjenu pojedinih benzodiazepina

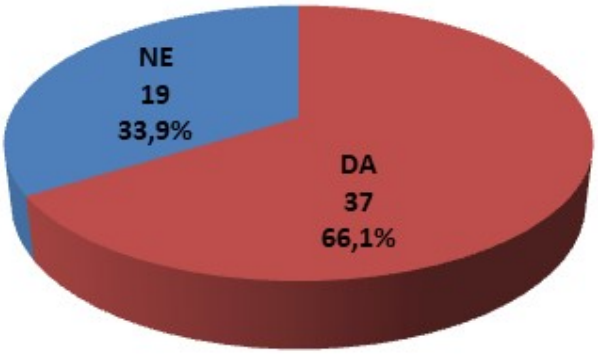
Indikacija	**Lorazepam**	**Alprazolam**	**Oksazepam**	**Diazepam**	**Bromazepam**	**Nitrazepam**	**Ukupno**
problemi sa spavanjem	5	7	6	8	0	2	28
%	41,67%	33,33%	75,00%	57,14%	0,00%	100,00%	
smirenje i opuštanje	6	13	2	6	3	0	30
%	50,00%	61,90%	25,00%	42,86%	100,00%	0,00%	
bolest štitnjače	0	1	0	0	0	0	1
%	0,00%	4,76%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
opuštanje mišića	1	0	0	0	0	0	1
%	8,33%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
Sveukupno	12	21	8	14	3	2	60

Tablica 13. Propisivači pojedinih benzodiazepina

Propisivač	**Lorazepam**	**Alprazolam**	**Oksazepam**	**Diazepam**	**Bromazepam**	**Nitrazepam**	**Ukupno**
liječnik obiteljske medicine	6	10	6	11	1	1	35
%	50,00%	47,62%	75,00%	78,57%	33,33%	50,00%	
psihijatar	0	4	0	0	0	1	5
%	0,00%	19,05%	0,00%	0,00%	0,00%	50,00%	
neurolog	3	3	0	1	0	0	7
%	25,00%	14,29%	0,00%	7,14%	0,00%	0,00%	
endokrinolog	0	1	0	0	0	0	1
%	0,00%	4,76%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
kardiolog	1	2	0	1	0	0	4
%	8,33%	9,52%	0,00%	7,14%	0,00%	0,00%	
nepoznato	1	0	1	0	1	0	3
%	8,33%	0,00%	12,50%	0,00%	33,33%	0,00%	
preporuka člana obitelji	0	1	1	0	1	0	3
%	0,00%	4,76%	12,50%	0,00%	33,33%	0,00%	
fizijatar	1	0	0	0	0	0	1
%	8,33%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
internist	0	0	0	1	0	0	1
%	0,00%	0,00%	0,00%	7,14%	0,00%	0,00%	
Sveukupno	12	21	8	14	3	2	60

4.4. Interakcije benzodiazepina

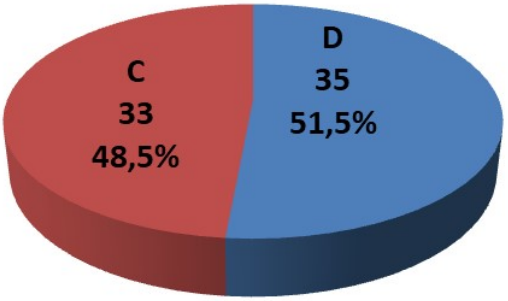
Kod 37 (66,1 %) ispitanika koji koriste benzodiazepine zabilježene su njihove potencijalne klinički značajne interakcije koje mogu rezultirati depresijom središnjeg živčanog sustava (Slika 10.). Uočeno je ukupno 68 interakcija, od kojih su četiri međusobne interakcije benzodiazepina kod osoba koje istovremeno koriste više njih, a 64 su interakcije između benzodiazepina i ostalih lijekova. Nisu zabilježene interakcije stupnja značajnosti X, dok su interakcije stupnja značajnosti D i C podjednako zastupljene (Slika 11.). Prosječan broj interakcija po korisniku benzodiazepina je 1,2. Najveći broj interakcija zabilježen kod pojedinog ispitanika je pet (Tablica 14.).



Slika 10. Zastupljenost interakcija kod ispitanika koji koriste benzodiazepine

Tablica 14. Broj interakcija po ispitaniku

Broj interakcija	Broj ispitanika	Udio ispitanika(%)
0	19	33,9
1	18	32,1
2	13	23,2
3	3	5,4
5	3	5,4
Ukupno	56	100,0



Slika 11. Zastupljenost interakcija po stupnju kliničke značajnosti (prema Lexi-Comp® Drug Interactions)

Tablica 15. Lijekovi zabilježeni u interakcijama s benzodiazepinima

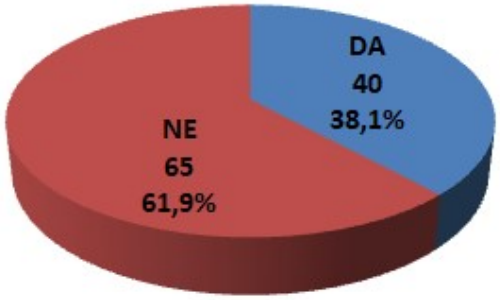
Lijek i pripadajuća ATK skupina	**Broj interakcija**	**Udio(%)**
TRAMADOL N	17	26,5
ZOLPIDEM N	14	21,9
MOKSONIDIN C	7	10,9
LORATADIN R	4	6,2
ESCITALOPRAM N	3	4,7
KVETIAPIN N	3	4,7
PAROKSETIN N	3	4,7
CINARIZIN N	2	3,1
KODEIN (u kombinaciji) N	2	3,1
BUPRENORFIN N	1	1,6
DILTIAZEM C	1	1,6
HIOSCINIJ BUTILBROMID A	1	1,6
KODEIN R	1	1,6
LAMOTRIGIN N	1	1,6
MIRTAZAPIN N	1	1,6
ROPINIROL N	1	1,6
SERTRALIN N	1	1,6
SULPIRID N	1	1,6
Ukupno	64	100,0

Tablica 16. Popis interakcija benzodiazepina prema učestalosti

Stupanj kliničke značajnosti	Interaktanti	Broj interakcija	Udio (%) u interakcijama
D	ALPRAZOLAM - ZOLPIDEM	6	8,8
D	ALPRAZOLAM - TRAMADOL	5	7,4
D	DIAZEPAM - TRAMADOL	4	5,9
D	OKSAZEPAM - ZOLPIDEM	4	5,9
C	LORAZEPAM - LORATADIN	3	4,4
D	LORAZEPAM - TRAMADOL	3	4,4
D	OKSAZEPAM - TRAMADOL	3	4,4
C	DIAZEPAM - MOKSONIDIN	2	2,9
C	OKSAZEPAM - MOKSONIDIN	2	2,9
D	DIAZEPAM - ZOLPIDEM	2	2,9
C	LORAZEPAM - MOKSONIDIN	2	2,9
D	LORAZEPAM - KODEIN	2	2,9
D	LORAZEPAM - ZOLPIDEM	2	2,9
C	ALPRAZOLAM - CINARIZIN	1	1,5
C	ALPRAZOLAM - DILTIAZEM	1	1,5
C	ALPRAZOLAM - KVETIAPIN	1	1,5
C	ALPRAZOLAM - LAMOTRIGIN	1	1,5
C	ALPRAZOLAM - MOKSONIDIN	1	1,5
C	ALPRAZOLAM - NITRAZEPAM	1	1,5
C	ALPRAZOLAM - SERTRALIN	1	1,5
C	ALPRAZOLAM - SULPIRID	1	1,5
C	BROMAZEPAM - DIAZEPAM	1	1,5
C	BROMAZEPAM - OKSAZEPAM	1	1,5
C	BROMAZEPAM - PAROKSETIN	1	1,5
C	DIAZEPAM - CINARIZIN	1	1,5
C	DIAZEPAM - ESCITALOPRAM	1	1,5
C	DIAZEPAM - LORATADIN	1	1,5
C	DIAZEPAM - PAROKSETIN	1	1,5
C	LORAZEPAM - ESCITALOPRAM	1	1,5
C	LORAZEPAM - HIOSCINIJ BUTILBROMID	1	1,5
C	LORAZEPAM - MIRTAZAPIN	1	1,5
C	LORAZEPAM - PAROKSETIN	1	1,5
C	NITRAZEPAM - KVETIAPIN	1	1,5
C	OKSAZEPAM - ALPRAZOLAM	1	1,5
C	OKSAZEPAM - ESCITALOPRAM	1	1,5
C	OKSAZEPAM - KVETIAPIN	1	1,5
C	OKSAZEPAM - ROPINIROL	1	1,5
D	ALPRAZOLAM - KODEIN	1	1,5
D	BROMAZEPAM - TRAMADOL	1	1,5
D	DIAZEPAM - BUPRENORFIN	1	1,5
D	NITRAZEPAM - TRAMADOL	1	1,5

4.5. Učestalost padova

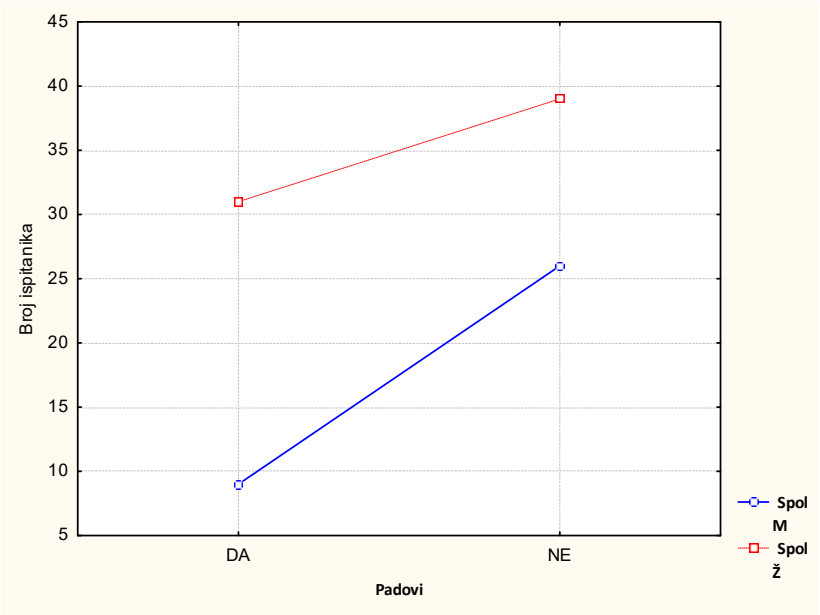
Kod 40 (38,1 %) ispitanika zabilježeni su padovi u posljednjih godinu dana (Slika 12.). Žene više padaju u odnosu na muškarce, no hi-kvadrat test razliku nije pokazao statistički značajnom (p = 0,065, χ^2 (1) = 3,412, p > 0,05). Osobe koje padaju i koje ne padaju iste su prosječne dobi, a i hi-kvadrat test pokazuje da na ovom uzorku pojava padova statistički ne ovisi o dobi ispitanika (χ^2 (5) = 3,523, p > 0,05). Ispitanici koji ne padaju prosječno koriste 6,8 (± 4,08) lijekova, a ispitanici koji padaju prosječno koriste 7,5 (± 3,30) lijekova. Vidljivo je da ispitanici koji padaju koriste više lijekova, ali na ovom uzorku ta se razlika nije pokazala statistički značajnom (t (103) = -0,969, p > 0,05).



Slika 12. Prisutnost padova kod ispitanika

Tablica 17. Prisutnost padova prema spolu ispitanika

Spol	Padovi DA	Padovi NE	Ukupno
Muški	9	26	35
%	25,71%	74,29%	
Ženski	31	39	70
%	44,29%	55,71%	
Ukupno	40	65	105



Slika 13. Prisutnost padova kod muškaraca i žena

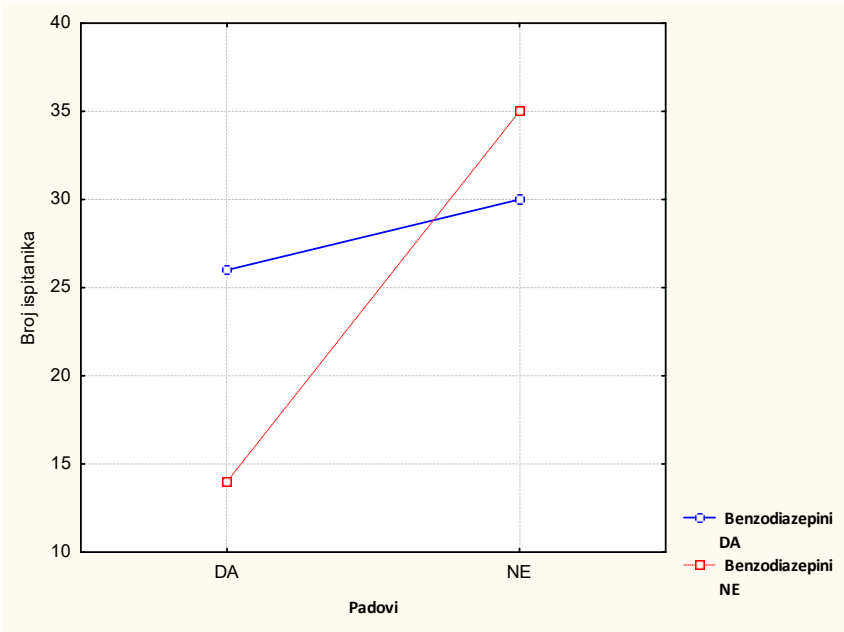
Tablica 18. Prisutnost padova prema dobnim skupinama

Dobna skupina	**Padovi DA**	**Padovi NE**	**Ukupno**
65-70	4	8	12
%	33,33%	66,67%	
71-75	6	6	12
%	50,00%	50,00%	
76-80	7	16	23
%	30,43%	69,57%	
81-85	17	21	38
%	44,74%	55,26%	
86-90	4	12	16
%	25,00%	75,00%	
91-95	2	2	4
%	50,00%	50,00%	
Ukupno	40	65	105

Ispitanici koji koriste benzodiazepine podjednako padaju i ne padaju, dok 28,6 % ispitanika koji ne koriste benzodiazepine pada, a ne pada 71,4 % (Tablica 19.) što se statistički ne pokazuje značajnom razlikom, p = 0,06 (χ^2 (1) = 3,534, p > 0,05). Ispitanici koji koriste benzodiazepine i padaju koriste prosječno isti broj benzodiazepina (1,1) kao i ispitanici koji ne padaju (t(54) = -0,146, p > 0,05). Zbog malog broja ispitanika koji koriste pojedini benzodiazepin nije se pokazala statistički značajna razlika između pojedinih benzodiazepina u odnosu na padove (χ^2 (5) = 2,387, p > 0,05). Rezultat hi-kvadrat testa pokazuje da padovi ne ovise o duljini primjene benzodiazepina (χ^2 (6) = 3,348, p > 0,05).

Tablica 19. Odnos primjene benzodiazepina i pojave padova

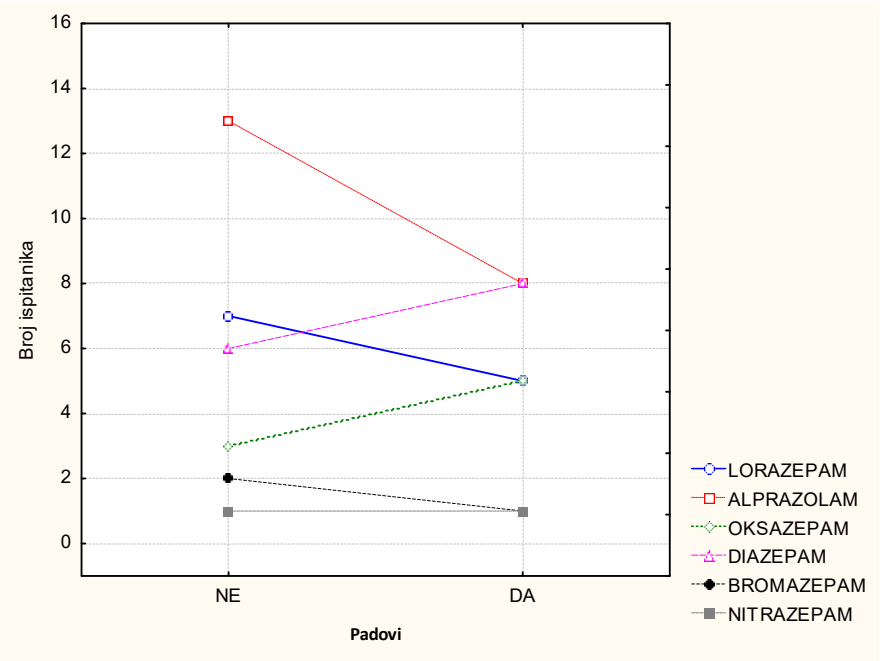
Benzodiazepini	**Padovi DA**	**Padovi NE**	**Ukupno**
DA	26	30	56
%	46,43%	53,57%	
NE	14	35	49
%	28,57%	71,43%	
Ukupno	40	65	105



Slika 14. Odnos primjene benzodiazepina i pojave padova

Tablica 20. Odnos primjene pojedinih benzodiazepina i pojave padova

Naziv djelatne tvari	Padovi NE	Padovi DA	Ukupno
LORAZEPAM	7	5	12
%	58,33%	41,67%	
ALPRAZOLAM	13	8	21
%	61,90%	38,10%	
OKSAZEPAM	3	5	8
%	37,50%	62,50%	
DIAZEPAM	6	8	14
%	42,86%	57,14%	
BROMAZEPAM	2	1	3
%	66,67%	33,33%	
NITRAZEPAM	1	1	2
%	50,00%	50,00%	
Sveukupno	32	28	60



Slika 15. Odnos primjene pojedinih benzodiazepina i pojave padova

Tablica 21. Odnos duljine primjene benzodiazepina i pojave padova

Duljina primjene benzodiazepina	Padovi DA	Padovi NE	Ukupno
kraće od 6 mjeseci	2	1	3
%	66,67%	33,33%	
od 6 mjeseci do 1 godine	2	3	5
%	40,00%	60,00%	
od 1 do 5 godina	18	12	30
%	60,00%	40,00%	
od 5 do 10 godina	5	5	10
%	50,00%	50,00%	
od 10 do 20 godina	2	4	6
%	33,33%	66,67%	
dulje od 20 godina	3	2	5
%	60,00%	40,00%	
nepoznato	0	1	1
%	0,00%	100,00%	
Ukupno	32	28	60

Ispitanici koji koriste zolpidem podjednako padaju i ne padaju, dok ispitanici koji ga ne koriste manje padaju (35,23 %) nego što ne padaju (64,77 %), no hi-kvadrat test nije pokazao statistički značajnu razliku u odnosu na padove između te dvije skupine u ispitivanom uzorku (χ^2 (1) = 1,89, p > 0,05).

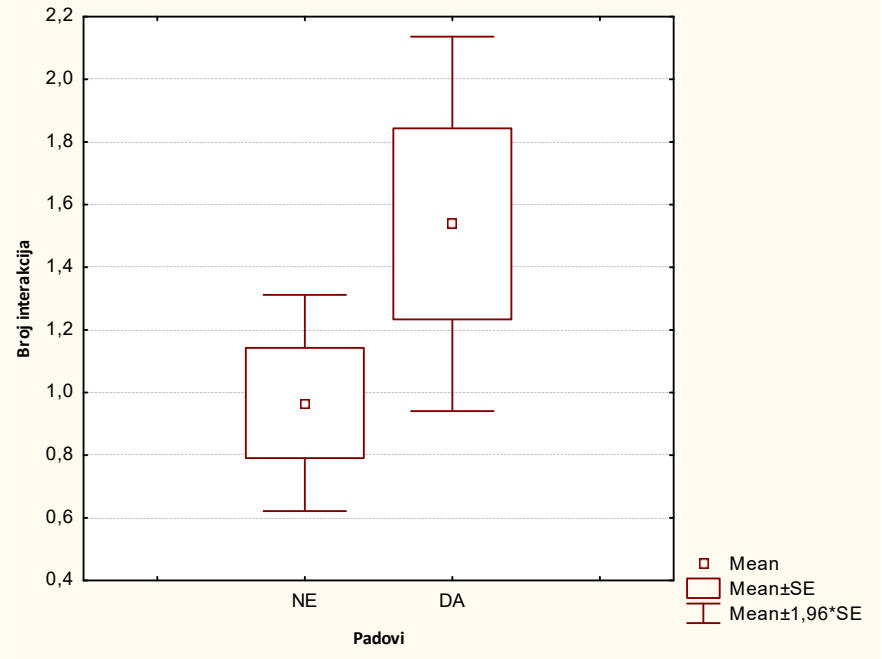
Tablica 22. Odnos primjene Z lijekova i pojave padova

Z lijekovi	Padovi DA	Padovi NE	Ukupno
DA (zolpidem)	9	8	17
%	52,94%	47,06%	
NE	31	57	88
%	35,23%	64,77%	
Ukupno	40	65	105

Ispitanici kod kojih su zabilježene interakcije benzodiazepina padaju u 51,4 % slučajeva, dok ispitanici kod kojih nema interakcija padaju u 36,8 % slučajeva (χ^2 (1) = 1,062, $p > 0,05$). Ispitanici koji ne padaju imaju zabilježenu prosječno jednu interakciju, dok ispitanici koji padaju imaju prosječno 1,5 interakcija (t (54) = -1,677, $p > 0,05$). Vidljivo je da ispitanici sa zabilježenim interakcijama učestalije padaju od ispitanika bez interakcija, ali na ovom uzorku ta se razlika ne pokazuje statistički značajnom.

Tablica 23. Odnos zabilježenih interakcija benzodiazepina i pojave padova

Interakcije	**Padovi DA**	**Padovi NE**	**Ukupno**
DA	19	18	37
%	51,35%	48,65%	
NE	7	12	19
%	36,84%	63,16%	
Ukupno	26	30	56



Slika 16. Odnos broja interakcija benzodiazepina i pojave padova

Tablica 24. Odnos istovremene primjene benzodiazepina i Z lijekova i pojave padova

Benzodiazepini + Z lijekovi	**Padovi DA**	**Padovi NE**	**Ukupno**
DA	6	7	13
%	46,15%	53,85%	
NE	20	23	43
%	46,51%	53,49%	
Ukupno	26	30	56

Hi-kvadrat test pokazuje da padovi ispitanika ne ovise o zajedničkom uzimanju lijekova iz skupine benzodiazepina i Z lijekova (χ^2 (1) = 0,001, $p > 0,05$).

4.6. Korištenje alkohola, biljnih lijekova i dodataka prehrani

Učestalo konzumiranje alkohola prijavila su dva ispitanika muškog spola, oboje uopće ne koriste lijekove, jedan ima padove u anamnezi, a drugi nema.

Biljne preparate za smirenje i probleme sa spavanjem povremeno koriste dvije ženske osobe. Jedna koristi dodatak prehrani u obliku kapsula s magnezijem, vitaminom B_6, melatoninom i valerijanom, a druga koristi tinkturu valerijane. Ni jedna ne koristi benzodiazepine pa u ovom istraživanju nisu zabilježene interakcije benzodiazepina s biljnim preparatima. Kod navedenih ispitanica nisu zabilježeni padovi.

4.7. Ograničenja istraživanja

Prije interpretacije rezultata potrebno je napomenuti ograničenja istraživanja. Radi se o malom uzorku, tj. malom broju osoba starije životne dobi. Podaci o korištenim lijekovima dobiveni su izravno od korisnika doma za starije osobe i pregledom njihovih zaliha lijekova, bez uvida u medicinsku dokumentaciju i dijagnoze ispitanika. Tijekom istraživanja nije mjerena suradljivost zbog čega nije moguće ustanoviti u kojoj mjeri se bolesnici pridržavaju propisane farmakoterapije.

Vezano za interakcije lijekova, zdravstveni djelatnici trebaju biti svjesni ograničenja baza podataka i kompjuterskih programa i kritički analizirati informacije koje im oni pružaju. Ključna je klinička procjena ne samo farmakoterapije već i stanja pacijenta, simptoma, laboratorijskih nalaza i pacijentovih potreba (40).

5. RASPRAVA

U istraživanju je utvrđena politerapija kod osoba starije životne dobi. U razgovoru s ispitanicima primijećeno je kako mnogi od njih nemaju potpune informacije o vlastitoj farmakoterapiji. Udio korisnika doma za starije osobe koji koriste benzodiazepine je visok, iznosi 53,3 %, a većinom se radi o svakodnevnoj primjeni istih doza pojedinih benzodiazepina. Kod četiri osobe zabilježeno je istovremeno korištenje dva benzodiazepina za što nema kliničke opravdanosti. Karakteristike primjene benzodiazepina kod ispitanika u istraživanju odstupaju od smjernica za primjenu benzodiazepina kod osoba starije životne dobi. Učestalost primjene diazepama je neprihvatljivo visoka (23,3 % benzodiazepina zabilježenih u istraživanju) s obzirom na to da se njegova primjena smatra neprikladnom u starijoj životnoj dobi. Primjena klonazepama, flurazepama i midazolama nije zabilježena. Posebno zabrinjava duljina primjene benzodiazepina. U 86,7 % slučajeva radi se u primjeni duljoj od godine dana, od čega je u 36,7 % slučajeva primjena dulja od pet godina. Dugogodišnja primjena ukazuje na pojavu tolerancije i ovisnosti o benzodiazepinima kod ispitanika. Većinu lijekova propisuju liječnici obiteljske medicine (58 %), specijalisti određene grane medicine propisuju 31,8 %, a kod manjeg dijela (5 %) radi se o uzimanju benzodiazepina bez konzultacije sa stručnom osobom. Može se zaključiti da postoji potreba za revidiranjem terapije jer se većinom benzodiazepin koji je jednom ordiniran nastavlja i dalje propisivati bez kritičke prosudbe i analize postoji li stvarna potreba, tj. indikacija za nastavkom terapije. Uvođenje elektroničkog recepta olakšalo je mnoge procese u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, ali je u određenoj mjeri smanjilo kontakt pacijenata koji boluju od kroničnih bolesti s liječnikom obiteljske medicine. Kada se ne radi o elektroničkom receptu, već o privatnom, velika je uloga i odgovornost magistra farmacije koji izdaje lijekove jer su to neponovljivi recepti i nije opravdano na isti recept ponovno izdati benzodiazepin. Ovisnici o lijekovima pa tako i ovisnici o benzodiazepinima su često nestrpljivi i manipulativni, stoga i propisivači i izdavači lijekova trebaju imati puno strpljenja kako bi se držali farmakoterapijskih smjernica.

Iz odgovora ispitanika vidljivo je da čak 46,7 % korisnika benzodiazepina kao indikaciju navodi probleme sa spavanjem. Poremećaji spavanja dijele se na primarne poremećaje spavanja, poremećaje spavanja vezane za drugi duševni poremećaj, poremećaje spavanja zbog općeg zdravstvenog stanja i poremećaje spavanja prouzrokovane psihoaktivnim tvarima. Razlikuju se poteškoće usnivanja, prosnivanja i ranog buđenja. Potrebno je naglasiti

da je potreba za spavanjem individualna te ne postoji pravilo koje bi određivalo koliko sati moramo spavati. Osim što se potreba za snom razlikuje od pojedinca do pojedinca, ona se mijenja i sa starošću. Stariji ljudi npr. navečer ranije zaspu, a kako trebaju manje sna, bude se rano, ostaju dugo budni u postelji te imaju dojam da im je spavanje poremećeno što zapravo nije istina. Ako je nesanica popratna pojava duševne ili tjelesne bolesti, potrebno je u prvom redu liječiti osnovnu bolest. Kada se radi o nesanici kao dominantnoj tegobi, potrebno je primijeniti higijenske mjere, a ne samo samo lijekove, osobito kod osoba starije životne dobi. Te mjere uključuju: svakodnevno ustajanje u isto vrijeme, ograničavanje vremena provedenog u postelji tijekom dana na ono koje je bilo provođeno u postelji prije pojave nesanice, prestanak uzimanja kave, alkohola, nikotina i stimulansa, izbjegavanje dnevnog drijemanja, vježbanje tijekom dana, izbjegavanje večernjih podražaja kao što su televizija, čitanje i radio, izbjegavanje većih obroka prije spavanja, uvođenje večernjih relaksirajućih aktivnosti i uspostavljanje ugodnih uvjeta za spavanje. Lijekove treba uzimati oprezno i u dogovoru s liječnikom. Za liječenje uporne nesanice danas se uz benzodiazepine primjenjuju sedativni antidepresivi i antipsihotici u malim dozama. Antidepresivi sa sedativno-hipnotičkim učinkom mogu poslužiti kao korisna alternativa benzodiazepinima u liječenju nesanice, poglavito kod osoba kojima prijeti opasnost od razvoja ovisnosti ili se ovisnost već razvila (41).

Z lijekovi među koje pripada zolpidem su nebenzodiazepinski agonisti benzodiazepinskih receptora. Zolpidem je imidazopiridin koji pokazuje afinitet za omega-1 podjedinicu benzodiazepinskih receptora koju selektivno aktivira. Omega-1 podjedinica ima važnu ulogu u očitovanju sedativnog učinka lijeka. Zolpidem skraćuje vrijeme uspavljivanja i produljuje ukupno trajanje spavanja (42). U istraživanju je utvrđena primjena zolpidema kod 17 korisnika doma za starije osobe (16,2 % svih ispitanika), od kojih 13 paralelno koristi i lijek iz skupine benzodiazepina, što povećava vjerojatnost depresije SŽS-a kao posljedice interakcije između tih lijekova i opravdanost takve prakse je upitna.

Kod velikog dijela (66,1 %) korisnika benzodiazepina zabilježene su potencijalne klinički značajne interakcije benzodiazepina. Posebnu je pažnju potrebno usmjeriti na osobe kod kojih je prisutno više interakcija, a takvih je 51 % među ispitanicima u istraživanju sa zabilježenim interakcijama benzodiazepina. Od ukupno 68 uočenih interakcija četiri su međusobne interakcije benzodiazepina kod osoba koje koriste dva lijeka iz te skupine, a ostale interakcije su između benzodiazepina i ostalih lijekova koje ispitanici koriste. Većina lijekova (78 %) je iz ATK skupine N (lijekovi s djelovanjem na živčani sustav), od kojih se u

interakcijama najčešće pojavljuju tramadol i zolpidem. Iz ostalih skupina najučestalije su interakcije s moksonidinom iz skupine C (lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje) i loratadinom iz skupine R (lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa) no treba naglasiti da su one klinički manje značajne od prethodno navedenih s tramadolom i zolpidemom. Sve potencijalne klinički značajne interakcije benzodiazepina zabilježene kod ispitanika u ovom istraživanju, osim jedne, su farmakodinamičke, tj. odnose se na interakcije s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava. Jedna interakcija je farmakokinetička i to između alprazolama i diltiazema, kod koje zbog inhibicije aktivnosti mikrosomalnih enzima jetre posredovane diltiazemom može doći do nakupljanja i pojačanog djelovanja alprazolama.

Kod 38,1 % ispitanika u ovom istraživanju zabilježeni su padovi u posljednjih godinu dana. Padovi su učestaliji kod žena i kod osoba koje koriste veći broj lijekova. Na osnovi dobivenih podataka može se uočiti da primjena benzodiazepina i zolpidema utječe na padove, kao i interakcije benzodiazepina i njihov broj. Dob ispitanika, broj korištenih benzodiazepina, istovremeno korištenje benzodiazepina i zolpidema i duljina primjene benzodiazepina nisu se pokazali kao čimbenici koji utječu na padove. Ograničenja u donošenju zaključaka su mali broj ispitanika i mali broj ispitanika koji koriste pojedini benzodiazepin. Statistički gledano, većina analiziranih parametara su opisni parametri, pa statističke razlike koje su se na ovom uzorku pokazale granično značajne na većem bi se uzorku pokazale statistički značajnima.

Kod razmatranja padova potrebno je naglasiti da je etiologija padova multifaktorijalna i osim lijekova uključuje individualne karakteristike pacijenta (spol, dob, kronične bolesti, vid i sl.) i okolišne čimbenike (prostorne barijere, kvaliteta osvjetljenja, stepenice, sagovi, kablovi, skliskost površina i sl.). Istraživanja pokazuju da manje od polovice osoba koje padaju razgovaraju o tome s pružateljima zdravstvenih usluga. Ljekarnik kao najdostupniji zdravstveni radnik ima jedinstvenu priliku proaktivno doprijeti do saznanja o padovima, uočiti rizične čimbenike, uočiti medikacijske pogreške, uočiti nuspojave, spriječiti interakcije lijekova i preporučiti sigurnije alternative što može reducirati rizik od padova bez ugrožavanja postizanja željenih terapijskih ciljeva.

6. ZAKLJUČCI

Benzodiazepini su vrlo učinkoviti i korisni lijekovi, no njihovom neracionalnom i nekontroliranom primjenom moguće je izazvati teške posljedice za bolesnika. Potrebno je redovito procjenjivati učinkovitost i reevaluirati dozu i trajanje terapije kako bi se spriječio razvoj tolerancije i ovisnosti. Benzodiazepini imaju depresivni učinak na središnji živčani sustav i nužno je obratiti pozornost na moguće interakcije s drugim lijekovima. Osobe starije životne dobi zbog promjena koje u organizmu nastupaju sa starenjem posebno su osjetljive na štetne učinke lijekova. U toj populaciji prednost treba dati benzodiazepinima bez aktivnih metabolita i s kratkim poluvremenom eliminacije, a propisivati ih samo kada je to doista klinički indicirano, u što nižoj dozi i kraćem vremenu.

Rezultati istraživanja u domu za starije osobe pokazuju veliku potrošnju benzodiazepina i primjenu koja nije u skladu s farmakoterapijskim smjernicama za starije osobe. Neprikladna primjena depresora središnjeg živčanog sustava jedan je od čimbenika koji utječu na učestalost padova kod ispitanika. Rezultati istraživanja ukazuju na potrebu za provođenjem određenih mjera edukacije ili odgovarajuće obuke svih sudionika u procesu brige za starije osobe pri čemu bi važnu ulogu trebali imati klinički farmaceuti.

7. LITERATURA

1. Herceg M. Smjernice u propisivanju anksiolitika. U: Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. Medicinska naklada; 2014, str.433-40.

2. Agencija za lijekove i medicinske proizvode: Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2017. godini. Dostupno na: http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/, pristupljeno: 25.1.2019.

3. Kozarić Kovačić D, Kocijan Hercigonja D, Bajs M. Psihofarmakoterapija u starijoj životnoj dobi. Medicus. 2002; 11(2):249-58.

4. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Golden marketing-Tehnička knjiga; 2006, str.515-24.

5. Trevor AJ, Way WL. Anksiolitici i sedativi-hipnotici. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Medicinska naklada; 2011, str.371-86.

6. Mimica N, Folnegović-Šmalac V, Uzun S, Rušinović M. Benzodiazepini: za i protiv. Medicus. 2002; 11(2):183-9.

7. Ivančan V, Makar-Aušperger K,Bilušić M, Lovrenčić-Huzjan A, Herceg M. Živčani sustav. U: Francetić I. i sur. Farmakoterapijski priručnik. 7. izdanje. Medicinska naklada; 2015, str.597-706.

8. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Nuspojave psihofarmaka. Medicinska naklada; 2005, str. 43-7.

9. Ashton CH. Nesanica i anksioznost. U: Walker R, Edwards C. Klinička farmacija i terapija. Zagreb: Školska knjiga; 2004, str. 393.-408.

10. World Health Organization: Definition of an older or elderly person. Dostupno na: https://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/, pristupljeno: 28.1.2019.

11. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske: Popis stanovništva, kućanstava i stanova 2011. Stanovništvo prema spolu i starosti. Dostupno na: https://www.dzs.hr/, pristupljeno 28.1.2019.

12. Germin Petrović D, Vlahović-Palčevski V. Propisivanje lijekova starijim osobama. Medicina fluminensis. 2011; 47(1): 15-28.

13. Shetty HGM, Woodhouse K. Gerijatrija. U: Walker R, Edwards C. Klinička farmacija i terapija. Zagreb: Školska knjiga; 2004, str. 119-32.

14. Bagatin J. Primjena lijekova u starijih osoba. U: Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. Medicinska naklada; 2014, str.284-94.

15. Lee A, Stockley IH. Interakcije lijekova. U: Walker R, Edwards C. Klinička farmacija i terapija. Zagreb: Školska knjiga; 2004, str. 23-32.

16. Horn JR. Važne interakcije između lijekova i njihovi mehanizmi. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Medicinska naklada; 2011, str. 1131-44.

17. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. Crit Rev Oncol Hematol. 2003; 48(2):133–43.

18. Linnarsson R. Drug interactions in primary health care: a retrospective database study and its implications fot the design of a computurized decision support system. Scand J Prim Heal Care. 1993;11:181–6.

19. Weng MC, Tsai CF, Sheu KL, Lee YT, Lee HC, Tzeng SL i sur. The impact of number of drugs prescribed on the risk of potentially inappropriate medication among outpatient older adults with chronic diseases. QJM. 2013; 106(11):1009–15.

20. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. JAMA. 2005; 294(6):716–24.

21. Mirošević Skvrce N, Macolić Šarinić V, Mucalo I, Krnić D, Božina N, Tomić S. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study. Croatian medical journal. 2011; 52(5): 604–14.

22. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C i sur. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised?

Lancet. 2007; 370(9582):173–84.

23. Alldred DP, Kennedy M, Hughes C, Chen TF, Miller P. Interventions to optimise prescribing for older people in care homes. The Cochrane Library. 2016;(2):10–2.

24. Lexi-Comp® Drug Interactions. Dostupno na: https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-document, pristupljeno 20.3.2019.

25. Hotujac Lj, Šagud M. Resorpcija, metabolizam i eliminacija benzodiazepina. U: Jakovljević M, Lacković Z. Benzodiazepini u suvremenoj medicini. Medicinska naklada; 2001, str. 72-8.

26. Ćurković M, Dodig-Ćurković K, Petek Erić A, Kralik K, Pivac N. Psychotropic medications in older adults: a rewiev. Psychiatria Danubina. 2016; 28(1):13-24.

27. Potočnjak I, Likić R, Degoricija V, Nham E, Wettermer B: The benzodiazepine nation of Croatia: an observational, comparative study of psychotropic drug utilization between Croatia and Sweden 2014-2015. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. 2018;18(6): 641-6.

28. Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, Lapid MI. Benzodiazepine Use in Older Adults: Dangers, Menagement, and Alternative Therapies. Mayo Clin Proc. 2016; 91(11): 1632-9.

29. Singh S, Sarkar S. Benzodiazepine use among the elderly. Journal of Geraitric Mental Health. 2016; 3(2): 123-30.

30. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. Jama Psychiatry. 2015; 72(2): 136-42.

31. Kurko TA, Saastamoinen LK, Tahkapaa S, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J i sur. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns - A systematic review of register-based studies. Eur Psychiatry. 2015; 30:1037-47.

32. Sithamparanthan K, Sadera A, Leung L. Adverse effects of benzodiazepine use in elderly people: A meta-analysis. Asian J Gerontol Geraitr. 2012; 7:107-11.

33. Alvim Mariana Macedo i sur. Prevalence of and factors associated with benzodiazepine use in community-resident elderly persons. Rev. bras. geriatr. gerontol. 2017; 20(4):

463-73. Dostupno na: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-98232017000400463&lng=en., pristupljeno 6.2.2019.

34. Bourgeois J, Elseviers MM, Azermai M, Van Bortel L, Petrovic M, Vander Stichele RR. Benzodiazepine use in Belgian nursing homes: a closer look into medications and dosages. Eur J Clin Pharmacol. 2012; 68: 833-44.

35. Herr M, Grondin H, Sanchez S, Armaingaud D, Blochet C, Vial A i sur. Polypharmacy and potentially inappropriate medications: a cross-sectional analysis among 451 nursing homes in France. Eur J Clin Pharmacol. 2012; 73: 601-8.

36. Kruger K, Folkestad M, Geitung JT, Eide GE, Grimsmo A. Psychoactive drugs in seven nursing homes. Primary Health Care Research & Development. 2012; 13: 244-54.

37. Laberge S, Crizzle AM. A literature review of psychotropic medications and alcohol as risk factors for falls in community dwelling older adults. Clinical Drug Investigation. 2018. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30560350, pristupljeno 7.2.2019.

38. Tannenbaum C,Martin P,Tamblyn R,Benedetti A,Ahmed S.Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: The Empower cluster randomized trial. Jama Intern Med. 2014;174(6):890–8.

39. Hoyle DJ, Bindoff IK, Clinnick LM, Peterson GM, Westbury JL. Clinical and economic outcomes of interventions to reduce antipsychotic and benzodiazepine use within nursing homes: a systematic review. Drugs Aging. 2018; 35(2): 123-34.

40. Reis AM, Cassiani SH. Evaluation of three brands of drug interaction software for use in intensive care units. Pharm World Sci. 2010; 32(6): 822-8.

41. Jukić V. Psihijatrijske teme za nepsihijatre. Medicinska naklada; 2018, str.471-3.

42. Jakovljević M. Nebenzodiazepinski agonisti benzodiazepinskih receptora. U: Jakovljević M, Lacković Z. Benzodiazepini u suvremenoj medicini. Medicinska naklada; 2001, str. 219-21.

8. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Vlatka Brezak Špoljar

Datum i mjesto rođenja: 29. siječnja 1987., Bjelovar, Republika Hrvatska

Adresa: Gospodska 18, Zagreb

E-mail: vlatka.brezak@gmail.com

Broj mobilnog telefona: +385 91 583 1042

OBRAZOVANJE

2017. Specijalizacija kliničke farmacije – smjer bolničko ljekarništvo

2015. Poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija

2012. Stručni ispit pri Ministarstvu zdravstva

2005. - 2011. Studij farmacije na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu

2001. - 2005. Srednjoškolsko obrazovanje – Opća gimnazija Bjelovar

1993. - 2001. Osnovnoškolsko obrazovanje – III. Osnovna škola Bjelovar

RADNO ISKUSTVO

lipanj 2017. Opća bolnica Karlovac – bolnička ljekarna

prosinac 2011. – lipanj 2017. Zdravstvena ustanova Ljekarne Dvoržak, Zagreb

STRUČNE AKTIVNOSTI

Članica Povjerenstva za javno ljekarništvo Hrvatske ljekarničke komore

Članica Hrvatskog farmaceutskog društva

PRILOZI

1. POPIS TABLICA

Tablica Stranica

Tablica 1. Najčešće propisivani benzodiazepini i njihove karakteristike [preuzeto iz (6)]....4

Tablica 2. Kategorizacija interakcija lijekova pomoću programa Lexi-Comp® Drug Interactions [preuzeto iz (24)]....13

Tablica 3. Dob ispitanika....22

Tablica 4. Broj korištenih lijekova kod ispitanika....23

Tablica 5. Popis i učestalost korištenja pojedinih lijekova....24

Tablica 6. Raspodjela lijekova prema ATK (Anatomsko-terapijsko-kemijskom) sustavu klasifikacije lijekova....27

Tablica 7. Primjena benzodiazepina po spolovima....29

Tablica 8. Primjena benzodiazepina po dobnim skupinama....30

Tablica 9. Zastupljenost istovremene primjene benzodiazepina i Z lijekova....30

Tablica 10. Prosječne dnevne doze pojedinih benzodiazepina....33

Tablica 11. Duljine primjene pojedinih benzodiazepina....33

Tablica 12. Indikacije za primjenu pojedinih benzodiazepina....34

Tablica 13. Propisivači pojedinih benzodiazepina....35

Tablica 14. Broj interakcija po ispitaniku....36

Tablica 15. Lijekovi zabilježeni u interakcijama s benzodiazepinima....37

Tablica 16. Popis interakcija benzodiazepina prema učestalosti....38

Tablica 17. Prisutnost padova prema spolu ispitanika....39

Tablica 18. Prisutnost padova prema dobnim skupinama....40

Tablica 19. Odnos primjene benzodiazepina i pojave padova....41

Tablica 20. Odnos primjene pojedinih benzodiazepina i pojave padova....42

Tablica 21. Odnos duljine primjene benzodiazepina i pojave padova.....43

Tablica 22. Odnos primjene Z lijekova i pojave padova.....43

Tablica 23. Odnos zabilježenih interakcija benzodiazepina i pojave padova.....44

Tablica 24. Odnos istovremene primjene benzodiazepina i Z lijekova i pojave padova.....45

2. POPIS SLIKA

Slika Stranica

Slika 1. Broj i udio ispitanika prema spolu.....22

Slika 2. Raspodjela ispitanika prema dobnim skupinama.....23

Slika 3. Raspodjela lijekova prema ATK (Anatomsko-terapijsko-kemijskom) sustavu klasifikacije lijekova.....28

Slika 4. Zastupljenost primjene benzodiazepina.....29

Slika 5. Primjena benzodiazepina kod muškaraca i žena.....29

Slika 6. Raspodjela pojedinih benzodiazepina u terapiji ispitanika.....31

Slika 7. Raspodjela pojedinih indikacija za primjenu benzodiazepina.....31

Slika 8. Raspodjela propisivača benzodiazepina.....32

Slika 9. Duljina primjene benzodiazepina.....32

Slika 10. Zastupljenost interakcija kod ispitanika koji koriste benzodiazepine.....36

Slika 11. Zastupljenost interakcija po stupnju kliničke značajnosti (prema Lexi-Comp® Drug Interactions).....37

Slika 12. Prisutnost padova kod ispitanika.....39

Slika 13. Prisutnost padova kod muškaraca i žena.....40

Slika 14. Odnos primjene benzodiazepina i pojave padova.....41

Slika 15. Odnos primjene pojedinih benzodiazepina i pojave padova.....42

Slika 16. Odnos broja interakcija benzodiazepina i pojave padova.....44

3. POPIS KRATICA

α	Razina značajnosti
ATK	Anatomsko-terapijsko-kemijski sustav klasifikacije lijekova
CYP	Citokrom P450
DDD	Definirana dnevna doza
DDD/TSD	Definirana dnevna doza/1000 stanovnika/dan
EU	Europska unija
GABA	Gama-aminomaslačna kiselina (od engl. *gamma aminobutyric acid*)
HALMED	Agencija za lijekove i medicinske proizvode
χ^2	Vrijednost hi-kvadrat testa
HIV	*Human immunodeficiency virus*
p-vrijednost	Vjerojatnost slučajne pojave neke vrijednosti
SAD	Sjedinjene Američke Države
SŽS	Središnji živčani sustav
t	Vrijednost t-testa

4. OBRAZAC ZA PRIKUPLJANJE PODATAKA

Naslov istraživanja: "Specifičnosti primjene benzodiazepina u starijoj životnoj dobi: istraživanje u domu za starije osobe"

ISPITANIK BR. _____

1. SPOL: ☐ M ☐ Ž

2. DOB: _____ godina

3. PADOVI U POSLJEDNJIH GODINU DANA: ☐ DA ☐ NE

4. POPIS SVIH KORIŠTENIH LIJEKOVA:

LIJEK (naziv djelatne tvari)	ATK skupina

5. BENZODIAZEPINI U TERAPIJI: ☐ DA ☐ NE

Sljedeća pitanja namijenjena su samo ispitanicima kod kojih je odgovor na 5. pitanje DA.

6. PODACI O KORIŠTENJU LIJEKOVA IZ SKUPINE BENZODIAZEPINA:

NAZIV DJELATNE TVARI	DOZIRANJE (prosječna dnevna doza)	DULJINA UZIMANJA(više dana, tjedana, mjeseci ili godina)	INDIKACIJA(razlog zbog kojeg se koristi lijek)	PROPISIVAČ (liječnik obiteljske medicine ili specijalist (navesti koji))

7. KORIŠTENJE BILJNIH PREPARATA I/ILI DODATAKA PREHRANI ZA SMIRENJE, OPUŠTANJE I/ILI UBLAŽAVANJE NESANICE: ☐ DA ☐ NE

Ako DA navesti nazive biljaka i/ili nazive djelatnih tvari iz preparata:

_____

_____

8. KONZUMACIJA ALKOHOLA: ☐ DA ☐ NE

5. INFORMIRANI PRISTANAK

Naziv istraživanja: „Specifičnosti primjene benzodiazepina u starijoj životnoj dobi: istraživanje u domu za starije osobe“
Glavni istraživač: doc.prim.dr.sc. Miroslav Herceg,dr.med.
Ostali istraživači: Vlatka Brezak Špoljar, mag. pharm., studentica poslijediplomskog specijalističkog studija kliničke farmacije na Farmaceutsko - biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, sudjeluje u istraživanju u svrhu izrade završnog specijalističkog rada.

Prije pristanka na sudjelovanje u ovom istraživanju važno je da pažljivo pročitate informirani pristanak koji sadrži sve informacije bitne za Vašu odluku o sudjelovanju u ovom istraživanju. Nakon što pročitate informirani pristanak sva pitanja možete postaviti istraživačima.

1. SVRHA ISTRAŽIVANJA

Svrha ovog istraživanja je steći potpuniji uvid u obrasce korištenja lijekova koju spadaju u skupinu pod nazivom benzodiazepini među osobama starije životne dobi s ciljem boljeg razumijevanja postojeće prakse i unaprjeđenja dosadašnjih procedura prilikom uporabe ovih lijekova. Ukoliko ne razumijete neki od pojmova, slobodno pitajte istraživača da Vam pojasni.

2. OPIS ISTRAŽIVANJA

2.1. Tip istraživanja

Ovo istraživanje je presječno, opažajno (opservacijsko). Presječno istraživanje podrazumijeva da se prikupljanje podataka radi u jednoj vremenskoj točki – u sadašnjosti, tj. da se ispitanike ne prati nakon prikupljanja podataka. Opažajno istraživanje je ono u kojem istraživač ne odlučuje tko će biti izložen nekome utjecaju, nego prikuplja podatke o postojećem stanju. Odabrana metoda prikupljanja podataka jest intervju.

2.2. Tijek istraživanja

Sudjelovanje u istraživanju je osmišljeno u obliku neformalnog razgovora, unutar kojeg bi Vas, po unaprijed definiranim pitanjima, pitali o Vašem iskustvu uporabe lijekova s posebnim osvrtom na lijekove koji spadaju u skupinu benzodiazepina. U svrhu izrade rada predviđen je jedan razgovor s korisnicima doma za starije osobe s ciljem uvida u potrošnju lijekova iz skupine benzodiazepina. Razgovor će trajati do 30 minuta i proveo bi se u Vama prihvatljivom prostoru i u vrijeme kada Vama to najviše odgovara. Dobiveni podaci će se analizirati grupno i zbirno uz izostanak bilo kakvih osobnih, identificirajućih podataka.

2.3. Kriteriji uključivanja

Sudionici istraživanja su korisnici stambenog dijela „Doma za starije osobe Bjelovar“ starosti 65 ili više godina, koji samostalno uzimaju lijekove i razumiju hrvatski jezik. Istraživanje će obuhvatiti 105 ispitanika.

2.4. Kriteriji isključivanja

U istraživanje neće biti uključeni korisnici stambenog dijela „Doma za starije osobe Bjelovar“ koji su mlađi od 65 godina, koji ne uzimaju lijekove samostalno i koji ne razumiju hrvatski jezik.

3. MOGUĆE NEGATIVNE POSLJEDICE ISTRAŽIVANJA

Ne očekuju se negativne posljedice ovog istraživanja.

4. MOGUĆA KORIST ISTRAŽIVANJA

Sudjelovanjem u istraživanju sudionici mogu doprinijeti boljem razumijevanju postojeće prakse vezane uz uporabu lijekova iz skupine benzodiazepina u starijoj životnoj dobi. Dobiveni podaci mogu predstavljati osnovu za unaprjeđenje postojeće i/ili predlaganje bolje i učinkovitije prakse u korištenju ovih lijekova.

5. TAJNOST PODATAKA

Odgovori sudionika u cijelosti će biti prikazani anonimno, što znači da ih prilikom pregleda i analize neće biti moguće povezati s osobnim podacima sudionika. Informacije će biti čuvane strogo povjerljivo i samo će istraživači njima imati pristup.
Pri prikupljanju i čuvanju podataka, te provođenju istraživanja poštovat će se postojeće etičke smjernice i zakonski okvir sljedećih pravnih i strukovnih alata: Osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti (NN 150/2008, 155/2009, 71/2010, 139/2010, 22/2011, 84/2011, 154/2011, 12/2012, 35/2012, 70/2012, 144/2012, 82/2013, 159/2013, 22/2014, 154/2014, 70/2016, 131/2017), Zakon o zaštiti prava pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04, 37/2008) te Zakon o provedbi opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/2018).

6. NAKNADE

Za sudjelovanje u istraživanju nećete dobiti nikakvu naknadu.

7. PUBLICIRANJE REZULTATA

Rezultati istraživanja prvenstveno služe izradi specijalističkog rada. Rezultati istraživanja prezentirat će se i na javnim skupovima, kongresima i seminarima, te mogu biti publicirani u stručnim ili znanstvenim časopisima. U svakom slučaju, Vaš identitet bit će zadržan u tajnosti.

8. SUDJELOVANJE U ISTRAŽIVANJU I IZLAZAK

Sudjelovanje u istraživanju je dobrovoljno. U bilo kojem trenutku možete prestati sudjelovati u istraživanju bez ikakvih štetnih posljedica.

9. OSOBE ZA KONTAKT

Kao sudionik istraživanja imate pravo na informacije o istraživanju. Pitanja vezana za istraživanje možete postavljati tijekom sudjelovanja. Ukoliko ste zainteresirani bit ćete upoznati s rezultatima istraživanja.

Ukoliko imate bilo kakvih pitanja slobodno kontaktirajte istraživača mag. pharm. Vlatku Brezak Špoljar (tel: 091 583 1042, e-mail:vlatka.brezak@gmail.com).

Hvala Vam na vremenu koje ste odvojili za čitanje ovih informacija.

INFORMIRANI PRISTANAK

Potvrđujem da sam imao/la dovoljno vremena da pročitam i razumijem protokol istraživanja, te da sam dobio/la zadovoljavajuće odgovore na sva postavljena pitanja.

Potvrđujem da sam u potpunosti informiran/a o:

(1) Svrsi istraživanja;
(2) Opisu istraživanja;
(3) Mogućim negativnim posljedicama;
(4) Mogućim koristima istraživanja;
(5) Tajnosti podataka;
(6) Naknadama;
(7) Publiciranju rezultata;
(8) Sudjelovanju u istraživanju i izlasku;
(9) Osobama za kontakt.

Pristankom na sudjelovanje u istraživanju također potvrđujem da razumijem da time nisam zakinut/a za svoja prava u sustavu osnovnoga zdravstvenog osiguranja.

Vlastoručnim potpisom potvrđujem dobrovoljno sudjelovanje u istraživanju.

_____
(ime i prezime ispitanika/ispitanice)

_____
(datum)

_____
(potpis ispitanika/ispitanice)

_____
(ime i prezime osobe koja vodi
razgovor u vezi Informiranog pristanka)

_____
(datum)

_____
(potpis osobe koja vodi
razgovor u vezi Informiranog pristanka)