

# Utjecaj usluge upravljanja farmakoterapijom na proces deeskalacije benzodiazepina i Z-lijekova kod pacijenata na primarnoj razini zdravstvene zaštite

---

Kolarević, Ivona

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:163:002106>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-19**



Repository / Repozitorij:

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



Ivona Kolarević

**Utjecaj usluge upravljanja farmakoterapijom na  
proces deeskalacije benzodiazepina i Z-lijekova  
kod pacijenata na primarnoj razini zdravstvene  
zaštite**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom izv.prof.dr.sc. Ive Mucalo.

Zahvaljujem se svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Ivi Mucalo na nesebičnom dijeljenju znanja te na uloženom trudu i vremenu tijekom pisanja ovog diplomskog rada. Hvala Vam što ste mi pokazali ljepšu stranu farmaceutske struke i dali mi motivaciju za pružanje što bolje skrbi za pacijente u svakodnevnom radu.

Također, zahvaljujem se i svojim kolegama s faksa što su mi uljepšali dane studiranja i olakšali sve „studentske muke“.

Velike zahvale dugujem i mojem Nikoli koji mi je bio podrška tijekom najizazovnijih trenutaka te što mi je pomagao u svladavanju svih prepreka.

Na samom kraju, zahvaljujem se i svojim roditeljima koji su mi omogućili da postanem osoba koja sam danas te što su cijelo vrijeme vjerovali u mene. Ovaj rad posvećujem vama!

## Tablica sadržaja

1. UVOD .....	1
1.1. Ljekarnička skrb .....	2
1.2. Terapijski problemi .....	4
1.3. Usluga upravljanja farmakoterapijom .....	5
1.4. Benzodiazepini i Z-lijekovi .....	6
1.4.1. Mehanizam djelovanja .....	6
1.4.2. Farmakološki učinci .....	7
1.4.3. Tolerancija i ovisnost .....	9
1.4.4. Protokol deeskalacije benzodiazepina i Z-lijekova iz terapije .....	12
1.4.5. Uloga farmaceuta u protokolu deeskalacije .....	18
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	19
3. MATERIJALI I METODE .....	20
3.1. Dizajn studije.....	20
3.1.1. Usluga upravljanja farmakoterapijom.....	20
3.1.2. Proces pružanja skrbi i ishodi.....	20
3.2. Ispitanici .....	21
3.3. Prikupljanje podataka .....	21
3.4. Statistička analiza .....	22
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	23
4.1. Opće karakteristike ispitanika .....	23
4.2. Identificirani komorbiditeti i lijekovi .....	27
4.3. Terapijski problemi i predložene intervencije.....	35
4.4. Deeskalacija .....	41
5. ZAKLJUČCI.....	49
6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA .....	50
7. LITERATURA.....	51
8. SAŽETAK/ SUMMARY .....	54
9. PRILOZI.....	56
10. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA .....	58

## **1. UVOD**

Farmaceut je u današnjem društvu prepoznat kao zdravstveni djelatnik koji je najdostupniji pacijentu (Valliant, et al., 2022). Bogato stručno znanje omogućava farmaceutu aktivno sudjelovanje u liječenju i prevenciji bolesti te nadziranju i praćenju farmakoterapije te tako aktivno doprinosi javnom zdravstvu (Adams & Blouin, 2017). Kao osoba koja je zadužena za izdavanje lijekova te poznavanje farmakoterapije pacijenta farmaceut ima ključnu ulogu u prepoznavanju terapijskih problema (Kokane & Avhad, 2016). Jedan od najčešćih terapijskih problema koji se javlja u svakodnevnom radu s pacijentima povezan je s benzodiazepinima i Z-lijekovima, odnosno njihovom neodgovarajućom duljinom primjene (Lukačišinová, et al., 2024). Prepoznavanjem navedenog terapijskog problema kod pojedinog pacijenta farmaceut može imati važnu ulogu u njegovom rješavanju, odnosno u postupku deeskalacije tih lijekova iz terapije.

## 1.1. Ljekarnička skrb

Ljekarnička skrb definira se kao profesionalna djelatnost u kojoj farmaceut kao pružatelj skrbi preuzima obvezu za pacijentove potrebe povezane s farmakoterapijom te pri tome je odgovoran za sve odluke koje donese (Cipolle, et al., 2012). Kroz cijeli proces pružanja skrbi važno je primjenjivati standardizirane protokole temeljene na dokazima najviše razine za određene terapijske probleme kako bi se pacijentu omogućila maksimalna skrb.

Glavni cilj ljekarničke skrbi je pacijentu izabrati optimalnu farmakoterapiju uz popratne nefarmakološke mjere s ciljem liječenja i ublažavanja simptoma bolesti te prevencije razvoja komplikacija i popratnih komorbiditeta. U ispunjavanju cilja ljekarničke skrbi najvažnije je identificirati i riješiti terapijske probleme, ali i spriječiti potencijalne terapijske probleme koji bi se mogli pojaviti. Fokus najvišeg prioriteta u pružanju ljekarničke skrbi uvijek je pacijent, zatim njegova bolest, a tek na kraju lijekovi.

Proces ljekarničke skrbi sastoji se od četiri glavna koraka (The American College of Clinical Pharmacy, n.d.):

1. Početna procjena pacijenta
2. Procjena terapije i identifikacija potencijalnih terapijskih problema
3. Izrada plana skrbi
4. Praćenje terapijskih ishoda

Početna procjena pacijenta je prvi, ali i najvažniji korak u pružanju ljekarničke skrbi. Kroz razgovor s pacijentom cilj nam je dobiti što više informacija o njegovoj bolesti, uključujući dijagnostičke i laboratorijske parametre te farmakoterapiju. U ovom koraku cilj je izgraditi kvalitetan terapijski odnos. Terapijski odnos je suradnja između pacijenta i pružatelja ljekarničke skrbi s ciljem unaprijeđena pacijentovog stava i postupanja povezanih s farmakoterapijom, a temelji se na povjerenju, poštovanju i empatiji (Cipolle, et al., 2012). Informacije saznate od pacijenta koriste se za izradu plana skrbi te je uspostava kvalitetnog terapijskog odnosa temeljenog na povjerenju od primarne važnosti za postizanje pozitivnog terapijskog ishoda. Prilikom procjene bitno je razumjeti pacijentov stav o dijagnosticiranim bolestima, lijekovima koje uzima te životne navike s obzirom na to da sve spomenuto može utjecati na postizanje željenog terapijskog cilja.

Kada smo prikupili sve relevantne informacije o pacijentu i njegovoj bolesti krećemo s analizom prikupljenih činjenica s ciljem identifikacije terapijskih problema. Za identifikaciju

terapijskih problema treba biti jasno definiran terapijski cilj za pojedinu dijagnozu. Uz sve terapijske probleme koji su prisutni kod pojedinog pacijenta prioritet imaju oni koje je pacijent istaknuo u razgovoru (npr. poteškoće s uzimanjem lijekova, nuspojave, simptomi bolesti itd.).

Sveobuhvatnom analizom svih podataka sakupljenih iz medikacijske povijesti i informacija prikupljenih od strane pacijenta te identifikacijom terapijskih problema, kreiramo plan ljekarničke skrbi. Planom skrbi donosimo intervencije koje su potencijalno rješenje za terapijske probleme, ali i intervencije kojima ćemo prevenirati potencijalne terapijske probleme, sve s namjerom postizanja terapijskih ciljeva (The Patient-Centered Primary Care Collaborative, 2012). Prilikom utvrđivanja plana skrbi, pacijent treba biti suglasan sa svim donesem intervencijama.

Završni korak u procesu pružanja ljekarničke skrbi je praćenje pacijenta. Nakon definiranog plana skrbi potrebno je s pacijentom pravovremeno dogovoriti novu konzultaciju kojoj je cilj utvrditi prihvaćenost predloženih intervencije te njihove ishode. Implementacijom predložene intervencije nije garantirano postizanje terapijskog cilja zbog čega je potrebno kontinuirano praćenje pacijenta te ažuriranje terapijskih problema, odnosno plana skrbi.

## 1.2. Terapijski problemi

Procesom ljekarničke skrbi identificiramo, rješavamo i sprječavamo terapijske probleme kako bi se postigao terapijski cilj. Terapijski problem definira se kao nepoželjni događaj proživljen od strane pacijenta koji uključuje, ili se sumnja da uključuje, farmakoterapiju i koji interferira s postizanjem željenog terapijskog cilja te zahtjeva intervenciju profesionalnog osoblja kako bi se riješio (Cipolle, et al., 2012). S obzirom na to da terapijski problem stoji na putu postizanja terapijskog cilja, ako isti nije prepoznat na vrijeme može uzrokovati neželjeni ishod u terapiji. Lijek je najčešće u fokusu kao izvor terapijskih problema, stoga su terapijski problemi podijeljeni ovisno o indikaciji, učinkovitosti i sigurnosti primjene lijekova. Posebna skupina terapijskih problema povezani su s pacijentom, odnosno s pacijentovim postupanjem u terapiji. U nastavku se nalazi prikaz podjele terapijskih problema prema Cipolleu i suradnicima (Tablica 1).

*Tablica 1: Kategorizacija terapijskih problema (Cipolle, et al., 2012)*

TERAPIJSKA POTREBA	TERAPIJSKI PROBLEM
INDIKACIJA	1. NEPOTREBNA TERAPIJA 2. POTREBA ZA UVOĐENJEM DODATNE TERAPIJE
UČINKOVITOST	3. NEUČINKOVITOST 4. PRENISKA DOZA
SIGURNOST	5. NUSPOJAVA LIJEKA 6. PREVISOKA DOZA
ADHERENCIJA	7. NEADHERENCIJA ILI NESURADLJIVOST

Važno je naglasiti da je prilikom identifikacije pacijentovih terapijskih problema potrebno slijediti ljestvicu prioritizacije terapijskih problema kako bi donošenje odluke bilo sveobuhvatno i racionalno. Zbog toga se uvijek preispituje postojanje terapijskog problema redoslijedom kako su i navedeni u tablici. U dodacima (Dodatak 1) nalazi se tablica terapijskih problema uz koje su navedeni njihovi mogući uzroci.



### 1.3. Usluga upravljanja farmakoterapijom

Jedan od primjera skrbi za pacijenta je usluga upravljanja farmakoterapijom (engl. “Comprehensive Medication Management”, skraćeno CMM) gdje se pojedinačno procjenjuje lijek koji pacijent uzima, uključujući receptne i bezreceptne lijekove, biljne lijekove te dodatke prehrani. Pri tome se gleda je li lijek prikladan za tog pacijenta, učinkovit, siguran s obzirom na komorbiditete i ostale lijekove koje pacijent koristi te primjenjuje li se lijek na propisan način (The Patient-Centered Primary Care Collaborative, 2012). Usluga je uvijek usmjerena na individualnog pacijenta, stoga je ključno obuhvatiti cjelokupnu povijest bolesti i farmakoterapiju pacijenta na što nas upućuje i sam naziv usluge (engl. “comprehensive“). Prilikom pružanja usluge upravljanja farmakoterapijom procjenjuju se potrebe pacijenta povezane uz lijekove koje uzima kako bi se identificirao potencijalni terapijski problem. Izrađuje se plan skrbi s postavljenim terapijskim ciljevima, predlažu se intervencije na temelju identificiranih terapijskih problema te se prate ishodi. Prilikom cijelog procesa farmaceut kao pružatelj skrbi surađuje s ostalim zdravstvenim djelatnicima. Implementacija usluge upravljanja farmakoterapijom pruža jedinstvenu vrijednost u procesu skrbi za pacijenta. U cijelom procesu usluge upravljanja farmakoterapijom farmaceut ima značajnu ulogu te svojim kliničkim znanjem i vještinama može pridonijeti poboljšanju ishoda liječenja (The American College of Clinical Pharmacy, n.d.).

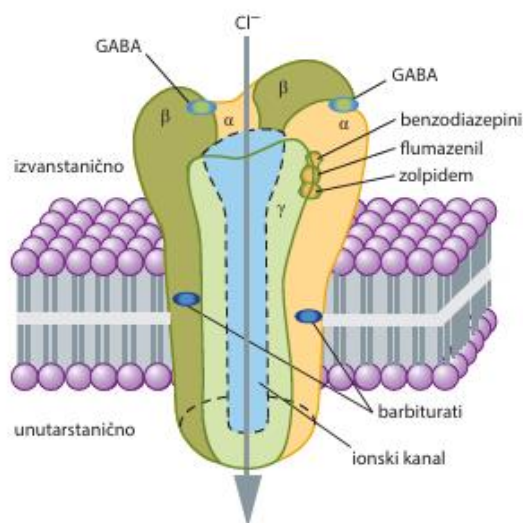
## 1.4. Benzodiazepini i Z-lijekovi

Benzodiazepini su skupina lijekova koja djeluje na središnji živčani sustav. Cijela skupina ime je dobila po 1,4-benzodiazepinskom prstenu koji je bio polazna molekula za sintezu svih derivata (Graham, 2023). Zbog raznolikosti indikacija za koje se primjenjuju i brzog učinka djelovanja danas su benzodiazepini jedna od najpropisivanijih skupina lijekova (Katzung, 2020). Porast upotrebe ove skupine lijekova popraćen je porastom broja dijagnoza za koje se upotrebljavaju. Svi benzodiazepini imaju jednak mehanizam djelovanja, samim time i jednak učinak, dok se međusobno razlikuju po strukturi i farmakokinetičkim svojstvima. Zbog sličnog mehanizma djelovanja i profila nuspojava uz benzodiazepine se često spominju i Z-lijekovi, često opisani i kao „benzodiazepinima slični lijekovi“.

### 1.4.1. Mehanizam djelovanja

Benzodiazepini djeluju kao pozitivni alosterički modulatori  $GABA_A$  receptora. GABA kao glavni inhibicijski neurotransmitter u središnjem živčanom sustavu (SŽS) veže se na svoje GABA receptore među kojima su najvažniji receptori tip A.  $GABA_A$  receptori smješteni su na membranama svih neurona u SŽS te preko njih GABA ostvaruje najviše učinaka. GABA receptori su izgrađeni od pet ili više podjedinica koje čine ionski kanal za kloridne ione, dok je svaka podjedinica građena od četiri transmembranske domene nazvane prema tipu polipeptida koji ih izgrađuje: alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gama ( $\gamma$ ), delta ( $\delta$ ), eta ( $\epsilon$ ), pi ( $\pi$ ) itd.  $GABA_A$  receptor izgrađen je od dvije  $\alpha$ , dvije  $\beta$  i jedne  $\gamma$  podjedinice. Svaki polipeptid dolazi u više varijanti (izoforni) što rezultira različitim fiziološkim i farmakološkim učincima. GABA vezanjem na svoje receptore, i to između  $\alpha$  i  $\beta$  podjedinice receptora, potiče konformacijsku promjenu receptora. Promjenom konformacije omogućen je ulazak kloridnih iona što dovodi do hiperpolarizacije stanice, odnosno stanica je teže podražljiva (Katzung, 2020).

Benzodiazepini se vežu u tako zvano „benzodiazepinsko mjesto vezanja“ koje se nalazi između podjedinica  $\alpha_1$  i  $\gamma_2$ . S obzirom na raznolikost građe  $GABA_A$  receptora u SŽS, benzodiazepini se mogu vezati i za podjedinice  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$  ili  $\alpha_5$ , sve dok se uz nju nalazi  $\gamma_2$  podjedinica. Vezanjem na receptore benzodiazepini će djelovati kao pozitivni alosterički modulatori, odnosno povećat će učestalost vezanja prirodnog liganda čime posljedično dolazi do češće hiperpolarizacije stanice. Iako su strukturno različiti od benzodiazepina, Z-lijekovi će se jednako kao i oni vezati na  $GABA_A$  receptor, ali će djelovati selektivnije, odnosno vezat će se samo na podjedinicu  $\alpha_1$ . U nastavku teksta nalazi se prikaz građe  $GABA_A$  receptora te mjesta vezanja pojedinih liganda (Slika 1).



*Slika 1: Prikaz modela građe  $GABA_A$  receptora i mjesta djelovanja pojedinih lijekova na receptoru, preuzeto iz (Katzung, 2020) uz odobrenje izdavača*

#### 1.4.2. Farmakološki učinci

Učinak koji će benzodiazepini imati na stanicu bit će anksiolitički, sedativni, hipnotički, miorelaksirajući, antikonvulzivni i/ili anestetski.

Anksiolitički učinak ovih lijekova odnosi se na to da imaju sposobnost ublažiti simptome anksioznosti kao što su osjećaj unutrašnjeg nemira, zabrinutosti, straha, nelagode uz popratne GIT smetnje, pretjerano znojenje, palpitacije itd. Korištenje benzodiazepina za terapiju anksioznosti rezervirano je za tretiranje srednje-jakih do jakih simptoma anksioznosti i to samo za kratkotrajno ublažavanje simptoma te olakšavanje funkcioniranja pojedinca u svakodnevnim aktivnostima. Duljina trajanja terapije trebala bi se ograničiti na dva do četiri tjedna, uključujući period ukidanja ovih lijekova (Francetić & Vitezić, 2014).

Često se anksiozno djelovanje poistovjećuje uz sedativno, iako sedativno djelovanje označava opće smanjenje psihomotorne aktivnosti uslijed nespecifičnog depresivnog učinka na SŽS (Katzung, 2020). Zbog farmakoloških svojstava lijekova gotovo pa nije moguće postići anksiolitički učinak bez makar blage sedacije. Izraženijom depresijom SŽS kod većih doza ostvaruje se hipnotski učinak, tj. indukcija usnivanja i održavanje kontinuiteta sna. Korištenje benzodiazepina za terapiju nesanicе trebalo bi se izbjegavati osim u slučajevima kada ista narušava kvalitetu života pacijenta i postaje ogroman problem te bi se trebala ograničiti na najduže dva tjedna.

Primjena benzodiazepina u visokim dozama dovodi do depresornog učinka na SŽS, odnosno do faze 3 opće anestezije. Zbog toga se prvenstveno diazepam, lorazepam i midazolam, u kombinaciji s drugim lijekovima, primjenjuje i.v. prilikom opće anestezije. Daljnjim povećanjem doze može nastupiti respiratorna depresija, pri čemu se koristi flumazenil kao antagonist GABA<sub>A</sub> receptora, odnosno antidot za benzodiazepine i Z-lijekove.

Benzodiazepini imaju i antikonvulzivne učinke. Inhibicijom razvoja i širenja epileptiformne električne aktivnosti u SŽS indicirani su za kontrolu epileptičnih napadaja i to bez značajnijeg depresivnog učinka na SŽS, ali nisu lijekovi prvog izbora za tu liječenje epilepsije.

Diazepam je za sada jedini indiciran kao miorelaksans, uz ostale indikacije. Relaksacija mišića posljedica je inhibicije postsinaptičkih refleksa i prijenosa impulsa u interneuronima leđne moždine, dok pri visokim dozama mogu smanjiti prijenos signala u neuromišićnoj spojnici. Diazepam se ne preporučuje koristiti kod bolova u leđima, već isključivo kod mišićnog spazma i to kroz dva do pet dana. Također, u praksi se diazepam koristi „off-label“, odnosno izvan indikacije, za trenutno snižavanje visoke vrijednosti krvnog tlaka.

Za razliku od brojnih indikacija za koje se primjenjuju benzodiazepini, z-lijekovi su indicirani isključivo za liječenje nesаницe. Prema „Smjernicama za upotrebu zaleplona, zolpidema i zopiklona u kratkoročnom liječenju nesаницe“ britanskog Nacionalnog instituta za zdravlje i izvrsnost skrbi, Z-lijekovi prikladni su isključivo za liječenje težih oblika nesаницe kroz kraći period, odnosno duljina trajanje primjene trebala bi se ograničiti na dva tjedna (NHS England, 2023). Ograničenost indikacije posljedica je značajno izražajnijeg sedativnog, odnosno hipnotskog učinka Z-lijekova naspram anksiolitičkog djelovanja, dok miorelaksirajući i antikonvulzivni učinak izostaju kod ovih lijekova, najvjerojatnije zbog selektivnijeg vezanja na receptore. S obzirom na sličnosti u mehanizmu djelovanja s benzodiazepinima, također je i hipnotski učinak koji Z-lijekovi ostvaruju jednak hipnotskom učinku benzodiazepina kratkog djelovanja (Pollmann, et al., 2015).

Različita brzina apsorpcije i različit metabolizam benzodiazepina, odnosno nastanak farmakološki aktivnih metabolita imat će utjecaj na početak i duljinu djelovanja lijekova, što će odrediti indikaciju za koju će se pojedini lijek primjenjivati. Poznavanje duljine djelovanja pojedinih benzodiazepina može biti korisno prilikom biranja pojedinog lijeka za određenu indikaciju. Zbog toga kod pacijenata koji imaju problem s uspavlivanjem, primarni izbor trebaju biti benzodiazepini kratkog djelovanja. Benzodiazepini dugog djelovanja su prvi izbor za pacijente koji imaju problema s preranim buđenjem, s tim da bi se djelovanje benzodiazepina

moglo nastaviti i nakon buđenja, odnosno tijekom dana, zbog čega nisu prikladni za pojedine grupe pacijenata (npr. starije osobe koje su u većem riziku od ataksije i konfuzije nakon primjene benzodiazepina i Z-lijekova što posljedično može dovesti do pada, a samim time i ozljedama) (British National Formulary, 2024). Dugotrajno djelovanje pojedinih benzodiazepina s druge strane prikladno je za reguliranje simptoma anksioznosti i pružanje sedativnog učinka tijekom cijelog dana. Jednako tako i Z-lijekovi se međusobno razlikuju po duljini djelovanja, a samim time i primjenom. Zolpidem i zopiklon imaju dugačko poluvrijeme eliminacije i nešto sporiji početak djelovanja, zbog čega se preporučuju koristiti kod problema s održavanjem kontinuiteta sna, dok s druge strane zaleplon ima kratko poluvrijeme eliminacije zbog čega ima prednost za bolesnike koji imaju problem s usnivanjem.

### 1.4.3. Tolerancija i ovisnost

Benzodiazepini i Z-lijekovi su lijekovi namijenjeni za kratkoročnu primjenu, a sama duljina primjene ovisi o indikaciji za koju se primjenjuju i o karakteristikama samih lijekova. Kroz duži period primjene ovih lijekova postoji rizik od razvoja tolerancije, ali i fizičke te psihičke ovisnosti. Nasuprot tome, prestankom primjenom lijekova mogu se javiti simptomi ustezanja (eng. „withdrawal symptoms“) ili povratni simptomi (eng. „rebound effect“).

Tolerancija se definira kao proces kroz koji se smanjuje odgovor na lijek uslijed ponovljene primjene tog lijeka (Katzung, 2020). U tim situacijama je potrebno povećanje doze lijeka kako bi se ostvario učinak koji se postizao s nižom dozom lijeka. Od kliničkog značaja je i postojanje djelomično ukrižene tolerancije između svih lijekova s učinkom sedacije i hipnoze, te alkohola (Katzung, 2020). Za sada još nisu poznati detaljni mehanizmi razvoja tolerancije. Najvjerojatnije se radi o farmakodinamičkoj toleranciji, odnosno dolazi do promijenjenog odgovora SŽS na lijek. Jedan od mogućih mehanizama je da dolazi do odvajanja GABA<sub>A</sub> receptora gdje posljedično benzodiazepini imaju manji učinak na ulazak iona u stanicu preko tih receptora. Također je moguće i da dolazi do modifikacije u podjedinicama koje grade GABA<sub>A</sub> receptor ili dolazi do kompenzacije ostalih neurotransmitera (Baldwin, 2022). Za Z-lijekove smatra se da se tolerancija postepeno javlja s povećanjem upotrebe ovih lijekova. Tolerancija za liječenje nesanice benzodiazepinima potvrđena je u kliničkim istraživanjima na životinjama i kod ljudi (Willems, et al., 2013). Također je potvrđena i tolerancija za primjenu kod simptoma anksioznosti, ali se javlja puno sporije nego kod liječenja nesanice. Općenito, razvoj tolerancije izraženiji je za antikonvulzivne i sedirajuće učinke naspram hipnotičkih i anksiolitičkih učinaka benzodiazepina (Jablan, et al., 2015). U kliničkoj praksi pokazalo se da iako je ustanovljena tolerancija, najčešće se ne povisuje doza lijeka, već se nastavlja s

primjenom lijeka u istoj dozi. Kada se govori o kratkotrajno primjeni ili primjeni benzodiazepina prema potrebi, pojedini izvori tvrde da pacijenti mogu bez straha od razvoja ovisnosti i tolerancije primjenjivati ove lijekove te bez razvoja simptoma ustezanja prestati s njihovom primjenom (Jablan, et al., 2015).

Mehanizmi razvoja ovisnosti za benzodiazepine također nisu u potpunosti razjašnjeni, ali preko  $\alpha_1$  podjedinice GABA<sub>A</sub> receptora u ventralnom trigeminalnom području dovode do povećanja aktivnosti dopaminergičkih neurona u blizini. Ekscitacijska aktivnost dopaminergičkih neurona potiče plastičnost sinapsi koja je odgovorna za ovisnost o benzodiazepinima, ali i o drugim lijekovima. Ovisnost o benzodiazepinima može se utvrditi prema simptomima koji se manifestiraju putem simptoma ustezanja, neovisno o tome ukine li se lijek iz primjene naglo ili se postepeno ukida iz terapije. Simptomi ustezanja povezani s benzodiazepinima mogu se javiti se u obliku fizičkih i psihičkih simptoma te su prikazani u tablici ispod (Tablica 2). Trajanje simptoma je obično kratko, većina se povlači kroz četiri tjedna, što najviše ovisi o duljini primjene lijekova i njihovim farmakokinetičkim svojstvima (Baldwin, 2022). Osim simptoma ustezanja, također se mogu javiti simptomi slični simptomima zbog kojih su se prvotno ovi lijekovi i počeli uzimati. Mogu se pojaviti u slabijem ili jačem intenzitetu od prvotnih simptoma zbog kojih se lijek uveo u terapiju. Taj relaps početnih simptoma zove se „rebound efekt“ i jedan je glavnih razloga, uz simptome ustezanja, zašto je pacijentima teško ukinuti benzodiazepine iz primjene.

Tablica 2: Pregled zabilježenih simptoma ustezanja za benzodiazepine u kliničkoj praksi (Baldwin, 2022)

PSIHOLOŠKI SIMPTOMI	FIZIČKI SIMPTOMI	MOGUĆE KOMPLIKACIJE
povećana anksioznost	tremor	povećan rizik od napadaja
nervoza	znojenje	loša motorna koordinacija
poremećaj spavanja	mučnina i povraćanje	smanjenje kognitivnih funkcija
unutrašnji nemir	motorna agitacija	smanjenje funkcije pamćenja
simptomi depresije	dispneja	smanjena sposobnost percepcije
iritabilnost	povećani otkucaji srca	hiperakuzija
stanja slična psihozi	povišeni krvni tlak	hipersomnija
depersonalizacijsko-derealizacijski poremećaj	glavobolja	fotofobija
konfuzija	mišićna napetost	dizestezija i diskinezija

Rizik od razvoja ovisnosti o benzodiazepinima povezan je s demografskim, kliničkim, farmakološkim čimbenicima te zdravstvenoj usluzi koja se pruža. Od demografskih čimbenika važna su dob pacijenta koji uzima ove lijekove, odnosno što je manja dob veći je rizik od razvoja ovisnosti, te manjak edukacije i slabiji ekonomski status. Uz to je svakako bitan intenzitet simptoma koji se tretiraju, kao i dodatna psihoterapija koja se pruža pacijentu tijekom liječenja. Rizik od razvoja ovisnosti razlikuje se unutar skupine benzodiazepina zbog čega pojedini lijekovi mogu imati veći rizik od razvoja iste. Na razvoj ovisnosti svakako će utjecati i duljina primjene lijeka, kao i doza koja se primjenjuje, odnosno što je duže vrijeme primjene i što je veća doza lijeka, to je veći rizik razvoja ovisnosti. Također, rizik od ovisnosti veći je kod benzodiazepina kratkog djelovanja, kao npr. lorazepam, jer zbog kraćeg djelovanja na simptome i javljanjem povratnim simptomima anksioznosti pacijent će češće uzimati lijek. Uz sve to, uz benzodiazepine se vežu i rizična ponašanja od strane pacijenta, ponajviše ako je pacijent trenutno ili u prošlosti imao problema s pretjeranim korištenjem alkohola i droga ili ako je već imao problema s ovisnošću o lijekovima sa psihotropnim djelovanjem. Rizik od razvoja

ovisnosti o benzodiazepinima i Z-lijekovima može biti povećan kod osoba sa zabilježenim psihičkim bolestima, pogotovo ako se s istima bore duži period i ako je u pitanje više psihičkih problema. Nerijetko u praksi se susreće da pacijenti uzimaju terapiju puno duže nego što im je propisano, čak i nakon postignutog terapijskog cilja. U pojedinim stresnim situacijama pacijenti preventivno uzimaju ove lijekove, pa čak i dijele s drugim osobama. Sve veći porast je i propisivanje ovih lijekova od strane doktora opće prakse koji ne prate pacijentovu terapiju ovim lijekovima, što dovodi do tolerancije, a potom konačno i do ovisnosti. To potvrđuje i studija koja je pokazala da je glavni razlog za ovisnost o benzodiazepinima i Z-lijekovima manjak svjesnosti o nuspojavama i rizicima primjene kod pacijenata, što je posljedica manjka komunikacije između pacijenta i zdravstvenog djelatnika (Baldwin, 2022).

#### 1.4.4. Protokol deeskalacije benzodiazepina i Z-lijekova iz terapije

Proces deeskalacije benzodiazepina ili Z-lijekova iz terapije, odnosno postepeno smanjivanje doze, smanjuje rizik razvoja simptoma ustezanja što olakšava ukidanje tih lijekova. U nastavku teksta nalazi se protokol za deeskalaciju benzodiazepina, odnosno Z-lijekova, koji se temelji na protokolu definiranom u radu „Clinical management of withdrawal from benzodiazepine anxiolytic and hypnotic medications“ te je upotpunjen detaljnijim smjernica za redukciju doze iz drugih radova (Baldwin, 2022), (Jablan, et al., 2015), (British National Formulary, 2024), (Community Behavioral Health, 2019).

#### Mjere predostrožnosti prije započinjanja deeskalacije

Prije nego što se započne ukidanje benzodiazepin i/ili Z-lijek iz terapije, pacijent mora biti detaljno upoznat i suglasan s procesom. S procesom deeskalacije se ne započinje ako pacijent nije suglasan s istim, ali treba nastojati kroz komunikaciju s pacijentom prepoznati potencijalne strahove i zabrinutosti uz sam proces te ako je moguće otkloniti iste. U tom slučaju pacijenta treba upozoriti na rizične čimbenike daljnje primjene lijekova te ga motivirati na ukidanje lijekova iz terapije kada bude smatrao da je prikladno, uz punu podršku stručne osobe. Zdravstveni radnik treba procijeniti pravovremenost trenutka u kojem bi se započeo proces deeskalacije kod pojedinog pacijenta. Šanse za uspješan ishod su veće ako je pacijent fizički i psihički stabilan, uz prihvatljivu trenutnu životnu situaciju. S pacijentom se treba iskomunicirati važnost postepenog ukidanja lijeka te ga upoznati sa simptomima ustezanja. Pacijent mora biti voljan ukinuti ove lijekove iz terapije te biti adherentan u procesu, za što je od izuzetne važnosti imati podršku okoline. Provoditelj procesa deeskalacije mora biti redovito u kontaktu s pacijentom i imati nadzor nad tijekom ukidanja terapije, ponajviše nad brzinom ukidanja lijeka



te nad prisutnošću simptoma ustezanja. Tako se mogu pravovremeno prepoznati problemi koji se javljaju, dati dodatni savjeti i pružiti podršku pacijentu u procesu. Ako je doza koju je pacijent uzimao bila jako visoka, savjetuje se ukidanje lijeka u bolničkim uvjetima zbog boljeg nadzora pacijenta i kontrole simptoma ustezanja. Ako je pacijent imao istovremeno više lijekova iz skupine benzodiazepina (uključujući Z-lijekove), savjet je da se uvijek prvo svede na jedan lijek koji se onda postepeno ukida. Ako pacijent ima u terapiji još neke lijekove koji bi mogli izazvati ovisnost, npr. opioide, preporuka je da se istovremeno ne provodi odvikavanje od obje skupina lijekova. Primjena lijekova s učinkom na SŽS kao što su antihistaminici, antipsihotici, antidepresivi u niskim dozama također se ne preporučuje zbog povećanog rizika depresije središnjeg živčanog sustava (Baldwin, 2022).

## 1. Prevenција

Najvažnija stavka u protokolu kod ovisnosti i simptomima ustezanja kod benzodiazepina je prevencija. U prvom koraku prevencije savjetuje se izbjegavanje propisivanja benzodiazepina i Z-lijekova kada nema opravdane indikacije, odnosno procijeniti rizik primjene naspram koristi. Uz to poželjna je edukacija pacijenta o rizicima primjene. U drugom koraku prevencije savjetuje se kontinuirano praćenje pacijenta tijekom primjene terapije s naglaskom na praćenje dugotrajnosti primjene ovih lijekova. Ovisno o indikaciji, najčešće je preporučena primjena u trajanju od 2 do 4 tjedna. Treći korak prevencije savjetuje potporu i kontinuirano praćenje pacijenta prije, tokom i nakon razvoja simptoma ovisnosti, odnosno simptoma ustezanja.

## 2. Snižavanje doze

Pojedini protokoli za ukidanje benzodiazepina, odnosno Z-lijekova, se razlikuju, ali svi preporučuju da se postupak provodi postepeno s ciljem minimalizacije simptoma ustezanja. Postoje dva glavna načina ukidanja benzodiazepina i Z-lijekova. Pacijent može nastaviti s primjenom benzodiazepina/Z-lijeka kojeg trenutno uzima uz postepeno smanjenje doze tog lijeka. Drugi način koji ima veću razinu preporuke je da se pacijent postepeno prebaci s trenutno korištenog lijeka na ekvivalentu dozu diazepama koja se potom postepeno smanjuje. Prednost korištenja diazepama u procesu deeskalacije je njegovo dugačko poluvrijeme eliminacije (između 20 i 100 sati) što omogućava manje fluktuacije koncentracije lijeka u plazmi (British National Formulary, 2024). Upravo zbog tog razloga prebacivanje na diazepam preporučuje se kod pacijenata koji su koristili benzodiazepine kratkog djelovanja, kao što su alprazolam i lorazepam. Također, veći uspjeh procesa deeskalacije zabilježen je kod benzodiazepina dugog djelovanja, iako to ne osigurava uspješnost procesa. Dodatna je prednost dostupnost diazepama

na tržištu u različitim dozama (2 mg, 5 mg i 10 mg) što olakšava postepeno smanjivanje doze. Informacije o ekvivalentnim dozama navedene su u tablici ispod (Tablica 3).

*Tablica 3: Doze lijekova ekvivalente dozi od 5 mg lijeka diazepama (Jablan, et al., 2015)*

Lijek	Doza ekvivalentna 5 mg diazepama (mg)
alpralozam	0,25
flurazepam	7,5 – 15
lorazepam	0,5 – 1
nitrazepam	5
oksazepam	10
midalozam	5
bromazepam	2,5 – 3

Dužinu trajanja procesa deeskalacije nije moguće predvidjeti za pojedinog pacijenta. Ona će ovisiti o samom pacijentu, odnosno frekvenciji smanjivanja doze lijeka, koja će pak ovisiti o potencijalnim simptomima ustezanja koje će pacijent imati. Većina preporuka je da proces deeskalacije traje između četiri i dvanaest tjedana. U praksi, kod većine pacijenata proces će trajati oko tri mjeseca. Pacijenti koji su benzodiazepine u terapiji imali kratak period, odnosno između dva i četiri tjedna, najčešće bez većih poteškoća, liječenje istima mogu prekinuti unutar istog vremenskog perioda. S druge strane, postupak deeskalacije benzodiazepina iz terapije kod pacijenata koji su koristili lijekove duži period, može potrajati značajno duže. Kod takvih pacijenata proces ukidanja benzodiazepina mora biti postepeniji ovisno o simptomima ustezanja koji se jave, te o pacijentovoj toleranciji na iste pa proces može trajati šest do dvanaest mjeseci.

Proces snižavanje doze lijeka potrebno je prilagoditi lijeku i dozi koja se uzima, duljini trajanja terapije te individualnim čimbenicima. Titraciju doze potrebno je prilagoditi simptomima ustezanja koji se jave kod pacijenta. Jave li se simptomi, potrebno je nastaviti s primjenom manje doze, nipošto se vratiti primjeni veće dozu ili povećati učestalost doziranja. Ovisno o simptomima ustezanja, može se prilagoditi frekvencija smanjenja i doza koja se smanjuje.

Neki od primjera iz različitih smjernica prilagođavanja frekvencije smanjenja i doze koja se smanjuje:

- Početno smanjivanje doza za 25% početne doze kroz tjedan dana. Kroz idućih tjedan dana nastavi se smanjivati doza za 50% početne doze te nakon toga još jedan tjedan s

25% početne doze. Nakon tog period lijek se u potpunosti treba isključiti iz terapije (Pollmann, et al., 2015).

- Smanjenje početne doze od 10% do 25% svaka dva tjedna.
- Smanjivati dozu za 5 do 10% svakih jedan do dva tjedna ili 1/8 doze svaka dva tjedna kod većih doza, odnosno dugotrajnije primjene lijekova (British National Formulary, 2024) .
- Za pacijente koji su uzimali puno veće doze nego je preporučeno: početno smanjenje doze za 25-30%. Nastavak smanjivanja doze za 5-10% svakih jedan do sedam dana (Community Behavioral Health, 2019).
- Kod dnevnog doziranja početno smanjenje 10-25%. Daljnje smanjenje doze prilagoditi individualnim potrebama pacijenta ovisno o prvotnom odgovoru na smanjenje doze. Daljnje smanjivanje za 10-25% svakih jedan do dva tjedna smatra se farmakološki prikladno. Kod dugotrajne upotrebe ili kod visokih doza, može se napraviti pauza u trajanju jednog do dva mjeseca u trenutku postizanja 50% manje početne doze (Community Behavioral Health, 2019).
- Kod doziranja prije spavanja: smanjenje doza za 25% svaki tjedan (Community Behavioral Health, 2019).

U nastavku se nalaze detaljniji prikazi procesa ukidanja benzodiazepina i Z-lijekova (Tablica 4 i Tablica 5).

*Tablica 4: Protokol deeskalacije benzodiazepina; kombinacija radova (Jablan, et al., 2015) i (British National Formulary, 2024)*

1. Postupno kroz tjedan dana prebaciti pacijenta s benzodiazepina kojeg koristi na ekvivalentu dozu diazepama.
2. Svaka dva do četiri tjedna smanjivati dozu diazepama za 1 do 2 mg. Kod pacijenata koji koriste jako visoke doze benzodiazepina smanjivanje doze se može provoditi i u češćim vremenskim intervalima s manjom razlikom između doza, odnosno smanjivati dozu za 1/10 do 1/4 doze svakih jedan do dva tjedna. Ako se prilikom smanjivanja doze jave simptomi ustezanja, preporučuje se nastaviti primjena doze sve dok se simptomi ne smanje.
3. Smanjivati dozu svaka dva tjedna u dozama prilagođenima pacijentu ovisno o dozi i vremenu trajanja terapija. Preporuka je smanjivati dozu za 500 mikrograma do 2,5 mg. Potpunim prestanak primjene benzodiazepina preporučeno je kada pacijent dođe do doze od 500 mikrograma.

Tablica 5: Protokol deeskalacije Z-lijekova (Jablan, et al., 2015)

1. Prepoloviti dozu lijeka.
2. Nakon jednog do dva tjedna primjene manje doze lijeka, prekinuti u potpunosti s primjenom lijeka. Prekid terapije ovisi o težini simptoma ustezanja.
3. Ukoliko su simptomi ustezanja prisutni i nakon dva tjedna, preporuka je nastaviti primjenu niže doze dok se simptomi u potpunosti ne povuku.

Završni korak deeskalacije, potpuni prestanak korištenja benzodiazepina, često zna biti najzahtjevniji za pacijenta, s obzirom da ovi lijekovi osim fizičke izazivaju i psihičku ovisnost. Imajući to na umu, treba paziti da se u zadnjim koracima doza lijeka ne smanjuje u premalim dozama već da se na vrijeme ohrabri pacijenta s postupnim prestankom primjene. Npr. kada pacijent koristi 1 mg diazepamata prikladno je prestati s korištenjem istoga.

S obzirom na zahtjevnost procesa deeskalacije za pacijenta treba imati na umu da ako pacijent ne uspije iz prvog pokušaja s prestankom primjene ovih lijekova, istoga treba ohrabriti na ponovni pokušaj. Također, ako se ne uspije u potpunosti s prestankom primjene ovih lijekova, samo smanjenje dnevne doze koju pacijent uzima može predstavljati značajan uspjeh i ima svoje prednosti.

### 3. Psihoterapija

Jedan od važnih koraka kod primjene benzodiazepina, a koji se često zanemaruje je pružanje psihološke pomoći pacijentu. Psihoterapija je bitan korak prilikom korištenja benzodiazepina, ali jednako tako i tijekom procesa deeskalacije. Kroz psihoterapiju olakšavamo simptome ustezanja koji se javljaju tijekom ukidanja benzodiazepina iz terapije te preveniramo ponovno korištenje. Također se kroz psihoterapiju mogu otkriti početni razlozi uzimanja ovih lijekova, čime se može direktno djelovati na uzrok problema, a ne maskiranje istog.

### 4. Farmakoterapija za simptome ustezanja

Pojedini pacijenti u procesu osjete minimalne simptome ustezanja, dok ih neki uopće niti nemaju. Podjedinici koji imaju prisutne simptome ustezanja izgubit će ih do kraja procesa deeskalacije, dok će kod pojedinih biti prisutni i nekoliko mjeseci. Za pojedinog pacijenta nije moguće procijeniti težinu i duljinu trajanja simptoma ustezanja s obzirom na to da ovise o više faktora. Često se uz spomen simptoma ustezanja spominje farmakoterapija za tretiranje istih.

Ovisno o simptomima ustezanja, potencijalno bi se mogli koristiti antidepresivi, antikonvulzivni, melatonin, beta blokatori itd.

Najčešći simptom ustezanja je anksioznost. Pojavi li se kod pacijenta potrebno mu je objasniti kako je to normalna i očekivana reakcija koja najčešće ne traje dugo. Ako je potrebno, može se usporiti postupak snižavanja doze. Kao dodatna pomoć pacijentu može se savjetovati psihoterapija, dok bi se dodatna farmakoterapija trebala izbjegavati. U nužnim slučajevima, kada su prisutne fizičke manifestacije anksioznosti, kao što su palpitacije, tremor, znojenje itd., može se uvesti u terapiju propranolol. U slučaju prisutnosti paničnih napadaja i simptoma depresije, može se uvesti antidepresiv u terapiju. Jave li se simptomi depresije, a pacijent već ima u terapiji antidepresiv, treba razmisliti o prestanku primjene protokola te nastaviti s primjenom. U takvim situacijama treba razmotriti promjenu terapije za liječenje depresije te odgoditi proces deeskalacije benzodiazepina sve dok se ne postigne psihička stabilnost pacijenta. Prilikom ukidanja benzodiazepina, ali i Z-lijekova, često se javljaju i simptomi nesanice. U ovom slučaju ključnu ulogu će imati edukacija pacijenta o higijeni spavanja. Osim toga, mogu se uvesti melatonin ili biljni dodatci prehrani koji se koriste u tretiranju nesanice, kao što su npr. valerijana. Iako su se karbamazepin i okskarbamezepin pokazali uspješnim u olakšavanju simptoma ustezanja u procesu odvikavanja od alkohola, primjena istih lijekova nije pokazala značajne rezultate za simptome ustezanja od benzodiazepina. Stoga se antipsihotik ne preporučuje kao farmakoterapija za simptome ustezanja tokom deeskalacije benzodiazepina ponajviše zbog toga što mogu pogoršati simptome ustezanja. Flumazenil kao antagonist GABA<sub>A</sub> receptora može imati značajan učinak za simptome ustezanja kod pojedinih pacijenata, ali njegova primjena može dovesti do napadaja panike, epileptičnih napadaja ili stanja slična psihozi.

Iako se smatra da su simptomi ustezanja koji se javljaju prilikom procesa deeskalacije najveća prepreka za uspješnost ukidanja lijekova iz terapije, tretiranje simptoma farmakoterapijom u praksi pokazalo je ograničavajuće rezultate. Štoviše, uvođenje farmakoterapije za simptome ustezanja potrebno je izbjegavati kada god je to moguće. Također je pokazano da se simptomi ustezanja nakon dugotrajne primjene benzodiazepina u potpunosti povuku nakon šest do osamnaest mjeseci od zadnje primjene lijeka (Jablan, et al., 2015).

## 5. Prevenција recidiva

Jednom kada su benzodiazepini ukinuti iz terapije, treba se raditi na tome da se više ne počnu koristiti od strane istog pacijenta. U tom koraku vrlo važnu ulogu ima već prije spomenuta psihoterapija i pravovremeno liječenje uzroka koji su prvotno doveli do upotrebe

benzodiazepina. Od velikog značaja je i edukacija pacijenta o prepoznavanju rizičnih čimbenika i pravovremenom reagiranju na iste. Jedan od prijedlog za uključivanje pacijenta u sam proces prevencije relapsa je praćenje prisutnosti metabolita benzodiazepina u urinu.

#### 1.4.5. Uloga farmaceuta u protokolu deeskalacije

U protokolu deeskalacije farmaceut često surađuje s drugim zdravstvenim djelatnicima što je razmotreno kroz nekoliko studija (Ailabouni, et al., 2019), (Aharaz, et al., 2021), (Houllind, et al., 2020). Autori opisuju da je farmaceut svojim sveobuhvatnim pristupom pacijentu, svojom primjenom znanja i iskustva te provođenjem specifičnih smjernica za pojedine bolesti u sklopu usluge upravljanja farmakoterapijom predlagao liječniku protokol deeskalacije benzodiazepina. Također, farmaceut je kroz razgovor motivirao pacijenta na deeskalaciju benzodiazepina te je nastavio pratiti pacijenta tijekom provođenja deeskalacije. Suradnja farmaceuta s drugim zdravstvenim djelatnicima dokazano unapređuje pacijentove terapijske potrebe te povećava sigurnost i učinkovitost primjene lijekova. To ukazuje na bitnu ulogu farmaceuta u timu zdravstvenih stručnjaka za poboljšanje skrbi pacijenata.

Osim izravnog predlaganja protokola deeskalacije, farmaceut može imati značajan utjecaj na ukidanje benzodiazepina i Z-lijekova edukacijom pacijenta (Westbury, et al., 2018). U nekoliko studija farmaceuti su razgovorom i pružanjem edukativnih materijala informirali pacijente o rizicima dugotrajne primjene benzodiazepina, razlozima za ukidanje, smjericama za ukidanje ovih lijekova itd. Intervencije temeljene na stručnom znanju i komunikacijskim vještinama s ciljem deeskalacije benzodiazepina također su pokazale značajne rezultate utjecaja farmaceuta na prestanak primjene ovih lijekova, čak i kad farmaceut nije direktno provodio proces deeskalacije.

U dvije studije su farmaceuti provodili protokol deeskalacije na temelju prethodno objavljenih smjernica predloženih od strane bolnica (Farrell, et al., 2017) i (Van Der Meer, et al., 2018). Cilj smjernica bio je olakšati identifikaciju i provesti deeskalaciju lijekova s visokim rizikom od nepotrebne primjene, među kojima su bili i benzodiazepini. Rezultatima studija pokazalo se kako su farmaceuti kvalificirani za provođenje protokola deeskalacije prema predloženim smjericama i evaluaciju uspješnosti te su na taj način mogli pridonijeti smanjenju upotrebe benzodiazepina.

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Individualnim pristupom pacijentu u sklopu usluge upravljanja farmakoterapijom farmaceut provjerava postojanje indikacije, učinkovitost i sigurnost primjene lijekova. Sveobuhvatnom analizom omogućava se veća kvaliteta skrbi za pacijenta s poboljšanjem terapijskih ishoda. Jedan od čestih problema s kojim se danas susrećemo je visoka prevalencija korištenja benzodiazepina. To potvrđuje i statistika potrošnje lijekova u hrvatskoj populaciji prema kojoj je diazepam jedan od najčešće propisivanih lijekova (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode, 2022). Sukladno tome, farmaceuti imaju priliku sveobuhvatnim pristupom upravljanja farmakoterapijom aktivno sudjelovati u predlaganju i vođenju protokola deeskalacije tih lijekova. Brojna su istraživanja pokazala da farmaceuti imaju značajnu ulogu u provođenju protokola deeskalacije benzodiazepina i Z-lijekova te da su u istome uspješni (Ailabouni, et al., 2019), (Aharaz, et al., 2021), (Houllind, et al., 2020). Budući da su dostupni podaci o uspješnosti procesa deeskalacije benzodiazepina i Z-lijekova u okviru usluge upravljanja farmakoterapijom u Hrvatskoj ograničeni, cilj ovog diplomskog rada bio je prikazati učinak usluge upravljanja farmakoterapijom na uspješnost deeskalacije benzodiazepina i Z-lijekova kod pacijenata na primarnoj razini zdravstvene zaštite.

### **3. MATERIJALI I METODE**

#### **3.1. Dizajn studije**

Istraživanje za ovaj diplomski rad provedeno je u sklopu Farmakoterapijskog savjetovišta (FTS) osnovanog od strane Doma zdravlja Zagreb-Centar (DZZC) i Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (FBF). Rad je dizajniran kao prospektivno, intervencijsko istraživanje. U savjetovištu se provodi ljekarnička usluga upravljanja farmakoterapijom koja omogućava potpunu skrb nad pacijentom. U procesu pružanja skrbi ljekarnik surađuje s liječnikom obiteljske medicine (LOM) i pacijentom s ciljem optimizacije farmakoterapije i poboljšanje kliničkog ishoda.

##### **3.1.1. Usluga upravljanja farmakoterapijom**

Upravljanje farmakoterapijom jedna je od glavnih zadaća ljekarničke skrbi u kojoj ljekarnici identificiraju, rješavaju i preveniraju terapijske probleme. Na temelju utvrđenih terapijskih problema predlažu se intervencije, odnosno izrađuje se individualizirani plan skrbi za pacijenta. Uspješnost izrađenog plana skrbi prati se ishodom liječenja te shodno potrebi ponovno evaluira. Upravljanje farmakoterapijom definirano je kao skup profesionalnih aktivnosti kojima se obavlja pregled cjelokupne pacijentove terapije te se osigurava da su svi pacijentovi lijekovi indicirani, učinkoviti za određeno stanje, sigurni s obzirom na komorbiditete i ostalu terapiju te da ih je pacijent u stanju uzimati kako je propisan (Cipolle, et al., 2012).

##### **3.1.2. Proces pružanja skrbi i ishodi**

Proces pružanja skrbi započeo je prvim dolaskom pacijenta u savjetovište gdje su prikupljeni sociodemografski i antropometrijski podatci te relevantna medicinska dokumentacija, uključujući povijest bolesti, laboratorijski nalazi i popis lijeka u terapiji. Na temelju prikupljenih informacija vršila se početna procjena pacijenta te su identificirani terapijski problemi. Idući korak uključivao je izrađivanje plana skrbi za pacijenta gdje su navedeni terapijski ciljevi i predložene intervencije za rješavanje trenutnih terapijskih problema, ali su predložene i intervencije za prevenciju potencijalnih terapijskih problema. Intervencije za koje je bilo potrebno odobrenja LOM-a provodile su se u dogovoru s istim, a intervencije koje su dio svakodnevnog ljekarničke djelatnosti provodile su se u dogovoru s pacijentom. Na završetku svakog savjetovanja s pacijentom je dogovoren idući termin savjetovanja, odnosno „follow-up“ konzultacije. Učestalost i broj konzultacija prilagođen je potrebama pacijenta, odnosno opsežnosti terapijskih problema, s tim da je svaki pacijent prošao minimalno tri konzultacije



kako bi se dobila povratna informacija o implementaciji i uspješnosti implementacije predloženih intervencija.

Ishod učinka usluge farmakoterapijom na uspješnost deeskalacije benzodiazepina, odnosno Z-lijekova, kod pacijenata na primarnoj razini zdravstvene zaštite određen je brojem pacijenata kod kojih je postignuto uspješno ukidanje primjene benzodiazepina i Z-lijekova.

### 3.2. Ispitanici

U ovom ispitivanju ispitanici su bili pacijenti koji su se javili u Farmakoterapijsko savjetovalište u periodu od siječnja 2018. do travnja 2024. Ključan kriterij za izbor ispitanika između svih pacijenata koji su prošli kroz savjetovanje je bio identificiran terapijski problem na jednoj od konzultacija povezan s lijekom iz skupine benzodiazepina (alprazolam, bromazepam, diazepam, lorazepam, oksazepam) ili z-lijekom (zolpidem, zopiklon). Za potrebe ovog diplomskog rada nisu bili uključeni pacijenti iz Doma za starije osobe. Provedeno istraživanje za ovaj diplomski rad je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Doma zdravlja Zagreb – Centar te Povjerenstva za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

### 3.3. Prikupljanje podataka

Proces ljekarničke skrbi odvija se kroz četiri koraka. Prvi korak uključuje početnu procjenu pacijenta gdje se prikupljaju relevantni sociodemografski i antropometrijski podatci te podatci o bolesti i terapiji. Zbog informacija koje se prikupljaju u početnom koraku, on je ujedno i najvažniji jer utječe na daljnje korake. Od sociodemografskih podataka prikupljene su informacije o spolu, dobi, stupnju obrazovanja te životnim navikama uključujući fizičku aktivnost, konzumaciju alkohola i droga te pušenje. Od antropometrijskih podataka bitni su visina, tjelesna masa i indeks tjelesne mase. Podatci o bolesti uključuju broj i vrstu komorbiditeta, povijest bolesti, prethodne hospitalizacije i posjet hitnoj službi. Medikacijska povijest uključuje trenutnu terapiju (svi receptni i bezreceptni lijekovi, biljni lijekovi te dodatci prehrani), prošlu terapiju te podatci o alergijama i nuspojavama. Za klasifikaciju lijekova koristi se ATK klasifikacija lijekova (Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova), a za komorbiditeta Međunarodna klasifikacija bolesti (ICD-10 Version:2019.). Svi podatci prikupljeni su iz pacijentove dokumentacije te kroz razgovor s pacijentom, a prema potrebi i s LOM-om i/ili skrbnikom. Drugi korak ljekarničke skrbi uključuje stručnu procjenu svih informacija i identifikacija terapijskih problema. Terapijski problemi utvrđuju se prema klasifikaciji detaljnije opisanoj u poglavlju 1.2. Treći korak obuhvaća izradu plana skrbi s

ciljem određivanja optimalnog farmakoterapijskog rješenja za pacijenta. Zadnji, odnosno četvrti korak je praćenje pacijenta zbog utvrđivanja kliničkog ishoda pacijenta, odnosno provjera provođenja predloženih intervencija u sklopu plana skrbi.

### 3.4. Statistička analiza

Prikupljene informacije analizirane su metodom deskriptivne statistike uz pomoć programa Microsoft Excel. Izneseni rezultati prikazani su numeričkim vrijednostima koji najbolje opisuju izvorni skup podataka: srednja vrijednost, standardno odstupanje, medijan i raspon. Uz to prikupljeni su i kategorički podatci koji su sažeti u obliku udjela i postotka.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Opće karakteristike ispitanika

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 118 ispitanika među kojima su pretežito bile osobe ženskog spola, odnosno 91 pacijentica (77,1%). Veći udio ispitanika ženskog spola u ispitivanju u skladu je s većom prevalencijom korištenja benzodiazepina kod žena u općoj populaciji (Delaš Aždajić, 2021). Osim toga, veća stopa prevalencije benzodiazepina i Z-lijekova zabilježena je kod osoba ženskog spola u gotovo svim studijama citiranim u nastavku rada, s postotkom između 60 do 80%. U citirane studije se svrstavaju: (Lukačišinová, et al., 2024), (Sola, et al., 2020), (Kovačević, et al., 2017), (Van Der Meer, et al., 2018), (Martin, et al., 2018), (Javelot, et al., 2018), (Vicens, et al., 2006).

Očekivano, u ispitivanju su sudjelovale većinom osobe starije životne dobi, odnosno 82,2% (N=97) osoba bilo je starije od 65 godina. Prosjek godina svih ispitanika iznosio je  $71,2 \pm 11$ , a medijan 74 godine (35-91 godina). Velik udio ispitanika koji pristupaju Farmakoterapijskom savjetovalištu unutar kojeg je provedeno ovo istraživanje starije je životne dobi, stoga je i dob ispitanika ovog istraživanja u skladu s time. Osim toga, najveći stupanj upotrebe benzodiazepina i Z-lijekova u općoj populaciji je u starijoj životnoj dobi, s blagim porastom već u srednjim godinama života (Lukačišinová, et al., 2024).

Prema prikupljenim podacima o stupnju obrazovanja, najveći broj ispitanika imao je završenu visoku (36,4%) i srednju stručnu spremu (32,2%). Manji udio ispitanika, odnosno 14,4% ispitanika imalo je završeno višu stručnu spremu, dok je 2,5% ispitanika imalo samo nižu stručnu spremu. Za 14,4% ispitanika nije naveden stupanj obrazovanja. Prema popisu stanovništva Republike Hrvatske iz 2021. najveći udio visoko obrazovanog stanovništva je s područja Grada Zagreba, kojemu pripada većina ispitanika. Stoga profil ispitanika prema dobi ne iznenađuje, pogotovo ako u obzir uzmemo i činjenicu da u Farmakoterapijsko savjetovalište dolaze pacijenti koji su zainteresirani za svoje zdravlje, samim time vjerojatno i većeg stupnja obrazovanja. Nasuprot tome, rizik od razvoja ovisnosti od benzodiazepina veći je kod manjeg stupnja obrazovanja (Baldwin, 2022). Kod ispitanika je, unatoč prevladavajućeg postotka ispitanika sa završenim visokim stupnjem obrazovanja, identificiran terapijski problem povezan s dugotrajnom primjenom benzodiazepina, odnosno Z-lijekova. Vrlo vjerojatan razlog za to manjak je educiranosti pacijenata o rizicima primjene ovih lijekova. Također, pokazano je da je zdravstvena pismenost u općoj populaciji niska pa se to može povezati s povećanom

upotrebom benzodiazepina u populaciji, odnosno postojanja terapijskih problema uz iste (Bobinac, et al., 2022).

Detaljni podatci o spolu, dobi i stručnoj spremi ispitanika prikazani su ispod (Tablica 6).

*Tablica 6: Spol, dob i razina stručne spreme ispitanika*

SPOL	BROJ ISPITANIKA	POSTOTAK (%)
žene	91	77,1
muškarci	27	22,9
DOB (godine)	BROJ ISPITANIKA	POSTOTAK (%)
35-49	9	7,6
50-64	12	10,2
65-74	43	36,4
75-84	46	39,0
>85	8	6,8
STRUČNA SPREMA	BROJ ISPITANIKA	POSTOTAK (%)
niska stručna sprema	3	2,5
srednja stručna sprema	38	32,2
visoka stručna sprema	43	36,4
viša stručna sprema	17	14,4
nepoznato	17	14,4

Od životnih navika prikupljene su informacije o pušenju, konzumaciji alkohola te fizičkoj aktivnosti pacijenata.

Ukupno se 45,8% ispitanika izjasnilo da nisu pušači, dok je njih 33,9% pušilo u jednom periodu života. Manji dio ispitanika, ukupno 13,6%, potvrdio je da puši, dok za 6,8% ispitanika nije poznata informacija o pušenju. Naspram opće populacije, za koju se procjenjuje da 22% odrasle populacije u RH svakodnevno puši, rezultati za ispitanike su pozitivni s obzirom na to da tek nešto manje od 14% ispitanika svakodnevno puši (Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2021). Svakako je interesantno istaknuti da je preko trećine ispitanika (33,9%) prestalo pušiti. Kontekst koji dodatno objašnjava rezultate jest činjenica da su ispitanici pretežito starije životne dobi s brojnim komorbiditetima uz koje se preporučuje prekid pušenja što je vrlo vjerojatno imalo utjecaj na manji postotak pušača među ispitanicima.

Ukupno je 64,4% ispitanika navelo da ne konzumira alkohol, dok 22% ispitanika alkohol konzumira prigodno. Od ostalih pacijenata 5,9% se izjasnilo da konzumira alkohol, dok 6,8% pacijenata se nije izjasnilo po pitanju konzumacije alkohola. Stope konzumacije alkohola kod ispitanika su značajno manje naspram opće populacije ako uzmemo u obzir da 10,2% populacije starije od 15 godina svakodnevno konzumira alkohol. Uz to oko 64% ispitanika ne konzumira alkohol uopće, što je skoro pa dvaput veće naspram opće populacije (38,3%). Također, kao i za pušenje može se napraviti poveznica da su ispitanici zbog brojnih komorbiditeta prestali, odnosno ograničili unos alkohola što ide u prilog manjim brojkama naspram populacije (Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2021). Iako bi se pretjeran rizik od konzumacije alkohola i pušenja također mogao dovesti u vezu s rizikom od prekomjerne upotrebe benzodiazepina i Z-lijekova, kod našeg istraživanja se to nije pokazalo tako. Razlog tome je vjerojatno kako je i navedeno: starija populacija s raznim komorbiditeta za koje je jedna od glavnih nefarmakološke preporuka prestanak pušenja i konzumacije alkohola.

Za svih 118 ispitanika prosjek fizičke aktivnosti na svakodnevnoj razini iznosi 32 minute. Od tih 118 ispitanika, njih 30,5% nije fizički aktivno na svakodnevnoj razini, dok za njih 11% taj podatak nije poznat. Za ostale pacijente koji su rekli da su fizički aktivni, prosječna dnevna fizička aktivnost je u trajanju od 50 minuta. Od toga, većina njih, i to 29,7% ispitanika, je aktivna od 30 do 60 minuta u danu. Kod 22,9% ispitanika prosječna dnevna aktivnosti iznosila je i više od 60 minuta. S obzirom na dob i prekomjernu tjelesnu masu ispitanika, podaci su relativno pozitivni ako gledamo da je skoro 70% ispitanika svakodnevno fizički aktivno. Fizička aktivnost svakako ide u prilog nefarmakološkim mjerama za liječenje i sprječavanje brojnih komorbiditeta.

Unatoč pretežito redovitoj fizičkoj aktivnosti ispitanika, prosječni BMI za sve, izuzev 4 ispitanika za koje nije prikupljena ta informacija, iznosi  $27,9 \pm 6,3$  kg/m<sup>2</sup>. Prema tom podatku većina ispitanika, odnosno 39%, je prekomjerne tjelesne mase dok je 25,4% ispitanika pretilo. Samo 31,4% ispitanika je normalne tjelesne mase, a 0,8% ispitanika je pothranjeno. Dobiveni rezultati poklapaju se s rezultatima opće populacije iz 2019. godine prema kojima je 34% osoba normalne tjelesne mase, 42% ima prekomjernu tjelesnu masu i 23% je pretilo, a 1% je pothranjenih (Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2021). To samo dodatno potvrđuje problem koji je prisutan kod ispitanika, ali i opće populacije povezan s neadekvatnom prehranom i izostanak, odnosno manjak svakodnevne fizičke aktivnosti. U nastavku se nalazi tablica u kojoj su prikazane informacije o životnim navikama ispitanika (Tablica 7).

Tablica 7: Pušenje, konzumacija alkohol, fizička aktivnost te BMI ispitanika

PUŠENJE	BROJ ISPITANIKA	POSTOTAK ISPITANIKA (% , N=118)
Pušač	16	13,6
Nepušač	54	45,8
Prestao	40	33,9
Nepoznato	8	6,8
ALKOHOL	BROJ ISPITANIKA	POSTOTAK ISPITANIKA (% , N=118)
Da	7	5,9
Ne	76	64,4
Prigodno	26	22,0
Nepoznato	9	7,6
FIZIČKA AKTIVNOST	BROJ ISPITANIKA	POSTOTAK ISPITANIKA (% , N=118)
neaktivno (0 min)	36	30,5
<30 min	7	5,9
30-59 min	35	29,7
60-90 min	21	17,8
>90 min	6	5,1
Nepoznato	13	11,0
BMI	BROJ ISPITANIKA	POSTOTAK ISPITANIKA (% , N=118)
<18,5 (pothranjeno)	1	0,8
18,5-24,9 (normalno)	37	31,4
25,0-29,9 (prekomjerna tjelesna masa)	46	39,0
>30,0 (pretilost)	30	25,4
Nepoznato	4	3,4

## 4.2. Identificirani komorbiditeti i lijekovi

Prilikom provođenja istraživanja od strane pacijenta prikupljene su informacije o njihovoj povijesti bolesti te medikacijskoj povijesti. Sukladno dobivenim informacijama, podatci su analizirani te tablično prikazani (Tablica 8).

Tablica 8: Statistika broja komorbiditeta, lijekova i dodataka prehrani među ispitanicima

	UKUPAN BROJ	SREDNJA VRIJEDNOST ( $\pm$ STD)	MEDIJAN	RASPON
KOMORBIDITETI	1201+	10,2 $\pm$ 6,0	9	2-36
LIJEKOVI	1192	11,2 $\pm$ 5,1	11	3-25
DODATCI PREHRANI	79	3,4 $\pm$ 2,5	3	1-11

Kod 118 ispitanika na prvoj konzultaciji dijagnosticirano je ukupno 1201 komorbiditeta, među kojima je 1061 klasificirano prema MKB-10 klasifikaciji. Prosječna vrijednost komorbiditeta po jednom ispitaniku iznosila je 10,2 $\pm$ 6,0 komorbiditeta. Najmanji broj komorbiditeta kod pojedinog pacijenta iznosio je 2, dok je najveći zabilježen broj komorbiditeta 36. U nastavku teksta nalazi se tablica s prikazom raspodjele komorbiditeta prema MKB-10 kategorijama (Tablica 9).

Tablica 9: Raspodjele komorbiditeta prema MKB-10 kategorijama

MKB-10		BROJ KOMORBIDITETA	UDIO POJEDINOG KOMORBIDITETA (% , N=1201)
A00-B99	Određene infekcijske i parazitske bolesti	4	0,3
C00-D48	Neoplazme	37	3,1
D50-D89	Bolesti krvi i krvotvornih organa i određeni poremećaji imunološkog sustava	14	1,2
E00-E90	Endokrine, nutriceijske i metaboličke bolesti	151	12,6
F00-F99	Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja	116	9,7
G00-G99	Bolesti živčanog sustava	67	5,6

H00-H59	Bolesti oka i adneksa	28	2,3
H60-H95	Bolesti uha i mastoidnih procesa	9	0,7
I00-I99	Bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava	243	20,2
J00-J99	Bolesti dišnog (respiracijskog) sustava	29	2,4
K00-K93	Bolesti probavnog sustava	78	6,5
L00-L99	Bolesti kože i potkožnog tkiva	11	0,9
M00-M99	Bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	119	9,9
N00-N99	Bolesti genitalno-urinarnog sustava	33	2,7
O00-O99	Trudnoća i porođaj	2	0,2
P00-P96	Određena stanja porođajnog perioda (pet mjeseci prije i jedan mjesec poslije)	0	0
Q00-Q99	Prirodne malformacije, deformacije i kromosomske abnormalnosti	4	0,3
R00-R99	Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje	35	2,9
S00-T98	Ozljede, trovanja i određene druge posljedice s vanjskim uzrokom	9	0,7
U00-U99	Kodovi za posebne svrhe	1	0,1
V01-Y98	Vanjski uzroci pobola i smrtnosti	0	0
Z00-Z99	Čimbenici s utjecajem na zdravstveni status i kontakt sa zdravstvenim ustanovama	71	5,9

Prema dobivenim rezultatima najveći udio komorbiditeta zabilježen je za bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava (I00-I99) i to ukupno 243 komorbiditeta (20,2%) kod 118 ispitanika. Velik broj zabilježenih komorbiditeta kod ispitanika pripada skupini endokrine, nutritivne i metaboličke bolesti (E00-E90), koji iznosi 151 (12,6%). Treće mjesto po broju komorbiditeta pripada bolestima mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (M00-M99) sa 119 zabilježenih komorbiditeta (9,9%). Iako svi pacijenti u terapiji imaju lijek s djelovanjem na SŽS, tek četvrto mjesto pripada bolestima mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja (F00-F99) s ukupno



116 zabilježenih komorbiditeta (9,7%) dok je za bolesti živčanog sustava (G00-G99) zabilježeno 67 komorbiditeta (5,6%). MKB-10 kategorije F i G u ovom su istraživanju od najvažnijeg interesa s obzirom na to da su u glavnom fokusu lijekovi koji se koriste prvenstveno za indikacije smještene unutar te MKB-10 klasifikacije. Detaljniji prikaz identificiranih komorbiditeta prema MKB-10 klasifikaciji koji su najčešće zastupljeni kod ispitanika u tablici daju bolji uvid u profil zdravstvenog statusa ispitanika (Tablica 10).

*Tablica 10: Popis 10 najčešćih komorbiditeta kod ispitanika*

KOMORBIDITETI PREMA MKB-10 KLASIFIKACIJI	BROJ KOMORBIDITETA	UDIO POJEDINOG KOMORBIDITETA (% N=1201)
I10 Esencijalna (primarna) hipertenzija	87	7,2
E78 Poremećaj metabolizma lipoproteina i ostale lipidemije	49	4,1
E11 Dijabetes mellitus neovisan o inzulinu	35	2,9
F41 Drugi anksiozni poremećaj	32	2,7
M54 Bol u leđima (dorzalgijs)	29	2,4
K29 Gastritis i duodenitis	27	2,2
E03 Ostale hipotireoze	23	1,9
Z95 Prisutnost srčanih i krvožilnih usadaka (implantata) i presađenih dijelova	22	1,8
I48 Fibrilacija atrijs i undulacija	21	1,7
I20 Angina pectoris	20	1,7

Četiri od 10 prikazanih komorbiditeta pripada bolestima kardiovaskularnog sustava (esencijalna hipertenzija 7,2%, fibrilacije atrijs i undulacija 1,7% angina pectoris 1,7%, prisutnost srčanih i krvožilnih usadaka i presađenih dijelova 1,8%), uz visoku poziciju metaboličkih poremećaja lipida (4,1%) te glukoze u krvi (2,9%). Dobiveni rezultati su unutar granica očekivanja s obzirom na to da je većina ispitanika starije životne dobi kod koje je najveća prevalencija kardiovaskularnih bolesti te uz to usko povezani poremećaji dislipidemije i dijabetesa tipa 2. Od poremećaja SŽS na listi se nalazi samo anksiozni poremećaji s učestalosti od 2,7%. S obzirom na to da je kod većine pacijenata identificirana primjena benzodiazepina s

primarno anksiolitičkim učinkom, dobiveni rezultati nisu u skladu s očekivanjima. To potencijalno upućuje na nepostojanje indikacije za primjenu ovih lijekova kod velikog broja ispitanika što opravdava potrebu za deeskalacijom benzodiazepina kod tih pacijenata.

Ukupan broj lijekova kod svih 118 ispitanika iznosio je 1192. Prosječan broj lijekova po jednom ispitaniku iznosio je  $11,2 \pm 5,1$ . Pri tome je najmanji zabilježen broj kod pojedinog ispitanika iznosio 3, dok je najveći broj lijekova iznosio 25. U tablici u nastavku teksta nalazi se popis zastupljenosti lijekova u pojedinoj ATK skupini (Tablica 11).

Tablica 11: Zastupljenost lijekova u pojedinoj ATK skupini

ATK		BROJ LIJEKOVA	POSTOTAK LIJEKOVA (% N=1192)
A	Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	221	18,5
B	Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe	82	6,9
C	Pripravci koji djeluju na kardiovaskularni sustav	376	31,5
D	Lijekovi s djelovanjem na kožu	1	0,1
G	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni	25	2,1
H	Sustavni hormonski pripravci, izuzev spolnih hormona i inzulina	41	3,4
J	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija	7	0,6
L	Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	17	1,4
M	Lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav	64	5,4
N	Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	297	24,9
P	Sredstva protiv parazita, insekticidi i repelenti	3	0,3
R	Lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa	46	3,9
S	Lijekovi s djelovanjem na osjetila	12	1
V	Različito	0	0

Najveći broj lijekova, njih ukupno 31,5%, zabilježeno je u ATK skupini C (pripravci koji djeluju na kardiovaskularni sustav). Dobivena vrijednost nije iznenađujuća s obzirom na to da je najveći broj komorbiditeta zabilježen u MKB-10 skupini povezanoj s kardiološkim komorbiditetima. Ono što je iznenađujuće je da su na drugom mjestu po zastupljenosti lijekovi iz skupine N, odnosno lijekovi s djelovanjem na živčani sustav. Kod 118 ispitanika zabilježeno

je ukupno 297 lijekova iz N skupine, odnosno 24,9%. Od toga je 115 lijekova pripadalo skupini benzodiazepina (N05BA) što obuhvaća 9,6% ukupnih lijekova, dok je 24 lijeka unutar skupine Z-lijekova (N05CF), odnosno 2,0% ukupnih lijekova. Velika zastupljenost lijekova iz N skupine je očekivana kod ispitanika naše studije s obzirom na to da su u fokusu bili upravo ispitanici koji u terapiji imaju benzodiazepin ili Z-lijek koji pripadaju unutar N skupine prema ATK klasifikaciji.

Točna zastupljenost lijekova iz navedenih skupina prikazana je u tablici ispod (Tablica 12). Prema navedenim podacima uočljivo je da su kod ispitanika najčešće korišteni benzodiazepini bili diazepam i alprazolam koji su identificirani 49, odnosno 38 puta, dok je najčešće propisivani Z-lijek bio zolpidem koji je identificiran 21 put.

*Tablica 12: Zastupljenosti lijekova iz skupine benzodiazepina i Z-lijekova*

ATK	GENERIČKI NAZIV LIJEKA	UKUPAN BROJ LIJEKOVA	POSTOTAK LIJEKA (% , N=139)
N05BA01	diazepam	49	35,3
N05BA04	oksazepam	16	11,5
N05BA06	lorazepam	3	2,2
N05BA08	bromazepam	9	6,5
N05BA12	alprazolam	38	27,3
N05CF01	zopiklon	3	2,2
N05CF02	zolpidem	21	15,1

Osim lijekova, u terapiji je identificirano ukupno 271 dodatak prehrani. Srednja vrijednost dodatka prehrani po ispitaniku iznosila je  $3,4 \pm 2,5$ , s tim da je najmanji broj korištenih dodataka prehrani kod pojedinog ispitanika iznosio 1, dok je najveći broj dodataka prehrani iznosio 11.

S obzirom na prosječnu dob ispitanika, odnosno činjenicu da je većina ispitanika starije životne dobi, raspodjela komorbiditeta, a samim time i lijekova, nije iznenađujuća zbog pojavnosti i zastupljenosti istih u općoj populaciji. Za usporedbu, studija provedena na osobama starije životne dobi smještenih u staračkim domovima u Hrvatskoj slična je rezultatima dobivenim našim istraživanjem (Sola, et al., 2020). Cilj spomenute studije bio je prikazati identificirane

terapijske probleme među štićenicima staračkog doma te je dobiveno da je prosječna dob ispitanika iznosila 80 godina, pri čemu su također prevladavale ženske ispitanice (75,3%). Jednako kao i kod spomenute studije, u našem je istraživanju pronađena najveća zastupljenost komorbiditeta iz skupine bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava s ukupno 31,9% naspram 20,2%. Također, na prvom mjestu kao najčešći komorbiditet nalazila se esencijalna hipertenzija s 15,3% uz veliku učestalost dijabetesa tip 2 (3,8%) i dislipidemije (3,5%), usporedivo s rezultatima našeg istraživanja. Kao što je već prethodno spomenuto, takvi rezultati su očekivani s obzirom na to da su kod naše i prethodno opisane studije primarno zastupljeni ispitanici starije dobi. Ono što je zanimljivo je da je kod populacije štićenika staračkog doma zabilježena puno veća stopa mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja (F00-F99). Stopa unutar njihove studije iznosi 24%, a kod naše studije 9,7%. To se djelomično može objasniti činjenicom da je populacija staračkog doma ona kojoj je često potrebna pojačana njega zbog psihoorganskih promjena i psihičkih smetnji, dok su ispitanici koji su koristili Farmakoterapijsko savjetovalište pokretni dio opće populacije s manjim rizikom od razvoja mentalnih oboljenja. Udio ostalih anksioznih poremećaja bio je sličan u obje studije (3,8% naspram 2,7% u našem istraživanju). Osim toga, među 10 najučestalijih komorbiditeta zabilježenih u prethodno opisanoj studiji su poremećaj ličnosti i ponašanja uzrokovani bolešću, oštećenjem i disfunkcijom mozga (7,7%), drugi mentalni poremećaji uzrokovani oštećenjem i disfunkcijom mozga te tjelesnom bolešću (3,8%) te shizofrenija (1,9%) što je rezultiralo velikom učestalošću unutar MKB-10 kategorije F00-F99. Uz to, kod ispitanika prethodno opisane studije jedni od najčešće korištenih lijekova su diazepam i zolpidem koji su identificirani sveukupno kod 27,4%, odnosno 19,2% ispitanika, što je pokazano i u našoj studiji, samo u drugačijim postotnim udjelima (35,3% za diazepam i 15,1% za zolpidem). Stoga, kada govorimo o populaciji starije životne dobi u RH, uočljiva je velika prevalencija kardiovaskularnih bolesti, uključujući dislipidemiju i dijabetes tip 2, što nije iznimka niti kod pacijenata s identificiranim terapijskim problemima povezanih s benzodiazepinima, odnosno Z-lijekovima.

Još jedna studija provedena je u 7 europskih zemalja, među kojima je bila i Hrvatska, s ciljem ispitivanja prevalencije i obrazaca propisivanja benzodiazepina kod starije populacije (Lukačišinová, et al., 2024). Uz to, ispitana je doza i duljina primjene benzodiazepina te rizični čimbenici povezani s primjenom ovih lijekova. Prosječna dob ispitanika iznosila je  $73,2 \pm 6,8$  godine s udjelom od 61,25% ženskih ispitanika (72,6% ženskih ispitanika u RH), što je usporedivo s rezultatima naše studije. Nadalje, prosječan broj lijekova koje su ispitanici koristili bio je  $4,7 \pm 3,0$ , s tim da je 93,5% ispitanika imalo više od 9 lijekova u terapiji. Iako je prosjek

lijekova prethodno opisane studije znatno veći ( $11,2 \pm 5,1$ ), on također ukazuje na visok stupanj polifarmacije (primjena 4 ili više lijekova). Od 447 identificiranih benzodiazepina, najčešće propisivani su bili diazepam (26,6%), alprazolam (22,6%), bromazepam (21,7%) i lorazepam (15,9%). Među hrvatskim ispitanicima (N=391) prevalencija korištenja benzodiazepina iznosila je 35,5%, među kojim su 15,3% bili diazepam i 13,6% alprazolam kao najčešće korišteni benzodiazepini, te 4,3% oksazepam, 1,3% lorazepam i 0,3% bromazepam. Navedenom je studijom još jednom dokazana velika prevalencija korištenja benzodiazepina u hrvatskoj populaciji starije dobi, s blagom prednošću kod osoba ženskog spola što se podudara s rezultatima našeg ispitivanja. Osim toga, rezultati prema raspodjeli korištenih benzodiazepina se također podudaraju, izuzev nešto veće prevalencije korištenja bromazepama naspram lorazepama kod ispitanika naše studije.

### 4.3. Terapijski problemi i predložene intervencije

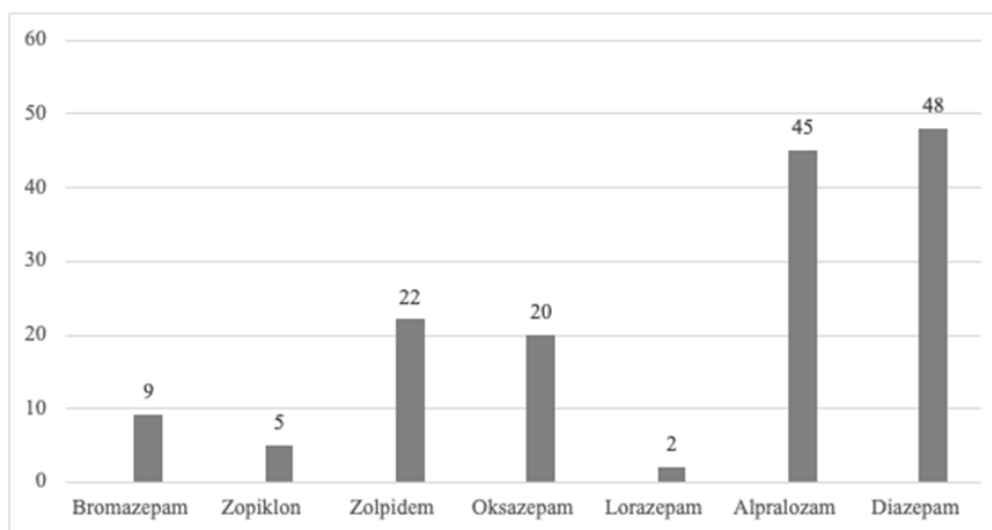
Ukupan broj svih terapijskih problema identificiranih kod ispitanika iznosio je 1042, od čega je 151 terapijski problem bio povezan s primjenom lijekova iz skupine benzodiazepina i Z-lijekova (14,5% od ukupnog broja terapijskih problema). Ovim je istraživanjem pronađen velik broj terapijskih problema, prosječno  $8,83 \pm 3,0$  terapijskih problema po pacijentu, što premašuje rezultate ostalih istraživanja (Cipolle, et al., 2012), (Sola, et al., 2020), (Santos, et al., 2019). Uzevši u obzir terapijske probleme vezane uz benzodiazepine ili Z-lijekove, broj terapijskih problema po pacijentu iznosi  $1,28 \pm 0,6$ . Raspodjela identificiranih terapijskih problema za benzodiazepine i Z-lijekove te uzroci istih nalazi se u tablici ispod (Tablica 13).

Tablica 13: Raspodjela identificiranih terapijskih problema za benzodiazepine i Z-lijekove

IDENTIFICIRANI TP I UZROCI ISTIH	BROJ TP ZA BENZODIAZEPINE (% , N=124)	BROJ TP ZA Z-LIJEKOVE (% , N=27)
<b>INDIKACIJA</b>		
<b>NEPOTREBNA TERAPIJA</b>	<b>29 (23,4%)</b>	<b>3 (11,1%)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nema medicinske indikacije</li> <li>• Ovisnost</li> <li>• Duplikacija terapije</li> </ul>	14 (11,3%) 10 (8,1%) 5 (4,0%)	1 (3,7%) 1 (3,7%) 1 (3,7%)
<b>POTREBA ZA UVOĐENJEM DODATNE TERAPIJE</b>	<b>5 (4,0%)</b>	<b>1 (3,7)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neliječeno stanje</li> <li>• Potreba za sinergističkim djelovanjem</li> </ul>	2 (1,6%) 3 (2,4%)	1 (3,7) 0
<b>UČINKOVITOST</b>		
<b>NEUČINKOVIT LIJEK</b>	<b>4 (3,2)</b>	<b>3 (11,1)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dostupan je učinkovitiji lijek</li> <li>• Prisutna kontraindikacija</li> <li>• Pacijentovo stanje ne reagira na lijek</li> </ul>	2 (1,6) 1 (0,8) 1 (0,8)	0 0 3 (11,1)
<b>PRENISKA DOZA</b>	<b>2 (1,6)</b>	<b>0</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prerijetka učestalost primjene lijeka</li> <li>• Prekratko trajanje primjene lijeka</li> </ul>	1 (0,8) 1 (0,8)	0 0

<b>SIGURNOST</b>		
<b>NUSPOJAVA LIJEKA</b>	<b>17 (13,7)</b>	<b>4 (14,8)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neželjeni učinak (nuspojava) nevezan za dozu</li> <li>• Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom na pacijentove rizične čimbenike</li> </ul>	1 (0,8) 16 (12,9)	1 (3,7) 3 (11,1)
<b>PREVISOKA DOZA</b>	<b>66 (53,2)</b>	<b>15 (55,6)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Previsoka doza</li> <li>• Prečesta primjena lijeka</li> <li>• Predugo trajanje primjene lijeka</li> </ul>	3 (2,4) 7 (5,6) 56 (45,2)	1 (3,7) 3 (11,1) 11 (40,7)
<b>SURADLJIVOST</b>	<b>1 (0,8)</b>	<b>1 (3,7)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacijent ne razumije upute</li> <li>• Pojednostavljenje primjene lijekova</li> </ul>	1 (0,8) 0	0 1 (3,7)

Udio terapijskih problema za pojedini lijek od interesa za ovo istraživanje prikazani su grafički na grafu ispod (Slika 2). Prema njoj je vidljivo kako je broj terapijski problema proporcionalan porastu prevalencije korištenja benzodiazepina i Z-lijekova među ispitivanom populacijom.



*Slika 2: Raspodjela terapijskih problema po lijeku*

Prema prikupljenim informacijama evidentno je da je najčešći terapijski problem, i to više od 50% za obje skupine lijekova bio iz skupine zvanom previsoka doza. Od toga 45,2% terapijskih problema benzodiazepina, odnosno 40,7% Z-lijekova, uzrokovano je predugom primjenom ovih lijekova. Drugi po učestalosti terapijski problem vezan uz benzodiazepine bio je nepotrebna terapija, nakon čega je uslijedila nuspojava lijeka. Za Z-lijekove drugi po učestalosti bio je terapijski problem nuspojava (14,8%), nakon čega su uslijedili nepotrebna terapija i neučinkovitost lijeka. Analizom najveće do danas obrađene baze podataka u razdoblju od 2006. do 2010. godine na uzorku od 22694 pacijenata identificirano je 88556 terapijskih problema pri



čemu je prosječan broj terapijskih problema po pacijentu iznosio četiri, od čega je 85% pacijenata imalo više od jednog, a 27% pet ili više (Cipolle, et al., 2012). Najčešće zabilježeni terapijski problemi bili su: potreba za uvođenjem dodatne terapije (34%) i preniska doza (23%) (Cipolle, et al., 2012). Terapijski problemi previsoke doze i nepotrebne terapije obuhvaćali su tek 5% ukupnih terapijskih problema, što je u dobivenim rezultatima ovog istraživanja najzastupljenije. Takav ishod je i više nego razumljiv kada uzmemo u obzir da su u ovo ispitivanje u obzir uzeti ispitanici s terapijskim problemima za koje će cilj biti ukidanje benzodiazepina i Z-lijekova iz terapije. U istraživanju Cippole i suradnika terapijski problem primjene neučinkovitog lijeka najčešće je bio identificiran za zolpidem. U našem istraživanju zolpidem je također najčešće povezan s terapijskim problemom neučinkovite primjene. Na Sveučilištu u Gronigenu 2017. provedeno je istraživanje najčešćih terapijskih problema kod starije populacije na primarnoj razini zdravstvene skrbi (Kovačević, et al., 2017). Prema rezultatima koje su dobili, 17,3% ukupnih terapijskih problema klasificirano je kao nepotrebna terapija, od kojih je najveći dio, njih 33%, povezan s benzodiazepinima. Rezultati su usporedivi s našim istraživanjem s obzirom na to da je od 110 ukupnih terapijskih problema nepotrebne terapije, 29 njih (26,4%) povezano s benzodiazepinima. Slično istraživanje napravljeno je i na Hrvatskoj populaciji (Sola, et al., 2020). U istraživanju je sudjelovala starija populacija iz staračkog doma kod koje je terapijski problem dugotrajne primjene lijekova (ukupna zastupljenost terapijskog problema bila je 4,55%) u 11 od ukupno 14 slučajeva bio povezan s benzodiazepinima i Z-lijekova. Uz to, kada govorimo o terapijskom problemu nuspojava, u 9 od ukupno 36 slučajeva isti je bio povezan s primjenom benzodiazepina. Prema tome, vidljivo je da kada se govori o terapijskim problemima nepotrebne terapije i previsoke doze, odnosno dugotrajne primjene lijekova, kao česti uzrok navode se benzodiazepini i Z-lijekovi, što se poklapa s raspodjelom terapijskih problema povezanih s tim lijekovima dobivenih u ovom istraživanju.

Prema identificiranim terapijskim problemima za obje skupine lijekova predložena je 151 intervencija, od čega je 140 intervencija povezano s procesom deeskalacije lijekova. Vrsta i udio pojedinih intervencija prikazane su tablici ispod (Tablica 14) s njihovom prihvaćenošću te riješenosti terapijskog problema za koje su intervencije bile predložene.

Tablica 14: Vrsta i udio pojedinih intervencija

INTERVENCIJA	BENZODIAZEPINI	POSTOTAK (%, N=124)	Z- LIJEKOVI	POSTOTAK (%, N=27)
Prekid terapije	56	45,2	11	40,7
Smanjenje doze lijeka	29	23,4	2	7,4
Promjena režima doziranja	20	16,1	5	18,5
Zamjena lijeka za dodatak prehrani	7	5,6	5	18,5
Promjena lijeka	8	6,5	3	11,1
Uvođenje nove terapije	2	1,6	1	3,7
Edukacija pacijenta	2	1,6	-	-
UKUPNO INTERVENCIJE -DEESKALACIJA	124	100	27	100
<b>PRIHVAĆENOST</b>				
Pacijent: da	42	33,9	9	33,3
Pacijent: ne	4	3,2	1	3,7
LOM: da	29	23,4	3	11,1
LOM: ne	4	3,2	1	3,7
Čekanje povratne informacije	45	36,3	13	48,1
<b>RIJEŠENOST TERAPIJSKOG PROBLEMA</b>				
Da	65	52,4	10	37
Ne	59	47,6	17	63

Najveći udio intervencija odnosio se na prekid terapije benzodiazepinima (45,2%), odnosno Z-lijekova (40,7%). Uz to, dominiraju intervencije smanjenja doze lijeka (23,4%) i promjene režima doziranja (16,1%) kod benzodiazepina, odnosno zamjene lijeka za dodatak prehrani (18,5%) te promjene režima doziranja (18,5%) za Z-lijekove. Ostale intervencije uključuju promjenu lijeka i edukaciju pacijenta. Nekoliko intervencija koje spadaju pod uvođenje nove terapije (3), promjenu lijeka (5) i promjenu režima doziranja (3) nisu imale krajnji cilj ukidanje benzodiazepina/Z-lijekova, odnosno smanjenje doze istih ili prevenciju razvoja ovisnosti. Kao takve iste nisu gledane kao dio intervencija za postupak deeskalacije.

Pacijenti su prihvatili 42 intervencije (33,9%) za benzodiazepine, odnosno 9 intervencija (33,3%) za z-lijekove. Četiri intervencije (3,2%) za benzodiazepine te 1 intervencija (3,7%) za

Z-lijekove nisu prihvaćene od strane pacijenta. Od strane liječnika prihvaćeno je 29 intervencija (23,4%) za benzodiazepine i 3 intervencije (11,1%) za Z-lijekove. Liječnici su odbili, odnosno nisu htjeli implementirati, 4 predložene intervencije (3,2%) za benzodiazepine i 1 intervenciju (3,7%) za Z-lijekove. Za 45 intervencija (36,3%) predloženih za benzodiazepine i 13 intervencija (48,1%) za Z-lijekove nije poznat podatak o prihvaćenosti od strane pacijenta ili doktora obiteljske medicine do prikupljanja rezultata ove studije, što predstavlja značajan udio. Kada gledamo ukupnu prihvaćenost u studiji ukupno je prihvaćeno 83 od predloženih 151 intervencija (54,9%). Implementacijom intervencija riješeno je ukupno 65 terapijskih problema (52,4%) za benzodiazepine i 10 terapijskih problema (37,0%) za Z-lijekove. S druge strane, 59 terapijskih problema (47,6%) povezano s benzodiazepinima ostalo je neriješeno. Isto vrijedi i za 17 terapijskih problema za Z-lijekove (63,0%). Ukupna riješenost terapijskog problema od 52,4%, odnosno 37,0% predstavlja zadovoljavajući rezultat, iako bi svakako stopa uspješnosti mogla biti bolja. Iz toga se zaključuje da je skoro svaki drugi terapijski problem bio riješen zahvaljujući pružanju usluge farmakoterapije što svakako predstavlja značajan rezultat i motivaciju za daljnje pružanje usluge i poboljšanje skrbi pacijenta.

U Nizozemskoj je provedeno istraživanje „Feasibility, acceptability and potential effectiveness of an information technology based, pharmacist-led intervention to prevent an increase in anticholinergic and sedative load among older community dwelling individual“ 2017. od strane farmaceuta s ciljem smanjenja upotrebe lijekova s antikolinergičkim i sedativnim učinkom, među kojima su i benzodiazepini, kod starije populacije (Van Der Meer, et al., 2018). Ispitivanje se provodilo među osobama starijih od 65. godina kod kojih je uočeno da je prvi put propisan potencijalno neprikladan lijek s antikolinergičkim/sedativnim djelovanjem. U ispitivanju je sudjelovalo ukupno 305 osoba prosječne dobi  $76,8 \pm 8,0$  i 64% udjela ženskog spola što je blizu karakteristikama populacije naše studije (srednja dob  $81,2 \pm 11$ , i 77,1% žena). Prosječan broj lijekova u terapiji iznosio je  $9,2 \pm 3,3$  što ukazuje na visok stupanj politerapije jednako kao i u našoj studiji ( $11,2 \pm 5,1$ ). Predložene su intervencije za 212 pacijenata (69,5%) te su se one sastojale od: promjene lijeka (169 pacijenata), dodatnog praćenja terapije (24 pacijenta) ili oboje (19 pacijenata). Najviše intervencija predloženo je za opioide (16,8%), antidepressive (13,1%), a potom anksiolitike (10,3%) te sedative (9,7%). Intervencije za anksiolitike najčešće su bile povezane s oksazepamom (58,3%) te za anksiolitike s temazepamom (67,6%). Ukupno 300 intervencija promjene lijeka uključivalo je prestanak primjene lijeka, promjenu doze, zamjenu lijeka ili početak primjene lijeka te je sumarno njih 119 prihvaćeno (39,7%). Sveukupno je 51 intervencija bilo dodatno praćenje terapije, od čega

je 29 prihvaćeno (56,9%). Ukupno je predloženo 351 intervencija od kojih je njih 148 prihvaćeno od LOM-a (42,2%). Opisana studija nam daje uvid koje intervencije se najčešće predlažu kod neadekvatne upotrebe lijekova, između ostalog i kod benzodiazepina te Z-lijekova. Predložene intervencije se podudaraju s predloženim intervencijama našeg ispitivanja. U našoj studiji ukupno je prihvaćeno 83 od predloženih 151 intervencija (54,9%) što je tek neznatno bolje od rezultata prethodno opisane studije. Iz toga se zaključuje da prihvaćenost (samim time i primjena intervencija) ne mora biti u visokom postotku da bi se napravila promjena u farmakoterapiji pacijenta, a samim time i poboljšanje pacijentove skrbi, iako valja težiti da se dopre do što više pacijenata i njihovih doktora.

#### 4.4. Deeskalacija

Protokol deeskalacije benzodiazepina, odnosno Z-lijekova, predložen je za ukupno 125 slučajeva ukidanja pojedinog lijeka. S obzirom na to da je u istraživanje bilo uključeno 118 pacijenata, da se zaključiti da je za pojedine pacijente bilo predloženo ukidanje više od 1 lijeka iz terapije. Točnije, kod 7 pacijenata je bilo 2 lijeka iz skupine benzodiazepina ili u kombinaciji sa Z-lijekom te je kod njih predložen protokol deeskalacije za oba lijeka. Dodatna napomena je da se uspješnost provedenog postupka deeskalacije za pojedini lijek računala sumarno za uspješan prestanak primjene, smanjenje doze lijeka i smanjenje učestalosti primjene lijeka. U tablici u nastavku teksta nalazi se prikazan broj, odnosno udio pojedinih intervencija predložene u sklopu procesa deeskalacije za pojedini lijek (Tablica 15).

*Tablica 15: Broj i udio pojedinih intervencija u odnosu na lijek uz skupine benzodiazepina ili Z*

LIJEK	BROJ INTERVENCIJA ZA POSTUPAK DEESKALACIJE (% , N=140)
alprazolam	40
bromazepam	9
diazepam	42
lorazepam	2
oksazepam	20
zolpidem	22
zopiklon	5

U nastavku se nalazi središnja tablica s podacima o provedenom protokolu deeskalacije (Tablica 16).

Tablica 16: Statistika o provedenom protokolu deeskalacije

LJIEK	ALPRAZOLAM (%, N=37)	BROMAZEPAM (%, N=8)	DIAZEPAM (%, N=37)	LORAZEPAM (%, N=2)	OKSAZEPAM (%, N=18)	ZOPIKLON (%, N=5)	ZOLPIDEM (%, N=18)	UKUPNO (%, N=125)
<b>SUDJELOVANJE U PROCESU DEESKALACIJE</b>								
da	24 (64,9)	2 (25)	20 (54,1)	0	8 (44,4)	1 (20)	6 (33,3)	61 (48,8)
ne	2 (5,4)	0	0	0	3 (16,7)	1 (20)	1 (5,6)	7 (5,6)
nepoznato	11 (29,7)	6 (75)	17 (45,9)	2 (100)	7 (38,9)	3 (60)	11 (61,1)	57 (45,6)
<b>ISHOD</b>								
prestanak primjene	5 (13,5)	0	9 (24,3)	0	3 (16,7)	1 (20)	5 (27,8)	23 (18,4)
smanjenje doze	8 (21,6)	0	2 (5,4)	0	3 (16,7)	0	0	13 (10,4)
smanjenje učestalosti primjene (prema potrebi)	6 (16,2)	1 (12,5)	6 (16,2)	0	1 (5,6)	0	1 (5,6)	15 (12)
nastavak primjene	6 (16,2)	1 (12,5)	3 (8,1)	0	4 (22,2)	1 (20)	1 (5,6)	16 (12,8)
nepoznato	12 (32,4)	6 (75)	17 (45,9)	2 (100)	7 (38,9)	3 (60)	11 (61,1)	58 (46,4)
USPIJEŠNOST	19 (51,4)	1 (12,5)	17 (45,9)	0%	7 (38,9)	1 (20)	6 (33,4)	51 (40,8)

S obzirom na najveći broj zabilježene primjene, a samim time i identificiranih terapijskih problema, najveći broj preporuka za deeskalacije lijekova iz terapije zabilježen je za alprazolam i diazepam. Od ukupno 37 ispitanika kojima je predložen postupak deeskalacije diazepam, 20 ispitanika (54,1%) je pristalo. Od toga je 9 pacijenata (24,3%) u potpunosti prestalo koristiti lijek, a 6 pacijenata (16,2%) je smanjilo učestalost doziranja, odnosno nastavili su koristiti lijek prema potrebi (učestalost potrebe za pojedinog pacijenta nije ispitana). Kod 2 pacijenta (5,4%) smanjena je doza, dok je 3 pacijenta (8,1%) nakon pokušaja ukidanja lijeka prekinulo proces te su nastavili koristiti lijek u istoj dozi s istim režimom doziranja kao i prije započinjanja procesa. Za velik dio pacijenata, odnosno njih 17 (45,9%), nije poznato jesu li pristali na predloženo ukidanje lijeka, samim time i ishod za te pacijente nije poznat.

Alprazolam je uključivao jednak broj ispitanika kao i diazepam s tim da je za alprazolam zabilježen veći stupanj prihvaćenosti od strane pacijenta što iznosi njih 24 (64,9%), Doduše, dvoje pacijenata (5,4%) nije prihvatilo predloženi postupak deeskalacije. Od 24 pacijenata koji su bili u postupku, njih 5 (13,5%) je uspješno prestalo primjenjivati lijek, 8 pacijenata (21,6%) je smanjilo dozu, a 6 pacijenata (16,2%) je smanjilo učestalost primjene lijeka. Četiri pacijenta koji su pristali na deeskalaciju je odustalo tijekom procesa te su nastavili primjenjivati lijek u istoj dozi i režimu doziranja, uz 2 pacijenta koje nisu niti pristali na predloženi postupak (ukupno 16,2%). Za 1 pacijenta koji je prihvatio postupak nije poznat ishod, uz 11 pacijenata za kojih nema povratne informacije o sudjelovanju u protokolu (ukupno 32,4%).

Lorazepam je lijek s najmanjom učestalošću primjene zabilježene kod ispitanika, ukupno njih 2. Za oba ispitanika je predložen protokol ukidanja lijeka iz primjena, ali do završetaka ispitivanja prihvaćenost, a samim time i ishodi nisu poznati. Stoga je ukupna uspješnost protokola deeskalacije za lorazepam 0% te taj rezultat nije relevantan za usporedbu s uspjehom drugih lijekova niti sa drugim studijama.

Oksazepam je treći po učestalosti korištenja kod ispitanika te je od ukupno 18 ispitanika kojima je predložen postupak deeskalacije, 8 pacijenta (44,4%) pristalo, dok ih je 3 (16,7%) odbilo. Za 7 pacijenata (38,9%) nema poznate informacije o sudjelovanju u procesu, a samim time i o ishodu. Do trenutka prikupljanja podataka, 3 pacijenata (16,7%) je u potpunosti prestalo primjenjivati lijek, 3 (16,7%) je smanjilo dozu. Nadalje, 1 pacijent (5,6%) je smanjio učestalost primjene lijeka, dok je 1 (5,6%) pacijent prekinuo proces te nastavio primjenjivati lijek kao i do postupka deeskalacije, zajedno sa ostala 3 pacijenta koji su odmah u početku odbili sudjelovanje.

Postupak deeskalacije za bromazepam je predložen za 8 ispitanika, za koje se zna da je njih 2 (25,0%) prihvatilo, a za ostale nije poznata informacija o prihvaćanju intervencije, odnosno sudjelovanju u ukidanju lijeka. Od 2 pacijenata koji su sudjelovali u procesu deeskalacije, 1 (12,5%) je smanjio učestalost primjene lijeka, dok je drugi pacijent prekinuo proces i nastavio primjenjivati lijek.

Intervencija ukidanja zolpidema predložena je kod 18 pacijenata, od kojih za njih 11 (61,1%) nema povratne informacije. Šest pacijenata (33,3%) je prihvatilo postupak što je rezultiralo time da je njih 5 (27,8%) u potpunosti prestalo koristiti lijek, a 1 (5,6%) je smanjio učestalost korištenja. Jedan pacijent (5,6%) je odbio ukidanje lijeka iz terapije te nastavio primjenjivati lijek.

Sveukupno 5 pacijenata je dobilo prijedlog ukidanja zopiklona, od kojih je tek 1 (20,0%) prihvatio te je na kraju ispitivanja prestao koristiti lijek. Jedan pacijent (20,0%) je odbio sudjelovanje u procesu te je nastavio primjenjivati lijek. Za 3 pacijenta (60,0%) nema povratne informacije.

U nastavku se nalazi i tablica analize ukupne uspješnosti nakon što su isključeni pacijenti za koje nema povratne informacije o sudjelovanju u procesu deeskalacije (Tablica 17).



Tablica 17: Analize udjela ukupne uspješnosti nakon što su isključeni pacijenti za koje nema povratne informacije o sudjelovanju u procesu deeskalacije

LIJEK	BROJ ISPITANIKA UKLJUČENIH U POSTUPAK DEESKALACIJE	USPJEŠNOST (prestanak primjene/smanjenje doze/smanjenje učestalosti korištenja) (%)	USPJEŠNOST (prestanak primjene) (%)
ALPRAZOLAM	26	73,1	19,2
BROMAZEPAM	2	50,0	0
DIAZEPAM	20	85,0	45,0
LORAZEPAM	0	0	0
OKSAZEPAM	11	63,6	27,3
ZOPIKLON	2	50	50,0
ZOLPIDEM	7	85,7	71,4
UKUPNO	68	75,0	33,8

Prema dobivenim rezultatima, najveći postotak uspješnosti za benzodiazepine bilježi se za diazepam i to od 45,0% za potpuni prestanak primjene, odnosno 85,0% ako pod uspjeh uračunamo i smanjenje doze i smanjenje učestalosti primjene. Najveći postotak uspješnosti za diazepam je u skladu s očekivanjima s obzirom na to da on ima najduže poluvrijeme eliminacije, samim time je i manja fluktuacija lijeka između doziranja što olakšava njegovo ukidanje. Ostali ispitivani benzodiazepini imaju srednje dugačko poluvrijeme eliminacije te su sukladno tome i rezultati slični. Rezultat uspješnosti za potpuni prestanak primjene oksazepama (27,3%) je nešto bolji naspram alprazolama (19,2%), iako je uspješnost potpunog prestanka primjene uz uračunate ispitanike koji su smanjili dozu i učestalost primjene nešto veća kod alprazolama (73,1% naspram 63,6%). U postupku deeskalacije nije bio niti jedan pacijent za lorazepam stoga je uspješnost za njega 0%, dok je kod bromazepama uspješnost 50,0% tek kada u obzir uzmemo ispitanike koji su smanjili učestalost primjene, odnosno dozu. Za zopiklon je uspješnost prestanka primjene 50,0% iako je bilo uključeno tek 2 pacijenata, dok je za zolpidem ona iznosila 71,4%. Ako u obzir uzmemo i pacijente koji su smanjili dozu, odnosno učestalost primjene, uspješnost iznosi 85,7%. Sukladno tome, zolpidem bilježi najveći postotak

uspješnosti, odnosno najveći broj ispitanika je uspio prestati primjenjivati ovaj lijek. Razlog za to je najvjerojatnije zbog njegove indikacije, odnosno zbog primjene isključivo za liječenje nesаницe, što olakšava podnošenje simptoma ustezanja i ukidanje lijeka iz terapije. U nastavku su dobiveni rezultati fokusirano uspoređivani sa srodnim radovima.

Randomizirano klaster istraživanje provedeno je tijekom prošlog desetljeća u Kanadi s ciljem deeskalacije neadekvatnih lijekova, s naglaskom na benzodiazepine i Z-lijekove (Martin, et al., 2018). Istraživanje se temeljilo na edukaciji pacijenata putem edukacijskih brošura, dok je njihovim liječnicama poslano mišljenje farmaceuta s preporukom deeskalacije. U kontrolnoj grupi farmaceuti su provodili standardnu skrb. U istraživanju je sudjelovalo ukupno 489 ispitanika s prosjekom dobi od  $74,6 \pm 6,6$  godina i udjelom žena od 66% što približno odgovara karakteristikama ispitanika naše studije. Udio visoko obrazovanih ispitanika iznosio je 46% što je sličan rezultat kao i u našoj studiji (50,8%). To nam pokazuje da dugotrajna primjena benzodiazepina nije nužno povezana s manjim stupnjem obrazovanja iako manji stupanj obrazovanja može biti povezan s većim rizikom zloupotrebe. Prosjek lijekova iznosio je  $8,7 \pm 3,8$ , s rasponom 1-28 što je također slično kao i kod naše studije. Smanjenje propisivanja lijekova nakon 6 mjeseci trajanja istraživanja zabilježeno je za 42,7% kod intervencijske grupe, odnosno 12,0% kod kontrolne grupe. Od toga je za 43% smanjen broj propisanih recepata za benzodiazepine/Z-lijekove u intervencijskoj, odnosno 9,0% u kontrolnoj grupi. Ukupno 115 (79%) od 146 ispitanika je razgovaralo o ukidanju benzodiazepina/Z-lijekova sa svojim doktorom ili farmaceutom, od čega je 77 (53%) ispitanika započelo proces deeskalacije, a njih 58 (75% ispitanika koji su započeli proces) je uspješno ukinulo lijek. Iako je u našoj studiji sličan postotak ispitanika koji su prihvatili ukidanje lijeka iz terapije (48,8%), postotak prestanka primjene značajno je manji (18,24%). Razlog za bolju uspješnost u Martinovoj studiji vrlo vjerojatno je posljedica dobre suradnje između farmaceuta i liječnika, odnosno uvažavanje farmaceutskog mišljenja od strane liječnika što svakako poboljšava skrb o pacijentu. Osim toga, u Martinovoj studiji veći se naglasak stavljao na edukaciju pacijenata, dok za naše ispitivanje nema podataka o doprinosu edukacije pacijenata o štetnosti primjene benzodiazepina i Z-lijekova. Proces je odbilo 69 ispitanika, odnosno 47%. Postotak pacijenata koji nije pristao na predloženi postupak deeskalacije je značajno manji u našoj studiji (5,6%) što ukazuje na bolju suradljivost pacijenata, ali ne smije se zanemariti činjenica da za gotovo polovicu ispitanika kojima je predložena deeskalacija nije dobivena povratna informacija.

Drugo ispitivanje provedeno je u Francuskoj na populaciji smještenoj u staračkom domu (Javelot, et al., 2018). Prilikom redovne mjesečne konzultacije ispitanicima je predložen

postupak deeskalacije benzodiazepina i Z-lijekova od strane farmaceuta te je isti proveden u suradnji s liječnicima. Od ukupno 108 osoba (28,7%) smještenih u staračkom domu 31 pacijent imao je u terapiji ove lijekove, od čega su 26 žena. Kod 20 pacijenata zabilježeni su benzodiazepini srednje-dugačkog i dugačkog djelovanja (uključujući alprazolam, lorazepam, bromazepam, klonazepam, diazepam i prazepam) te 11 pacijenta s benzodiazepinima kratkog djelovanja i Z-lijekom (oksazepam, zolpidem, zopiklon). Rezultati su zabilježeni nakon perioda od četiri i dvanaest mjeseci. Nakon dvanaest mjeseci 11 pacijenata prekinulo je uzimanje lijeka (35,5%), dok je 8 pacijenata (25,8%) nastavilo koristiti lijek. Dvoje pacijenata (6,5%) je smanjilo dozu. U prethodno opisanoj studiji zabilježen je značajan postotak umrlih osoba tokom trajanja istraživanja i to ukupno 9 ispitanika (29,0%). Javelotova studija bolje odgovara za usporedbu uspješnosti protokola deeskalacije benzodiazepina s našom studijom zbog većeg poklapanja u lijekovima koje su ispitanici primjenjivali, najvjerojatnije zbog toga što su obje zemlje u Europi. Iako je puno veći postotak ispitanika koji su prestali s primjenom lijeka (35,5% naspram 18,4%), u našoj studiji je veći udio ispitanika koji su smanjili dozu (10,4%), ali i nastavili primjenu (12,8%). Odstupanja u postotcima nisu jako značajna, pogotovo zato što je opisana studija provedena na nešto manjoj populaciji ispitanika. Također, numerički je usporedivo što je velik dio ispitanika preminuo (29,0%) što je analogno ispitanicima za koje nije poznata informacija o provođenju postupka deeskalacije koji su činili većinu naše studije (46,4%).

Još jedno randomizirano kliničko ispitivanje provedeno je na europskom području, točnije u Španjolskoj, u kojem su doktori provodili postupak deeskalacije kod pacijenata (Vicens, et al., 2006). Ukupno 139 pacijenta dobi između 14 i 75 podijeljeno je u intervencijsku i kontrolnu grupu. Od ukupno 73 pacijenata u intervencijskoj skupini, njih 33 (45,2%) je prestalo uzimati benzodiazepine nakon jedne godine naspram 6 od ukupno 66 (9,1%) pacijenta u kontrolnoj grupi. Dodatno tome, 16 pacijenata (21,9%) je smanjilo dozu za više od 50% naspram 11 pacijenata (16,7%) u kontrolnoj grupi. Od 139 pacijenata 22 pacijenta (30,1%) je nastavilo uzimanje lijeka u istoj dozi i frekvenciji doziranja što je značajno manji broj naspram 47 pacijenata (71,2%) unutar kontrolne skupine. U obje skupine za 2 pacijenata (2,7% za intervencijsku skupinu, 3,0% za kontrolnu) nema povratne informacije. Studija je pokazala značajnu učinkovitost provođenja postupka deeskalacije naspram kontrolne skupine. Također, studija bilježi značajno veći postotak pacijenata koji su prestali s primjenom lijekova (45,2% naspram 18,4%), ali i onih koji su smanjili dozu (21,9% naspram 10,4%). Pozitivni ishod je što u našoj studiji manji broj pacijenata koji su nastavili korištenje (12,8% naspram 30,1%). Veća

uspješnost postupka najvjerojatnije je posljedica predvođenja postupka deeskalacije od strane liječnika prema kojem pacijenti općenito imaju nešto više povjerenja naspram farmaceuta. Također, u spomenutoj studiji prednost je manja srednja dob ispitanika ( $60,0 \pm 12,3$  naspram  $71,2 \pm 11,1$ ) što je sigurno utjecalo na bolju suradljivost. U obje studije veća je zastupljenost ispitanika ženskog spola (82,2% i 77,1%) što je u skladu s prije navedenim istraživanjima. Također, u opisanoj studiji su ispitane životne navike ispitanika. Relativno manji udio ispitanika, tj. 15,1% ispitanika, su bili pušači, dok ostatak (84,9%) nije nikada pušio ili je prestao. Alkohol je svaki dan upotrebljavalo 2,8% ispitanika. U našoj studiji je postotak pušača nešto manji (13,6%) što je također vjerojatno posljedica starije dobi ispitanika, ali je zato veći postotak ispitanika koji su konzumirali alkohol (5,9%), iako nije poznato koliki udio ispitanika je konzumirao alkohol na svakodnevnoj razini.

## 5. ZAKLJUČCI

- Ovim ispitivanjem identificirana je i potvrđena visoka učestalost korištenja benzodiazepina i Z-lijekova u osoba starije životne dobi na razini primarne zdravstvene zaštite koji su pristupili Farmakoterapijskom savjetovalištu.
- Nastavno, identificirana je visoka pojavnost terapijskih problema povezanih s neopravdanom primjenom benzodiazepina i Z-lijekova.
- Posljedično, predložene su intervencije s ciljem ukidanja benzodiazepina i Z-lijekova iz terapije. Provedeni protokoli deeskalacije rezultirali su zadovoljavajućom uspješnošću pri čemu je svakom drugom ispitaniku uspješno ukinuta primjena benzodiazepina i z-lijekova. To nam ukazuje na potrebu širenja usluge upravljanja farmakoterapijom na primarnoj razini zdravstvene zaštite kroz koju bi se značajno moglo doprinijeti boljoj skrbi pacijenata.
- U konačnici, rezultati ovog istraživanja pokazuju da farmaceuti u suradnji s liječnicima obiteljske medicine doprinose poboljšanju kliničkih ishoda u pacijenata s neopravdanom primjenom benzodiazepina i Z-lijekova.

## **6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA**

ATK: Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova

CMM: engl. "Comprehensive Medication Management Service"

DZZC: Doma zdravlja Zagreb-Centar

FBF: Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

FTS: Farmakoterapijsko savjetovalište

GABA: Gama-aminomaslačna kiselina

GIT: gastrointestinalne

i.v.: intravenski put primjene lijeka

LOM: liječnik opće medicine

MKB-10: 10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema

SŽS: Središnji živčani sustav

## 7. LITERATURA

Ashkanani, F. Z., Rathbone, A. P. & Lindsey, L., 2023. The role of pharmacists in deprescribing benzodiazepines: A scoping review. *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy*, Prosinac.

Baldwin, D. S., 2022. Clinical management of withdrawal from benzodiazepine anxiolytic and hypnotic medications. *Addiction*, Svibanj, pp. 1472-1482.

Basińska-Szafrańska, A., 2022. Use of a long-acting substitute in detoxification from benzodiazepines: safety (accumulation) problems and proposed mitigation procedure. *European Journal of Clinical Pharmacology*, Studeni, pp. 1833-1841.

British National Formulary, 2024. *Hypnotics and anxiolytics*. [Mrežno] Available at: <https://bnf.nice.org.uk/treatment-summaries/hypnotics-and-anxiolytics/> [Pokušaj pristupa 13 Svibanj 2024].

Carr, F. i dr., 2024. Deprescribing benzodiazepines among hospitalised older adults: quality improvement initiative. *BMJ Open Quality*, 28 Srpanj.

Cipolle, R. J., Strand, L. M. & Morley, P. C., 2012. *Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management Services*. 3. ur. s.l.:McGraw-Hill Education, LLC.

Community Behavioral Health, 2019. *Clinical Guidelines for Tapering Benzodiazepines*. [Mrežno] Available at: <https://cbhphilly.org/wp-content/uploads/2019/02/Helping-Patients-Taper-from-Benzodiazepines-FINAL-3.pdf> [Pokušaj pristupa 24 Svibanj 2024].

Cosci, F. & Chouinard, G., 2020. Acute and Persistent Withdrawal Syndromes Following Discontinuation of Psychotropic Medications. *Psychotherapy and Psychosomatics*, Kolovoz, pp. 283-306.

Greenblatt, D. J., Miller, L. G. & Shader, R. I., 1990. Neurochemical and pharmacokinetic correlates of the clinical action of benzodiazepine hypnotic drugs. *The American Journal of Medicine*, 2 Ožujak, pp. S18-S24.

Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode, 2022. *HALMED objavio publikaciju Potrošnja lijekova u Hrvatskoj od 2016. do 2020. godine*. [Mrežno] Available at: <https://ftp.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2022/HALMED-publishes->

[the-report-Medicinal-Product-Utilisation-in-Croatia-from-2016-to-2020/2869](#)

[Pokušaj pristupa 30 Lipanj 2024].

Jablan, J., Kordovan, J., Jug, M. & Mucalo, I., 2015. Farmakoterapija nesanice. *Farmaceutski glasnik*, Issue 71, pp. 215-228.

Javelot, H. i dr., 2018. Benzodiazepines Withdrawal: Initial Outcomes and Long-Term Impact on Falls in a French Nursing Home. *Pharmacy*, 4 Travanj.

Katzung, B. G., 2020. *Temeljna i klinička farmakologija*. 14. ur. Zagreb: Medicinska naklada.

Kovačević, S. V., Miljković, B., Čulafić, M. & Kovačević, M., 2017. Evaluation of drug-related problems in older polypharmacy primary care patients. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 29 Ožujak.

Kummer, I. i dr., 2024. Polypharmacy and potentially inappropriate prescribing of benzodiazepines in older nursing home residents. *Annals of Medicine*, 4 Lipanj.

Lukačišinová, A. i dr., 2024. Prevalence, country-specific prescribing patterns and determinants of benzodiazepine use in community-residing older adults in 7 European countries. *BMC Geriatrics*.

NHS England, 2023. *Benzodiazepines and Z-drugs as Hypnotics and Anxiolytics*. [Mrežno] Available at: <https://remedy.bnssg.icb.nhs.uk/media/6549/benzodiazepine-and-z-drug-prescribing-v14-final.pdf>

[Pokušaj pristupa 3 Lipanj 2024].

Pollmann, A. S., Murphy, A. L., Bergman, J. C. & Gardner, D. M., 2015. Deprescribing benzodiazepines and Z-drugs. *BMC Pharmacol Toxicol*, Srpanj.

Ribeiroa, P. R. d. S. & Schlindweinb, A. D., 2021. Benzodiazepine deprescription strategies in chronic users: a systematic review. *Family Practice*, 28 Travanj, p. 684–693.

Sola, K. F. i dr., 2020. Drug therapy problems identified among older adults placed in a nursing home: the Croatian experience. *Journal of International Medical Research*, 4 Lipanj, pp. 1-15.

Šižgorić, L., 2023. *Trendovi u propisivanju benzodiazepina u Republici Hrvatskoj*. [Mrežno] Available at: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:092955>

[Pokušaj pristupa 30 Lipanj 2024].

The American College of Clinical Pharmacy, n.d. *Comprehensive Medication Management in Team-Based Care*. [Mrežno]



Available at: <https://thepcc.org/sites/default/files/event-attachments/CMM%20Brief.pdf>  
[Pokušaj pristupa 2 Srpanj 2024].

The Patient-Centered Primary Care Collaborative, 2012. *Integrating Comprehensive Medication Management to Optimize Patient Outcomes.* [Mrežno]  
Available at: <https://thepcc.org/sites/default/files/media/medmanagement.pdf>  
[Pokušaj pristupa 2 Srpanj 2024].

Van Der Meer, H. G. i dr., 2018. Feasibility, acceptability and potential effectiveness of an information technology-based, pharmacist-led intervention to prevent an increase in anticholinergic and sedative load among older community-dwelling individuals. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, Prosinac.

Vicens, C. i dr., 2006. Withdrawal from long-term benzodiazepineuse: randomised trial in family practice. *British Journal of General Practice*, Prosinac.

Westbury, J. L. i dr., 2018. RedUSE: reducing antipsychotic and benzodiazepine prescribing in residential aged care facilities. *The Medical Journal Of Australia*, 14 Svibanj, pp. 398-403.

Willems, I. A. T. i dr., 2013. Tolerance to benzodiazepines among long-term users in primary care. *Family Practice*, Kolovoz.

## 8. SAŽETAK/ SUMMARY

**Cilj istraživanja:** Prikazati učinak usluge upravljanja farmakoterapijom na uspješnost deeskalacije benzodiazepina i Z-lijekova kod pacijenata na primarnoj razini zdravstvene skrbi.

**Materijali i metode:** Provedeno je prospektivno, intervencijsko istraživanje u FTS unutar DZZC gdje se provodila usluga upravljanja farmakoterapijom u razdoblju od siječnja 2018. do travnja 2024. Kroz proces pružanja skrbi prikupljeni su relevantni podatci o pacijentu, njegovim bolestima i lijekovima koje uzima. Na temelju prikupljenih informacija identificirani su terapijski problemi te je izrađen plan skrbi s predloženim intervencijama. Kriterij za izbor sudionika za ovo istraživanje je ustanovljen terapijski problem vezan uz primjenu benzodiazepina ili Z-lijeka na jednoj od konzultacija. Kod tih ispitanika predložen je postupak deeskalacije i praćeni su ishodi. Prikupljene informacije obrađene su metodom deskriptivne statistike pomoću Microsoft Excel programa.

**Rezultati:** U ispitivanju je sudjelovalo ukupno 118 pacijenata, od čega su 77,1% činile žene. Pacijenti su bili prosječne dobi od  $71,2 \pm 11,1$  godina. Identificirano je ukupno 1201 komorbiditeta (prosječno po pacijentu  $10,2 \pm 6,0$ ) i 1192 lijekova (prosječno po pacijentu  $11,2 \pm 5,1$ ). Ukupno je zabilježeno 115 lijekova iz skupine benzodiazepina i 24 iz skupine Z-lijekova, među kojima je najviše bio zastupljen diazepam (35,3%). Evidentirana su ukupno 1142 terapijska problema od kojih je 151 povezan s primjenom benzodiazepina/Z-lijekova. Predložena je 151 intervencija za spomenute lijekove od kojih je njih 140 predloženo s ciljem deeskalacije istih. Predloženo je 125 protokola deeskalacije te je kod 7 pacijenata proveden protokol za više od 1 lijeka. Za 57 predloženih protokola (45,6%) nije dobivena povratna informacija. Kod ostalih 68 protokola uspješan ishod postignut je za 51 ispitanika (75%), među kojima je 23 (33,8%) ispitanika u potpunosti prestalo s primjenom lijeka. Najveća uspješnosti deeskalacije zabilježena je za diazepam (45,0%).

**Zaključak:** Farmaceut kroz uslugu upravljanja farmakoterapijom i suradnjom s liječnicima opće medicine može značajno doprinijeti uspjehu u protokolu deeskalacije benzodiazepina i Z-lijekova te poboljšanju kliničkih ishoda povezanih s neopravdanom primjenom ovih lijekova.

**Objective:** To evaluate the efficacy of comprehensive medication management service in facilitating the de-escalation of benzodiazepine and Z-drug use among primary care patients.

**Materials and Methods:** A prospective, interventional study was undertaken within the FTS of the DZZC to evaluate the impact of comprehensive medication management service. The study period spanned from January 2018 to April 2024. Patient data, including comorbidities and medications, were collected during routine care. Therapeutic problems were identified based on these data, and individualized care plans were developed. Inclusion criteria for the study were the presence of established therapeutic problems related to benzodiazepine or Z-drug use, as identified during a consultation. For these participants, de-escalation protocols were proposed, and outcomes were monitored. Descriptive statistics were employed to analyze the collected data using Microsoft Excel.

**Results:** A prospective study involving 118 patients was conducted to evaluate the efficacy of a pharmaceutical care management intervention. Participants were predominantly female (77.1%) with a mean age of  $71.2 \pm 11.1$  years. A comprehensive medication review identified a mean of  $10.2 \pm 6.0$  comorbidities and  $11.2 \pm 5.1$  medications per patient, including 115 benzodiazepines and 24 Z-drugs. Of the 1142 therapeutic problems identified, 151 were directly related to benzodiazepine/Z-drug use. De-escalation interventions were proposed for these problems, with 125 distinct de-escalation protocols implemented. While feedback was not available for all proposed protocols, a successful outcome was achieved for 75% of the remaining protocols, with 33.8% of participants completely discontinuing the target medications. Diazepam demonstrated the highest de-escalation success rate (45.0%).

**Conclusion:** Pharmacists, through comprehensive medication management service and collaborative efforts with general practitioners, can substantially enhance the success of benzodiazepine and Z-drug de-escalation protocols and improve clinical outcomes associated with the suboptimal use of these medications.

## 9. PRILOZI

*Dodatak 1: Tablica pregleda terapijskih problema i mogućih uzroka istih (Cipolle, et al., 2012)*

VRSTA TERAPIJSKOG PROBLEMA	MOGUĆI UZROCI TERAPIJSKOG PROBLEMA
1. Nepotrebna terapija (INDIKACIJA)	<p><b>1. Nema medicinske indikacije</b> – trenutno ne postoji valjana medicinska indikacija koja zahtijeva terapiju određenim lijekom</p> <p><b>2. Ovisnost/rekreativno uzimanje supstanci</b> – problemi su uzrokovani zlouporabom droga, konzumacijom alkohola ili pušenjem</p> <p><b>3. Prikladnost nefarmakoloških mjera</b> – za liječenje određenog zdravstvenog stanja primjerenije su nefarmakološke mjere</p> <p><b>4. Duplikacija terapije</b> – za zdravstveno stanje liječeno s više vrsta lijekova dovoljna je terapija jednim lijekom</p> <p><b>5. Liječenje izbjeglih nuspojava</b> – uzimanje terapije u svrhu liječenja nuspojave drugog lijeka koju je moguće izbjeći</p>
2. Potreba za uvođenjem dodatne terapije (INDIKACIJA)	<p><b>6. Neliječeno zdravstveno stanje</b> – zdravstveno stanje zahtijeva uvođenje novog lijeka u terapiju</p> <p><b>7. Potreba za sinergističkim djelovanjem lijekova</b> – zdravstveno stanje zahtijeva uvođenje dodatne terapije u svrhu postizanja sinergističkog ili aditivnog učinka</p> <p><b>8. Potreba za prevencijom</b> – nužno je uvođenje određene terapije kako bi se smanjio rizik od nastanka novog zdravstvenog stanja</p>
3. Neučinkovit lijek (UČINKOVITOST)	<p><b>9. Neprikladan oblik lijeka</b> – korišteni lijek nije odgovarajućeg farmaceutskog oblika</p> <p><b>10. Prisutna kontraindikacija</b> – lijek je kontraindiciran za određenog pacijenta</p> <p><b>11. Zdravstveno stanje ne reagira na lijek</b> – kod pacijenta nema reakcije na korišteni lijek te je potrebna promjena terapije</p> <p><b>12. Lijek nije indiciran za zdravstveno stanje</b> – lijek nije djelotvoran za zdravstveno stanje koje se njime liječi</p> <p><b>13. Dostupan je učinkovitiji lijek</b> – korišteni lijek nije najučinkovitiji od lijekova indiciranih za određeno zdravstveno stanje te je nužna promjena terapije</p>
4. Preniska doza (UČINKOVITOST)	<p><b>14. Neučinkovita doza</b> – doza je preniska da bi se postigao željeni učinak</p> <p><b>15. Potrebno dodatno praćenje</b> – potrebno je pratiti kliničke ili laboratorijske parametre kako bi se utvrdilo je li doza lijeka preniska za pacijenta</p> <p><b>16. Neodgovarajuća učestalost primjene lijeka</b> – primjena lijeka prerijetka je za postizanje željenog ishoda</p> <p><b>17. Neodgovarajuće trajanje primjene lijeka</b> – primjena lijeka prekratka je za postizanje željenog ishoda</p> <p><b>18. Neispravno čuvanje lijeka</b> – potentnost lijeka izgubljena je neispravnom pohranom</p> <p><b>19. Neodgovarajući put primjene lijeka</b> – metoda ili put primjene lijeka nije primjeren</p> <p><b>20. Interakcija lijekova</b> – interakcija među lijekovima uzrokovala je smanjenje djelotvorne koncentracije aktivnog lijeka te posljedični izostanak njegovog učinka</p>
5. Nuspojava lijeka (SIGURNOST)	<p><b>21. Neželjeni učinak</b> – lijek uzrokuje štetno djelovanje na zdravlje pacijenta neovisno o dozi</p> <p><b>22. Lijek nije siguran za pacijenta</b> – zbog prisustva rizičnih čimbenika potrebno je uvesti sigurniji lijek u terapiju</p> <p><b>23. Interakcija lijekova</b> – interakcija među lijekovima uzrokuje neželjeni učinak neovisan o dozi</p>

	<p><b>24. Neodgovarajući put primjene lijeka</b> – metoda ili put primjene lijeka je pogrešan što rezultira neželjenom reakcijom</p> <p><b>25. Alergijska reakcija</b> – lijek je uzrokovao alergijsku reakciju</p> <p><b>26. Prenaglo povećanje/smanjenje doze</b> – doza lijeka je primijenjena prebrzo ili je naglo porasla što je rezultiralo neželjenom reakcijom</p>
6. Previsoka doza (SIGURNO ST)	<p><b>27. Previsoka doza</b> – doza lijeka je previsoka za pacijenta i rezultira njegovom toksičnošću</p> <p><b>28. Potrebno dodatno praćenje</b> – potrebno je pratiti kliničke ili laboratorijske parametre kako bi se utvrdilo je li doza previsoka za pacijenta</p> <p><b>29. Neodgovarajuća učestalost primjene lijeka</b> – vremenski razmak između doza lijeka je prekratak</p> <p><b>30. Neodgovarajuće trajanje primjene lijeka</b> –period uzimanja lijeka predugo traje</p> <p><b>31. Interakcija lijekova</b> – interakcija među lijekovima uzrokovala je povećanje koncentracije aktivnog lijeka te posljedično dovela do njegove toksičnosti</p>
7. Suradljivost	<p><b>32. Nedostupan lijek</b> – opskrba lijekom nije dovoljna za liječenje pacijenta</p> <p><b>33. Pacijent si ne može priuštiti lijek</b> – nemogućnost plaćanja propisanog ili preporučenog lijeka</p> <p><b>34. Zaboravljanje terapije</b> – pacijent zbog zaborava ne uspijeva uzeti odgovarajuću dozu lijeka</p> <p><b>35. Nemogućnost gutanja/primjene lijeka</b> – pacijent nije u stanju uzeti terapiju na odgovarajući način</p> <p><b>36. Nerazumijevanje uputa</b> – pacijent ne razumije ispravno uzimanje lijeka i režim njegovog doziranja</p> <p><b>37. Svjesno ne uzimanje lijeka</b> – pacijent je sam odlučio ne uzimati propisanu terapiju</p>

## **10. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA**

U nastavku teksta slijede temeljne dokumentacijske kartice ovog rada na hrvatskom i engleskom jeziku.

# Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

## UTJECAJ USLUGE UPRAVLJANJA FARMAKOTERAPIJOM NA PROCES DEESKALACIJE BENZODIAZEPINA I Z-LIJEKOVA KOD PACIJENATA NA PRIMARNOJ RAZINI ZDRAVSTVENE ZAŠTITE

Ivona Kolarević

### SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Prikazati učinak usluge upravljanja farmakoterapijom na uspješnost deeskalacije benzodiazepina i Z-lijekova kod pacijenata na primarnoj razini zdravstvene skrbi.

**Materijali i metode:** Provedeno je prospektivno, intervencijsko istraživanje u FTS unutar DZZC gdje se provodila usluga upravljanja farmakoterapijom u razdoblju od siječnja 2018. do travnja 2024. Kroz proces pružanja skrbi prikupljeni su relevantni podatci o pacijentu, njegovim bolestima i lijekovima koje uzima. Na temelju prikupljenih informacija identificirani su terapijski problemi te je izrađen plan skrbi s predloženim intervencijama. Kriterij za izbor sudionika za ovo istraživanje je ustanovljen terapijski problem vezan uz primjenu benzodiazepina ili Z-lijeka na jednoj od konzultacija. Kod tih ispitanika predložen je postupak deeskalacije i praćeni su ishodi. Prikupljene informacije obrađene su metodom deskriptivne statistike pomoću Microsoft Excel programa.

**Rezultati:** U ispitivanju je sudjelovalo ukupno 118 pacijenata, od čega su 77,1% činile žene. Pacijenti su bili prosječne dobi od  $71,2 \pm 11,1$  godina. Identificirano je ukupno 1201 komorbiditeta (prosječno po pacijentu  $10,2 \pm 6,0$ ) i 1192 lijekova (prosječno po pacijentu  $11,2 \pm 5,1$ ). Ukupno je zabilježeno 115 lijekova iz skupine benzodiazepina i 24 iz skupine Z-lijekova, među kojima je najviše bio zastupljen diazepam (35,3%). Evidentirana su ukupno 1142 terapijska problema od kojih je 151 povezan s primjenom benzodiazepina/Z-lijekova. Predložena je 151 intervencija za spomenute lijekove od kojih je njih 140 predloženo s ciljem deeskalacije istih. Predloženo je 125 protokola deeskalacije te je kod 7 pacijenata proveden protokol za više od 1 lijeka. Za 57 predloženih protokola (45,6%) nije dobivena povratna informacija. Kod ostalih 68 protokola uspješan ishod postignut je za 51 ispitanika (75%), među kojima je 23 (33,8%) ispitanika u potpunosti prestalo s primjenom lijeka. Najveća uspješnosti deeskalacije zabilježena je za diazepam (45,0%).

**Zaključak:** Farmaceut kroz uslugu upravljanja farmakoterapijom i suradnjom s liječnicima opće medicine može značajno doprinijeti uspjehu u protokolu deeskalacije benzodiazepina i Z-lijekova te poboljšanju kliničkih ishoda povezanih s neopravdanom primjenom ovih lijekova.

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

Rad sadrži: 63 stranice, 2 grafička prikaza, 17 tablica i 28 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: benzodiazepini, Z-lijekovi, deeskalacija, usluga upravljanja farmakoterapijom, ljekarnička skrb

Mentor: **Dr. sc. Iva Mucalo**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Iva Mucalo**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Andrea Brajković**, viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

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

Rad prihvaćen: kolovoz 2024.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Center for Applied Pharmacy  
Kneza Domagoja 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### THE IMPACT OF COMPREHENSIVE MEDICATION MANAGEMENT SERVICE ON THE PROCESS OF DE-ESCALATION OF BENZODIAZEPINES AND Z-DRUGS IN PATIENTS AT THE PRIMARY LEVEL OF HEALTH CARE

Ivona Kolarević

#### SUMMARY

**Objective:** To evaluate the efficacy of comprehensive medication management service in facilitating the de-escalation of benzodiazepine and Z-drug use among primary care patients.

**Materials and Methods:** A prospective, interventional study was undertaken within the FTS of the DZZC to evaluate the impact of comprehensive medication management service. The study period spanned from January 2018 to April 2024. Patient data, including comorbidities and medications, were collected during routine care. Therapeutic problems were identified based on these data, and individualized care plans were developed. Inclusion criteria for the study were the presence of established therapeutic problems related to benzodiazepine or Z-drug use, as identified during a consultation. For these participants, de-escalation protocols were proposed, and outcomes were monitored. Descriptive statistics were employed to analyze the collected data using Microsoft Excel.

**Results:** A prospective study involving 118 patients was conducted to evaluate the efficacy of a pharmaceutical care management intervention. Participants were predominantly female (77.1%) with a mean age of  $71.2 \pm 11.1$  years. A comprehensive medication review identified a mean of  $10.2 \pm 6.0$  comorbidities and  $11.2 \pm 5.1$  medications per patient, including 115 benzodiazepines and 24 Z-drugs. Of the 1142 therapeutic problems identified, 151 were directly related to benzodiazepine/Z-drug use. De-escalation interventions were proposed for these problems, with 125 distinct de-escalation protocols implemented. While feedback was not available for all proposed protocols, a successful outcome was achieved for 75% of the remaining protocols, with 33.8% of participants completely discontinuing the target medications. Diazepam demonstrated the highest de-escalation success rate (45.0%).

**Conclusion:** Pharmacists, through comprehensive medication management service and collaborative efforts with general practitioners, can substantially enhance the success of benzodiazepine and Z-drug de-escalation protocols and improve clinical outcomes associated with the suboptimal use of these medications.

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

Thesis includes: 63 pages, 2 figures, 17 tables and 28 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Benzodiazepines, Z-drugs, De-escalation, Comprehensive medication management, Pharmacy care

Mentor: **Iva Mucalo, Ph.D.** Associate Professor University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Iva Mucalo, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Andreja Brajković, Ph.D.** Assistant Professor University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: August 2024.