

Racionalnost uporabe benzodiazepina i potreba za depreskrijom u osoba starije životne dobi: presječno istraživanje u domovima za starije i nemoćne osobe

Pavičić, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:361954>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Matea Pavičić

**Racionalnost uporabe benzodiazepina i potreba
za depreskripcijom u osoba starije životne dobi:
presječno istraživanje u domovima za starije i
nemoćne osobe**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Maje Ortner Hadžiabdić.

Rad je proveden u suradnji s Karlovim Sveučilištem u Republici Češkoj, u sklopu START/MED/093 projekta.

Zahvaljujem svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Maji Ortner Hadžiabdić na strpljenju, pomoći i stručnim savjetima koje mi je pružila tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Od srca hvala svim korisnicima i zaposlenicima Doma za starije i nemoćne osobe u Zadru koji su mi maksimalno pomogli i izlazili ususret prilikom provođenja ovog istraživanja.

Veliko hvala mojim kolegama koji su mi tijekom studiranja uljepšavali dane i na fakultetu i u domu te učinili ovih pet godina prekrasnim iskustvom. S vama su se i najteži dani na FBF-u preživljavali s osmijehom.

Posebne zahvale idu mojim curama sa Save i iz Zadra na prijateljstvima koja se rijetko nalaze, na njihovoj podršci sve ove godine druženja, na tome što su mi bile rame za plakanje u najgorim trenucima, ali i razlog mog osmijeha uz stvaranje najljepših uspomena. Hvala i svim ostalim prijateljima iz doma na divnim druženjima i trenucima koje nikad neću zaboraviti.

Najveće hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci i ohrabrivanju kad mi je to najviše trebalo, a pogotovo mojim roditeljima koji su mi sve ovo omogućili i koji se vesele svakom mom uspjehu više nego što ću se ja ikad veseliti. Bez vas ne bih bila ovdje gdje jesam.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Benzodiazepini	1
1.1.1 Mehanizam djelovanja.....	1
1.1.2. Indikacije	1
1.2. Starija životna dob.....	3
1.2.1. Djelovanje benzodiazepina u osoba starije životne dobi.....	4
1.2.2. Problemi i rizici korištenja benzodiazepina.....	5
1.3. Depreskripcija	8
1.3.1. Depreskripcija benzodiazepina	10
2. OBRAZLOŽENJE TEME	12
3. MATERIJALI I METODE.....	13
3.1. Ustroj studije.....	13
3.2. Ispitanici i protokol.....	13
3.3. Prikupljanje podataka.....	13
3.4. Kriteriji za procjenu depreskripcije benzodiazepina	14
3.5. Statističke analize.....	15
4. REZULTATI.....	16
4.1. Sociodemografske karakteristike ispitanika	16
4.2. Dijagnoze ispitanika.....	16
4.3. Simptomi ispitanika.....	17
4.4. Propisani lijekovi u terapiji ispitanika.....	18
4.5. Ispitanici koji koriste benzodiazepine.....	19
4.6. Indikacije za primjenu benzodiazepina	20
4.7. Procjena potrebe za depreskripcijom benzodiazepina	21
4.8. Trajanje terapije za pojedine benzodiazepine	24
4.9. Propisane doze benzodiazepina.....	25
5. RASPRAVA.....	27
6. ZAKLJUČCI.....	33
7. LITERATURA	34
8. SAŽETAK/SUMMARY	39
9. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD	

1. UVOD

1.1. Benzodiazepini

1.1.1 Mehanizam djelovanja

Benzodiazepini djeluju pojačavajući aktivnost gama-aminomaslačne kiseline (GABA-e), koja je glavni inhibicijski neurotransmiter u središnjem živčanom sustavu. Ona ostvaruje svoje djelovanje putem specifičnih receptora, a benzodiazepini selektivno djeluju na tip A receptora za GABA-u (GABA_A) tako što povećavaju učestalost otvaranja kloridnih kanala koje obavlja GABA, ali ne mijenjaju provodljivost ni vrijeme otvorenosti samih kanala. Dolazi do otvaranja kloridnih kanala i ulaska kloridnih iona u stanicu te hiperpolarizacije stanične membrane – time živčane stanice postaju teže podražljive i učinak benzodiazepina je inhibicijske naravi. Mehanizam djelovanja svih benzodiazepina je jednak i razlike među njima potječu samo od razlika u njihovoj farmakokinetici. (Mimica i sur., 2002)

1.1.2. Indikacije

Indikacije za primjenu benzodiazepina određene su farmakokinetičkim osobinama pojedinog lijeka. Lipofilnost benzodiazepina određuje njegovu brzinu nastupa djelovanja: razlikujemo benzodiazepine kratkog i srednje dugog djelovanja s brzim nastupom djelovanja koji se koriste kao hipnotici, te one dugog djelovanja i sporije resorpcije koji djeluju kao anksiolitici. Najvažniji učinci benzodiazepina su redukcija anksioznosti i agresivnosti, sedacija i indukcija sna, redukcija mišićnog tonusa i koordinacije, antikonvulzivni učinak i anterogradna amnezija, dok su najčešći simptomi na koje benzodiazepini djeluju nesanicna, strah, strepnja, napadaji panike, zabrinutost, unutarnji nemir, uzrujanost i tuga. S obzirom na sve navedene učinke primjena im je poprilično široka, ali njihove primarne indikacije su i dalje generalizirani anksiozni poremećaj i panični poremećaj. (Mimica i sur., 2002)

Preporuke za liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja su promijenjene te su po NICE (National Institute for Health and Care Excellence) smjernicama danas antidepressivi SSRI (escitalopram, paroksetin, sertralin) postali lijekovi prvog izbora u dugotrajnoj kontroli simptoma, sa sertralinom kao prvim izborom. Ako sertralin nije učinkovit, slijedi primjena nekog drugog lijeka iz SSRI ili SRNI skupine (duloksetin i venlafaksin), a u slučaju da pacijent ne podnosi terapiju ovim lijekovima, trebala bi se razmotriti upotreba pregabalina. Korištenje benzodiazepina za liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja preporučljivo je samo kratkoročno u suzbijanju simptoma tjeskobe u slučajevima pogoršanja bolesti. (www.nice.org.uk) Naravno, kao što je navedeno u NICE smjernicama, prvi korak prije

početka farmakoterapije je pokušaj psihoterapije i kognitivno-bihevioralne terapije. Također je potrebno naglasiti važnost kombinacije psihoterapije i lijekova u uspješnom liječenju generaliziranog anksioznog poremećaja u situacijama kad sama psihoterapija nije dovoljna. Kombinacija kognitivno-bihevioralne terapije s farmakoterapijom od velike je pomoći, naročito u rezistentnim slučajevima. (Bhatt i sur., 2019)

Slične preporuke su i za liječenje paničnog poremećaja: lijekovi prve linije su također antidepresivi (svi SSRI-ji te venlafaksin), dok se benzodiazepini koriste isključivo u kraćim razdobljima kako bi se suzbili akutni simptomi. Benzodiazepini s većom potentnošću (alprazolam, lorazepam, klonazepam) su benzodiazepini izbora u paničnom poremećaju i mogu postići dugotrajnu kontrolu napadaja, ali bi trebali biti opcija samo kod onih pacijenata koji ne reagiraju na druge oblike liječenja. Kao i kod generaliziranog anksioznog poremećaja, mogu se koristiti u prvim tjednima terapije sa SSRI ili SNRI, dok se nakon 4-12 tjedana terapije doza smanjuje i postepeno ukida (American Psychiatric Association, 2009; Kozarić Kovačić i sur., 2002). Dulje uzimanje benzodiazepina kod paničnog i generaliziranog anksioznog poremećaja može se razmatrati samo kod onih pacijenata koji se liječe i drugim lijekovima, a benzodiazepine koriste kao adjuvantnu terapiju. (Bandelow i sur., 2008).

Osim generaliziranog anksioznog poremećaja i paničnog poremećaja, benzodiazepini se propisuju i za ostala srodna stanja kao što su socijalna anksioznost i fobija (Mimica i sur., 2007), veliki depresivni poremećaj, ali samo u kombinaciji s antidepresivima u početnim fazama liječenja (Ogawa i sur., 2019), opsesivno-kompulzivni poremećaj i posttraumatski stresni poremećaj. Kad je riječ o opsesivno-kompulzivnom poremećaju i posttraumatskom stresnom poremećaju, benzodiazepini bi se trebali koristiti isključivo u rezistentnim slučajevima kod pacijenata koji nemaju sklonost zlorabi (Bandelow i sur., 2008), iako rezultati pojedinih istraživanja navode kako bi se benzodiazepini čak trebali smatrati relativno kontraindiciranim za pacijente s PTSP-om ili nedavnom traumom zbog mogućih pogoršanja simptoma (Guina i sur., 2015). U liječenju paničnog poremećaja i agorafobije upotrebljava se alprazolam i čini se da je mnogo selektivniji za ove poremećaje od ostalih. (Katzung i sur., 2011), a klonazepam se preporučuje u opsesivno-kompulzivnom poremećaju. (Kozarić Kovačić i sur., 2002)

Benzodiazepini su učinkoviti kao hipnotici pa se koriste i u liječenju poremećaja spavanja, a također su djelotvorni kao antikonvulzivi ili miorelaksansi. Primjenjuju se i kao intravenski anestetici, za ublažavanje sindroma alkoholnog ustezanja, mišićne bolove, glavobolju i visoki

tlak. Ostale indikacije za primjenu benzodiazepina su epilepsija, motorički poremećaji, akutni psihotični poremećaji, shizofrenija, katatonija, manija, depresija odnosno bipolarni afektivni poremećaji, akatizija, agitirana stanja i dr. (Mimica i sur., 2002)

1.2. Starija životna dob

Starenje je proces koji mijenja farmakokinetiku i farmakodinamiku lijekova i time utječe na odabir i doziranje lijeka te povećava rizik za pojavu neželjenih djelovanja. Zbog brojnih promjena do kojih dolazi povećanjem životne dobi, starije osobe znatno su osjetljivije na učinak lijekova u odnosu na mlađe osobe, zahtijevaju oprezniji i individualiziraniji pristup liječenju, drugačije doze i intervale doziranja. (Čulig, 2005; Germin Petrović i Vlahović-Palčevski, 2011)

Do navedenog utjecaja na farmakokinetiku dolazi zbog mnogih fizioloških promjena koje se događaju pri procesu starenja, a to su npr. smanjeno izlučivanje želučane kiseline, oslabljen motilitet gastrointestinalnog trakta, smanjen protok krvi u jetri, smanjena glomerularna filtracija, smanjena količina vode u organizmu, povećana ukupna tjelesna masnoća, snižena koncentracija albumina u serumu itd. (Shetty i sur., 2004). Te, a i mnoge druge fiziološke promjene utječu na sistemsko djelovanje lijekova: usporavaju se apsorpcija, metabolizam i izlučivanje lijekova te se mijenja njihova distribucija. To rezultira odgodom početka djelovanja prvog uzimanja lijeka te nakupljanjem lijeka u organizmu nakon ponovljenih doza. (Čulig, 2005). Na farmakodinamiku lijekova u ljudi starije životne dobi utječu promjene nastale zbog smanjenja homeopatske pričuve, kao i promjene koje nastaju u specifičnim receptorima i ciljnim mjestima (Shetty i sur., 2004).

Stariji pacijenti često pate od više bolesti, što u brojnim slučajevima rezultira politerapijom. Istovremeno uzimanje većeg broja lijekova dodatno povećava rizik od interakcija i mogućih štetnih nuspojava. Jedan od glavnih problema pri liječenju osoba starije životne dobi je neprepoznavanje posljedica upotrebe lijekova. Naime, vrlo često se simptom lijeka tretira kao nova bolest te se na to, umjesto ukidanja lijeka koji je doveo do neprepoznate nuspojave, reagira uvođenjem još jednog, potpuno nepotrebnog lijeka. Također, starije osobe često imaju već postojeće somatske bolesti koje se mogu pogoršati upotrebom anksiolitika, a i neke somatske bolesti mogu maskirati kliničku sliku ili proizvesti anksiozne simptome. Iz tih je razloga bitna procjena cjelokupnoga zdravstvenog stanja starijeg pacijenta, kao i svih lijekova koje uzima zbog mogućih interakcija. (Čulig, 2005; Kozarić Kovačić i sur., 2002)

1.2.1. Djelovanje benzodiazepina u osoba starije životne dobi

Benzodiazepini su najčešće propisivani lijekovi u starijoj životnoj dobi. Starije osobe općenito su osjetljivije na terapijsko i toksično djelovanje benzodiazepina, stoga bi im benzodiazepine trebalo propisivati u najmanjoj mogućoj dozi i u što kraćem vremenskom razdoblju, dajući prednost intermitentnoj terapiji nad kontinuiranom. Osim racionalne farmakoterapije, izuzetno je važna suradnja s pacijentom i njegovom obitelji. (Kozarić Kovačić i sur., 2002)

S obzirom na činjenicu da su starije osobe osjetljivije na djelovanje svih lijekova, pa tako i benzodiazepina, veoma je važan izbor samog benzodiazepina, kao i prilagodba njegove doze. Prilikom odabira benzodiazepina potrebno je obratiti pažnju na njegove karakteristike: poluživot, potenciju i metabolički put. Benzodiazepini s dugim poluživotom (diazepam, flurazepam) mogu se akumulirati te su zbog toga za starije osobe pogodniji benzodiazepini s kraćim poluživotom. U svakodnevnoj praksi sve je veći broj starijih pacijenata koji su na terapiji benzodiazepinima dulje od 6 mjeseci, unatoč svim preporukama o vremenski ograničenom periodu korištenja te skupine lijekova zbog potencijalnih komplikacija dugotrajne upotrebe. Kad su u pitanju anksiozni poremećaji terapija održavanja benzodiazepinima je diskutabilna, osobito zbog sve češće pojave predurog korištenja među starijom populacijom. Trebalo bi se razmotriti uvođenje antidepresiva umjesto benzodiazepina jer su noviji antidepresivi pokazali učinkovitost u anksioznim poremećajima te su, kao što je već spomenuto, po određenim smjernicama danas postali lijekovi prvog izbora u dugotrajnoj kontroli simptoma generaliziranog anksioznog poremećaja. (www.nice.org.uk; Kozarić Kovačić i sur., 2002) Najčešća pogreška do koje dolazi pri propisivanju psihofarmaka jest davanje anksiolitika umjesto antidepresiva za liječenje depresije. Anksiolitici se mogu propisati kratkotrajno u akutnoj fazi liječenja, da bi se pacijentu olakšao početni period do početka djelovanja antidepresiva zbog njihovog odgođenog terapijskog učinka. Vrlo često se benzodiazepini propisuju za liječenje nesanice, a umjesto toga bi se trebala dati važnost alternativnim metodama rješavanja nesanice, tj. higijeni sna. (Kozarić Kovačić i sur., 2002; Herceg, 2014.)

Oksazepam nema očitih klinički značajnih farmakokinetičkih promjena u starijoj populaciji, stoga se mogu koristiti normalne doze oksazepama za odrasle te se oksazepam kod starijih smatra lijekom izbora. U odnosu na diazepam, može doći do minimalne akumulacije. Diazepam već u dozi od 2,5 mg kod starijih može uzrokovati sedaciju, redukciju psihomotorike i značajno oštećenje pamćenja te se zbog navedenih varijabilnih reakcija

preporučuje snižavanje doze diazepama. Također se preporučuje snižavanje doze lorazepama (i kao hipnotika i kao anksiolitika) i alprazolama. (Kozarić Kovačić i sur., 2002)

Među starijom populacijom, korisnici domova za starije i nemoćne su najranjiviji pojedinci za potencijalno neprikladno propisivanje lijekova općenito, s naglaskom na psihotropne lijekove. Za korisnike domova vjerojatnije je da će primati psihotropne lijekove kao što su benzodiazepini, antikolinergički antihistaminici i antipsihotici, a gotovo 10% njih imaju propisane neprikladnije lijekove u usporedbi sa starijom populacijom koja živi u zajednici. Povećana upotreba benzodiazepina je uočena kod starije populacije koja, osim što pati od kroničnih bolesti, također vodi i sjedilački, manje aktivan način života, a upravo takvu svakodnevnicu proživljava većina korisnika domova. Istraživanje u EU iz 2012. pokazalo je primjenu benzodiazepina kod čak 50% korisnika domova, najčešće zbog nesanice, anksioznosti i nemira, a vrlo često dnevne doze tih lijekova dosežu gornju granicu za stariju populaciju. Kao što je već spomenuto, velik problem je i pretjerano propisivanje lijekova: u populaciji Europske unije, među korisnicima domova za starije i nemoćne, politerapija je uočena u skoro 50% korisnika, dok pretjerana politerapija postoji u gotovo 25% njih. (Ćurković i sur., 2016)

1.2.2. Problemi i rizici korištenja benzodiazepina

Dugotrajna upotreba benzodiazepina kod starijih osoba može rezultirati raznim komplikacijama kao što su dnevna pospanost, kognitivni poremećaji, konfuzija, problemi s psihomotoričkim funkcijama te povećan rizik od pada i ozljeda. Također, mogu se javiti depresija, paradoksalne reakcije, amnestički sindrom, respiratorni problemi, a vrlo često i zlouporaba, ovisnost, *rebound* fenomen i sindrom ustezanja. Zbog svega navedenog ne preporuča se korištenje benzodiazepina dulje od nekoliko tjedana (Ćurković i sur., 2016).

Osnovni nedostatak benzodiazepina je izazivanje ovisnosti do koje može doći čak i u terapijskim dozama. Ovisnost o lijekovima je stanje u kojem potreba za lijekom postaje neodoljiva i prioritarna u odnosu na druge potrebe. Očituje se jakom i neodoljivom željom za uzimanjem lijeka, čak i kad nema medicinskih razloga za to, a najčešće se ispoljava kroz sindrom ustezanja (apstinencijski sindrom). Sindrom ustezanja označuje štetne tjelesne i psihičke učinke koji nastaju nakon naglog prestanka uzimanja lijeka. Važno je napomenuti da ovisnost, tolerancija i sindrom ustezanja obično ne nastaju ako se benzodiazepini koriste u kraćem vremenskom razdoblju i umjerenim dozama. (Uzun i sur., 2010; Vlastelica i Jelaska, 2012)

Prilikom već spomenutog sindroma ustezanja pojavljuju se brojni psihički, ali i tjelesni simptomi: nervoza, razdražljivost, disfornično raspoloženje, napetost, tjeskoba, uznemirenost, poremećaji spavanja, otežana koncentracija, oslabljeno pamćenje, mučnina, gubitak teka, slabost, malaksalost, mišićni grčevi, tremor, parestezije, zujanje u ušima, tahikardija, abdominalni grčevi, povišena temperatura, konvulzije, dok u najtežim slučajevima može doći i do psihotičnih stanja, vidnih halucinacija i konfuzno-delirantnih stanja. Nakon prestanka uzimanja benzodiazepina, sindrom ustezanja može se javiti bez određenog vremenskog okvira. To znači da sindrom ustezanja može započeti čak i nekoliko sati nakon prestanka uzimanja kratkodjelujućih benzodiazepina, ali i do tri tjedna nakon prestanka uzimanja dugodjelujućih benzodiazepina. Jedan od velikih problema s navedenim simptomima sindroma ustezanja jest njihova laka zamjenjivost simptomima osnovne bolesti zbog koje su benzodiazepini propisani. To često dovodi do situacije u kojoj se umjesto ukidanja lijeka nastavlja s propisivanjem istih lijekova, pa čak i povećanjem doze. (Herceg i sur., 2014; Ivančan i sur., 2015)

Jedan od osnovnih preduvjeta za razvoj ovisnosti o benzodiazepinima je predugo korištenje istih. Redovita upotreba benzodiazepina dulje od nekoliko tjedana, kod više od 40% pacijenata dovodi do ovisnosti i rezultira apstinencijskim krizama. Prema američkim autorima, primjena benzodiazepina nije preporučena dulje od četiri mjeseca, dok su engleski autori stroži tvrdeći da se benzodiazepini smiju uzimati najdulje 2-4 tjedna. Ovisnost se brže razvija kod primjene benzodiazepina s kratkim poluvremenom eliminacije, dok se kod benzodiazepina s dugim poluvremenom eliminacije ovisnost razvija sporije i prekid njihove upotrebe uzrokuje blaže simptome ustezanja. Stoga se kod pacijenata ovisnih o kratkodjelujućim benzodiazepinima preporučuje zamjena s dugodjelujućim benzodiazepinom te postepeno smanjivanje doze novog lijeka kako bi se postupno prekinula terapija. Također, veće doze benzodiazepina češće dovode do razvoja ovisnosti u usporedbi s nižim dozama. Osim svega navedenog, razvoj ovisnosti značajno ovisi i o karakteru samog pacijenta: smatra se da su pasivno-ovisne osobe (osobe s ovisnim poremećajem ličnosti), histerične i nezrele osobe sklonije razvoju ovisnosti pri uzimanju benzodiazepina. (Herceg i sur., 2014)

Rebound fenomeni kao što su povratna anksioznost ili povratna insomnija uzrokuju pogoršanje simptoma koje je pacijent imao prije početka medikacije i često su primjećeni prilikom naglog prekida korištenja benzodiazepina. Spomenuti *rebound* fenomeni mogu, ali ne moraju nužno biti uzrok razvoja fizičke ovisnosti: oni su neovisne, vremenski ograničene pojave koje se često javljaju bez drugih simptoma benzodiazepinske ovisnosti ili tolerancije.

Kao i kod ovisnosti, simptomi se češće pojavljuju kod benzodiazepina s kraćim djelovanjem. (Vlastelica i Jelaska, 2012)

U starijoj populaciji benzodiazepini se često povezuju s povećanim rizikom od padova koji mogu dovesti do ozljeda, a samim time i značajnih posljedica. Glavni uzrok tome je sedativni učinak benzodiazepina. U istraživanju koje je imalo za cilj procijeniti utjecaj benzodiazepina na padove s ozljedama u starijoj populaciji, rezultati su nedvojbeno ukazali na značajnu povezanost između upotrebe benzodiazepina i pojave takvih padova, s izraženom povezanošću s dobi. (Uzun i sur., 2010)

Dodatna moguća posljedica je potencijalno pogoršanje kognitivnih funkcija. Kratkotrajna upotreba benzodiazepina ima nepovoljan utjecaj na različite kognitivne procese, posebno na pohranjivanje i integraciju novih informacija u memoriju, te može rezultirati potpunom anterogradnom amnezijom. Upotreba benzodiazepina neće utjecati na kratkotrajno pamćenje, ali hoće na dugotrajno, što proizlazi iz poremećaja prijenosa informacija iz kratkoročnog u dugoročno pamćenje. (Uzun i sur., 2010)

Iako bolesnici uglavnom dobro podnose benzodiazepine, uz sve navedene probleme postoji još mnogo nepoželjnih učinaka ove skupine lijekova koji se mogu javiti pri pravilnoj terapijskoj upotrebi. Najčešća nuspojava, koja se javlja u približno 10% bolesnika, je pospanost. Tijekom terapije moguće su još i prolazna amnezija, vrtoglavica i ataksija, a također postoji nekoliko studija i o već spomenutim blagim kognitivnim deficitima te o paradoksalnom pojačavanju agresije. Može se pojaviti tremor, ali samo tijekom terapije alprazolamom, diazepamom i lorazepamom. Alprazolam još može dovesti i do povećanja tjelesne težine, dok ostali benzodiazepini ne dovode do takvih promjena. Kod bolesnika koji su na terapiji klonazepamom uočena je pojava seksualne disfunkcije (prvenstveno erektilne disfunkcije) i dezinhibiranog seksualnog ponašanja, a isti problemi javljaju se kod primjene visokih doza diazepama. Primjenom ta dva lijeka mogu se pojaviti i gastrointestinalne nuspojave, kao što su mučnina i konstipacija, ali i kardiovaskularne nuspojave, točnije hipotenzija i bradikardija tijekom terapije diazepamom i palpitacije tijekom terapije klonazepamom. Uz primjenu klonazepama povezuju se i facijalni edem, privremeni gubitak kose te promjene u pigmentaciji, a uz terapiju diazepamom moguć je nastanak urtikarije te je često smanjenje libida. Tijekom liječenja lorazepamom dolazi do promjenjivosti teka. Od hematoloških nuspojava moguća je leukopenija tijekom terapije oksazepamom i klonazepamom, a kožni osipi pojavljuju se tijekom terapije diazepamom, klonazepamom i

oksazepamom. Tijekom terapije lorazepamom i alprazolamom mogu nastati smetnje vida, a kod alprazolama je opisano i povišenje intraokularnog tlaka. (Uzun i sur., 2005)

1.3. Depreskripcija

Depreskripcija je planirani i kontrolirani proces prestanka uzimanja neprikladnog lijeka, pod nadzorom zdravstvenog profesionalca, s ciljem upravljanja politerapijom i poboljšanja ishoda liječenja. Ova definicija ne navodi zamjenu lijekova i smanjenje doze kao oblike depreskripcije, zbog čega može biti podložna diskusiji. (Reeve i sur., 2015) Depreskripcija nije samo prestanak propisivanja lijekova, već je to višefazni proces u kojem sudjeluje tim zdravstvenih stručnjaka te se lijek najčešće ukida postepeno, sukladno preporukama smjernica. Uz zdravstvene djelatnike, bitno je staviti pacijenta u središte procesa depreskripcije kako bi se postigao najbolji ishod za pojedinca i njegov željeni cilj. (Steinman i Reeve, 2021; Halli-Tierney i sur., 2019)

Glavni cilj depreskripcije je smanjenje upotrebe suvišnih lijekova u terapiji uz istovremeno održavanje ili poboljšanje kvalitete života pacijenta. S vremenom se mogu promijeniti pacijentove indikacije za primjenu određenih lijekova, pa neki lijekovi koji su ranije bili potrebni više nisu nužni. Prilikom provođenja depreskripcije, iznimno je važno informirati pacijenta o potencijalnim koristima depreskripcije, detaljno objasniti cijeli proces i uključiti pacijenta u razvoj plana depreskripcije. Potrebno je naglasiti da će se iz terapije uklanjati samo oni lijekovi koji pružaju minimalnu korist ili čak uzrokuju štetu. Preporučuje se praćenje popisa aktivno korištenih lijekova pacijenta i depreskripcija svih nepotrebnih lijekova kako bi se smanjio broj lijekova, rizik od nuspojava te financijski teret. (Primary Health Tasmania, 2022; Halli-Tierney i sur., 2019)

Prilikom depreskripcije, liječnici bi trebali uzeti u obzir pacijentovu perspektivu o ciljevima i željama vezanim za trenutnu terapiju, uključujući njegove stavove o lijekovima i njegovim kroničnim bolestima, kao i preference i prioritete vezane za depreskripciju. Također, zdravstveni sustavi bi trebali primijeniti što praktičnije pristupe praćenja lijekova jer ažurni popisi lijekova mogu pomoći u prepoznavanju potencijalnih lijekova za depreskripciju. Time se može značajno olakšati ne samo rad doktorima i ostalom medicinskom osoblju, već i život pacijentima. Nakon što je plan depreskripcije i usklađivanja terapije uspostavljen, trebalo bi ga iznova razmotriti i sveobuhvatno pregledati pri svakom pacijentovom posjetu ordinaciji. (Halli-Tierney i sur., 2019) Nakon identificiranja meta za depreskripciju, važno je pažljivo razmotriti redoslijed ukidanja lijekova. Često je korisno započeti s ukidanjem onih lijekova

koji imaju manje primjetne simptome odvikavanja kako bi se pacijent uvjerio da je proces depreskripcije podnošljiv. Uglavnom se savjetuje da se depreskripcija ograniči na 1-3 lijeka istovremeno, te je važno osigurati da ti lijekovi nemaju preklapajuće indikacije kako bi bilo jasno koji je lijek odgovoran ako se pojave simptomi odvikavanja (Liacos i sur., 2020)

Dobrobiti depreskripcije su prepoznate na razini pacijenta, liječnika te čitavog zdravstvenog sustava. Unatoč tome, depreskripcija je rijetko gdje prihvaćena kao rutinska praksa u skrbi bolesnika, kako zbog otpora bolesnika, ali i zbog vremenskog ograničenja zdravstvenih radnika. Bolesnici često oklijevaju s ukidanjem lijekova čak i kada im se objasne razlozi za depreskripciju i prilože dokazi da lijekovi nisu korisni ili da mogu uzrokovati štetu i predstavljaju financijski teret. Uzrok tome je najčešće strah kroničnih bolesnika koji svoje lijekove primjenjuju dugoročno, te mogu biti zabrinuti za pogoršanje svoje bolesti u slučaju ukidanja određenih lijekova. Do navedenog problema može doći i kod pacijenata o kojima skrbi veći broj različitih liječnika, a čije upute su ponekad kontradiktorne, tj. razlikuju se od prvobitnog plana liječenja koji je uključio ukidanje lijeka. Tijekom procesa depreskripcije mora postojati suradnja i jasna komunikacija među različitim liječnicima i drugim zdravstvenim profesijama koje skrbe za bolesnika s ciljem sveobuhvatnog, jedinstvenog plana skrbi. Lijekovi propisani na ponavljajući recept se nekada „automatski“ produljuju iako su bili prethodno ukinuti, što može zbuniti bolesnika i zbog nejasnih uputa produljiti proces depreskripcije. Vremensko ograničenje predstavlja izazov u situacijama kada liječnici primarne zdravstvene zaštite osjećaju pritisak da bi trebali riješiti nekoliko problema tijekom jednog pacijentovog posjeta, što dovodi do nedostatka vremena za konzultaciju o politerapiji te za početak depreskripcije uz zajedničko donošenje odluke. Nadalje, pritisak pacijenata koji zahtijevaju lijekove bez jasne indikacije ili dokazane dobrobiti može utjecati na liječnike da im propisuju željene lijekove, dok liječnici pristaju na to kako bi spriječili konflikte i smetnje u radu. (Halli-Tierney i sur., 2019)

Lijekovi bi trebali biti redovito procjenjivani kako bi se osiguralo da je svaki od njih učinkovit, koristan i siguran za pojedinca, te da terapija ostaje usklađena s njegovim indikacijama i ciljevima liječenja. Liječenje treba biti temeljeno na aktualnim i valjanim dijagnozama, a značajni događaji poput pada, hospitalizacije ili smještaja u dom za starije i nemoćne trebaju potaknuti temeljitu analizu primijenjenih lijekova. Detaljni pregled bi također trebao biti proveden u slučaju povećane slabosti, smanjenja kognitivnih funkcija ili smanjene sposobnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti. Depreskripcija može biti iznimno važna u slučaju pacijenata koji se nalaze u terminalnoj fazi bolesti. Kod starijih osoba s

teškim stanjima koja značajno ograničavaju njihov život, poput teške demencije ili završnog stadija organskog zatajenja, potencijalna korist lijekova koji se uzimaju u svrhu prevencije (primjerice inhibitori HMGCoA reduktaze) može biti neprimjetna zbog ograničenog preostalog vremena života i u tim slučajevima prestaje biti cilj liječenja. (Liacos i sur., 2020)

1.3.1. Depreskripcija benzodiazepina

Benzodiazepini se, prema mnogim kliničkim smjernicama, često izdvajaju kao prioriteta skupina lijekova za depreskripciju. Stoga, depreskripcija benzodiazepina već desetljećima privlači sve veću pažnju zdravstvenih stručnjaka i predstavlja predmet brojnih istraživanja. Postoji niz strategija za ukidanje benzodiazepina koje su najčešće namijenjene dugogodišnjim odraslim korisnicima ovih lijekova, pri čemu najveći broj istraživanja obuhvaća prilagodbu doze ili postupno ukidanje lijeka uz dodatne intervencije, uglavnom psihoterapiju. Najčešći problem koji se javlja prilikom depreskripcije ove skupine lijekova jest sindrom ustezanja koji može nastati nakon naglog prestanka upotrebe benzodiazepina, bez obzira na trajanje njihove primjene. Rezultati randomiziranog kliničkog istraživanja Martina i suradnika (Martin i sur., 2018) ukazuju na to da čak 38% ispitanika prijavljuje simptome ustezanja prilikom ukidanja benzodiazepina i Z-lijekova (zopiklona i zolpidema). Ovo istraživanje ističe važnost postupnog smanjivanja doze lijeka kako bi se minimalizirali apstinencijski simptomi te povećala vjerojatnost uspješnog prekida terapije. Iako postepeno smanjenje doze benzodiazepina ne može jamčiti potpuno izbjegavanje apstinencijskih simptoma, ono smanjuje rizik od njihovog nastanka i smanjuje njihovu učestalost ukoliko se pojave. (Liacos i sur., 2020; Primary Health Tasmania, 2022)

Smanjenje doze i/ili ukidanje benzodiazepina iz terapije bit će posebno korisno za pacijente koji doživljavaju bilo koje od uobičajenih nuspojava pripadajuće skupine lijekova, poput dnevne pospanosti, kognitivnih smetnji, padova ili razvoja ovisnosti. Također, ovakva promjena terapije donijet će olakšanje mnogim pacijentima koji dugoročno koriste benzodiazepine, a nemaju navedene nuspojave. U znanstvenom članku Lee i suradnika (Lee i sur., 2019) otkriveno je da postupak depreskripcije benzodiazepina rezultira poboljšanjem kognitivnih funkcija u različitim domenama. Randomizirana kontrolirana studija (Lähteenmäki i sur., 2019) ispitala je učinke ukidanja kroničnog korištenja temazepama i Z-lijekova, zopiklona i zolpidema, kod starije populacije. U navedenom istraživanju otkriveno je da je 6 mjeseci nakon prestanka korištenja hipnotika pacijentima potrebno kraće vrijeme usnivanja i da su im reducirane poteškoće u spavanju u odnosu na početak terapije, a k tome

im je smanjena dnevna pospanost i povećana kvaliteta života. (Primary Health Tasmania, 2022)

Važan prvi korak prema uspješnoj depreskripciji benzodiazepina jest uključivanje pacijenta u razgovor, gdje se sve brige i pitanja pacijenta, obitelji ili njegovatelja trebaju pažljivo razmotriti. Ako pacijent nije motiviran za prestanak korištenja benzodiazepina, vrlo je vjerojatno da depreskripcija neće biti uspješna. Osim toga, potrebno je imati alternativnu strategiju liječenja koja bi trebala biti razvijena prije početka procesa ukidanja benzodiazepina. Ako su lijekovi iznenada ukinuti prije primjenjivanja alternative, tada se naglo prekida jedini način liječenja pacijentovog stanja, te je dugoročni uspjeh depreskripcije malo vjerojatan. Niže početne doze benzodiazepina i kraće vrijeme njihovog korištenja povezani su s većom stopom uspješnog ukidanja lijekova i smanjenim rizikom ponovne uporabe istih. (Primary Health Tasmania, 2022)

Psihoterapija također može značajno pomoći pacijentima tijekom procesa depreskripcije benzodiazepina. Kombiniranje kognitivno-bihevioralne terapije s postupnim smanjenjem doze lijeka tijekom razdoblja od 3 mjeseca pokazalo se učinkovitijim za pacijente nego samo postepeno ukidanje. Često opisan pristup depreskripciji benzodiazepina uključuje smanjenje doze lijeka za 25% svakih 1-2 tjedna, dok smjernice u U.K. preporučuju smanjenje dnevne doze za 10-20% svaka dva tjedna. Jedna od opcija za pacijente koji koriste benzodiazepine za liječenje nesanice je postupno smanjivanje upotrebe lijeka. Savjetuje se da pacijent jednu noć tjedno tijekom 1-2 tjedna ne uzima lijek, zatim dvije noći sljedeći tjedan, tri noći tjedan nakon toga, i tako dalje. Većini pacijenata ova strategija omogućuje postepeno ukidanje lijeka. U slučaju da pacijenti iskuse značajne apstinencijske simptome ili druge teške simptome pri prekidu liječenja, prihvatljiv je povratak na prethodni korak na određeni period (npr. mjesec dana) prije ponovnog pokušaja smanjenja doze. (Primary Health Tasmania, 2022)

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Benzodiazepini su često korišteni lijekovi, a njihova je primjena često neracionalna, osobito kod starije populacije. S obzirom da su benzodiazepini skupina lijekova s nizom nuspojava, posebno izraženim upravo u osoba starije životne dobi, pokazala se potreba za intervencijama koje će smanjiti neracionalno propisivanje benzodiazepina i rizike koje ono nosi u starijih osoba. Kao jedna od učinkovitih mjera predlaže se i depreskripcija, strukturirani proces ukidanja lijeka pod nadzorom zdravstvenih stručnjaka. Cilj ovog diplomskog rada bio je procijeniti racionalnost primjene benzodiazepina u osoba starije životne dobi koje se nalaze u domovima za starije i nemoćne u RH na području Dalmacije, Slavonije i Grada Zagreba te ustanoviti potrebu za depreskripcijom. Specifični ciljevi su bili sljedeći: (i) odrediti udio starijih osoba koje koriste benzodiazepine i karakteristike propisanih benzodiazepina, (ii) detektirati ispitanike koji bi mogli imati koristi od depreskripcije benzodiazepina, (iii) utvrditi povezanost uporabe benzodiazepina sa sociodemografskim karakteristikama ispitanika.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je provedeno kao multinacionalno, neintervencijsko, presječno istraživanje, a dio je većeg istraživanja koje se provodi u pet europskih zemalja (Češka, Hrvatska, Srbija, Slovačka i Bugarska) u sklopu projekta START/MED/093 kojeg organizira Farmaceutski fakultet u Hradec Královéu, Karlovog sveučilišta (Češka Republika) i Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

3.2. Ispitanici i protokol

Podaci su prikupljeni u domovima za starije i nemoćne osobe u periodu od srpnja do studenog 2022. godine. Uključni kriteriji bili su starija životna dob (starosti 65 godina i više), stabilno zdravstveno stanje (osobe koje nemaju akutno pogoršanje zdravstvenog stanja zbog kojeg zahtijevaju hospitalizaciju ili su u proteklih 7 dana bili zaprimljeni na hitnu službu) i boravak u domu za starije osobe tri mjeseca ili dulje, a korisnici koji su se nalazili na palijativnoj skrbi mogli su biti uključeni ako je predviđeno razdoblje preživljavanja bilo duže od 12 mjeseci. Svi uključeni korisnici svojevolumno su potpisali informirani pristanak. Podatci su se prikupljali anonimno te je svim ispitanicima bila osigurana tajnost podataka, a pristup podacima bio je dostupan samo suradnicima na istraživanju. Istraživanje su odobrila nadležna etička tijela: Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Etičko povjerenstvo Farmaceutskog fakulteta Karlovog sveučilišta (Češka Republika).

Za potrebe ovog diplomskog rada prikupljeni su podatci 225 osoba starije životne dobi (>65 godina) koji borave u domovima za starije i nemoćne na području Grada Zagreba, Dalmacije i Slavonije.

3.3. Prikupljanje podataka

Podatci su prikupljeni pomoću InterRAI upitnika i dodatka upitniku razvijenog za potrebe ovog istraživanja. InterRAI upitnik sastoji se od skupine pitanja podijeljenih u 17 kategorija (A-R) u kojima su se ispitivale osnovne informacije o ispitaniku, anamneza, kognitivni status, komunikacija i vid, raspoloženje i ponašanje, psihosocijalno blagostanje, aktivnosti i interesi, funkcionalni status, mogućnost kontrole mjehura i vršenja nužde, bolesti i dijagnoze, zdravstveno stanje, stanje usne šupljine i nutritivni status, stanje kože, lijekovi, liječenje i postupci, mogućnost otpusta iz doma za starije i nemoćne. U dodatku interRAI upitniku prikupljali su se podatci o prisutnosti sindroma krhkosti, boli, uzimala se potpuna

medikacijska povijest, te podatci o drugim prisutnim dijagnozama, simptomima, nuspojavama i rezultatima laboratorijskih pretraga. Upitnik je ukupno sadržavao 301 pitanje.

3.4. Kriteriji za procjenu depreskripcije benzodiazepina

Vodeći se kanadskim (Pottie i sur., 2018), australskim (NSW Therapeutic Advisory Group, 2018) i tasmanijskim (Primary Health Tasmania, 2022) smjernicama za depreskripciju benzodiazepina i podacima navedenim u Sažetku opisa svojstava lijekova sastavljeni su kriteriji pomoću kojih je procijenjena racionalnost primjene benzodiazepina te su detektirani ispitanici koji bi mogli imati korist od depreskripcije benzodiazepina.

Za potrebe ovog istraživanja definirano je četiri kriterija za depreskripciju:

- A. Nepostojanje indikacije za njegovo korištenje. Odobrene indikacije za primjenu benzodiazepina su kratkotrajno liječenje nesanice i kratkotrajno simptomatsko liječenje anksioznosti u odraslih osoba kada su u pitanju teški poremećaji koji onesposobljavaju osobu u obavljanju svakodnevnih aktivnosti. Kao anksiolitici mogu se koristiti u monoterapiji, najčešće uz kognitivno-bihevioralnu terapiju, ili uz antidepresive kao dodatna inicijalna terapija kako bi se smanjilo paradoksalno pogoršanje simptoma prilikom uvođenja terapije i povećala adherencija na antidepresive. Indicirani su za ublažavanje apstinencijskog sindroma kod alkoholičara, u liječenju spazma mišića, uključujući cerebralnu spastičnost, kao dodatak liječenju epilepsije i kao premedikacija kod manjih kirurških zahvata. Također se ponekad propisuju kao dodatna terapija uz stabilizatore raspoloženja u liječenju maničnih epizoda bipolarnog poremećaja.
- B. Primjena dva ili više benzodiazepina istovremeno.
- C. Trajanje terapije duže od preporučenog za liječenje nesanice i anksioznosti. Zbog mogućeg razvoja tolerancije i ovisnosti, trajanje terapije ne bi trebalo biti duže od 4 tjedna za liječenje nesanice, odnosno najdulje 12 tjedana za liječenje anksioznosti. U to vrijeme uključeno je i postupno smanjenje doze lijeka kako bi se izbjegao *rebound* efekt i apstinencijski simptomi.
- D. Prekoračena je preporučena dnevna doza lijeka za stariju populaciju. Preporučene dnevne doze benzodiazepina za starije osobe navedene su u Tablici 1.

Tablica 1. Preporučene dnevne doze benzodiazepina za starije osobe za liječenje anksioznosti i nesanice

	DIA(mg /d)	ALP(mg /d)	LOR(mg /d)	NITR(mg /d)	OKS(mg /d)	KLO(mg /d)	FLU(mg /d)	BRO(mg /d)
Anksioznost	5	0,75	1		20*	0,5		*
Nesanica	5		1	2,5	10*		15	

DIA – diazepam, ALP – alprazolam, LOR – lorazepam, NITR – nitrazepam, OKS – oksazepam, KLO – klonazepam, FLU – flurazepam, BRO – bromazepam

*Doze oksazepama za stariju populaciju kreću se od pojedinačne doze do 10 mg maksimalno 3 puta dnevno do maksimalne dnevne doze od 20 mg 3 puta dnevno. S obzirom na nejasno definirane prosječne doze odlučeno je da će se granica postaviti na 10 mg za nesanicu, a 20 mg za anksioznost. Srednja preporučena dnevna doza oksazepama tada bi iznosila 15 mg.

*Uobičajena doza bromazepama za odrasle je između 3 mg i 18 mg na dan, podijeljeno u nekoliko doza. Starijim osobama liječnik će odrediti koliko tableta smiju uzeti i koliko često, a ta će doza biti niža od preporučenih doza za odrasle.

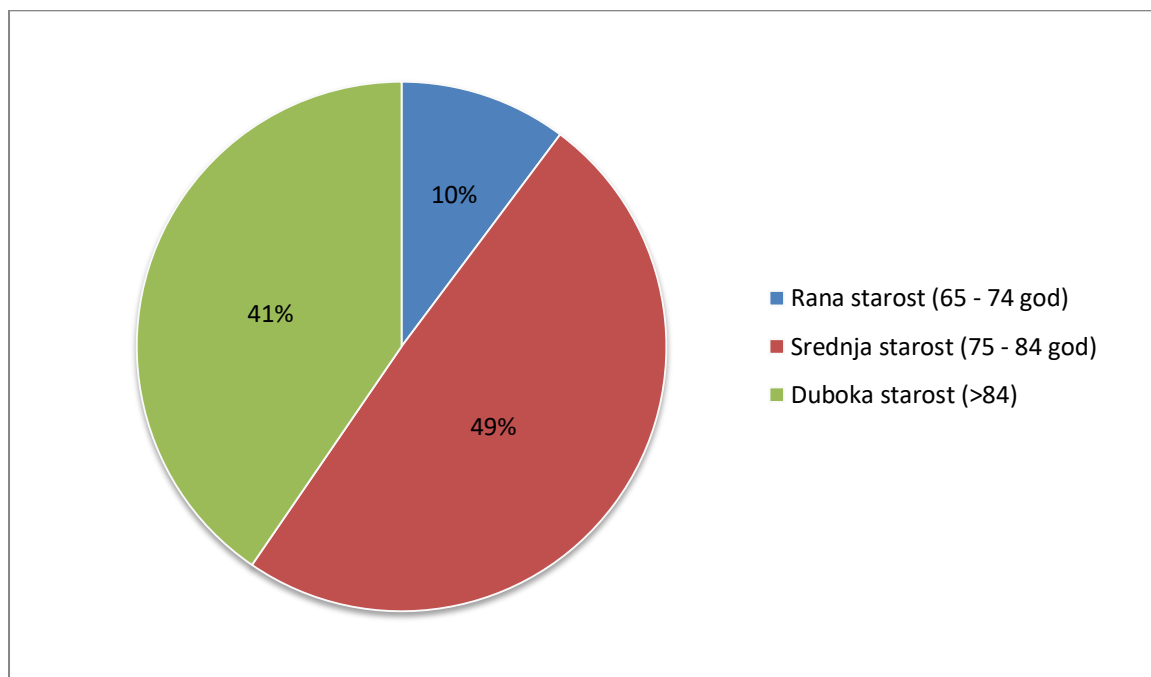
3.5. Statističke analize

Za obradu i prikaz rezultata korišten je računalni program Microsoft Excel, Microsoft office (Microsoft, SAD). Za opisivanje podataka korištene su metode deskriptivne statistike. Kategorijski podaci prikazani su kao apsolutni i relativni broj (postotak), a intervalne varijable srednjom vrijednosti i standardnom devijacijom.

4. REZULTATI

4.1. Sociodemografske karakteristike ispitanika

Istraživanje je provedeno na 225 korisnika domova za starije i nemoćne na području Dalmacije, Slavonije i Grada Zagreba, po 75 ispitanika iz svake regije. Od njih 225, 173 su bile žene (76,9%), a 52 muškarci (23,1%). Prosječna dob ispitanika bila je $82,52 \pm 6,223$ godina. Raspodjela po dobnim skupinama prikazana je na Grafu 1.



Graf 1. Raspodjela ispitanika po dobnim skupinama

4.2. Dijagnoze ispitanika

Najčešće dijagnoze ispitanika bile su hipertenzija (81,78%), dislipidemija (36%), anksioznost (31,11%), aritmije (28,44%) i diabetes mellitus (27,56%).

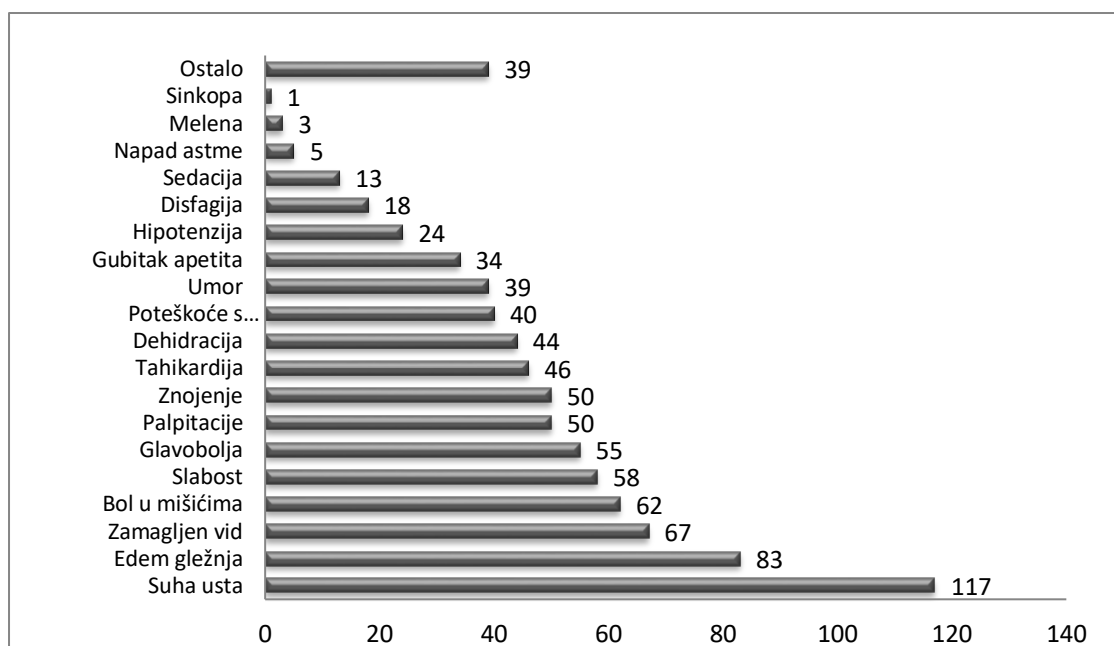
Tablica 2. Dijagnoze ispitanika

Šifra dijagnoze	Dijagnoza	Broj ispitanika	Udio ispitanika (%)
I10 – I15	Hipertenzija	184	81,78
E78.5	Dislipidemija	81	36
F41.9	Anksioznost	70	31,11
I49	Druge aritmije	64	28,44
E14.0	Diabetes mellitus	62	27,56
F32	Depresija	52	23,11
M81.9	Osteoporoza	50	22,22
I20.9	Ishemijska bolest	42	18,67

	srca		
K21	Gastroezofagealna refluksna bolest	40	17,78
K29.7	Gastritis	39	17,33
M13.9	Osteoartritis	33	14,67
N40	Benigna hiperplazija prostate	26	11,56
I70	Ateroskleroza	24	10,67
E03.9	Hipotireoza	24	10,67
J45	Astma	18	8
I50	Zatajenje srca	17	7,56
M00 – M25	Reumatoidni artritis	16	7,11
J40 – J47	Kronična opstruktivna plućna bolest	13	5,78
I80	Duboka venska tromboza	12	5,33
G40	Epilepsija	9	4
I47.0	AV blok	8	3,56
K25	Želučani ulkus	3	1,33

4.3. Simptomi ispitanika

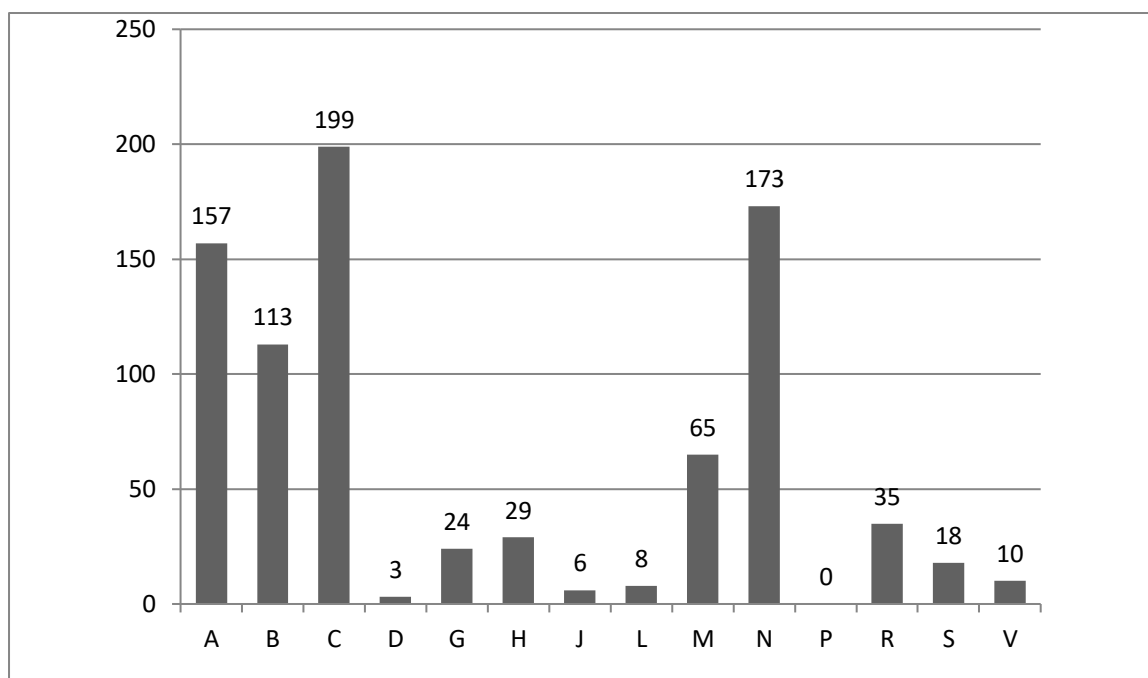
Najčešći simptomi ispitanika bili su suha usta (52%), edem gležnja (36,89%), zamagljen vid (29,78%), bol u mišićima (27,56%) i slabost (25,78%). U simptome koji mogu biti povezani s korištenjem benzodiazepina spadaju: poteškoće s mokrenjem (17,78%), umor (17,33%), glavobolja (24,44%), suha usta (52%), zamagljen vid (mogući znak vrtoglavice) (29,78%), hipotenzija (10,67%), palpitacije (22,22%), tahikardija (20,44%) i sedacija (2,78%). Zastupljenost pojedinih simptoma kod ispitanika prikazana je u Grafu 2.



Graf 2. Simptomi ispitanika

4.4. Propisani lijekovi u terapiji ispitanika

Benzodiazepini pripadaju skupini lijekova s djelovanjem na živčani sustav koji su na drugom mjestu po zastupljenosti korištenja kod ispitanika (76,88%), dok su na prvom mjestu lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje (88,44%). Sljedeće najpropisivanije skupine lijekova su lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari (69,78%), lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe (50,22%) te lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav (28,89%). Učestalost propisanih skupina lijekova kod ispitanika prikazana je u Grafu 3.



Graf 3. Učestalost propisanih lijekova u terapiji ispitanika prema ATK sustavu klasifikacije lijekova

A – lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari, **B** – lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe, **C** – lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje, **D** – lijekovi s djelovanjem na kožu, **G** – lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni, **H** – lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim izlučivanjem (izuzev spolnih hormona), **J** – lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (izuzev infekcija uzrokovanih parazitima), **L** – lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori, **M** - lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav, **N** – lijekovi s djelovanjem na živčani sustav, **P** – lijekovi za liječenje infekcija uzrokovanih parazitima, **R** – lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa, **S** – lijekovi s djelovanjem na osjetila, **V** – različito.

4.5. Ispitanici koji koriste benzodiazepine

Od ukupnog broja ispitanika (225), njih 127 koristi benzodiazepine (56%), a 23 ispitanika pije dva ili više benzodiazepina istovremeno. Zastupljenost korištenja svakog benzodiazepina prikazana je u Tablici 3.

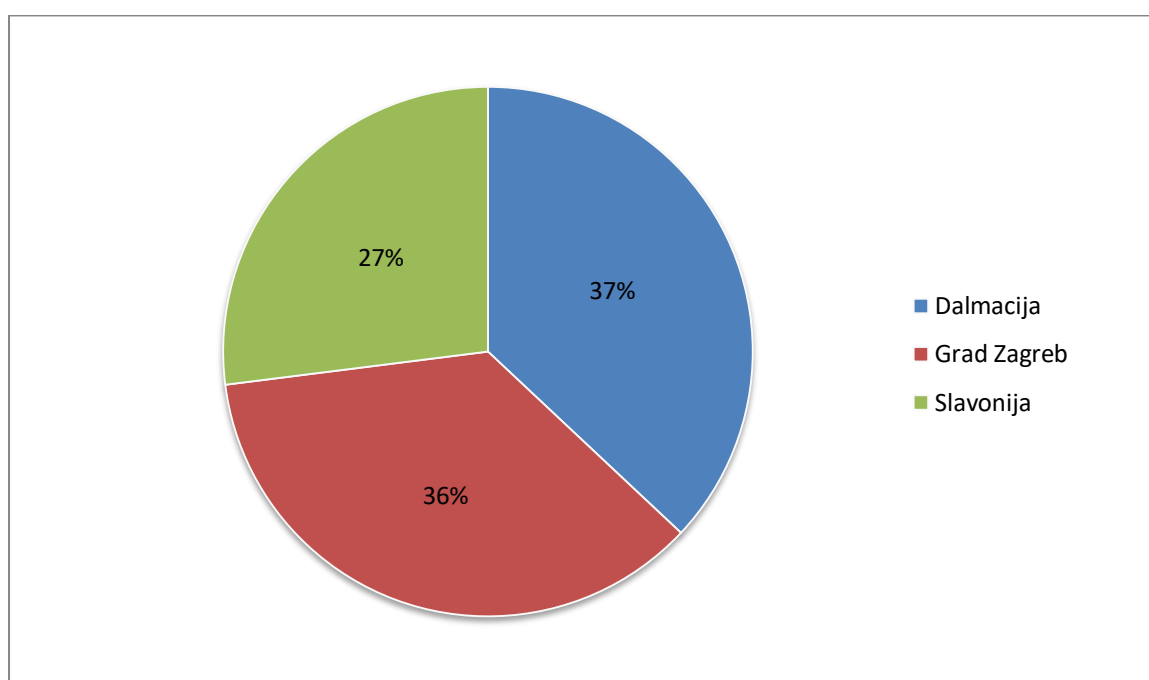
Tablica 3. Udio korištenja pojedinih benzodiazepina

BENZODIAZEPIN	ATK šifra	Broj ispitanika koji koriste navedeni benzodiazepin	Udio korištenja navedenog benzodiazepina (%)
Diazepam	N05BA01	66	44
Alprazolam	N05BA12	36	24
Flurazepam	N05CD01	1	1
Nitrazepam	N05CD02	11	7
Oksazepam	N05BA04	20	13

Lorazepam	N05BA06	6	4
Bromazepam	N05BA08	6	4
Klonazepam	N03AE01	4	3

Najviše je korišten diazepam (66 korisnika (44%)), zatim slijedi alprazolam s 36 korisnika (24%) i oksazepam s 20 (13%).

Među 127 korisnika benzodiazepina, najviše ih je u Dalmaciji (47 ispitanika, 37%), zatim u Gradu Zagrebu (46 ispitanika, 36%) i najmanje u Slavoniji (34 ispitanika, 27%). Navedena raspodjela prikazana je u Grafu 3.



Graf 4. Raspodjela korištenja benzodiazepina po regijama

4.6. Indikacije za primjenu benzodiazepina

Najviše benzodiazepina (od onih koji su korišteni među ispitanicima i navedeni u Tablici 3) se propisuje za anksioznost, nesanicu i kao preoperativna medikacija/premedikacija za različite postupke. Za anksioznost su indicirani samo kada je poremećaj težak, onesposobljavajući za osobu ili je iscrpljuje/podvrgava iznimnoj patnji, za što su indicirani diazepam, alprazolam, oksazepam, lorazepam i bromazepam. Za nesanicu su indicirana četiri benzodiazepina – diazepam, flurazepam, nitrazepam i lorazepam. Kao preoperativna medikacija/premedikacija za različite postupke indicirani su diazepam i lorazepam. Preostale indikacije su ublažavanje apstinencijskog sindroma u alkoholičara (diazepam, oksazepam),

epilepsija (klonazepam, diazepam kao dodatak liječenju) i akutni spazam mišića (diazepam). Zastupljenost indikacija za benzodiazepine među ispitanicima koje su procijenjene kao opravdane prikazana je u Tablici 4.

Tablica 4. Zastupljenost indikacija među ispitanicima

Indikacija	Broj ispitanika s navedenom indikacijom	Udio ispitanika s navedenom indikacijom (%)
Nesanica	56	44,1
Anksioznost	16	12,6
Epilepsija	1	0,8
Nesanica i anksioznost	37	29,1
Nesanica i epilepsija	1	0,8

Među 127 korisnika domova za starije i nemoćne koji koriste benzodiazepine, njih 111 (87,4%) ima opravdanu indikaciju za njihovo korištenje, 15 korisnika (11,8%) nema opravdanu indikaciju, a kod jednog nedostaje podatak. Među njih 15 bez opravdane indikacije jedan ispitanik neprikladno koristi benzodiazepin za liječenje depresije, dva ispitanika imaju depresiju kao dijagnozu u prošlosti pa moguće da se krivo propisan benzodiazepin nastavio neispravno koristiti, a jedan liječi depresiju antidepresivom, međutim benzodiazepin koji je i dalje prisutan na ispitanikovoj listi lijekova navodi na zaključak da je taj benzodiazepin bio propisan za početno razdoblje liječenja uz antidepresiv, ali da nije na vrijeme ukinut. Jedan ispitanik ima nesanicu kao opravdanu dijagnozu, ali jedan od dva benzodiazepina koja su mu propisana pije ujutro, što je neispravno korištenje za liječenje nesаницe. Panični poremećaj pronađen je kao dijagnoza u prošlosti kod jednog ispitanika, a kod njih 9 nije pronađena niti jedna indikacija koja bi mogla biti povezana s neispravnim propisivanjem benzodiazepina.

4.7. Procjena potrebe za depreskrijom benzodiazepina

Od ukupno 127 ispitanika koji koriste minimalno jedan benzodiazepin, pomoću definiranih kriterija za procjenu depreskripcije samo tri ispitanika (2,4%) nemaju potrebe za depreskrijom, dok je uočeno njih 106 (83,5%) koji zadovoljavaju barem jedan od tih kriterija te bi imali koristi od depreskripcije. Među tih 106 kandidata za depreskripciju, ubrojano je 28 ispitanika (22%) kod kojih nedostaje podatak o vremenu korištenja benzodiazepina pa se ne može utvrditi koriste li benzodiazepine u prihvatljivom vremenskom

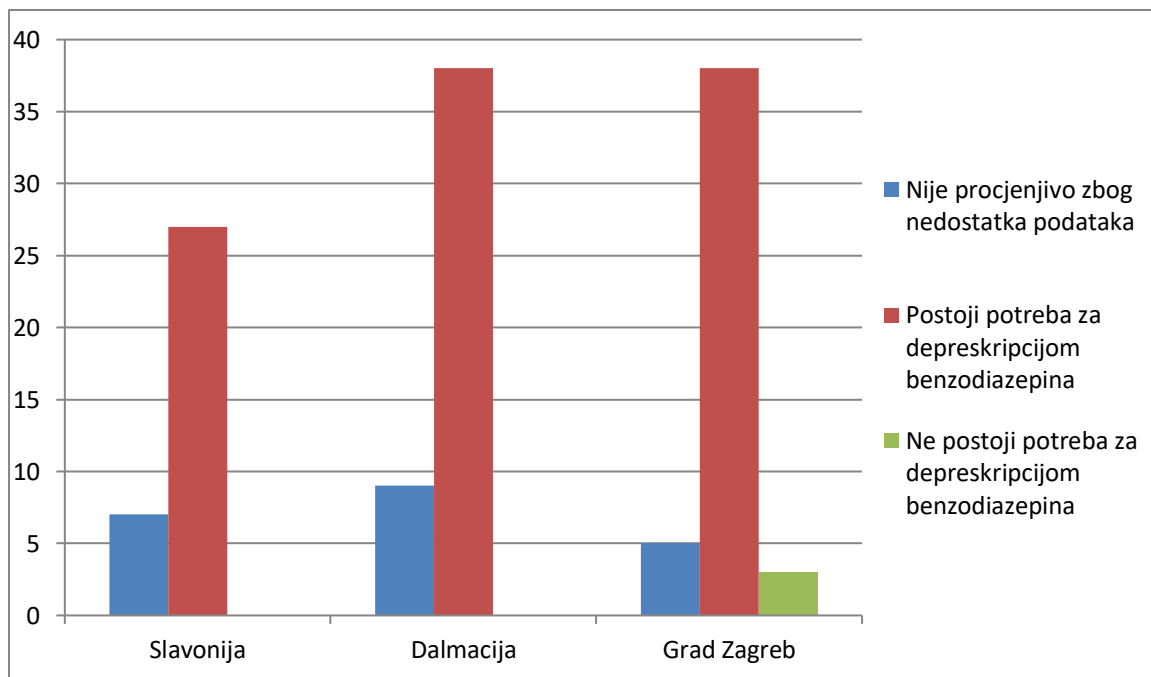
razdoblju, ali svakako zadovoljavaju barem jedan od preostalih kriterija te bi bez obzira na nedostatak podataka za potpunu analizu imali koristi od depreskripcije. Kod preostalih 18 ispitanika (14,2%) se nije moglo procijeniti jesu li kandidati za depreskripciju ili ne. Pregled broja i udjela ispitanika prema kriterijima za depreskripciju prikazana je u Tablici 5.

Tablica 5. Broj i udio ispitanika prema zadovoljavanju kriterija za depreskripciju benzodiazepina

KRITERIJ A			KRITERIJ B		
Indikacija za benzodiazepin	N ispitanika	Udio ispitanika (%)	Više benzodiazepina u terapiji	N ispitanika	Udio ispitanika (%)
Odobrena indikacija	111	87,4	1 benzodiazepin u terapiji	107	84,3
Nema indikaciju	15	11,8	2 benzodiazepina u terapiji	18	14,2
Nedostaje podatak	1	0,8	3 ili više benzodiazepina u terapiji	2	1,6
KRITERIJ C			KRITERIJ D		
Trajanje terapije	N ispitanika	Udio ispitanika (%)	Prekoračenje preporučene doze	N ispitanika	Udio ispitanika (%)
<12 tjedana	6	4,7	Unutar preporučenih dnevnih doza	88	69%
12 tjedana – 1 godina	6	4,7			
1 godina	8	6,3	Izvan preporučenih dnevnih doza	39	31%
2-5 godina	33	26			
6-9 godina	3	2,4			
≥10 godina	26	20,5	PRN	29	22,8
Nedostaje podatak	45	35,4			

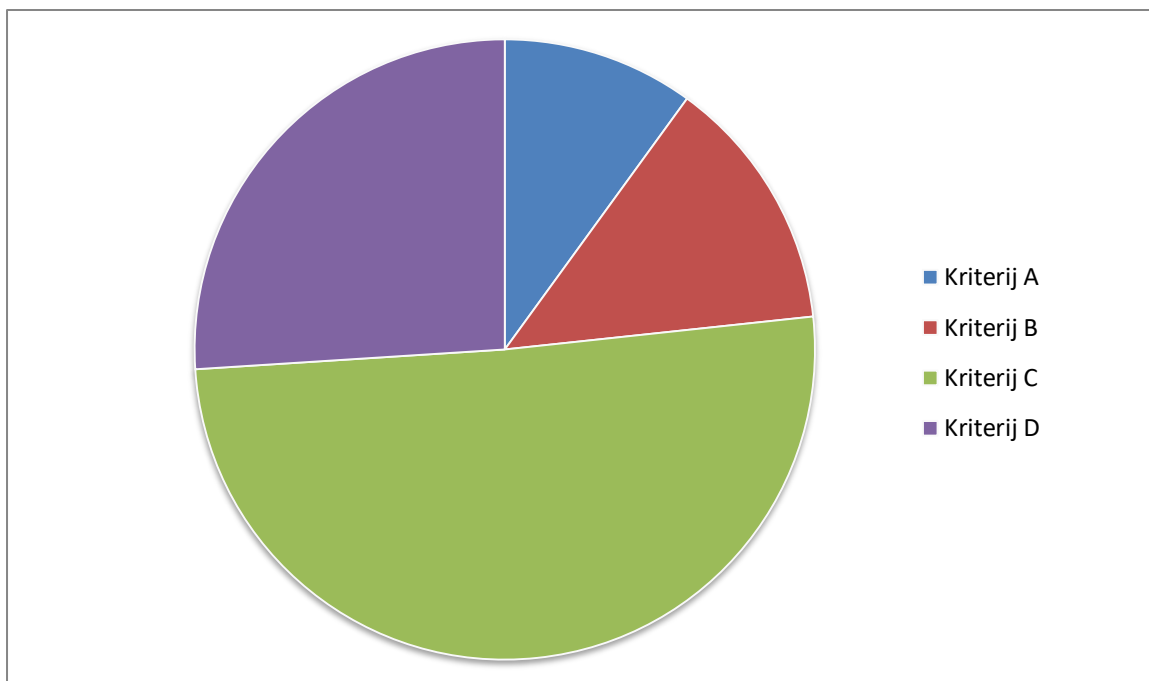
KRITERIJ A – nema odobrenu indikaciju; KRITERIJ B – 2 ili više benzodiazepina u terapiji; KRITERIJ C – ima indikaciju, ali je trajanje terapije dulje od 12 tjedana; KRITERIJ D – prekoračena preporučena dnevna doza za starije osobe; PRN – prema potrebi

Od svih kandidata za depreskripciju, najviše ih se nalazi u Dalmaciji i u Gradu Zagrebu (38 ispitanika (29,9%)), dok ih je u Slavoniji 27 (21,3%). Sva tri ispitanika koja nisu kandidati za depreskripciju se nalaze u Gradu Zagrebu. Raspodjela je prikazana na Grafu 4.



Graf 5. Raspodjela kandidata za depreskripciju po regijama

Kriteriji za depreskripciju zadovoljeni su ukupno 149 puta jer nekolicina ispitanika zadovoljava više od jednog kriterija. Najčešće je zadovoljen kriterij primjene terapije duže od 12 tjedana koji se pojavljuje kod 76 ispitanika (59,8%). Na drugom mjestu je prekoračena preporučena dnevna doza s 39 ispitanika (30,7%), a slijede primjena dva ili više benzodiazepina s njih 20 (15,7%) te nepostojanje odobrene indikacije s 15 ispitanika (11,8%). Raspodjela po kriterijima prikazana je na Grafu 5.

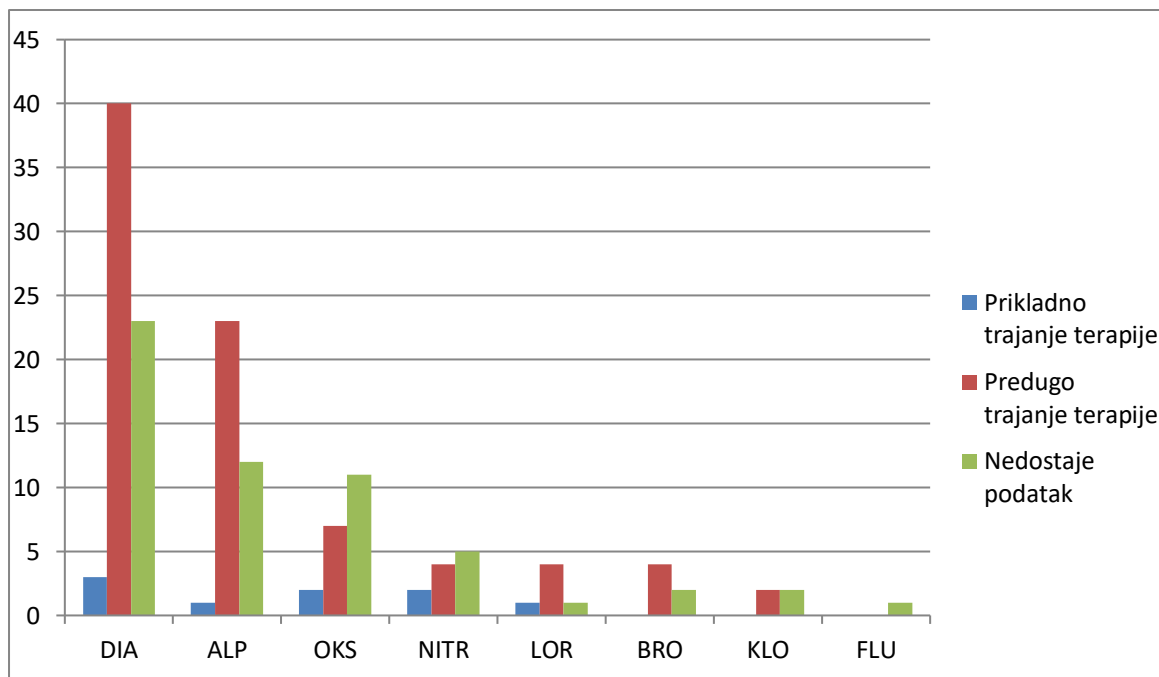


KRITERIJ A – nema odobrenu indikaciju; KRITERIJ B – 2 ili više benzodiazepina u terapiji; KRITERIJ C – ima indikaciju, ali je trajanje terapije dulje od 12 tjedana; KRITERIJ D – prekoračena preporučena dnevna doza za starije osobe

Graf 6. Zastupljenost pojedinog kriterija za depreskripciju benzodiazepina

4.8. Trajanje terapije za pojedine benzodiazepine

Kao što je već spomenuto, a i prikazano na Grafu 5, kriterij za depreskripciju kojeg zadovoljava najveći broj ispitanika (59,8%) je kriterij predugog trajanja terapije (dulje od 12 tjedana). Na Grafu 6 prikazano je trajanje terapije za svaki benzodiazepin koji ispitanici koriste. Iz grafa je vidljivo da, unatoč velikom broju podataka koji nedostaju, svaki benzodiazepin ima veći broj predugih korištenja nego korištenja u ispravnom vremenskom razdoblju. Situacija je posebno zabrinjavajuća kod korištenja diazepama i alprazolama. Naime, od 66 korisnika diazepama, njih 40 pije diazepam predugo, dok ga samo njih 3 piju maksimalno 12 tjedana. Alprazolam samo jedan ispitanik koristi prihvatljivo dugo, a njih 23 dulje nego što bi trebali.

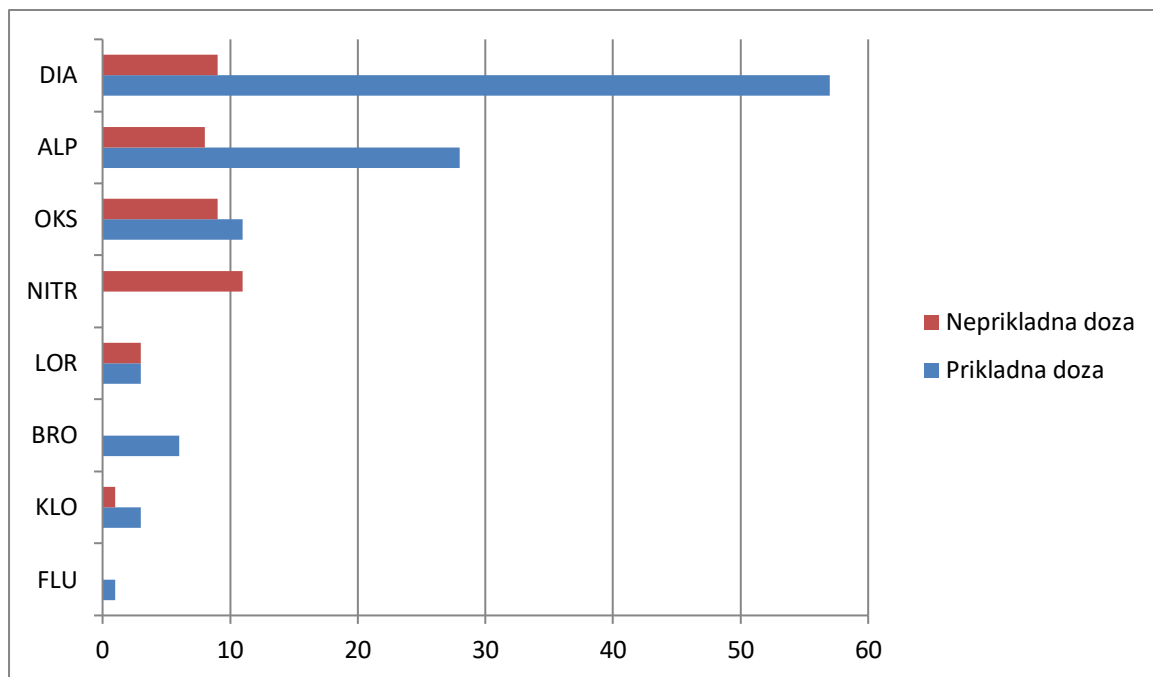


DIA – diazepam, ALP – alprazolam, OKS – oksazepam, NITR – nitrazepam, LOR – lorazepam, BRO – bromazepam, KLO – klonazepam, FLU – flurazepam

Graf 7. Trajanje terapije za pojedine benzodiazepine

4.9. Propisane doze benzodiazepina

Drugi najčešće zadovoljen kriterij za depreskripciju s 30,7% ispitanika je kriterij prekoračene preporučene dnevne doze za stariju populaciju, a Graf 7 prikazuje zastupljenost prikladnih i neprikladnih doza za svaki pojedinačni benzodiazepin. Unatoč velikom broju ispitanika koji koriste benzodiazepine u previsokim dozama, ipak prevladavaju ispitanici koji ih koriste u dozi prikladnoj za stariju populaciju. Iznimka je nitrazepam kod kojeg je situacija posebno zabrinjavajuća: od 11 ispitanika koji ga koriste, svima je ovaj benzodiazepin propisan u previsokoj dnevnoj dozi.



DIA – diazepam, ALP – alprazolam, OKS – oksazepam, NITR – nitrazepam, LOR – lorazepam, BRO – bromazepam, KLO – klonazepam, FLU – flurazepam

Graf 8. Prikladne i neprikladne propisane doze pojedinih benzodiazepina

5. RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je zastupljenost korištenja benzodiazepina kod korisnika domova za starije i nemoćne zabrinjavajuće visoka: od 225 ispitanika, čak njih 127 koristi benzodiazepine (56%), a 23 ispitanika (10%) istovremeno koristi dva ili više benzodiazepina. Ovi rezultati potvrđuju rezultate specijalističkog rada Vlatke Brezak Špoljar, (Brezak Špoljar, 2019) u kojem je istraživanje također bilo provedeno u domu za starije osobe te je i u tom radu utvrđeno da je udio korisnika doma za starije osobe koji koriste benzodiazepine visok i iznosi 53,3%, točnije, benzodiazepine koristi 56 od 105 ispitanika, dok je udio ispitanika koji koriste 2 ili više benzodiazepina nešto manji, 3,8%. U diplomskom radu Ivone Đurović (Đurović, 2017) utvrđivali su se terapijski problemi osoba starije životne dobi smještenih u domu za starije i nemoćne, a zastupljenost benzodiazepina, uključujući beznodiazepinima slične lijekove, je iznosila 68,5%. Iako nam ti podatci, zbog uključenih Z-lijekova, ne omogućavaju izravnu usporedbu, ipak jednako ukazuju na pretjerano korištenje takvih skupina lijekova u domovima za starije i nemoćne. Među tim ispitanicima, tek njih 23,3% je imalo dijagnosticiran anksiozni poremećaj, dok je u našem istraživanju postotak nešto veći i iznosi 41,7%. Prema istraživanju provedenom 2007. godine u SAD-u koje nije bilo usmjereno na korisnike domova za starije (Cook i sur., 2007), ali su svi ispitanici pripadali dobnoj skupini od 61 do 95 godina, kao glavni razlog uzimanja anksiolitika i hipnotika ispitanici su naveli anksioznost (44% ispitanika), dok su na drugom mjestu bili problemi sa spavanjem, prisutni kod 38% ispitanika. U našem istraživanju redosljed je obrnut: na prvom mjestu je nesanica, prisutna kod 74% ispitanika, a slijedi anksioznost s već spomenutih 41,7%. Nesanica može uključivati probleme s usnivanjem, isprekidan san ili prerano buđenje i sve su to pojave do kojih vrlo često dolazi kod starije populacije. Ako je nesanica popratna pojava duševne ili tjelesne bolesti, prvenstveno se treba liječiti osnovnu bolest, a u slučaju kada je nesanica dominantna tegoba potrebno je primijeniti razne nefarmakološke mjere koje će poboljšati higijenu spavanja, osobito kod osoba starije životne dobi. Te mjere uključuju: svakodnevno ustajanje u isto vrijeme, ograničavanje vremena provedenog u krevetu tijekom dana na ono koje je bilo provođeno u krevetu prije pojave nesаницe, 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. Lijekovi trebaju biti tek drugi izbor

nakon provođenja navedenih mjera, a potrebno ih je uzimati oprezno i u dogovoru s liječnikom. (Jukić, 2018)

Najkorišteniji benzodiazepin u našem istraživanju je diazepam, koji je koristilo 66 ispitanika (52%), dok je u istraživanju Brezak Špoljar najkorišteniji bio alprazolam (21 ispitanik (37,5%)), te potom diazepam (14 ispitanika (25%)). U istraživanju Đurović (Đurović, 2017), kao i u našem, najčešće je primjenjivan dugodjelujući diazepam (20 ispitanika), a tako široka primjena ne iznenađuje jer je 2015. godine bio četvrti na listi potrošnje lijekova u Hrvatskoj, dok je 2021. bio na šestom mjestu (www.halmed.hr). Za stariju populaciju prikladnijim se smatraju oksazepam i alprazolam jer pripadaju skupini benzodiazepina s kraćim poluživotom, za razliku od diazepama koji ima dugi poluživot te se može akumulirati i stoga nosi veći rizik od dnevne sedacije i padova u osoba starije životne dobi. Unatoč tome što zbog svoje farmakokinetike diazepam nije prikladan za stariju populaciju, vrlo je često propisivan benzodiazepin kod starijih. Moguć razlog tome je što se, za razliku od primjerice oksazepama, diazepam nalazi na Osnovnoj listi lijekova, te Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje u cijelosti pokriva iznos cijene lijeka propisanog na recept HZZO-a. (hzzo.hr) Starija populacija je često socio-ekonomski ugroženija skupina, te su ponekad onemogućeni uzimati lijek s Dopunske liste.

Više od pola terapijskih problema s previsokom dozom (52%) u istraživanju I. Đurović bilo je uzrokovano predugom primjenom benzodiazepina, koja je trajala više od godinu dana (Đurović, 2017). U našem istraživanju također veliki problem predstavlja predugo korištenje ove skupine lijekova, s obzirom da je najčešće zadovoljen kriterij za depreskripciju upravo primjena terapije duže od 12 tjedana, a pojavljuje se kod 76 ispitanika (59,8%) od kojih čak 55,2% ispitanika koristi benzodiazepine godinu dana ili dulje, dok 22,9% ispitanika koristi benzodiazepine dulje od 6 godina. Isti problem je primijećen i u istraživanju Brezak Špoljar, u kojem se u 86,7% slučajeva radi o primjeni duljoj od godine dana, od čega je u 36,7% slučajeva primjena benzodiazepina dulja od pet godina. (Brezak Špoljar, 2019) U istraživanju provedenom u SAD-u rezultati su također zabrinjavajući: samo 14% ispitanika su koristili benzodiazepine manje od godinu dana, dok je čak 8% njih koristilo benzodiazepine više od 20 godina (Cook i sur., 2007). U našem istraživanju njih 20,5% koristi benzodiazepine dulje od 10 godina, što je također alarmantno. U istraživanju Joan M. Cook i suradnika također je spomenuto da je većina ispitanika uzimala benzodiazepine barem jednom dnevno, dok ih je 19% koristilo povremeno, po potrebi. Naši rezultati pokazuju da 22,8% ispitanika koristi benzodiazepine po potrebi, što je vrlo slično američkim pokazateljima za populaciju izvan

domova za starije i nemoćne. Benzodiazepini pripadaju skupini lijekova neprikladnih za stariju populaciju: povećavaju vjerojatnost od padova, izazivaju konfuziju i smanjuju kognitivne sposobnosti, a mogu uzrokovati i paradoksnu anksioznost i agitaciju. Zbog svega navedenog, njihova upotreba bi se prvenstveno trebala izbjegavati u ovoj dobi, a u slučaju korištenja bi trebala biti vremenski ograničena. (Subramanyam i sur., 2018) Iako je u bazi lijekova navedeno da se kod odraslih osoba benzodiazepini mogu koristiti maksimalno 12 tjedana ako se koriste za liječenje anksioznosti (<https://mediately.co/hr>), za stariju populaciju poželjno je što kraće korištenje te bi bilo dobro smanjivati dozu već nakon 2 tjedna i ići prema ukidanju prije kraja 4. do 6. tjedna liječenja. (Mihaljević-Peleš i Šagud, 2019) Pretjerana, a i vrlo često preduga upotreba benzodiazepina ukazuje na veliku potrebu za depreskripcijom ove skupine lijekova, posebice u starijoj populaciji. Sustavni pregled Perrine Evrard i suradnika o ograničavajućim čimbenicima za depreskripciju agonista benzodiazepinskih receptora u starijoj populaciji (Evrard i sur., 2022) identificirao je najčešće razloge koji ograničavaju depreskripciju. To su manjak vjerovanja (od strane pacijenta ili zdravstvenog djelatnika) u sposobnosti pacijenta da izdrži ukidanje lijeka, negativna uvjerenja o posljedicama depreskripcije (strah od apstinencijskih simptoma i/ili pacijentovo uvjerenje o nepostojanju negativnih posljedica dugotrajne primjene benzodiazepina jer ih nikada nisu doživjeli), utjecaj okoline, namjera, ciljevi i prioriteta u liječenju, utjecaj društva te navike i biranje „linije manjeg otpora“ kako od strane pacijenata, jednako i od liječnika. Iako kod mnogih pacijenata postoje negativna uvjerenja o depreskripciji, rezultati određenih istraživanja pokazuju visoke postotke pacijenata koji na depreskripciju gledaju s pozitivnog stajališta. Istraživanje o stavovima pacijenata o depreskripciji, provedeno u Republici Hrvatskoj, (Dragović, 2020) pokazalo je da bi čak 94,6% ispitanika željelo prestati uzimati jedan ili više svojih uobičajenih lijekova ukoliko bi im liječnik to predložio. U Australiji je u jednom od istraživanja provedenom od strane Reeve i suradnika stupanj slaganja s istom izjavom bio 88% (Reeve i sur., 2019), dok se u Kanadi 71,2% ispitanika slagalo s tom izjavom (Sirois i sur., 2017), što pokazuje na spremnost pacijenata na depreskripciju u različitim populacijama i predstavlja temelj za uspješnu depreskripciju.

Lakšu provedbu depreskripcije omogućavaju razne smjernice. Primjerice, Drs. Barbara Farrell, Lisa McCarthy i Wade Thompson predvodili su nastanak internetske stranice deprescribing.org, koja je razvijena 2015. godine s ciljem pružanja smjernice za depreskripciju lijekova i s time povezana istraživanja. Između ostalog, tu se nalazi algoritam za depreskripciju benzodiazepina i Z-lijekova ažuriran u veljači 2019. godine, na kojem je

vrlo čitko prikazano kad i na koji način bi pacijenti trebali ukidati određeni benzodiazepin. (deprescribing.org) Preporuke za ukidanje benzodiazepina su dane zasebno za populaciju 18-65 godina te za populaciju >65 godina, dok se svi savjeti za olakšavanje usnivanja tijekom depreskripcije jednako odnose i na stariju i na mlađu populaciju (npr. korištenje kreveta isključivo za spavanje, buđenje uz alarm u isto vrijeme svaki dan, izbjegavanje spavanja i kofeina u popodnevnim satima, izbjegavanje vježbanja, nikotina, alkohola i obilnih obroka dva sata prije spavanja itd.) Također je navedena kognitivno-bihevioralna terapija kao učinkovita metoda za postizanje boljeg sna. Jannette M Parr i suradnici (Parr i sur., 2006) su proveli istraživanje među korisnicima benzodiazepina u Australiji te su identificirali mjere koje su, prema navodima pacijenata, olakšale odvikavanje od benzodiazepina, primjerice razne vrste fizičke aktivnosti, obraćanje pozornosti na kvalitetu spavanja, kvalitetna prehrana, akupunktura, kreativna terapija i radna terapija. Psihoterapija i kognitivno-bihevioralna terapija su također alati koji mogu značajno pomoći pacijentima pri smanjenju korištenja anksiolitika i hipnotika te ih uspješno naučiti nositi se sa svojim emocijama. Navedene metode omogućuju pacijentu lakše prihvatiti i nositi se sa svojim emocijama i suočavati se s uzrocima svoje anksioznosti radije nego koristiti anksiolitike i hipnotike kao trajno rješenje. Spomenuti nefarmakološki savjeti odnose se na sve dobne skupine pacijenata, iako je potrebna individualna prilagodba preporuka, posebice za one starije životne dobi koji su ograničeni u provođenju određenih mjera, primjerice razina fizičke aktivnosti će uvelike varirati i nije moguća za sve pacijente starije životne dobi.

National Committee for Quality Assurance (NCQA) u ožujku 2021. godine je objavio članak s preporukama za depreskripciju benzodiazepina u starijoj populaciji, a koje se temelje na rezultatima njihovog istraživanja. (NCQA, 2021) U istraživanju su sudjelovali korisnici benzodiazepina starosti ≥ 67 godina kojima su se postupno ukidali benzodiazepini, te su postigli različite razine sniženja doze benzodiazepina, izražene kao ekvivalenti diazepam (engl. *diazepam milligram equivalent dose*) od 10%, 25% ili 50%. Naglašena je važnost postepenog ukidanja ove skupine lijekova kod starije populacije tempom koji je prikladan i siguran za pojedinca. Iako depreskripcija kod starijih zahtijeva povećan oprez, uz edukaciju pacijenta i pažljivo praćenje depreskripcije stariji pacijenti mogu na siguran način smanjiti korištenje benzodiazepina i tako smanjiti potencijalne rizike terapije. Postoje dokazi da informiranje pacijenata o potencijalnoj šteti kontinuirane primjene benzodiazepina povećava vjerojatnost dugoročnog ukidanja, stoga relativno jednostavne intervencije zdravstvenih djelatnika mogu smanjiti pacijentovo korištenje benzodiazepina. (Primary Health Tasmania,

2022) Primjerice, istraživanje u kojem su pisma o ukidanju benzodiazepina bila upućena pacijentima od strane njihovog liječnika (s ili bez popratne konzultacije) pokazalo je značajno smanjenje u korištenju benzodiazepina. (Mugunthan i sur., 2011) Nakon šest mjeseci, benzodiazepini su bili uspješno ukinuti u 20-35% osoba u intervencijskoj skupini, u usporedbi s 10-15% osoba u skupini s uobičajenom skrbi, te je broj bolesnika koje je potrebno liječiti (*engl. number needed to treat NNT*) bio 12. Tannenbaum i suradnici koristili su intenzivniju strategiju kako bi se smanjilo korištenje benzodiazepina. (Tannenbaum i sur., 2014) Njihova intervencija se sastojala od edukacijskog paketa za 303 nasumično odabrana dugoročna korisnika benzodiazepina dobi 65-95 godina. Edukacijski paket je detaljno objasnio rizike povezane s benzodiazepinima te je uključio protokol postupnog smanjivanja doze. Rezultati su pokazali da je ukupno 261 sudionik (86%) završio šestomjesečno praćenje. 62% njih je započelo razgovor o prestanku terapije benzodiazepinima s liječnikom i/ili ljekarnikom, a nakon 6 mjeseci, 27% sudionika je prestalo koristiti benzodiazepine. U multivarijantnoj analizi, starost iznad 80 godina, spol, trajanje korištenja benzodiazepina, indikacija za korištenje, doza, prethodni pokušaji prestanka uzimanja i popratna politerapija (definirana kao 10 ili više lijekova dnevno) nisu utjecali na prestanak terapije benzodiazepinima. Iz objavljenih istraživanja, vidljivo je da edukacija pacijenta vezana za dugoročno korištenje benzodiazepina ima značajan utjecaj na uspješnu depreskripciju. Takve intervencije mogu biti relativno jeftine i jednostavne za integriranje u uobičajenu skrb te uključuju samog pacijenta u donošenje odluka vezanih za lijekove.

Istraživanja su također pokazala da uključivanje kliničkog farmaceuta u skrb bolesnika u domovima za starije i nemoćne doprinosi racionalnijem propisivanju lijekova, uključujući i benzodiazepine. Naime, zbog preopterećenosti medicinskog osoblja u domovima za starije dolazi do propusta, te se ponekad ne uoči pretjerano ili na bilo koji drugi način neispravno propisivanje lijekova korisnicima domova, pa se godinama nastavljaju propisivati lijekovi koji pacijentima uzrokuju više štete nego koristi. Uključivanjem kliničkog farmaceuta se istovremeno rasterećuju drugi zdravstveni djelatnici te se u sustav uvodi stručnjak koji je prvenstveno usmjeren i educiran o lijekovima i samim time se povećava mogućnost uočavanja i sprečavanja medicinskih pogreški. Verrue i suradnici su ispitivali doprinos farmaceuta u prevenciji medikacijskih pogrešaka vezanih za lijekove u domovima za starije. (Verrue i sur., 2010) Istraživanje je pokazalo da su farmaceutske intervencije dovele do statistički značajnog smanjenja medikacijskih pogrešaka, iako, prema mišljenju stručnjaka, niti jedna od primijećenih pogrešaka nije procijenjena kao ona koja bi vrlo vjerojatno

prouzrokovala štetu. Sustavni pregled s meta analizom o uslugama farmaceuta u domovima za starije, (Lee i sur., 2019) uključio je 52 istraživanja i 30 376 korisnika domova, a analiza je pokazala da su farmaceutske intervencije smanjile broj padova (-0,50; s intervalom pouzdanosti od 95%: od -0,79 do -0,21) među korisnicima domova, dok su primijećeni mješoviti rezultati vezani za utjecaj farmaceuta na smrtnost i hospitalizaciju.

6. ZAKLJUČCI

U okviru ovog diplomskog rada ispitivala se potreba za depreskripcijom benzodiazepina među korisnicima domova za starije i nemoćne na području Dalmacije, Slavonije i Grada Zagreba. Rezultati ovog rada pokazali su sljedeće:

- Zastupljenost benzodiazepina u terapiji korisnika domova za starije je visoka: njih 56% koristi benzodiazepine, a čak 10,2% ispitanika primjenjuje istovremeno dva ili više benzodiazepina.
- Najčešće korišten benzodiazepin je bio diazepam, koji je bio propisan u više od polovine osoba na benzodiazepinima. Ovo ukazuje na neprikladan izbor benzodiazepina, koji zbog svojih farmakokinetičkih karakteristika nije preporučljiv u osoba starije životne dobi.
- Velik udio ispitanika (više od 80%) su kandidati za depreskripciju benzodiazepina, tj. imaju potencijalno neprikladno propisan benzodiazepin prema jednom od definiranih kriterija.
- Najčešće zadovoljen kriterij za neprikladnost terapije benzodiazepina je bio primjena terapije duže od 12 tjedana prisutna u 60% ispitanika.
- Gotovo trećina ispitanika primjenjuje benzodiazepine u dozama iznad preporučenih dnevnih doza za stariju populaciju, dok 11,8% njih nema opravdanu indikaciju za korištenje benzodiazepina
- Potrebno je educirati stariju populaciju o ispravnom korištenju benzodiazepina, potaknuti depreskripciju nepotrebnih i/ili štetnih lijekova i osigurati racionalniju uporabu benzodiazepina u korisnika domova za starije i nemoćne. Osobe starije životne dobi posebno su osjetljiva skupina koja ima veći rizik od nepovoljnih ishoda liječenja zbog neprikladne primjene ovih lijekova.

7. LITERATURA

Mimica N, Folnegovc-Šmalc V, Uzun S, Rušinović M. Benzodiazepini: za i protiv. *Medicus* 2002, 11(2), 183-188.

Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg113/chapter/Recommendations#stepped-care-for-people-with-gad>, pristupljeno 22.5.2023.

Bhatt NV, Baker MJ, Jain VB. Anxiety Disorders Treatment & Management, 2019., <https://emedicine.medscape.com/article/286227-treatment>, citirano: 22.5.2023.

American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2009.

Kozarić Kovačić D, Kocijan Hercigonja D, Bajš M. Psihofarmakoterapija u starijoj životnoj dobi. *Medicus* 2002, 11(2), 249-258.

Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders – First Revision. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2008, 9(4), 248-312.

Mimica N, Štrkalj Ivezić S, Folnegović Šmalc V. Farmakološke smjernice za liječenje anksioznih poremećaja osim posttraumatskoga stresnog poremećaja. *Medix*, 2007, 8(71), 60-65.

Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, Tajika A, Watanabe N, Streiner D, Furukawa TA. Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019.

Guina J, Rossetter SR, DeRHODES BJ, Nahhas RW, Welton RS. Benzodiazepines for PTSD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of psychiatric practice*, 2015, 21(4), 281–303.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2011.

Shetty HGM, Woodhouse K. Gerijatrija. U: Walker R, Edwards C. Klinička farmacija i terapija. Zagreb, Školska knjiga, 2004, str. 119-132.

Čulig J. Farmakoterapija u starijih bolesnika. *Medicus*, 2005, 14(2), 257-260.

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

Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatria Danubina*, 2010, 22(1), 90–93 .

Vlastelica M, Jelaska M. Zašto su benzodiazepini još uvijek u širokoj primjeni? *Acta Med. Croatica*, 2012, 66, 137-140.

Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Nuspojave psihofarmaka. Zagreb, Medicinska naklada, 2005, str. 43-47.

Reeve E, Gnjidic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of 'deprescribing' with network analysis: implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80(6), 1254-1268.

Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. *American family physician*, 2019, 100(1), 32–38.

Primary Health Tasmania. Deprescribing fact sheet, 2022, <https://www.primaryhealthtas.com.au/resources/deprescribing-resources/>, pristupljeno 5.5.2023.

Liacos M, Page AT, Etherton-Ber C. Deprescribing in older people. *Australian prescriber*, 2020, 43(4), 114–120.

Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski CA, Welch V, Holbrook A, Boyd C, Swenson R, Ma A, Farrell B. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*, 2018, 64(5), 339-351.

NSW Therapeutic Advisory Group. Deprescribing guides for benzodiazepines and Z-drugs, 2018, <https://www.nswtag.org.au/deprescribing-tools/>, pristupljeno: 26.5.2023.

Brezak Špoljar, V. (2019). Specifičnosti primjene benzodiazepina u starijoj životnoj dobi: istraživanje u domu za starije osobe. Završni specijalistički, Sveučilište u Zagrebu,

Farmaceutsko-biokemijski fakultet, citirano: 25.05.2023.,
<https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:384841>

Đurović, I. (2017). Terapijski problemi osoba starije životne dobi smještenih u domu za starije i nemoćne. Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, citirano: 25.05.2023., <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:028307>

Cook JM, Biyanova T, Masci C, Coyne JC. Older patient perspectives on long-term anxiolytic benzodiazepine use and discontinuation: a qualitative study. *J Gen Intern Med*, 2007, 22(8), 1094-1100.

Jukić V. Psihijatrijske teme za nepsihijatre. Zagreb, Medicinska naklada, 2018, str.471-473.

Izvešće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2015. godini, <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2016/Izvjescje-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2015-godini/1611/>, pristupljeno 10.5.2023.

Izvešće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2021. godini, <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2022/Izvjescje-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2021-godini/2988/>, pristupljeno 10.5.2023.

Objavljene liste lijekova, <https://hzzo.hr/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova>, pristupljeno 10.5.2023.

Subramanyam AA, Kedare J, Singh OP, Pinto C. Clinical practice guidelines for Geriatric Anxiety Disorders. *Indian J Psychiatry*, 2018, 60(3), 371-382.

Normabel 10 mg tablete, <https://mediately.co/hr/drugs/Yg6p9UA18y6uRsD4SUqqx35SzvW/normabel-10-mg-tablete#dosing>, pristupljeno 25.5.2023.

Mihaljević-Peleš A, Šagud M. Anksiozni poremećaji u starijih osoba. *Soc. psihijat.*, 2019, 47(3), 283-291.

Evrard P, Péteïn C, Beuscart JB, Spinewine A. Barriers and enablers for deprescribing benzodiazepine receptor agonists in older adults: a systematic review of qualitative and quantitative studies using the theoretical domains framework. *Implementation Science*, 2022, 17(1), 41.

Dragović, P. (2020). Stavovi pacijenata o depreskripciji terapije. Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, citirano: 25.05.2023., <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:195781>

Reeve E, Low LF, Hilmer SN. Attitudes of Older Adults and Caregivers in Australia toward Deprescribing. *J Am Geriatr Soc.*, 2019, 67(6), 1204-1210.

Sirois C, Ouellet N, Reeve E. Community-dwelling older people's attitudes towards deprescribing in Canada. *Res Soc Adm Pharm.*, 2017, 13(4), 864–870.

Benzodiazepine & Z-Drug (BZRA) Deprescribing Algorithm, 2019, https://deprescribing.org/wp-content/uploads/2019/03/deprescribing_algorithm2019_BZRA_vf-locked.pdf, pristupljeno 21.5.2023.

Parr JM, Kavanagh DJ, Young RM, McCafferty K. Views of general practitioners and benzodiazepine users on benzodiazepines: a qualitative analysis. *Soc Sci Med.*, 2006, 62(5), 1237-1249.

National Committee for Quality Assurance. Proposed New Measure for HEDIS MY 2022: Deprescribing of Benzodiazepines in Older Adults (DBO), 2021.

Verrue CL, Mehuys E, Somers A, Van Maele G, Remon JP, Petrovic M. Medication administration in nursing homes: pharmacists' contribution to error prevention. *J Am Med Dir Assoc.*, 2010, 11(4), 275-283.

Lee SWH, Mak VSL, Tang YW. Pharmacist services in nursing homes: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.*, 2019, 85(12), 2668-2688.

Herceg M. Smjernice u propisivanju anksiolitika. U: Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2014, str.433-440.

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

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 internal medicine*, 2014, 174(6), 890–898.

Mugunthan K, McGuire T, Glasziou P. Minimal interventions to decrease long term use of benzodiazepines in primary care: A systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Practice*, 2011, 61(590), 573-578.

Steinman M, Reeve E. Deprescribing, 2021, <https://www.uptodate.com/contents/deprescribing>, citirano: 10.6.2023.

Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S, Tannenbaum C. Effect of a Pharmacist-Led Educational Intervention on Inappropriate Medication Prescriptions in Older Adults: The D-PRESCRIBE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2018, 320(18), 1889-1898.

Lee JY, Farrell B, Holbrook AM. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists taken for insomnia: a review and key messages from practice guidelines. *Pol Arch Intern Med*, 2019, 129, 43-49.

Lähteenmäki R, Neuvonen PJ, Puustinen J, Vahlberg T, Partinen M, Rähä I, Kivelä SL. Withdrawal from long-term use of zopiclone, zolpidem and temazepam may improve perceived sleep and quality of life in older adults with primary insomnia. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 124(3), 330-340.

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

8. SAŽETAK/SUMMARY

Benzodiazepini su jedna od najpropisivanijih skupina lijekova te im potrošnja kontinuirano raste. Njihova dugotrajna primjena se ne preporučuje zbog niza nuspojava koje mogu uzrokovati, no unatoč tome, predugo korištenje benzodiazepina je čest terapijski problem. Posebno osjetljiva skupina su osobe starije životne dobi kojima se ova skupina lijekova izrazito često propisuje te se sve više javlja potreba za racionalizacijom terapije i potencijalnom depreskripcijom. Depreskripcija je proces ukidanja neprikladnog lijeka iz terapije (ili smanjenje doze) s ciljem najboljeg terapijskog ishoda za pacijenta, uz nadziranje procesa od strane zdravstvenih djelatnika. Cilj je ovog istraživanja bio utvrditi racionalnost primjene benzodiazepina u osoba starije životne dobi koje su korisnici domova za starije i nemoćne te identificirati pacijente koji bi mogli imati korist od depreskripcije.

U istraživanje su bili uključeni korisnici domova za starije i nemoćne osobe na području Dalmacije, Slavonije i Grada Zagreba, stariji od 65 godina, a podatci su prikupljeni pomoću standardiziranog interRAI upitnika, alata za sveobuhvatnu gerijatrijsku procjenu. Na temelju smjernica za depreskripciju benzodiazepina, za potrebe istraživanja definirana su četiri kriterija prema kojima se određivala potreba za depreskripcijom. Uključeno je 225 ispitanika, prosječne dobi $82,52 \pm 6,223$ (40,4% duboke starosti (>85 godina)), od kojih su 76,5% činile žene. Utvrđeno je da 127 ispitanika u terapiji ima benzodiazepin, a njih 106 (83,5%) bili bi potencijalni kandidati za depreskripciju. Najčešće zadovoljen kriterij za depreskripciju bio je preduga primjena terapije (duže od 12 tjedana), prisutna kod 59,8% ispitanika.

Rezultati dobiveni ovim istraživanjem ukazuju na potrebu za racionalnijom primjenom benzodiazepina te na značajan udio ispitanika u domovima za starije i nemoćne koji bi mogli imati koristi od depreskripcije ove skupine lijekova.

Benzodiazepines are among the most commonly prescribed drug classes, and their consumption is steadily increasing. However, their long-term use is not recommended due to the various side effects they can cause. Consequently, prolonged benzodiazepine use poses a common therapeutic problem. Older individuals are particularly susceptible to the effects of benzodiazepines, but healthcare professionals frequently prescribe this class of drugs to them. Hence, there is a growing need to rationalize therapy and potentially reduce benzodiazepine usage. Deprescribing refers to the process of discontinuing inappropriate medication or reducing the dosage with the goal of achieving the best therapeutic outcome for the patient, under the supervision of healthcare professionals. The objective of this study was to assess the appropriateness of benzodiazepine use in older individuals residing in nursing homes and to identify patients who could benefit from deprescription.

This study involved residents of nursing homes in the regions of Dalmatia, Slavonia, and the City of Zagreb, aged 65 years and above. Data was collected using a standardized interRAI questionnaire designed for comprehensive geriatric assessment in long-term care facilities. Based on deprescription guidelines for benzodiazepines, four criteria were defined for the purpose of this research to determine the need for deprescription. The participants' mean age was 82.52 ± 6.223 years, with 40.4% classified as very old (>85 years), and 76.5% were female. The study found that 127 participants were using benzodiazepines in their therapy, and among them, 106 (83.5%) would be potential candidates for deprescription. The most frequently identified reason for deprescription was prolonged therapy (use for more than 12 weeks), which was observed in 59.8% of participants.

The results obtained from this study highlight the necessity for a more rational use of benzodiazepines and reveal a significant percentage of nursing home residents who could benefit from the deprescription of benzodiazepines.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Centar za primijenjenu farmaciju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

RACIONALNOST UPORABE BENZODIAZEPINA I POTREBA ZA DEPRESKRIPCIJOM U OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI: PRESJEČNO ISTRAŽIVANJE U DOMOVIMA ZA STARIJE I NEMOĆNE OSOBE

Matea Pavičić

SAŽETAK

Benzodiazepini su jedna od najpropisivanijih skupina lijekova te im potrošnja kontinuirano raste. Njihova dugotrajna primjena se ne preporučuje zbog niza nuspojava koje mogu uzrokovati, no unatoč tome, predugo korištenje benzodiazepina je čest terapijski problem. Posebno osjetljiva skupina su osobe starije životne dobi kojima se ova skupina lijekova izrazito često propisuje te se sve više javlja potreba za racionalizacijom terapije i potencijalnom depreskripcijom. Depreskripcija je proces ukidanja neprikladnog lijeka iz terapije (ili smanjenje doze) s ciljem najboljeg terapijskog ishoda za pacijenta, uz nadziranje procesa od strane zdravstvenih djelatnika. Cilj je ovog istraživanja bio utvrditi racionalnost primjene benzodiazepina u osoba starije životne dobi koje su korisnici domova za starije i nemoćne te identificirati pacijente koji bi mogli imati korist od depreskripcije. U istraživanje su bili uključeni korisnici domova za starije i nemoćne osobe na području Dalmacije, Slavonije i Grada Zagreba, stariji od 65 godina, a podatci su prikupljeni pomoću standardiziranog interRAI upitnika, alata za sveobuhvatnu gerijatrijsku procjenu. Na temelju smjernica za depreskripciju benzodiazepina, za potrebe istraživanja definirana su četiri kriterija prema kojima se određivala potreba za depreskripcijom. Uključeno je 225 ispitanika, prosječne dobi $82,52 \pm 6,223$ (40,4% duboke starosti (>85 godina)), od kojih su 76,5% činile žene. Utvrđeno je da 127 ispitanika u terapiji ima benzodiazepin, a njih 106 (83,5%) bili bi potencijalni kandidati za depreskripciju. Najčešće zadovoljen kriterij za depreskripciju bio je preduga primjena terapije (duže od 12 tjedana), prisutna kod 59,8% ispitanika. Rezultati dobiveni ovim istraživanjem ukazuju na potrebu za racionalnijom primjenom benzodiazepina te na značajan udio ispitanika u domovima za starije i nemoćne koji bi mogli imati korist od depreskripcije ove skupine lijekova.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 40 stranica, 8 grafičkih prikaza, 5 tablica i 50 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Benzodiazepini, depreskripcija, starija životna dob

Mentor: **Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Laura Nižić Nodilo, *viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Rad prihvaćen: srpanj 2023.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Centre for Applied Pharmacy
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

RATIONAL USE OF BENZODIAZEPINES AND THE NEED FOR DEPRESCRIBING IN OLDER ADULTS: CROSS-SECTIONAL STUDY IN NURSING HOMES

Matea Pavičić

SUMMARY

Benzodiazepines are among the most commonly prescribed drug classes, and their consumption is steadily increasing. However, their long-term use is not recommended due to the various side effects they can cause. Consequently, prolonged benzodiazepine use poses a common therapeutic problem. Older individuals are particularly susceptible to the effects of benzodiazepines, but healthcare professionals frequently prescribe this class of drugs to them. Hence, there is a growing need to rationalize therapy and potentially reduce benzodiazepine usage. Deprescribing refers to the process of discontinuing inappropriate medication or reducing the dosage with the goal of achieving the best therapeutic outcome for the patient, under the supervision of healthcare professionals. The objective of this study was to assess the appropriateness of benzodiazepine use in older individuals residing in nursing homes and to identify patients who could benefit from deprescription. This study involved residents of nursing homes in the regions of Dalmatia, Slavonia, and the City of Zagreb, aged 65 years and above. Data was collected using a standardized interRAI questionnaire designed for comprehensive geriatric assessment in long-term care facilities. Based on deprescription guidelines for benzodiazepines, four criteria were defined for the purpose of this research to determine the need for deprescription. The participants' mean age was 82.52 ± 6.223 years, with 40.4% classified as very old (>85 years), and 76.5% were female. The study found that 127 participants were using benzodiazepines in their therapy, and among them, 106 (83.5%) would be potential candidates for deprescription. The most frequently identified reason for deprescription was prolonged therapy (use for more than 12 weeks), which was observed in 59.8% of participants. The results obtained from this study highlight the necessity for a more rational use of benzodiazepines and reveal a significant percentage of nursing home residents who could benefit from the deprescription of benzodiazepines.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 40 pages, 8 figures, 5 tables and 50 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Benzodiazepines, deprescription, older adults

Mentor: **Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Lidija Bach-Rojecky, Ph.D. *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Laura Nižić Nodilo, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2023.