

Terapijski problemi povezani s benzodiazepinima i Z-lijekovima na primarnoj razini zdravstvene zaštite

Kovačić, Helena

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:163:257396>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-02**



Repository / Repozitorij:

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



Helena Kovačić

**Terapijski problemi povezani s
benzodiazepinima i Z-lijekovima 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 svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Ivi Mucalo što mi je najdraži dio ove struke, kliničku farmaciju, učinila još zanimljivijim i motivirala me za daljnje napredovanje i učenje.

Također, zahvaljujem svim najbližim kolegama što su bili uz mene na ovom zajedničkom putovanju akademskog i osobnog rasta, punom izazovnih, ali i nezaboravnih trenutaka.

Zahvaljujem svim najboljim prijateljima.

Velika hvala kolegi Mislavu s kojim sam uz zajedničko učenje položila ispite s manje muka, pri čemu smiješnih trenutaka nikada nije nedostajalo.

Zahvaljujem kolegici Ivoni na nesebičnoj pomoći u cijelom procesu pisanja rada.

Zahvaljujem Tini na pružanju svakodnevne motivacije te na pomoći pri uređivanju rada.

Na samome kraju, najveća zahvala mojoj užoj obitelji koja je uvijek bila uz mene i učinila me osobom kakva sam danas.

Ovaj rad posvećujem svojim roditeljima.

Sadržaj

| | |
|--|----|
| 1. Uvod..... | 1 |
| 1.1. Ljekarnička skrb | 1 |
| 1.1.1. Ljekarnička skrb kao profesionalna djelatnost..... | 1 |
| 1.1.2. Proces pružanja ljekarničke skrbi | 2 |
| 1.2. Terapijski problemi..... | 4 |
| 1.2.1. Definicija | 4 |
| 1.2.2. Komponente terapijskih problema | 5 |
| 1.2.3. Kategorizacija terapijskih problema | 5 |
| 1.2.4. Navođenje terapijskih problema | 9 |
| 1.2.5. Prioritizacija terapijskih problema | 10 |
| 1.3. Benzodiazepini i Z-lijekovi..... | 10 |
| 1.3.1. Definicija | 10 |
| 1.3.2. Farmakokinetika i farmakodinamika | 11 |
| 1.3.3. Tolerancija i ovisnost..... | 13 |
| 1.3.4. Indikacije | 14 |
| 1.3.5. Terapijski problemi vezani uz benzodiazepine i Z-lijekove | 15 |
| 2. Obrazloženje teme | 17 |
| 3. Materijali i metode..... | 18 |
| 3.1. Dizajn studije | 18 |
| 3.1.1. Usluga upravljanja farmakoterapijom..... | 18 |
| 3.1.2. Proces pružanja skrbi | 18 |
| 3.2. Ispitanici..... | 19 |
| 3.3. Prikupljanje podataka i proces utvrđivanja terapijskih problema | 19 |
| 3.4. Statistička analiza | 19 |
| 4. Rezultati i rasprava | 20 |
| 4.1. Opće karakteristike ispitanika..... | 20 |
| 4.2. Komorbiditeti i lijekovi..... | 24 |
| 4.3. Terapijski problemi..... | 30 |
| 4.4. Intervencije | 33 |
| 5. Zaključci | 38 |
| 6. Popis kratica, oznaka i simbola..... | 39 |
| 7. Literatura..... | 40 |
| 8. Sažetak/summary | 45 |
| 9. Prilozi..... | 47 |
| 10. Temeljna dokumentacijska karica..... | 49 |

1. UVOD

1.1. Ljekarnička skrb

Uloga ljekarnika značajno se mijenjala kroz povijest, te je kao i sve druge profesije evoluirala. Fokus je bio na izradi lijekova, odnosno u središtu struke nalazio se krajnji proizvod - lijek, a ne pacijent.

Uloga ljekarnika u zdravstvenom sustavu oduvijek je bila velika utoliko što su ljekarnici najdostupniji zdravstveni djelatnici. Jedna studija upravo je pokazala da pacijenti posjećuju svoje lokalne ljekarne gotovo dvostruko češće nego svoje liječnike ili druge kvalificirane zdravstvene djelatnike (Valliant i sur., 2020). To ukazuje na veliku važnost utjecaja farmaceuta na zdravlje populacije.

1.1.1. Ljekarnička skrb kao profesionalna djelatnost

Farmaceutska profesija razvijala se drugačije od drugih zdravstvenih profesija te je kao takva jedina profesija uz medicinu, sestrinstvo, veterinu, stomatologiju, koja ne preuzima direktnu odgovornost za ishode liječenja. S druge strane, ona se bavi se izradom, izdavanjem, savjetovanjem, nabavom, distribucijom itd. S obzirom na proces industrijalizacije koji se odrazio i na farmaceutsku struku, a kako bi se struka održala, 90.-ih godina 20.-og stoljeća definirana je ljekarnička skrb kao profesionalna praksa. Ljekarnička skrb daje okvir u sklopu kojeg možemo djelovati kao „klinička“ profesija, profesija u središtu čijeg djelovanja je pacijent. Profesija je primjena znanja, vođena filozofijom koju prihvaćaju i dijele svi članovi profesija, s ciljem rješavanja specifičnih problema. To se radi na standardizirani način koji jest određen strukom i prihvaćen u društvu. Spomenuta filozofija ljekarničke profesije upravo definira vrijednosti i odgovornosti koje ljekarnici imaju, a ostale profesije nemaju (Cipolle, et al., 2012).

Studija iz Brazila koja se bavila istraživanjem kliničkih ishoda usluga upravljanja terapijom lijekova u primarnoj zdravstvenoj zaštiti pokazuje značajan utjecaj koji farmaceuti specijalizirani za upravljanje terapijom lijekovima (engl. medication therapy management) mogu imati na ishode liječenja pacijenata, i to osobito u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Također se pokazalo da mnogi pacijenti ne postižu svoje terapijske ciljeve pod tradicionalnim modelima skrbi, posebno oboljeli od kroničnih bolesti kao što su hipertenzija, dijabetes i hiperlipidemija. Međutim, kada farmaceuti, koji su specijalizirano obučeni potrebnim znanjima i vještinama, upravljaju terapijom lijekovima, dolazi do poboljšane kontrole nad takvim kroničnim medicinskim stanjima (Mendonça i sur., 2016).

Ljekarnička skrb bavi se optimizacijom terapije i time smanjenjem mortaliteta i morbiditeta koji su povezani s neoptimiziranom terapijom. Pritom je uloga ljekarnika identificirati, riješiti i spriječiti terapijske probleme te osigurati da su svi lijekovi koje pacijent uzima indicirani i učinkoviti za određeno

stanje, sigurni s obzirom na komorbiditete i ostalu terapiju te da ih je pacijent u stanju uzimati kako je propisano (Cipolle, et al., 2012).

Ključni nalaz studije je pozitivna korelacija između polifarmacije, odnosno uporabe četiri ili više lijekova i pojave terapijskih problema (engl. drug related problems). To sugerira da pacijenti koji uzimaju više lijekova imaju veći rizik od razvoja terapijskog problema i trebali bi biti upućeni farmaceutima na provjeru terapije (Medonca i sur., 2016). Pri obavljanju ljekarničke profesije, ljekarnik stavlja pacijenta u središte svih odluka i radnji koje poduzima. Kako bi u tome uspio, treba odvojiti vrijeme i energiju kako bi razumio pacijentovo individualno terapijsko iskustvo, odnosno što je to što pacijenta brine vezano uz njegovu terapiju (Cipolle, et al., 2012).

1.1.2. Proces pružanja ljekarničke skrbi

Proces skrbi za pacijenta obuhvaća početnu procjenu pacijenta, procjenu terapije: identifikaciju terapijskih problema, izradu plana ljekarničke skrbi, te praćenje.

Upoznavanje pacijenta obuhvaća razumijevanje pacijentovog individualnog doživljaja bolesti i terapije, kao i prikupljanje sociodemografskih podataka te relevantnih kliničkih podataka kao što su povijest bolesti i medikacijska povijest. Kako bi farmaceut mogao pružiti adekvatnu skrb za pacijenta, najprije treba razumjeti njegov individualni doživljaj bolesti, ali i terapije; Skrbiti za pacijenta na prvom mjestu znači shvatiti što toj osobi predstavlja život s kroničnom bolesti, odnosno kako bolest utječe na pacijentovu svakodnevnicu i društveni život te što očekuje od zdravstvenog sustava i od tijeka svoje bolesti. Pritom je potrebno razumjeti njegove želje, potrebe i zabrinutosti oko bolesti.

Također, važno je shvatiti pacijentov individualni doživljaj terapije, odnosno zna li zašto uzima koji lijek, što od njih očekuje, kako ih uzima, je li zabrinut oko uzimanja lijekova, a sve kako bi se poboljšala adherencija a samim time i kvaliteta liječenja.

Kako bi se pacijent procijenio najbolje moguće, važno je uspostaviti terapijsku vezu sa pacijentom za koju su važne karakteristike ljekarnika - iskrenost, otvorena komunikacija, empatija, strpljenje i razumijevanje, preuzimanje odgovornosti za intervencije, donesene odluke i preporuke.

Također, vrlo je važno staviti pacijentove potrebe na prvo mjesto; vidjeti pacijenta kao osobu, te ostvariti obostrano poštovanje i povjerenje.

Sljedeći korak u procesu pružanja ljekarničke skrbi je procjena terapije što podrazumijeva identifikaciju terapijskih problema. Kako bi se identificirali terapijski problemi, potrebno je za svaki lijek procijeniti indiciranost, učinkovitost i sigurnost, te osigurati da pacijent želi i može uzimati terapiju kako je propisano.

Pritom je potrebno prioritizirati trenutne bolesti pacijenta i terapijske probleme.

Pri identifikaciji terapijskih problema, potrebno je najprije identificirati uzrok terapijskog problema kako bi se isti riješio ili prevenirao te kako bi se izradio adekvatan plan skrbi te postigli terapijski ciljevi.

Nakon procjene pacijenta i njegove terapije, slijedi izrada plana ljekarničke skrbi.

Plan skrbi podrazumijeva na prvom mjestu utvrđivanje terapijskih ciljeva, na primjer, usporavanje napretka bolesti, izlječenje od bolesti, uspostavljanje ciljanih vrijednosti laboratorijskih parametara.

Pošto je ljekarnik identificirao terapijski problem i utvrdio terapijski cilj, potrebno je provesti intervencije kako bi se riješio ili prevenirao terapijski problem te kako bi se postigao terapijski cilj.

Moguće intervencije koje ljekarnik može provesti su one koje se uglavnom provode uz odobrenje liječnika: uvođenje nove terapije, prekid terapije, promjena režima doziranja, promjena lijeka, smanjenje doze lijeka, povećanje doze lijeka, kontrola laboratorijskih nalaza, odnosno koje se mogu provesti uz razgovor sa pacijentom: edukacija pacijenta te upućivanje pacijenta drugom zdravstvenom djelatniku.

Pri provođenju intervencija, važno je uključiti pacijenta u taj proces, bez obzira na to treba li se intervencija predložiti liječniku ili ne, budući da pacijent donosi zadnju odluku o tome hoće li uzimati lijek.

Na posljertku, sa pacijentom je potrebno dogovoriti praćenje, odnosno „follow -up“, kako bi se provjerilo je li došlo do postizanja terapijskih ciljeva, zatim kako bi se pratilo je li došlo do stvaranja novih terapijskih problema, kako bi se mogle poduzeti potrebne intervencije.

Prvenstveno je važno uspostaviti terapijsku vezu sa pacijentom, odnos koji se temelji na povjerenju, kako bi se dobilo što više informacija o medikacijskoj povijesti i povijesti bolesti, te se na taj način uspostavilo kvalitetno praćenje a samim time i donijela što kvalitetnija klinička odluka.

Također, praćenje pacijenta važno je kako bi se ostvarila suradnja sa drugim zdravstvenim radnicima, među kojima je najvažniji liječnik obiteljske medicine, koji su također uključeni u skrb pacijenta, te se tako provjerila uspješnost ljekarničkih intervencija.

Dakle, kako bi se ljekarnička skrb provela što kvalitetnije, važno je pratiti pacijente kako bi se uvidjeli stvarni ishodi savjeta i odluka ljekarnika. Također, može dobro poslužiti za stjecanje kliničkog iskustva, kako bi ljekarnik unaprijedio svoja znanja i kompetencije (Cipolle, et al., 2012).

Važnost pružanja ljekarničke skrbi pokazale su mnoge studije. Jedna od njih pokazala je da je izloženost uslugama upravljanja terapijom lijekova (engl. medication therapy management) dovela do poboljšanja pridržavanja pacijenata terapiji, što se mjerilo omjerom pokrivenih dana (engl. proportion of days covered) za više skupina lijekova za liječenje kroničnih bolesti (Brummel & Carlson, 2016). Također, još jedna studija pokazala je da je suradljivost u terapiji antihipertenzivima u grupi farmaceuta bilo četiri puta veće nego u kontrolnoj grupi (Fikri-Benbrahim i sur., 2013). Integracija farmaceuta u ambulate primarne zdravstvene zaštite ima pozitivne učinke na primarne ishode povezane s primjenom lijekova (Tan i sur., 2014).

1.2. Terapijski problemi

Identifikacija i rješavanje terapijskih problema moguće je odraditi revizijom terapije lijekovima koje provode farmaceuti. U Ujedinjenom Kraljevstvu, Sjedinjenim Američkim Državama, Australiji i Nizozemskoj termin klinička revizija lijekova (engl. clinical medication review) sve se više koristi i definira se kao suradnja licem u lice između farmaceuta i/ili liječnika opće prakse i pacijenta radi sustavnog pregleda pacijentovih lijekova i stanja (Kovačević i sur., 2017).

Strand i sur. (2004) pokazali su da su farmaceuti uspješno riješili 88,0 % terapijskih problema, dok su Borges i sur. (2010) uspješno riješili 62,7 % identificiranih terapijskih problema.

1.2.1. Definicija

Kako populacija stari diljem svijeta, polifarmacija postaje sve češća, što dovodi do povećanog rizika od problema povezanih s lijekovima (engl. drug related problems) (Kovačević i sur., 2017). Terapijski problem definira se kao svaki neželjeni događaj koji pacijent iskusi, a povezan je ili se sumnja da je povezan s lijekom, koji ometa postizanje željenih terapijskih ciljeva. Terapijski problemi dio su područja kliničke prakse za koji su usko specijalizirani farmaceuti. Svrha identificiranja terapijskih problema je pomoći pacijentima da postignu svoje ciljeve terapije i ostvare najbolje moguće ishode terapije lijekovima te je njihova točna identifikacija ključni korak u procesu pružanja ljekarničke skrbi.

Najvažnija uloga farmaceuta kao aktivnog sudionika zdravstvenog tima, osim identifikacije terapijskih problema, jest njihova prevencija.

Terapijski problemi posljedica su pacijentovih potreba povezanih uz terapiju, kao što su prikladnost, učinkovitost, sigurnost i adherencija, koje je farmaceut dužan zbrinuti. Konkretno, doktori medicine odgovorni su za postavljanje dijagnoze i propisivanje terapije, dok farmaceuti preuzimaju odgovornost za identifikaciju i zbrinjavanje terapijskih problema (engl. pharmaceutical care practitioner). Ukoliko se terapijski problemi ne riješe, mogu dovesti do neželjenih kliničkih posljedica, te su upravo iz tog razloga centar zanimanja farmaceuta (Cipolle, et al., 2012).

Studija napravljena u Belo Horizonte-u pokazala je da je usluga upravljanja terapijom lijekovima (engl. comprehensive medication management) imala značajan utjecaj na kliničke ishode pacijenata. Klinički farmaceut bio je u mogućnosti identificirati i predložiti intervencije za rješavanje i prevenciju terapijskih problema. Kao rezultat toga, poboljšanje terapije lijekovima dovelo je do boljeg upravljanja najčešćim kroničnim zdravstvenim stanjima i pokazalo se kao korisna usluga u primarnoj zdravstvenoj skrbi. Stoga bi integracija ove usluge u primarnu zdravstvenu zaštitu zdravstvenog sustava trebala biti smatrana prioritetnom strategijom za kontrolu raširenih kroničnih bolesti (Neves i sur., 2019).

1.2.2. Komponente terapijskih problema

Kako bi se terapijski problemi mogli identificirati te kako bi se mogao utvrditi njihov uzrok, pronaći rješenje te se potencijalno prevenirali, farmaceut treba poznavati tri važne komponente terapijskih problema, a to su:

1. Nepoželjan događaj ili rizik od događaja koji pacijent doživi. Problem može biti u obliku medicinske pritužbe, simptoma, dijagnoze, bolesti, oštećenja, invalidnosti, odnosno abnormalne laboratorijske vrijednosti ili sindroma. Također, takav događaj može biti rezultat fizioloških, psiholoških, sociokulturnih ili ekonomskih uvjeta,
2. Terapija lijekovima (proizvodi i/ili režim doziranja) povezana s problemom,
3. Odnos koji postoji (ili se sumnja da postoji) između nepoželjnog događaja kod pacijenta i terapije lijekovima. Ovaj odnos može biti ili posljedica terapije lijekovima, sugerirajući izravnu povezanost ili čak uzročno-posljedičnu vezu ili potreba za dodavanjem ili promjenom terapije kako bi se terapijski problem riješio ili prevenirao.

Poznavanje komponenti terapijskih problema i njihovo integriranje u proces skrbi za pacijenta jest ključan korak, koji uključuje kliničku prosudbu stručnjaka. Pošto ne postoji točan odgovor na pitanje o tome postoji li i kakav je terapijski problem, potrebno je napraviti prosudbu koja je jedinstvena za farmaceutsku struku te ju time razlikuje od drugih zdravstvenih struka (Cipolle et al., 2012).

1.2.3. Kategorizacija terapijskih problema

Kako bismo farmaceutsku struku definirali kao profesiju, potrebno je radnje unutar struke činiti na standardizirani način koji određuje sama profesija i prihvaća društvo, kao što je određivanje i adresiranje terapijskih problema. Dakle, javila se potreba za stvaranjem jednog skupa standardnih definicija i jednog skupa različitih kategorija za sve terapijske probleme, te se na taj način može definirati usmjeren i upravljiv skup profesionalnih odgovornosti za farmaceutskog stručnjaka koji pruža jedinstven doprinos skrbi pacijenata.

Svi pacijentovi problemi povezani s lijekovima mogu se podijeliti u sedam kategorija terapijskih problema. Svih sedam kategorija terapijskih problema prikazani su u 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 |
| SURADLJIVOST | 7. Neadherencija ili nesuradljivost |

Ovu kategorizaciju prvi je put definirala, opisala i razvila istraživačka grupa na Peters Institute of Pharmaceutical Care na Sveučilištu Minnesota 1990. godine.

Ova podjela ista je za sve pacijente, ambulantne ili hospitalizirane te ne razlikuju pacijente po dobi, stanju bolesti ili planu skrbi.

Prve dvije kategorije terapijskih problema povezane su s indikacijom, treća i četvrta kategorija povezane su s učinkovitošću, dok su peta i šesta kategorija povezane sa sigurnošću primjene lijekova. Dok se prvih šest kategorija odnosi na posljedice uzimanja terapije, sedma kategorija se bitno razlikuje jer se odnosi na volju i sposobnost pacijenta da uzima svoju terapiju. Ovaj redoslijed procjene problema (indikacija, učinkovitost, sigurnost i suradljivost) upravo opisuje racionalni proces donošenja odluka u farmakoterapijskom radu.

Svakako, kategorizaciju terapijskih problema treba razlikovati od tradicionalnih kriterija za kategorizaciju medicinskih pogrešaka, koji se tiču koji propisivanja i isporuke lijekova: ispravan lijek, ispravna doza, ispravan put primjene, ispravna učestalost i ispravno trajanje terapije.

Terapijski problemi, s druge strane, opisuju kliničko stanje pacijenta povezanog s njegovom terapijom. Lijekovi ne uzrokuju toksičnost dok ih pacijent ne uzme, ne mogu spriječiti bolesti osim ako se ne uzmu u odgovarajuće vrijeme i u odgovarajućoj dozi, ne mogu izliječiti bolest osim ako i dok se ne osigura dovoljna doza koja će se uzeti od strane pacijenta. Stoga terapijski problemi uvijek uključuju pacijenta,

medicinsko stanje i terapiju lijekovima koja ih povezuje.

Kategorizacija terapijskih problema značajno osnažuje farmaceutsku struku te tako pripomaže napretku zdravstvenog sustava prvenstveno jer omogućava sustavni proces rješavanja problema, te na taj način pridonosi boljim ishodima liječenja, ali i razvoju nacionalne ili međunarodne baze podataka kojom bi se farmakoepidemiolozi mogli koristiti. Nadalje, navedene kategorije značajno doprinose definiranju odgovornosti farmaceuta u zdravstvenom timu. Također, ovakav strukturirani pristup prikazuje da su štetne posljedice lijekova samo jedan od problema koji se treba rješavati u farmakoterapiji te stavlja pacijenta kao važnog člana liječenja pošto je adherencija jedna od sedam kategorija problema koja prinosi važnosti pacijenta u procesu liječenja. I posljednje, kategorizacija terapijskih problema olakšava komunikaciju farmaceuta sa drugim zdravstvenim djelatnicima time što osigurava vokabular dosljedan drugim zdravstvenim strukama.

Pri pružanju ljekarničke skrbi, vrlo je važan redosljed identifikacije terapijskih problema; za svaki lijek potrebno je utvrditi, na prvom mjestu, je li lijek indiciran za pacijentovo stanje. Zatim se provjerava je li lijek učinkovit te ako je, potrebno je provjeriti je li siguran za pacijenta, npr. postoji li kontraindikacija, javljaju li se nuspojave koje nisu prihvatljive itd. Na kraju je potrebno provjeriti adherenciju, tj. je li pacijent suradljiv, odnosno uzima li svoju terapiju kako je propisano. Ovaj slijed utvrđivanja terapijskih problema od iznimne je važnosti jer olakšava farmaceutu da se osigura sveobuhvatna obrada pacijenta, te da je donesena odluka racionalna i točna.

Iako su terapijski problemi svrstani u sedam kategorija, postoje mnogi uzroci terapijskih problema.

Oni su navedeni u Tablica 2.

Tablica 2: Uzroci terapijskih problema (Cipolle, et al., 2012)

| VRSTA TERAPIJSKOG PROBLEMA | MOGUĆI UZROCI TERAPIJSKOG PROBLEMA |
|-------------------------------------|--|
| 1. Nepotrebna terapija (INDIKACIJA) | 1. Nema medicinske indikacije – trenutno ne postoji valjana medicinska indikacija koja zahtijeva terapiju određenim lijekom 2. Ovisnost/rekreativno uzimanje supstanci – problemi su uzrokovani zlouporabom droga, konzumacijom alkohola ili pušenjem 3. Prikkladnost nefarmakoloških mjera – za liječenje određenog zdravstvenog stanja primjerenije su nefarmakološke mjere 4. Duplikacija terapije – za zdravstveno stanje liječeno s više vrsta lijekova dovoljna je terapija jednim lijekom 5. Liječenje izbjeglih nuspojava – uzimanje terapije u svrhu liječenja nuspojave drugog lijeka koju je moguće izbjeći |
| 2. Potreba za uvođenjem | 6. Neliječeno zdravstveno stanje – zdravstveno stanje zahtijeva |

| | |
|--|---|
| <p>dodatne terapije (INDIKACIJA)</p> | <p>uvođenje novog lijeka u terapiju 7. Potreba za sinergističkim djelovanjem lijekova – zdravstveno stanje zahtijeva uvođenje dodatne terapije u svrhu postizanja sinergističkog ili aditivnog učinka 8. Potreba za prevencijom – nužno je uvođenje određene terapije kako bi se smanjio rizik od nastanka novog zdravstvenog stanja</p> |
| <p>3. Neučinkovit lijek (UČINKOVITOST)</p> | <p>9. Neprikladan oblik lijeka – korišteni lijek nije odgovarajućeg farmaceutskog oblika 10. Prisutna kontraindikacija – lijek je kontraindiciran za određenog pacijenta 11. Zdravstveno stanje ne reagira na lijek – kod pacijenta nema reakcije na korišteni lijek te je potrebna promjena terapije 12. Lijek nije indiciran za zdravstveno stanje – lijek nije djelotvoran za zdravstveno stanje koje se njime liječi 13. Dostupan je učinkovitiji lijek – korišteni lijek nije najučinkovitiji od lijekova indiciranih za određeno zdravstveno stanje te je nužna promjena terapije</p> |
| <p>4. Preniska doza (UČINKOVITOST)</p> | <p>14. Neučinkovita doza – doza je preniska da bi se postigao željeni učinak 15. Potrebno dodatno praćenje – potrebno je pratiti kliničke ili laboratorijske parametre kako bi se utvrdilo je li doza lijeka preniska za pacijenta 16. Neodgovarajuća učestalost primjene lijeka – primjena lijeka prerijetka je za postizanje željenog ishoda 17. Neodgovarajuće trajanje primjene lijeka – primjena lijeka prekratka je za postizanje željenog ishoda 18. Neispravno čuvanje lijeka – potentnost lijeka izgubljena je neispravnom pohranom 19. Neodgovarajući put primjene lijeka – metoda ili put primjene lijeka nije primjeren 20. Interakcija lijekova – interakcija među lijekovima uzrokovala je smanjenje djelotvorne koncentracije aktivnog lijeka te posljedični izostanak njegovog učinka</p> |
| <p>5. Nuspojava lijeka (SIGURNOST)</p> | <p>21. Neželjeni učinak – lijek uzrokuje štetno djelovanje na zdravlje pacijenta neovisno o dozi 22. Lijek nije siguran za pacijenta – zbog prisustva rizičnih čimbenika potrebno je uvesti sigurniji lijek u terapiju 23. Interakcija lijekova – interakcija među lijekovima uzrokuje neželjeni učinak neovisan o dozi 24. Neodgovarajući put primjene lijeka – metoda ili put primjene lijeka je pogrešan što rezultira neželjenom reakcijom 25. Alergijska reakcija – lijek je uzrokovao alergijsku reakciju 26. Prenaglo povećanje/smanjenje doze – doza lijeka je primijenjena</p> |

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

Kako bi se napravila dobra klinička prosudba terapijskog problema, potrebno je pronaći njegov uzrok. Identifikacija uzroka terapijskog problema predstavlja srž farmaceutske skrbi, te omogućava farmaceutu da napravi najbolji mogući plan ljekarničke skrbi (Cipolle et al., 2012).

1.2.4. Navođenje terapijskih problema

Nakon što se identificira terapijski problem i njegov uzrok, slijedi njegovo navođenje. Ono treba biti sažeto, točno i informativno, za farmaceuta i za druge zdravstvene djelatnike. Pri opisivanju terapijskog problema, važno je u obzir uzeti tri komponente, a to su: pacijentovo stanje, terapija, te odnos između pacijentovog stanja i njegove terapije. Pri navođenju terapijskog problema, važno je biti precizan i konkretan, npr. ukoliko se radi o tome da lijek u terapiji uzrokuje toksičnost, potrebno je navesti o kojoj vrsti toksičnosti se radi, npr hepatotoksičnost. Također, od velikog značaja može biti navođenje radi li se o toksičnosti koja je ovisna, odnosno koja nije ovisna o dozi lijeka, kako bi se na posljepku napravio što kvalitetniji plan skrbi. Navodi se primjer kako nedovoljno specificirano navođenje terapijskog problema

može dovesti do poduzimanja intervencije koja nije adekvatna za rješavanje terapijskog problema za taj slučaj: Pacijentica od 29 godina ima kontinuirane probojne napadaje zbog subterapijskih koncentracija fenitoina. Ovaj problem terapije lijekovima zahtijeva povećanje doze fenitoina kod pacijentice. Preciznije opisivanje terapijskog problema glasilo bi: Ova 29-godišnja pacijentica ne pridržava se terapije fenitoinom jer zaboravlja uzeti lijek, te doživljava kontinuiranu napadajnu aktivnost. Ovaj terapijski problem mogao bi se riješiti pružanjem pacijentici uređaja za svakodnevni podsjetnik na lijekove ili dnevnika lijekova kako bi pratila svoju upotrebu lijekova. Ovaj primjer pokazuje važnost točnog i specifičnog navođenja i opisivanja terapijskog problema kako bi se moglo pravilno intervenirati u izradbi plana skrbi (Cipolle, et al., 2012).

1.2.5. Prioritizacija terapijskih problema

Ukoliko je na konzultaciji sa pacijentom identificirano više od jednog terapijskog problema, potrebno je posložiti ih prema hitnosti, odnosno utvrditi kronološki redoslijed rješavanja problema. Potrebno je postaviti sljedeća pitanja pri prioritizaciji terapijskih problema: koji problemi se trebaju riješiti odmah, a koji mogu čekati, zatim koje probleme mogu izravno riješiti farmaceut i pacijent, te koji terapijski problemi zahtijevaju uključivanje drugog zdravstvenog djelatnika. Prioritizaciju problema obavlja farmaceut, prema potencijalnoj šteti koju može uzrokovati problem, te prema brzini kojom bi se mogla dogoditi šteta pacijentu. Pritom, pacijent ima važnu ulogu u ovom procesu, time što i sam može identificirati terapijski problem, te tom problemu farmaceut pridodaje posebnu pažnju. Također, farmaceut može dodijeliti isti prioritet za više terapijskih problema, te u tom slučaju pacijent odlučuje o tome koji problem zahtijeva najbrže rješavanje. Terapijski problemi koji su na zadnjem mjestu prioriteta, potrebno je dokumentirati kako ne bi bili zanemareni te ih je potrebno zadnje riješiti.

Prioritizacija terapijskih problema, kao i njihova identifikacija na prvom mjestu, specifična je kompetencija za farmaceutsku struku, koja, kada se obavlja racionalno i uz suradnju sa pacijentom, pridonosi cjelokupnom kreiranju najboljeg plana skrbi (Cipolle et al., 2012).

1.3. Benzodiazepini i Z-lijekovi

1.3.1. Definicija

Benzodiazepini pripadaju skupini anksiolitika, sedativa i hipnotika. Najpopularniji su za anksiolitičko djelovanje, te su jedna od najčešće propisivanih skupina lijekova u populaciji.

Prema podacima Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) iz 2021. godine, diazepam i alprazolam koji pripadaju skupini benzodiazepina našla su se među deset lijekova s najvećom

potrošnjom u Hrvatskoj, pri čemu je diazepam na petom, a alprazolam na devetom mjestu (<https://www.halmed.hr/>).

Imaju vrlo široko indikacijsko područje, te se često propisuju i troše izvan liječničkog nadzora. Potrošnja ove skupine lijekova stoga je danas velika, čemu u prilog ide činjenica da pacijenti uzimaju benzodiazepine samoinicijativno za rješavanje stresnih životnih situacija za koje ovi lijekovi nisu indicirani (Francetić & Vitezić, 2014).

U toj skupini lijekova nalaze se razni pripadnici, lijekovi koji su po kemijskoj strukturi vrlo različiti, stoga se njihova klasifikacija napravila prema upotrebi te prema kliničkim svojstvima. Kako bi anksiolitik bio djelotvoran, trebao bi umanjiti ili otkloniti anksiozni osjećaj, dok sedativ treba imati učinak na smirivanje, a hipnotik treba potaknuti i održati san. Sedativi i hipnotici nespecifično suprimiraju aktivnost SŽS-a, a razlika u učinku postiže se zbog različite doze, te je samim time i intenzitet djelovanja različit. Uz ove lijekove, povećavanje doze koja je potrebna za postizanje sedativnog učinka, može dovesti do hipnotskog učinka. Također, daljnje povećavanje doze može dovesti do stanja opće anestezije, te pri još većim dozama do depresije respiracijskog i vazomotoričkog centra u produženoj moždini. Stoga sedativi i hipnotici imaju kvalitativno isti učinak. S druge strane, anksiolitički učinak kvalitativno je različit od sedativno-hipnotskog učinka. Stoga je gotovo nemoguće postići anksiolitički učinak bez popratnog učinka sedacije (Katzung, 2020).

1.3.2. Farmakokinetika i farmakodinamika

Unutar skupine benzodiazepina postoje značajne razlike u farmakokinetičkim svojstvima, kao što su brzina apsorpcije, dužina djelovanja, poluvrijeme eliminacije te način biotransformacije (Griffin i sur., 2013).

Na apsorpciju benzodiazepina najviše utječe lipofilnost. Primjerice, triazolam se vrlo brzo apsorbira, dok su apsorpcija diazepamom i njegovog aktivnog metabolita klorazepata brža od drugih benzodiazepina (Katzung, 2020). Svi benzodiazepini zbog velike lipofilnosti prelaze placentarnu barijeru te tako mogu dospjeti u krvotok djeteta, premda malformacije uzrokovane primjenom benzodiazepina nisu toliko učestale. Međutim, pošto postoji šansa za razvojem malformacija, bolje je preporučiti trudnicama nefarmakološke mjere za liječenje anksioznosti ili straha. Također, benzodiazepini mogu prijeći u majčino mlijeko, gdje se lijek može naći u velikim koncentracijama, te na taj način mogu uzrokovati sedaciju, letargiju, ali i teškoće pri hranjenju te depresiju vitalnih funkcija kod novorođenčeta (Francetić & Vitezić, 2014).

Benzodiazepini se biotransformiraju u jetri u hidrofilnije metabolite te se na taj način stvaraju spojevi koji se mogu eliminirati iz tijela. Najprije ulaze u reakcije faze 1, pri čemu se oksidiraju uz pomoć

mikrosomalnih enzima, zatim ulaze u fazu 2, te se pritom konjugiraju u glukuronide te se izlučuju mokraćom. Neki benzodiazepini ostaju aktivni i nakon reakcija faze 1. Primjer aktivnog metabolita nakon faze 1 jest dezmetildiazepam koji je aktivni metabolit klordiazepoksida, diazepama, prazepam i klorazepata (Katzung, 2020). S obzirom na različite načine metaboliziranja, pojedini lijekovi unutar ove skupine lijekova razlikuju se prema poluvremenu eliminacije. Brzina eliminacije može se kretati u rasponu od 2 do 100 sati. Na primjer, triazolam i alprazolam nakon alfa hidroksilacije vrlo se brzo konjugiraju i izlučuju, stoga imaju kratkotrajne učinke. S druge strane, lijekovi koji imaju dugačak t pola, kao što je dezmetildiazepam, imaju potencijal izazivanja kumulativnih i rezidualnih učinaka, na primjer pretjeranu pospanost. Benzodiazepini koji imaju kratko poluvrijeme eliminacije, te prema jačini djelovanja pripadaju u potentne benzodiazepine, posjeduju najveći rizik za stvaranje ovisnosti (npr. triazolam, alprazolam i lorazepam) (Francetić & Vitezić, 2014). U Tablica 3 prikazana je podjela benzodiazepina prema vremenu polueliminacije.

Tablica 3: Podjela benzodiazepina prema duljini djelovanja (vrijeme polueliminacije, $t_{1/2}$ izraženom u satima) (Francetić i Vitezić, 2014.)

| A. Benzodiazepini s kratkim djelovanjem ($t_{1/2}$) | $t_{1/2}$ (sati) | Prisutnost aktivnih metabolita, $t_{1/2}$ metabolita u satima |
|--|------------------|---|
| Midazolam | 2 - 7 | bez aktivnih metabolita |
| B. Benzodiazepini sa srednje dugim djelovanjem ($t_{1/2}$) | | |
| Alprazolam | 6 - 20 | bez aktivnih metabolita |
| Lorazepam | 10 - 20 | bez aktivnih metabolita |
| Nitrazepam | 15 - 20 | bez aktivnih metabolita |
| Oksazepam | 5 - 15 | bez aktivnih metabolita |
| C. Benzodiazepini s dugim djelovanjem ($t_{1/2}$) | | |
| Flurazepam | 1,5 | dezalkilflurazepam, 40 - 250 |
| Diazepam | 20 - 100 | dezmetildiazepam, 30 - 200 |

Benzodiazepini, poput diazepama, midazolama i triazolama, kao i neki z-lijekovi, kao što su zolpidem, zaleplon i eszopiklon, osjetljivi su na utjecaj inhibitora i induktora hepatskih P450 enzima, posebice CYP3A4 izoforme.

Benzodiazepini i z-lijekovi uglavnom se izlučuju bubrezima, pri čemu se prthodno metaboliziraju u hidrofilnije metabolite u reakcijama faze 1.

Najvažniji faktori koji mogu mijenjati bioraspodjelivost ovih sedativa-hipnotika su jetrene bolesti koje mogu utjecati na pojačan ili smanjen rad hepatičkih enzima potrebnih za metabolizam lijekova te drugi lijekovi koji mogu promijeniti aktivnost mikrosomalnih enzima. To treba uzeti u obzir kod politerapije koja je upravo čest slučaj kod starije populacije koja je upravo najveći potrošač ove skupine lijekova.

Benzodiazepini i z-lijekovi svoj učinak ostvaruju vezanjem za GABA receptore u središnjem živčanom sustavu. GABA receptori nalaze se na membranama neurona, te se sastoje od pentamerne strukture, svaka sa četiri transmembranske domene. GABA receptor može se nalaziti u više izoformi, pri čemu je izoforma sa dvije alfa 1 podjedinice, dvije beta 2 podjedinice i jednom gama 2 podjedinicom pogodna za vezanje benzodiazepina, koji se vežu između alfa 1 i gama 2 podjedinice. Z-lijekovi se vežu samo za one GABA receptore koji sadržavaju alfa 1 podjedinicu (Katzung, 2020).

Benzodiazepini djeluju tako da potenciraju GABA-ergičku aktivnost na svim razinama, vezanjem za alosteričko vezno mjesto na receptoru (Zhu i sur., 2018). To vezanje pridonosi povećavanju učestalosti otvaranja kloridnog kanala koji se nalazi u strukturi GABA receptora, zbog čega dolazi do ulaska kloridnih iona u stanicu i time hiperpolarizacije stanične membrane, čime neuron postaje teže podražljiv, stoga je djelovanje inhibicijske naravi, odnosno djeluje „umirujuće“ na živčani sustav (Francetić & Vitezić, 2014).

Učinak benzodiazepina ovisan je o dozi. Za postizanje anksiolitičkog učinka potrebne su niže doze nego za postizanje sedativnog i hipnotičkog učinka. Međutim, kada se BZP koristi kao anksiolitik, neizbježno će uzrokovati nuspojave poput sedacije i smanjene kognitivne funkcije. Također može uzrokovati i anterogradnu amneziju. Kada se koriste za postizanje hipnotičkog učinka, potrebno je da su u dovoljno visokoj dozi. Djeluju tako što smanjuju latenciju za uspavlivanje, produljuju NREM fazu, te skraćuju trajanje REM spavanja i trajanje faze NREM spavanja (Katzung, 2020).

1.3.3. Tolerancija i ovisnost

Vrlo česti terapijski problemi kod terapije benzodiazepinima upravo su povezani sa stvaranjem ovisnosti i tolerancije na ove lijekove. Tolerancija označava smanjeni odgovor na lijek, odnosno gubitak učinkovitosti lijeka koji se događa uslijed kontinuirane primjene lijeka kroz duži vremenski period. To onda dovodi do potrebe za povećavanjem doze lijeka kako bi lijek bio jednako učinkovit. Tolerancija na benzodiazepine javlja se zbog promjena u reaktivnosti središnjeg živčanog sustava, što se još naziva farmakodinamska tolerancija (Katzung, 2020). Razvoj tolerancije može proizaći iz više mehanizama, uključujući odvajanje GABAA receptora (pri čemu benzodiazepini imaju smanjenu sposobnost olakšavanja protoka iona), promjene u ekspresiji GABAA podjedinica te kompenzacijske

glutamatergičke, monoaminergičke i neurosteroidne utjecaje. Tolerancija na benzodiazepine vjerojatno je izraženija za antikonvulzivne i hipnotičko-sedativne učinke nego za anksiolitičke učinke (Baldwin, 2022). Osim tolerancije, može se javiti i ovisnost o benzodiazepinima, i to psihičkog i fizičkog karaktera (Katzung, 2020). Tjelesnu ovisnost karakterizira potreba za kontinuiranim uzimanjem lijekova kako ne bi došlo do sindroma ustezanja, a njega karakteriziraju simptomi poput anksioznosti, nesanice, ekscitacije, otežane koncentracije, slabosti i malaksalosti. Također se mogu javiti i tjelesni simptomi kao što su grčevi, tremor, zujanje u ušima, tahikardije, povišena temperatura i konvulzije (Francetić & Vitezić, 2014). Jačina simptoma ustezanja prije svega ovisi o dozi lijeka koji se primjenjivao, o njegovom poluvremenu eliminacije, te o dužini trajanja terapije. Što je doza veća te poluvrijeme eliminacije duže, kao i trajanje terapije te doza veća, mogu nastati ozbiljniji simptomi ustezanja (Katzung, 2020). Osobe koje su inače sklone razvoju ovisnosti, te imaju karakterne crte pasivno-ovisnog, histeričnog i nezrelog ponašanja, sklonije su razvoju ovisnosti na benzodiazepine (Francetić & Vitezić, 2014). Kod Z- lijekova primjećuje se rjeđa pojavnost simptoma ustezanja (Katzung, 2020). Trajanje liječenja trebalo bi se ograničiti na četiri tjedna korištenja kako bi se smanjio rizik od razvoja tolerancije i ovisnosti, međutim u praksi je primjećeno propisivanje benzodiazepina bez kritičke procjene, pri čemu pacijenti preferiraju uzimanje ovih lijekova zbog izostanka nuspojava na samom početku liječenja (Balon i sur., 2018).

1.3.4. Indikacije

Benzodiazepini se propisuju već više od pedeset godina za liječenje pacijenata s anksioznim poremećajima i nesanicom, mnogo prije nego što je postala poznata učinkovitost alternativnih načina terapije kao što je kognitivno-bihevioralna terapija, odnosno prije nego što su na tržište stavljeni inhibitori ponovne pohrane serotonina te se ovi lijekovi koriste za liječenje uobičajenih mentalnih zdravstvenih problema (Baldwin, 2020).

Oni posjeduju razne učinke, kao što su anksiolitički, hipnotički, antiepileptički, miorelaksirajući i amnestički učinak (Katzung, 2020). Mogu okupirati simptome nesanice, straha, unutarnjeg nemira, tuge, ali se koriste i za mišićne bolove, glavobolju i povišeni krvni tlak.

Benzodiazepini se najčešće koriste za liječenje anksioznosti i paničnog napadaja zbog vrlo brzog i promptnog anksiolitičkog djelovanja. Pritom je važno naglasiti da je lijek izbora za liječenje anksioznosti antidepresiv. Benzodiazepini pritom imaju ulogu u otklanjanju akutnih simptoma anksioznosti i nesanice, s obzirom da je potrebno nekoliko tjedana do nastupa anksiolitičkog djelovanja antidepresiva. Na taj način može se izbjeći problem suradljivosti terapije antidepresivima ukoliko je vrijeme do njegovog nastupa popraćeno nuspojavama, a učinak nije vidljiv (Francetić & Vitezić, 2014). Pri tome je važno da zadovolje

sljedeće kriterije: kratko vrijeme polueliminacije, niska stopa stupanja u interakcije, relativno velika terapijska širina te da ima najmanje moguće učinke na KV sustav ili na autonomne funkcije. Isto tako je važno da se za navedene indikacije primjena benzodiazepina svede na trajanje do dva mjeseca, pri čemu doza lijeka treba biti titrirana da pacijentu minimalno ometa mentalne sposobnosti i motoričke funkcije (Katzung, 2020). Za stanja kontinuirane anksioznosti, kao što je generalizirani anksiozni poremećaj, propisuju se niskopotentni BZP (oksazepam ili diazepam), dok se za stanja epizodične anksioznosti, npr. panični poremećaj, propisuju visokopotentni BZP (alprazolam, lorazepam, klonazepam) (Francetić & Vitezić, 2014).

Također, benzodiazepini se koriste za liječenje nesаницe. Pri tome je važno da se zadovolje određeni kriteriji lijeka: brz nastup djelovanja, ukoliko pacijent ima problema sa usnivanjem, zatim dovoljno trajanje lijeka kako bi se spriječilo prerano buđenje iz sna, te ne bi smio uzrokovati pospanost sljedeći dan (Katzung, 2020). Kada se koriste za ublažavanje simptoma nesаницe, ne bi se smjeli koristiti duže od tri tjedna. Također, preporuča se povremena uporaba prije kontinuirane (Riemann i sur., 2017). U zadnje vrijeme z-lijekovi popularniji su za indikaciju nesаницe zbog brzog početka djelovanja, kao i izazivanja minimalne dnevne sedacije dan nakon, te minimalnog amnestičkog učinka.

Ove skupine lijekova također se mogu koristiti upravo za izazivanje sedacije i amnestičkog učinka kod kirurških zahvata, te se neki benzodiazepini koriste i za ublažavanje simptoma ustezanja u procesu odvikavanja od alkohola. Diazepam se jedini iz skupne benzodiazepina koristi za miorelaksaciju (Katzung, 2020).

1.3.5. Terapijski problemi vezani uz benzodiazepine i Z-lijekove

Najčešći terapijski problemi vezani uz ove skupine lijekova posljedica su depresijskog učinka na središnji živčani sustav. Često uzrokuju neželjene učinke koje su ovisne o dozi, a to su sedacija te smanjene kognitivne i motoričke sposobnosti. Navedene nuspojave mogu biti potencijalno opasne za samog pacijenta i za druge pošto ovi lijekovi smanjuju psihofizičke sposobnosti bolesnika i time smanjuje sposobnost upravljanja motornim vozilima i strojevima. Vrlo česta nuspojava sedativa-hipnotika je anterogradna amnezija, pri kojoj pacijent zaboravlja događaje koji su se zbivali tijekom trajanja učinka lijeka (Katzung, 2020). Sljedeći vrlo česti terapijski problem odnosi se na ovisnost o benzodiazepinima. Mogućnost za razvijanjem ovisnosti raste sa primjenom veće doze i pri dugotrajnijem liječenju te kod bolesnika koji imaju pozitivnu anamnezu vezanu uz korištenje droga ili alkohola te kod bolesnika sa poremećajima osobnosti (Francetić & Vitezić, 2014). Tjelesna ovisnost o benzodiazepinima manifestira se kao nemir, anksioznost, ali može dovesti i do slabosti i ortostatske hipotenzije, pa čak i do epileptičnih

napada. Simptomi ustezanja blaži su kod primjene lijekova sa dužim poluvijekom eliminacije, dok je kod z-lijekova primjećena minimalna pojavnost ovakvih simptoma. Terapijski problem interakcija benzodiazepina i z-lijekova s drugim lijekovima također je česta u kliničkoj praksi. Benzodiazepini nerijetko stupaju u interakcije sa antihistaminicima, antihipertenzivima te sa tricikličkim antidepressivima. Depresiju SŽS može potencirati istovremena primjena benzodiazepina i etanola (Katzung, 2020).

Studija koja se bavila prevalencijom polifarmacije u staračkim domovima u Hrvatskoj pokazala je visoku prevalenciju terapijskih problema, $4,3 \pm 2$ po pacijentu, među starijim osobama u staračkim domovima, a koji su upravo česti konzumenti lijekova iz skupine benzodiazepina i Z-lijekova, što ukazuje na potrebu za uvođenjem usluga upravljanja terapijom lijekovima unutar postojećih ustanova za njegu, kako bi se poboljšala skrb za pacijente (Kummer i sur., 2024).

Lukačišinova i sur. (2024) pokazali su u svojoj studiji da je prevalencija korištenja benzodiazepina najveća, od sedam Europskih zemalja koje su se gledale u studiji, upravo u Hrvatskoj, što također ukazuje na potencijalno velik broj terapijskih problema sa benzodiazepinima, te samim time i potrebu za uključivanjem farmaceuta za rješavanjem istih.

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Anksioznost i nesanica, kao najčešće indikacije za propisivanje benzodiazepina i z-lijekova (za nesanicu), u velikom su porastu. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije u 2019. godini od anksioznosti je bolovao 301 milion ljudi (<https://www.who.int/>), dok od nesanice pati 10 % populacije, a 20 % populacije povremeno doživljava simptome nesanice (<https://www.nlm.nih.gov/>). S obzirom na iznimno veliku pojavnost ovih poremećaja, propisivanje benzodiazepina i z- lijekova je u porastu čemu u prilog ide činjenica da su se diazepam i alprazolam našli među deset najpropisivanijih lijekova u Hrvatskoj, pri čemu je diazepam na petom, a alprazolam na devetom mjestu (<https://www.halmed.hr/>). Zbog porasta propisivanja ovih lijekova, u porastu su i s njima povezani terapijski problemi.

Uloga farmaceuta je pomoći pacijentima u deeskalaciji i isključivanju benzodiazepina i z-lijekova kroz izradu farmakoterapijskog pregleda s jasnim smjernicama za postupno smanjenje doze i ukidanje ovih lijekova iz terapije (Jablan i sur., 2015).

Budući da su istraživanja o najčešćim terapijskim problemima povezanim s terapijom benzodiazepinima i z-lijekovima ograničena, cilj ovog diplomskog rada bio je utvrditi i definirati najčešće terapijske probleme kod pacijenata koji u terapiji imaju barem jedan lijek iz ovih skupina lijekova, na razini primarne zdravstvene zaštite u Republici Hrvatskoj.

3. MATERIJALI I METODE

Istraživanje za potrebe izrade ovog diplomskog rada provedeno je u sklopu Farmakoterapijskog savjetovaništa koje je osnovano temeljem ugovora sklopljenog između Doma zdravlja Zagreb Centar (DZZC) i Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (FBF) 2018 godine.

3.1. Dizajn studije

Ovaj diplomski rad dizajniran je kao prospektivno, intervencijsko istraživanje. U okviru Farmakoterapijskog savjetovaništa farmaceuti testiraju i pružaju uslugu upravljanja farmakoterapijom (engl. Comprehensive Medication Management Services, CMM services). Usluga predstavlja novi model pružanja ljekarničke skrbi unutar kojeg ljekarnici surađuju s liječnicima obiteljske medicine (LOM) i pacijentima te usklađuju terapiju kako bi se poboljšali klinički ishoda pacijenata.

3.1.1. Usluga upravljanja farmakoterapijom

Ljekarnici uslugom upravljanja farmakoterapijom identificiraju, rješavaju i sprječavaju terapijske probleme, pri čemu utvrđuju terapijski cilj kako bi mogli provesti odgovarajuće intervencije te na kraju kreirati plan skrbi za pacijenta. Kako bi se provjerila adekvatnost provedenih intervencija, prate se ishodi liječenja te se prema potrebi evaluira plan skrbi.

Upravljanje farmakoterapijom definira se kao skup profesionalnih aktivnosti kojima se obavlja pregled cjelokupne pacijentove terapije kako bi se osiguralo da su svi lijekovi indicirani, učinkoviti i sigurni te da ih je pacijent u stanju uzimati kako je propisano. Usluga upravljanja farmakoterapijom također služi za sistematizaciju rada kliničkog farmaceuta u suradnji s LOM-om i pacijentom, kako bi uskladila terapija.

3.1.2. Proces pružanja skrbi

Pacijenti kojima su bile pružane usluge pružanja skrbi dolazili bi u Savjetovanište samostalno ili prema uputi LOM-a, pri čemu bi donijeli povijest bolesti, laboratorijske nalaze te medikacijsku povijest. Također su se prikupljali sociodemografski i antropometrijski podatci. Zatim je slijedio proces identifikacije terapijskih problema, nakon čega bi se izradio individualni plan skrbi te bi se odredili terapijski ciljevi i odabrale prikladne ljekarničke intervencije. Intervencije je prihvaćao LOM, ukoliko je bilo potrebno odobrenje liječnika, a preostale intervencije komunicirale su se direktno sa pacijentom uz obavještanje LOM-a (npr. edukacija pacijenta o prehrani u šećernoj bolesti). Nakon konzultacije dogovorio bi se termin sljedeće „follow-up“ konzultacije. Broj konzultacija ovisi o tome koliko je terapija složena i o broju terapijskih problema te varira od pacijenta do pacijenta, pri čemu se sa

svakim pacijentom odrađuju minimalno tri konzultacije. Na svakoj se konzultaciji, ovisno o kliničkim parametrima koji se prate, dogovara termin sljedeće „follow-up“ konzultacije kako bi se procijenila uspješnost uvođenja intervencija.

3.2. Ispitanici

U ovom istraživanju uključeni su pacijenti koji su prisustvovali konzultacijama u Savjetovalištu u razdoblju od siječnja 2018. do travnja 2024. godine. Ispitanici koji su uključeni u istraživanje imaju barem jedan identificirani terapijski problem koji je povezan s lijekom iz skupine benzodiazepina ili z-lijekom. Istraživanje koje je provedeno za ovaj diplomski rad dobilo je odobrenje od strane Etičkog povjerenstva Doma zdravlja Zagreb – Centar te Povjerenstva za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskoj fakulteta.

3.3. Prikupljanje podataka i proces utvrđivanja terapijskih problema

Proces pružanja ljekarničke skrbi odvija se u četiri koraka. Prvi korak, koji je ujedno i najvažniji jer utječe na sve ostale komponente procesa skrbi o pacijentu, uključuje početnu procjenu pacijenta kada se prikupljaju sociodemografski podatci (informacije o dobi, spolu, stupnju obrazovanja, životnim navikama koje uključuju fizičku aktivnost, konzumaciju alkohola i droga i pušenje) i antropometrijski podatci (visina, tjelesna masa i indeks tjelesne mase), ali i podatci o bolestima (broj i vrsta komorbiditeta, povijest bolesti, prethodne hospitalizacije i posjeti hitnoj službi) i o lijekovima (receptni i bezreceptni lijekovi, biljni lijekovi i dodatci prehrani) te prethodna terapija, alergije i nuspojave. Drugi korak uključuje stručnu procjenu svih prikupljenih informacija i identifikaciju terapijskih problema koji se utvrđuju prema tablici 1. Treći korak uključuje izradu plana skrbi čime se želi odrediti optimalno farmakoterapijsko rješenje. Zadnji, četvrti korak, obuhvaća praćenje pacijenta kako bi se utvrdili klinički ishodi pacijenta, odnosno prihvaćenost predloženih intervencija.

Lijekovi su se klasificirali prema ATK klasifikaciji lijekova (Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova), a komorbiditeti prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (ICD-10 Version: 2019). Podaci su se prikupili uvidom u medicinsku dokumentaciju te iz razgovora s pacijentom, a prema potrebi i s njihovim LOM-om i/ili skrbnikom.

3.4. Statistička analiza

Sve prikupljene informacije analizirale su se uz pomoć Microsoft Excel programa. Rezultati su prikazani numeričkim vrijednostima: srednja vrijednost, standardno odstupanje, medijan i interkvartilni raspon te su se kategorički podatci prikazali kao udio i postotak.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Opće karakteristike ispitanika

U ovom istraživanju sudjelovalo je 118 pacijenata prosječne životne dobi $71,2 \pm 11$, a raspon godina kretao se od 35 do 91 (medijan iznosi 74 godine). Mnoga istraživanja koja su se bavila proučavanjem ovih skupina lijekova pokazala su veće stope propisivanja i korištenja benzodiazepina u starijoj životnoj dobi (Isomura i sur., 2023; Woods i sur., 2021; Luta i sur., 2019; American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults; Bachhuber i sur., 2016; Olfson i sur., 2015). S druge strane, istraživanje koje se bavilo proučavanjem korištenja i zloupotrebe benzodiazepina u SAD-u pokazalo je da su odrasli u dobi od 50 do 64 godine imali najveću stopu propisivanja benzodiazepina (12,9 %), dakle populacija ljudi koji pripadaju srednjoj, a ne starijoj životnoj dobi (Maust i sur., 2019). Veliku većinu pacijenata čine osobe ženskog spola (77,1%). Veća prevalencija korištenja benzodiazepina kod žena može se usporediti sa istraživanjem o prevalenciji i obrascima propisivanja benzodiazepina u kojoj 61,2% žena uzima ovu skupinu lijekova (Lukačišinova i sur., 2024). Osim toga, postoje razna istraživanja koja su pokazala veću stopu korištenja benzodiazepina kod žena: (Woods i sur., 2021; Luta i sur., 2019; Windle i sur., 2007).

Velika prevalencija propisivanja i korištenja benzodiazepina kod starije populacije u skladu je s povećanom incidencijom nesanicice u toj dobi kao jedne od najčešćih indikacija za propisivanje ove skupine lijekova. Kod osoba starije životne dobi, prevalencija nesanicice kreće se od 30-48 % (Hillman i sur., 2006). Druga najčešća indikacija za propisivanje benzodiazepina je anksioznost. Ona može biti rezultat starenja, ali i sama anksioznost može uzrokovati nesanicicu zbog uzbuđenosti kao simptoma (Morin i sur., 2003). Jedno istraživanje pokazalo je veliku povezanost anksioznosti i nesanicice kod starije populacije (Dragioti i sur., 2017). Zaključno, benzodiazepini su često propisivani lijekovi upravo kod starije populacije što je pokazano u našem, te u nekoliko prethodno navedenih istraživanja. Međutim, potrebno je naglasiti da Farmakoterapijsko savjetovništvo posjećuje pretežito starija populacija jer je najčešći razlog posjete politerapija koja je više zastupljena kod starijih osoba. Stoga su i ispitanici u ovom istraživanju većinom pripadnici starije životne dobi.

Prikupljeni su podaci i o stupnju obrazovanja pri čemu je podjednak broj pacijenata imao visoku stručnu spremu (36,4 %) i srednju stručnu spremu (32,2 %). Gotovo upola manji postotak čine ispitanici sa završenom višom stručnom spremom (14,4 %), a najmanji postotak ima završenu nižu stručnu spremu (2,5 %). Za preostalih 14,4 % nepoznat je podatak o stupnju obrazovanja. Prema podacima iz Popisa stanovništva 2021. godine pokazuje se kontinuiran porast udjela visokoobrazovanog stanovništva u

Republici Hrvatskoj pa je tako udio visokoobrazovanog stanovništva u ukupnom stanovništvu iznosio 24,1 %, s time da je najveći udio stanovništva s visokim obrazovanjem u 2021. godini u Gradu Zagrebu (39,1 %) (<https://dzs.gov.hr/>). Upravo je većina pacijenata obuhvaćena ovim istraživanjem sa područja Grada Zagreba i okolice, stoga rezultat stupnja obrazovanja ispitanika obuhvaćenih ovim ispitivanjem koji pokazuje visok udio visokog obrazovanja ne iznenađuje. S druge strane, postoje istraživanja koja su pokazala pozitivnu korelaciju između niskog stupnja obrazovanja i korištenja benzodiazepina; nizak stupanj obrazovanja značajno je povezan s dugotrajnom upotrebom benzodiazepina (Sake i sur., 2019). Također, pokazano je da je nizak stupanj obrazovanja povezan s korištenjem potencijalno neprikladnih lijekova, u koje između ostalih spadaju lijekovi iz skupine benzodiazepina (Bongue i sur., 2019). Ovakvi rezultati mogu ukazivati na važnost edukacije u smislu zdravstvene pismenosti koja je u ovom slučaju povezana sa neprikladnom konzumacijom lijekova, koja dovodi do terapijskih problema. Podatci o dobi, spolu i stupnju obrazovanja pacijenata prikazani su detaljnije u Tablica 4.

Tablica 4: Spol, dob i stupanj obrazovanja ispitanika

| Spol | Broj (postotak, %) ispitanika |
|------------------------|-------------------------------|
| Žene | 91 (77,1) |
| Muškarci | 27 (22,9) |
| Dob (godine) | |
| 35-49 | 9 (7,6) |
| 50-64 | 12 (10,2) |
| 65-74 | 43 (36,4) |
| 75-84 | 46 (39,0) |
| >85 | 8 (6,8) |
| Stupanj obrazovanja | |
| 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) |

U istraživanju uzete su informacije o životnim navikama pacijenata, a to su konzumacija alkohola, pušenje i fizička aktivnost te je izračunat BMI svakog pacijenta.

Gotovo polovica ispitanika izjasnila se da nisu pušači (45,8 %), dok je manjina potvrdila da su aktivni pušači (13,6 %). Ostatak (33,9 %) izjasnio se da su prestali pušiti, dok preostalih 6,8 % nisu htjeli dati informaciju o pušenju. U općoj populaciji u Hrvatskoj prema podacima iz Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2021. godine 22 % populacije su aktivni pušači. Iz navedenog se može zaključiti da je postotak aktivnih pušača koji su pristupili Farmakoterapijskom savjetovaništu manji nego u općoj populaciji u Republici Hrvatskoj, vjerojatno jer se radi o osobama koje boluju od puno komorbiditeta te često imaju politerapiju, stoga žele izbjeći dodatne zdravstvene komplikacije.

Većina ispitanika ne konzumira alkohol (64,4 %), dok manji postotak (22 %) konzumira alkohol prigodno. Manjina ispitanika aktivno konzumira alkohol (5,9 %). Preostalih 6,8 % nije se htjelo izjasniti o konzumaciji alkohola. Prema dostupnim podacima, 1,0 % stanovnika u Hrvatskoj slijedi ekscesivan obrazac svakodnevnog pijenja alkohola, 3,0% stanovnika čini to tjedno, a 12,6 % stanovnika mjesečno. Rjeđe od jednom mjesečno ekscesivno pije alkohol u jednoj prigodi 15,7 % stanovnika, dok više od polovice stanovnika (67,8 %) u posljednjih 12 mjeseci nije ekscesivno pilo alkohol ni u jednoj prigodi (<https://www.hzjz.hr/>). Kada se uspoređi postotak konzumacije alkohola kod opće populacije u Hrvatskoj, dolazi do preklapanja rezultata, odnosno, većina ispitanika i većina opće populacije ne konzumira alkohol uopće. Postotak pijenja alkohola prigodno jest relativan podatak jer se svakog pacijenta pitalo za konkretizaciju količine alkohola u broju pića u određenom vremenskom periodu (npr. na dan, na tjedan), stoga se rezultati o broju osoba koje konzumiraju alkohol ne može direktno usporediti sa općom populacijom. Podatak o tome da većina pacijenata ipak ne konzumira alkohol može se poistovjetiti sa podatkom o većini nepušača koji pristupaju Savjetovaništu, dakle zbog prisutnosti brojnih komorbiditeta i lijekova u terapiji, nefarmakološka preporuka je ukidanje konzumacije alkohola.

Fizička aktivnost zastupljena je kod više od polovice pacijenata (58,5 %), te je za njih dnevni prosjek aktivnosti 50 minuta. S druge strane, 30,5 % ispitanika nije fizički aktivno, dok za njih 11 % taj podatak nije poznat. Uzevši u obzir da je medijan godina starosti za svih 118 ispitanika 74, razumljivo je da postoje osobe najstarije životne dobi (>85 godina) te da im je fizička aktivnost zbog komorbiditeta povezanih sa smanjenom mogućnošću kretanja uskraćena. Nasuprot tome, više od polovice ispitanika ipak se bavi fizičkom aktivnosti što ide u prilog prisutnim brojnim komorbiditetima povezanim sa kardiovaskularnim sustavom za što se preporuča kretanje kao važna preventivna nefarmakološka mjera. SZO preporuke za fizičku aktivnost kod starijih od 65 godina jest 150-300 minuta aerobne aktivnosti na tjedan, dakle prosječno 30 minuta dnevno. Tjelesna aktivnost pogoduje mentalnom zdravlju, uključujući prevenciju kognitivnih oštećenja i simptoma anksioznosti i depresije (<https://www.who.int/>). S obzirom da svaki ispitanik u ovom istraživanju ima barem jedan lijek iz skupine benzodiazepina ili z-lijekova koji se upravo propisuju za indikacije poput nesаницe i anksioznosti, rezultat od 58,5 % fizički aktivnih ispitanika jest

zadovoljavajući, ali bi trebao biti veći.

Prikupljeni su podatci i o indeksu tjelesne mase. Indeks tjelesne mase definira se kao statistički indeks koji koristi težinu i visinu osobe kako bi dao procjenu tjelesne masnoće kod muškaraca i žena bilo koje dobi, a izračunava se tako da se težina osobe u kilogramima podijeli s kvadratom visine u metrima. Klasifikacija BMI dijeli se na 4 kategorije: pothranjenost (< 18,5 kg/m²), normalna tjelesna masa (18,5-24,9 kg/m²), prekomjerna tjelesna masa (25,0-29,9 kg/m²) te pretilost (> 30 kg/m²) (Connor & Arif, 2023). 39 % ispitanika ima prekomjernu tjelesnu masu, 25,4 % ima pretilost, dok je 31,4 % ispitanika normalne tjelesne mase, a zanemariv broj je onih koji su pothranjeni (0,8 %). Podatci ispitanika u istraživanju slažu se sa podacima u općoj populaciji u Hrvatskoj, gdje se nalazi 42 % ljudi prekomjerne tjelesne mase, 23 % pretilih, te 1 % pothranjenih (<https://www.hzjz.hr/>). Visok BMI najčešće je povezan sa sedentarnim načinom života te sa povećanim kalorijskim unosom hrane (Connor & Arif, 2023). U ovom ispitivanju nisu prikupljeni podatci o prehranbenim navikama pacijenata, međutim može se primijetiti veza između postotka fizičke aktivnosti te velikog postotka osoba sa prekomjernom tjelesnom masom odnosno debljinom (64,4 %). Ispitanike bi trebalo podučiti važnosti tjelesne aktivnosti i zdravim prehranbenim navikama u svrhu smanjenja BMI kao važnog čimbenika zdravlja. Podatci o životnim navikama ispitanika prikazani su u Tablica 5.

Tablica 5: Pušenje, konzumacija alkohola, fizička aktivnost i BMI ispitanika

| Pušenje | Broj (postotak, %) ispitanika |
|-------------------|-------------------------------|
| Pušač | 16 (13,6) |
| Nepušač | 54 (45,8) |
| Prestao | 40 (33,9) |
| Nepoznato | 8 (6,8) |
| Alkohol | |
| Da | 7 (5,9) |
| Ne | 76 (64,4) |
| Prigodno | 26 (22,0) |
| Nepoznato | 9 (7,6) |
| Fizička aktivnost | |
| Aktivno | 69 (58,5) |
| Neaktivno | 36 (30,5) |
| Nepoznato | 13 (11,0) |

| BMI (kg/m ²) | |
|---------------------------------------|-----------|
| < 18,5 (pothranjenost) | 1 (0,8) |
| 18,5-24,9 (normalna tjelesna masa) | 37 (31,4) |
| 25,0-29,9 (prekomjerna tjelesna masa) | 46 (39,0) |
| > 30 (pretilost) | 30 (25,4) |
| Nepoznato | 4 (3,4) |

4.2. Komorbiditeti i lijekovi

Najvažniji dio pri provođenju konzultacije jest prikupljanje podataka o povijesti bolesti, dakle bilježe se svi prisutni komorbiditeti pacijenata, te medikacijska povijest, odnosno popis svih lijekova i dodataka prehrani koje pacijent uzima kako bi se na posljetku mogli identificirati i riješiti terapijski problemi.

Utvrđeno je ukupno 1201 komorbiditeta na prvoj konzultaciji, a pritom je njih 1061 klasificirano prema međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB). Prosječna vrijednost komorbiditeta po ispitaniku iznosi $10,2 \pm 6,0$, a raspon komorbiditeta kretao se od najmanje 2 do najviše 36. Komorbiditeti su prikazani u Tablica 6 po MKB šiframa.

Tablica 6: Komorbiditeti po MKB šiframa

| MKB šifra | Naziv skupine bolesti | Broj (udio/%) komorbiditeta |
|-----------|---|--------------------------------|
| 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, nutritivne 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 precesa | 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) |

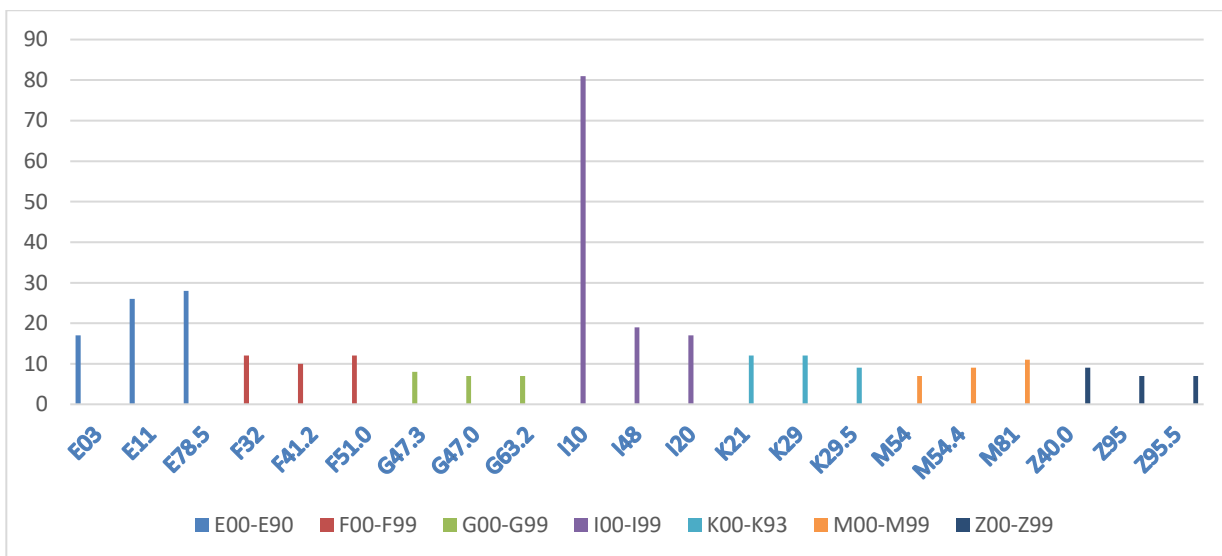
| | | |
|---------|--|-----------|
| L00-L99 | Bolesti kože i potkožnog tkiva | 11 (0,9) |
| M00-M99 | Bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | 119 (9,9) |
| N00-N99 | Bolesti genitalno-urinarnog sustava | 33 (2,7) |
| O00-O99 | Trudnoća i porođaj | 2 (0,2) |
| P00-P96 | Određena stanja porođajnog 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 laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje | 35 (2,9) |
| S00-T98 | Ozljeđe, 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) |

Populacija koja sudjeluje u ovom istraživanju pripada većinom starijoj životnoj dobi, stoga je i prosječan broj komorbiditeta po pacijentu relativno velik. Treba uzeti u obzir da se radi o osobama koje su pristupile Savjetovalištu radi rješavanja problema s terapijom, pritom je politerapija čest slučaj, stoga je i broj dijagnoza po osobi velik.

U jednom istraživanju koje se bavilo obrascima propisivanja benzodiazepina u Švicarskoj primjećena je najveća prevalencija propisivanja upravo benzodiazepina među onim pacijentima s pet ili više komorbiditeta (44 %). Postojanje kroničnih stanja bilo je povezano sa benzodiazepinima, tako što je na primjer, među osobama s jednim kroničnim stanjem, omjer izgleda iznosio 1,73, te je porastao na 3,27 kod onih sa pet ili više komorbiditeta. Porast propisivanja benzodiazepina s brojem kroničnih stanja može se djelomično objasniti lošijom kvalitetom sna i češćom prisutnošću anksioznosti u ovoj skupini. Također je moguće da češći posjeti liječniku povećavaju rizik za započinjanje liječenja hipnoticima (Luta i sur., 2019).

Najveći udio komorbiditeta evidentiran je za MKB šifru kategorije I00-I99, odnosno za bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava (20,2 %). Sljedeći po udjelu nalazi se za endokrine, nutritivne i metaboličke bolesti koji pripada kategoriji E00-E90 (12,6 %), nakon čega slijede bolesti mišićno-koštanog i vezivnog tkiva M00-M99 (9,9 %). Tek četvrti po udjelu nalaze se mentalni poremećaji i

poremećaji ponašanja (F00-F99) (9,7 %), te sedmi bolesti živčanog sustava (G00-G99) (5,6 %) te su upravo bolesti iz navedene dvije skupine predmet ovog rada kao indikacije za propisivanje benzodiazepina i z-lijekova. Pete po redu nalaze se bolesti probavnog sustava (K00-K93) (6,5 %) te šeste po zastupljenosti čimbenici za utjecajem na zdravstveni status i kontakt sa zdravstvenim ustanovama (Z00-Z99) (5,9 %) (Tablica 6).



Slika 1: 7 najčešćih MKB kategorija sa po 3 najčešćih komorbiditeta pojedine MKB kategorije

Najveća zastupljenost dijagnoza koje se vežu uz bolesti srca i krvožilnog sustava može se objasniti velikom prevalencijom bolesti te skupine u općoj populaciji, pogotovo kod starijih osoba (Slika 1). Pritom su najčešće bolesti esencijalna hipertenzija (6,7 %), fibrilacija atrijska (1,6 %) te angina pektoris (1,4 %). Sljedeće po redu nalaze se bolesti metaboličkog karaktera, a to su najčešće hiperlipidemija (2,3 %) i šećerna bolest tipa 2 (2,2 %) koje su vrlo često udružene sa kardiovaskularnim bolestima, npr. sa hipertenzijom, stoga se pojavnost ovih bolesti također može pripisati starosti populacije ispitanika te velikom prevalencijom kardiovaskularnih bolesti u toj skupini. Treće po redu slijede bolesti mišićno-koštanog sustava koje su također česte kod starije populacije, a to su osteoporoza (0,9 %), išijas (0,7 %) i dorzalgijska (0,6 %). Na četvrtom mjestu našle su se bolesti mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja, među kojima su najzastupljenije depresija (1,0 %), neorganska insomnija (1,0 %) te mješoviti anksiozni i depresivni poremećaj (0,8 %). Relativno velik broj slučajeva depresije kao prisutnog komorbiditeta potencijalno ukazuje na neprikladnost terapije jer benzodiazepini nisu prva linija liječenja depresije (pošto su anksiolitici depresori središnjeg živčanog sustava, djeluju u njezinu smjeru, a ne „kontra“ depresiji). Štoviše, najčešća pogreška pri propisivanju psihofarmaka je davanje anksiolitika umjesto antidepresiva.

Ako su u depresiji prisutni simptomi anksioznosti, treba kratkotrajno davati benzodiazepine. (Francetić & Vitezić, 2014). Navedeno može ukazivati na postojanje terapijskih problema nepotrebne terapije te sigurnosti primjene benzodiazepina. Pete po udjelu nalaze se bolesti probavnog sustava, među kojima su najzastupljenije gastroezofagealni refluks (1,0 %), gastritis i duodenitis (1,0 %), te kronični gastritis (0,7 %). Na šestom mjestu nalaze se bolesti koje pripadaju šifri Z, a odnose se na operacije (0,7 %) i prisutnost usadaka i presađenih dijelova (ukupno 1,2 %), te se odnose na krvožilni sustav. Na sedmom mjestu nalaze se bolesti MKB šifre G koje su u fokusu ovog istraživanja jer se za njih propisuju najčešće benzodiazepini i z-lijekovi, a to su apneja u snu (0,7 %), poremećaji zaspivanja i trajanja sna (0,6 %), te dijabetička polineuropatija (0,6 %) (Slika 1).

Prikupljene su i informacije o lijekovima u terapiji kojih je ukupno bilo 1192. Broj lijekova po jednom ispitaniku iznosio je $11,2 \pm 5,1$, pri čemu je najmanji broj lijekova kod jednog ispitanika iznosio 3, a najveći broj lijekova 25. Prikazana je tablica u kojoj se nalazi zastupljenost pojedine skupine lijekova po ATK šiframa (Tablica 7).

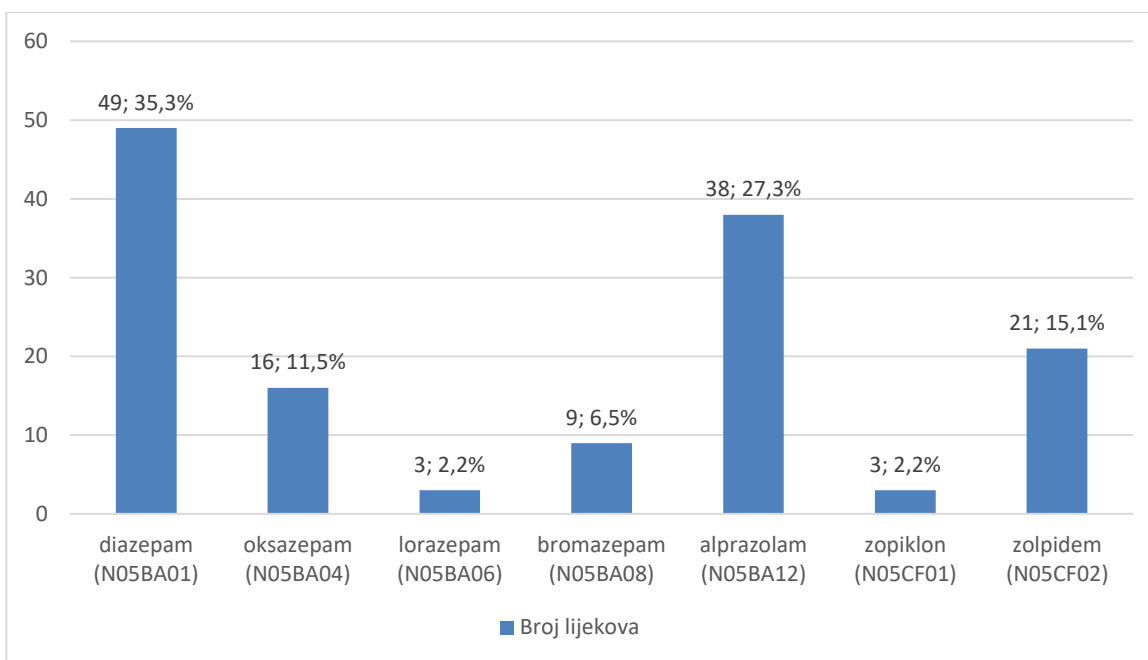
Tablica 7: Zastupljenost pojedine skupine lijekova po ATK šiframa

| ATK šifra | Naziv skupine lijekova | Broj (udio / %) lijekova |
|-----------|---|--------------------------|
| 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 (1,0) |
| V | Različito | 0 (0) |

Najveći udio lijekova primijećen je za ATK skupinu C, pripravci koji djeluju na kardiovaskularni sustav (31,5%) što je u skladu sa dobivenim rezultatima za broj komorbiditeta koji je bio najveći upravo za

bolesti cirkulacijskoj (krvožilnog) sustava. Sljedeći po udjelu evidentiran je za lijekove s djelovanjem na živčani sustav, ATK šifre N (24,9 %). Takav rezultat u skladu je s očekivanjima pošto ispitanici u ovom istraživanju imaju barem jedan lijek iz navedene ATK skupine. Velik broj lijekova iz te skupine može ukazivati na potencijalno velik broj terapijskih problema s benzodiazepinima i z-lijekovima. Treća skupina lijekova po redu pripada lijekovima s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari (18,5 %), što je također razumljivo jer u tu skupinu lijekova pripadaju i oralni antidiabetici, a po zastupljenosti komorbiditeta, upravo je šećerna bolest u velikom postotku bila prisutna kod ispitanika.

Ukupno je zabilježeno 297 lijekova koji djeluju na živčani sustav (24,9 %), od kojih je 115 benzodiazepina (38,7 %) i 24 z-lijekova (8,1 %), dok preostalih 53,2 % većinom pripada skupini analgetika. Udio benzodiazepina u ukupnom broju lijekova je 9,6 %, a z-lijekova 2,0 %. Ovakvi rezultati proizlaze iz činjenice da su ispitanici u terapiji imali propisan barem jedan benzodiazepin ili z-lijek. Slika 2 prikazuje zastupljenost pojedinog lijeka iz skupine benzodiazepina i z-lijekova.



Slika 2: Zastupljenost pojedinog benzodiazepina i z-lijeka

Najzastupljeniji lijek iz skupine benzodiazepina bio je diazepam ATK šifre N05BA01 (35,3 %), zatim slijedi alprazolam (N05BA12) (27,3 %), zatim oksazepam (N05BA04) (11,5 %), te na kraju bromazepam (N05BA08) (6,5 %) i najmanje propisivan lorazepam (N05BA06) (2,2 %). Diazepam i bromazepam pripadaju skupini dugodjelujućih benzodiazepina, a preostala tri skupini srednje-dugo djelujućih benzodiazepina. Uspoređujući rezultate ovog istraživanja sa istraživanjem koje se bavilo obrascima

propisivanja benzodiazepina među starijom populacijom u Švicarskoj, ne dolazi do preklapanja rezultata. U istraživanju je sudjelovalo 69 005 pojedinaca starijih od 65 godina, pri čemu je medijan godina starosti iznosio 75,1 i većina ispitanika činile su žene, što je usporedivo s našom studijom. 20,4 % ispitanika imali su propisan barem jedan lijek iz skupine benzodiazepina (Luta i sur., 2019). Lorazepam je bio propisan u najvećem postotku među ispitanicima (39,9 %), dok je u našem ispitivanju bio na zadnjem mjestu među benzodiazepinima, nakon čega slijedi oksazepam (16,4 %), te bromazepam (13,1 %). Upravo suprotno od našeg istraživanja, alprazolam i diazepam nalaze se na posljednjem mjestu, redom 7,8 % i 0,6 %. S druge strane, prema podacima iz Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) diazepam i alprazolam nalaze se među deset najčešće propisivanih lijekova u Hrvatskoj, te upravo u našem istraživanju ta dva lijeka nalaze se na prva dva mjesta po udjelu propisivanja. Također je provedeno istraživanje koje se bavilo proučavanjem propisivanja benzodiazepina i z-lijekova u Australiji od 2011-2018 godine, te su rezultati pokazali sljedeće udjele propisivanja navedenih lijekova: diazepam je bio propisan kod 29,5 % ispitanika, nakon čega slijedi temazepam sa 28,8 % (Woods i sur., 2021). Dakle, diazepam je bio propisan u najvećem postotku, isto kao u našem istraživanju, dok temazepam nije propisan kod ijednog ispitanika u našem istraživanju. Nadalje, oksazepam se propisao kod 14,7 %, nakon čega slijedi z-lijek zolpidem 6,5 %, nitrazepam 5,3 %, alprazolam 4,8 %, zatim zopiklon 4,2 %, i na kraju klonazepam 2,5 % i lorazepam 2,2 %. Uzimajući u obzir da u naše istraživanje nismo ubrajali klonazepam, vidi se podudarnost rezultata ovog istraživanja sa našim u najmanjim udjelima propisivanja za zopiklon te lorazepam, te podudarnost kod z-lijekova većeg broja propisivanja zolpidema nego zopiklona. Također je napravljena studija koja se bavila istraživanjem polifarmacije i potencijalno neprikladnim propisivanjem benzodiazepina u staračkim domovima na području Republike Hrvatske. Studija je uključivala 226 pacijenata, pri čemu je medijan godina starosti iznosio 82,5 godina, te je većinu ispitanika činio ženski spol (76,5 %), što je usporedivo s našom studijom (Kummer i sur., 2024). Diazepam se nalazi na prvom mjestu prema udjelu propisanih benzodiazepina (29,6 %), nakon kojeg redom slijede alprazolam (15,9 %), oksazepam (8,8 %), lorazepam (2,7 %), te bromazepam (2,7 %). Navedeni rezultati slažu se sa našom studijom prema poretku udjela, osim lorazepama koji je u našoj studiji na zadnjem mjestu. Sve navedene studije pokazuju veliku stopu propisivanja benzodiazepina kod starije populacije, također većinom kod ženskog spola, te ukazuju na prisutnost polifarmacije i multikomorbiditeta kod ispitanika koji u terapiji imaju propisan benzodiazepin. Također, uspoređujući rezultate svih navedenih studija, dolazi do relativnog preklapanja, međutim za diazepam se može tvrditi da je najčešće propisivani lijek u skupini benzodiazepina.

4.3. Terapijski problemi

Kod svih 118 ispitanika identificirano je 1042 terapijskih problema, po osobi prosječno $8,83 \pm 3,0$. Otprilike šestinu svih terapijskih problema čine terapijski problemi uzrokovani benzodiazepinima i z-lijekovima, njih 151, što čini 14,5 % od ukupnog broja terapijskih problema, odnosno po pacijentu $1,28 \pm 0,6$ terapijskih problema uzrokovanih ovim skupinama lijekova. Terapijski problemi prikazani su u Tablica 8.

Tablica 8: Terapijski problemi povezani sa benzodiazepinima i z-lijekovima

| Terapijski problemi i njihovi uzroci | Broj (%) terapijskih problema povezanih sa benzodiazepinima | Broj (%) terapijskih problema povezanih sa z-lijekovima |
|--|---|---|
| Nepotrebna terapija (indikacija) | 29 (23,4) | 3 (11,1) |
| Nema medicinske indikacije | 14 (11,3) | 1 (3,7) |
| Ovisnost | 10 (8,1) | 1 (3,7) |
| Duplikacija terapije | 5 (4,0) | 1 (3,7) |
| Potreba za uvođenjem dodatne terapije (indikacija) | 5 (4,0) | 1 (3,7) |
| Neliječeno stanje | 2 (1,6) | 1 (3,7) |
| Potreba za sinergističkim djelovanjem | 3 (2,4) | 0 (0) |
| Neučinkovit lijek (učinkovitost) | 4 (3,2) | 3 (11,1) |
| Dostupan je učinkovitiji lijek | 2 (1,6) | 0 (0) |
| Prisutna kontraindikacija | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Pacijentovo stanje ne reagira na lijek | 1 (0,8) | 3 (11,1) |
| Preniska doza (učinkovitost) | 2 (1,6) | 0 (0) |
| Prerijetka učestalost primjene lijeka | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Prekratko trajanje primjene lijeka | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Nuspojava lijeka (sigurnost) | 17 (13,7) | 4 (14,8) |

| | | |
|--|-----------|-----------|
| Neželjen učinak (nuspojava) nezvezan uz dozu | 1 (0,8) | 1 (3,7) |
| Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom na pacijentove rizične čimbenike | 16 (12,9) | 3 (11,1) |
| Previsoka doza (sigurnost) | 66 (53,2) | 15 (55,6) |
| Previsoka doza | 3 (2,4) | 1 (3,7) |
| Prečesta primjena lijeka | 7 (5,6) | 3 (11,1) |
| Predugo trajanje primjene lijeka | 56 (45,2) | 11 (40,7) |
| Suradljivost | 1 (0,8) | 1 (3,7) |
| Pacijent ne razumije upute | 1 (0,8) | 0 (0) |
| Pojednostavljenje primjene lijekova | 0 (0) | 1 (3,7) |

Najčešći terapijski problem vezan uz benzodiazepine u ovom istraživanju pripada skupini previsoke doze (53,2 %), od čega najveći udio pripada predugom trajanju primjene lijeka (45,2 %). Sljedeći po udjelu terapijski problem povezan s benzodiazepinima jest nepotrebna terapija (23,4 %), pritom 11,3 % odnosi se na nepostojanje valjane medicinske indikacije, a 8,1 % na ovisnost. Treći po učestalosti terapijskih problema nalazi se nuspojava lijeka (13,7 %), pri čemu u većini slučajeva (12,9 %) lijek nije bio siguran za pacijenta s obzirom na pacijentove rizične čimbenike. U 4 % slučajeva javila se potreba za uvođenjem dodatne terapije. Najmanje po učestalosti zapaženi su terapijski problemi neučinkovitosti lijeka (3,2 %), preniske doze (1,6 %) i suradljivosti (0,8 %). Z-lijekovi također imaju najveću zastupljenost terapijskog problema previsoke doze (55,6 %), također kao najčešći uzrok uočeno je predugo trajanje primjene lijeka (40,7 %). S druge strane, kod z-lijekova kao drugi najčešći terapijski problem nalazi se nuspojava lijeka (14,8 %), što je kod benzodiazepina bilo na trećem mjestu. Na trećem mjestu z-lijekovi uzrokovali su nepotrebnu terapiju i neučinkovitost terapije (11,1%), nakon čega slijede potreba za uvođenjem dodatne terapije i suradljivost (3,7 %), dok nije uočen niti jedan terapijski problem preniske doze.

Provedeno je prospektivno kliničko istraživanje u kojem je sudjelovalo 73 ispitanika pri čemu je većina starija od 75 godina (Šola i sur., 2020). Ukupno je identificirano 313 terapijskih problema, 4,3±2 po osobi. Cilj studije bio je utvrditi učestalost i vrstu terapijskih problema kod starije institucionalizirane populacije pacijenata, pri čemu je otkriveno da predugo trajanje terapije, koje pripada kategoriji previsoke doze, odnosi se najčešće upravo na benzodiazepine i zolpidem (3,5 %). Tu se može primijetiti preklapanje s

našim istraživanjem u kojem je upravo navedena kategorija terapijskih problema bila najčešća. Također, u navedenom istraživanju neželjeni učinak lijeka bio je najčešće povezan sa benzodiazepinima i zolpidinom (2,9 %) što se podudara s našim rezultatima. Nadalje, benzodiazepini su od svih lijekova u većini slučajeva bili povezani s terapijskim problemom nepotrebne terapije koju uzrokuje duplikacija terapije, te u našem istraživanju vidimo da je navedeni problem upravo vrlo učestao kod benzodiazepina. Provedeno je istraživanje o terapijskim problemima u staračkim domovima Norveške (Fog i sur., 2020). U istraživanju je uključeno 2465 ispitanika čija je prosječna životna dob iznosila 85,9 godina koji su u prosjeku imali 6,8 lijekova po osobi. Identificirano je ukupno 4847 terapijskih problema kod 84,1 % pacijenata. Najčešći terapijski problemi bili su povezni sa psihotropnim lijekovima u koje upravo pripadaju benzodiazepini i z-lijekovi (31,9 %). Benzodiazepini su se našli na prvom mjestu od svih drugih skupina lijekova uzrokujući nepotrebnu terapiju (12,0 %), neučinkovitost terapije (15,7 %), previsoku dozu (16,5 %) i nuspojavu lijeka (22,8 %). To se može usporediti sa rezultatima našeg istraživanja jer su upravo navedeni terapijski problemi, osim neučinkovitosti terapije, najzastupljeniji terapijski problemi sa benzodiazepinima.

U istraživanju koje je provedeno na starijoj populaciji kod koje je prisutna polifarmacija, pronađeno je ukupno 964 terapijskih problema (Kovačević i sur., 2017). U navedenoj studiji benzodiazepini su skupina lijekova koja je najzastupljenija kod terapijskog problema nepotrebne terapije, čime dolazi do preklapanja s našim istraživanjem koje je pokazalo visoku stopu pojavnosti tog problema kod benzodiazepina.

Sva navedena istraživanja imaju manje terapijskih problema po osobi nego u našem istraživanju ($4,3 \pm 2$ (Šola i sur., 2020), 2,0 (Fog i sur., 2020), te $2,5 \pm 1,9$ (Kovačević i sur., 2017)) što potencijalno ukazuje na povećan broj terapijskih problema kod starije populacije koja u terapiji ima barem jedan benzodiazepin ili z-lijek, što je ujedno bio kriterij za naše ispitanike. U studiji o propisivanju i korištenju benzodiazepina u sedam europskih zemalja upravo ističe Hrvatsku kao zemlju sa najvećom prevalencijom i distribucijom pacijenata koji imaju benzodiazepin u terapiji (Lukačičinova i sur., 2024), što upravo pridonosi velikoj prevalenciji terapijskih problema po osobi s ovom skupinom lijekova u Hrvatskoj te samim time i potrebu za rješavanjem istih.

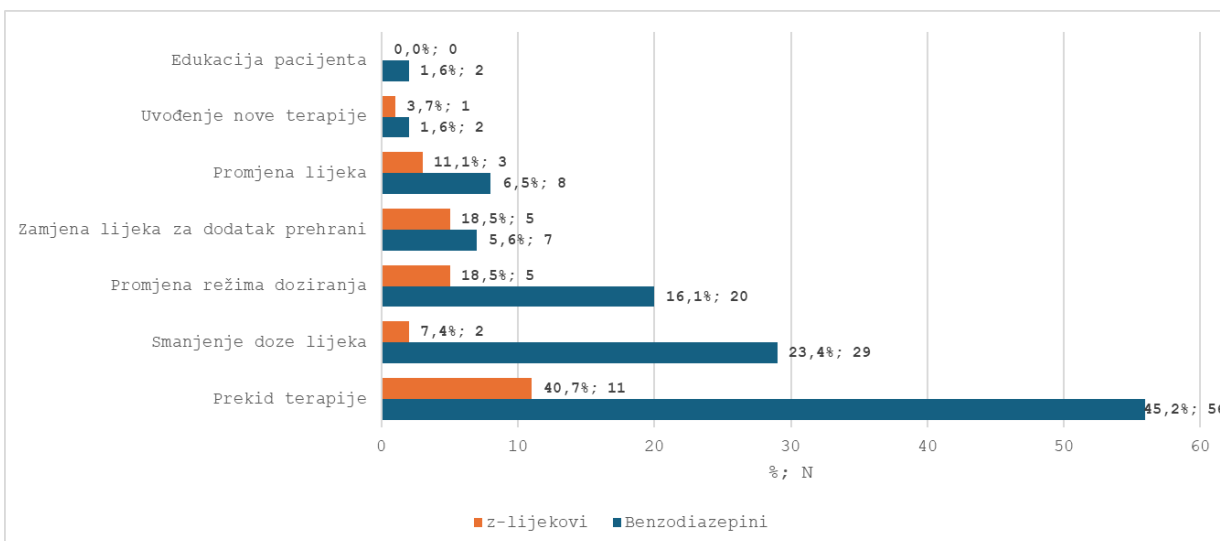
Kod svih navedenih istraživanja najčešći terapijski problemi upravo su povezani sa previsokom dozom, točnije sa predugim korištenjem benzodiazepina i z-lijekova. Također među najučestalijim terapijskim problemima javlja se nepotrebna terapija, pri čemu u većini slučajeva nije bilo medicinske indikacije za benzodiazepine i z-lijekove stoga se u oba slučaja ukazuje potreba za depreskripcijom istih. U procesu depreskripcije sudjeluje farmaceut postepenim snižavanjem doze prema smjernicama za deeskalaciju. Nuspojave su također terapijski problem koji se u većini navedenih istraživanja pojavio među najčešćima, stoga i to ukazuje na potrebu implementacije farmaceuta u rješavanje navedenog problema. Među čestim nuspojavama benzodiazepina javljaju se ovisnost, padovi i s time povezane ozljede te kognitivno

propadanje. Napravljena je studija koja je u cilju imala istražiti povezanost benzodiazepina i z-lijekova sa rizikom od ozljeda zbog padova i s time povezane hospitalizacije (Yu i sur., 2017). Rezultati su pokazali značajno povećan rizik padova kod korištenja svih doza benzodiazepina, uključujući kratkodjelujuće i dugodjelujuće benzodiazepine, te visoke doze z-lijekova. Također je pokazana povezanost padova sa polifarmacijom koja uključuje dva ili više benzodiazepina, jedan benzodiazepin i jedan z-lijek ili dva benzodiazepina i jedan z-lijek u terapiji.

U našim rezultatima istraživanja preduga primjena benzodiazepina nalazi se na prvom mjestu prema zastupljenosti terapijskih problema povezanih sa benzodiazepinima. Istraživanje koje je napravljeno na kardiovaskularnim pacijentima pokazalo je veliki udio povezanosti potencijalno neprikladne terapije (engl. Potentially inappropriate medication) upravo sa predugom primjenom benzodiazepina (Krustev i sur., 2022). Također, u studiji koja se bavila istraživanjem prevalencije korištenja benzodiazepina i z-lijekova u staračkom domu kod pacijenata sa demencijom, rezultati su pokazali da je za većinu ispitanika duljina korištenja ovih lijekova premašila četiri tjedna koliko se preporuča korištenje (Rijksen i sur., 2021). Niti jedan lijek iz skupine anksiolitika te samo 16,3 % hipnotika bili su korišteni unutar perioda preporučene duljine primjene. Nadalje, ukupno 39,2 % pacijenata ima benzodiazepin u terapiji pri čemu većina pacijenata uzima lijek kontinuirano ili kontinuirano sa dodatnim uzimanjem po potrebi (35,3 %), a manjina pacijenata uzima benzodiazepine po potrebi (16,3 %). Navedena istraživanja također iznose problematiku preduge primjene ovih lijekova, što se pokazalo najvećim terapijskim problemom u našem istraživanju.

4.4. Intervencije

Nakon identifikacije terapijskih problema, slijedi njihovo rješavanje koje obuhvaća intervenciju farmaceuta. Udio pojedinih intervencija prikazan je na Slika 3.



Slika 3: Postotci predloženih intervencija

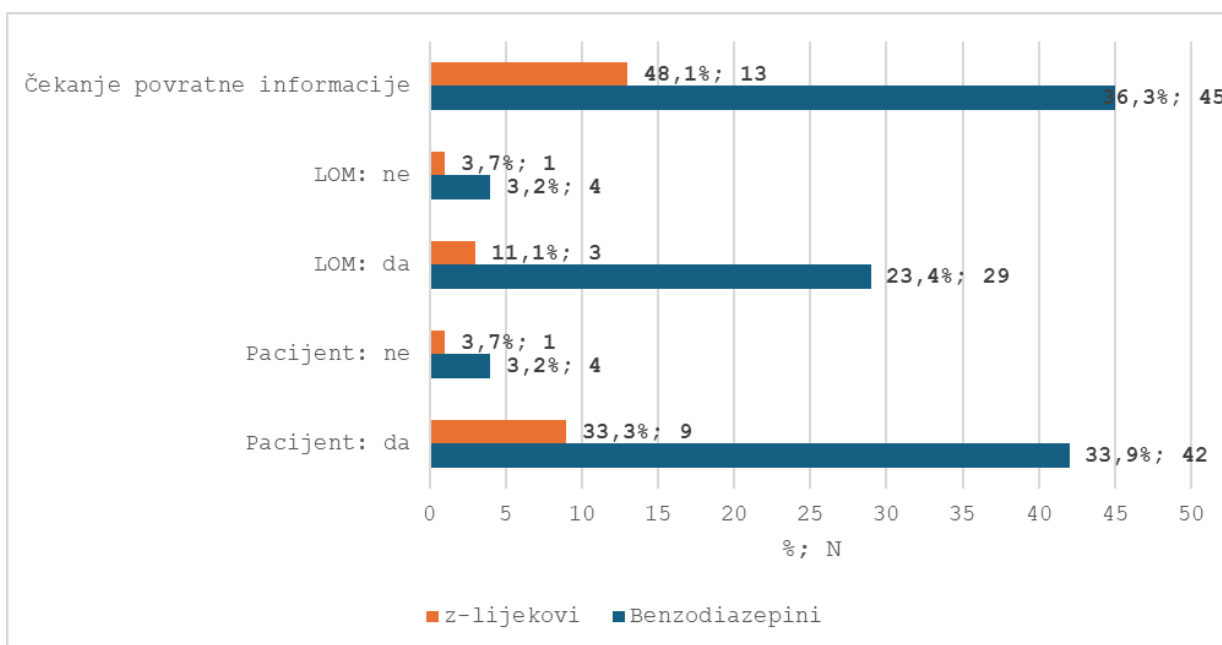
Skoro polovica svih intervencija bila je prekid terapije i za benzodiazepine (45,2 %) i za z-lijekove (40,7 %). Druga po redu za benzodiazepine slijedi smanjenje doze lijeka (23,4 %), što je za z-lijekove na četvrtom mjestu po udjelu zastupljenosti (7,4 %). Zatim slijedi promjena režima doziranja (16,1 %) za benzodiazepine, a z-lijekovima su se u istom postotku mijenjali režimi doziranja i radile zamjene za dodatak prehrani (18,5 %). Kod benzodiazepina u sličnom postotku radila se zamjena lijeka za dodatak prehrani (5,6 %), te za drugi lijek (6,5 %). Također, u istom udjelu provela se intervencija uvođenja nove terapije i edukacija pacijenta (1,6 %). Z-lijekovi mijenjali su se za drugi lijek u 11,1 % slučajeva, dok se nova terapija uvodila u 3,7 % slučajeva, a nije bilo potrebe za edukacijom pacijenata.

Pošto je najveći postotak terapijskih problema previsoka doza, odnosno predugo trajanje terapije te nepotrebna terapija, ne iznenađuje podatak o najvećoj zastupljenosti intervencije prekida terapije. Osim prekida terapije, u velikom postotku provodila se intervencija smanjenja doze za benzodiazepine. Kada je cilj bio ukinuti benzodiazepin iz terapije, intervencije su bile ili prekid terapije ili smanjenje doze lijeka. Kada je intervencija prekid terapije, lijek se isključivao iz terapije postepeno pošto se ove skupine lijekova ne smiju naglo prekinuti (Katzung, 2020), a kada je intervencija smanjenje doze, lijek se najčešće na kraju u potpunosti isključio iz terapije. Kod obje navedene intervencije krajnji cilj bio je isključiti lijek iz terapije, upravo zato što su benzodiazepini i z-lijekovi u tom slučaju predugo primjenjivani ili su bili nepotrebno u terapiji. S obzirom na velik broj terapijskih problema koji kao krajnji cilj imaju ukinuti benzodiazepin ili z-lijek iz terapije, vidi se važnost uloge farmaceuta koji najprije identificira terapijske probleme, nakon čega, utvrđivanjem terapijskog cilja, provodi navedene intervencije. Također, vrlo česta intervencija bila je promjena režima doziranja. Pritom je pacijentima predloženo uzimati benzodiazepine

i z-lijekove umjesto svakodnevno, samo prema potrebi. Na primjer, diazepam ukoliko se povisi krvni tlak ili z-lijek za nesanicu samo prema potrebi, odnosno uzimati benzodiazepin u slučaju pojave paničnog ataka. Također, predlagano je uzimati benzodiazepine redovito tijekom perioda potrebnog za postizanje terapijskog učinka antidepressiva, zatim uzimati benzodiazepin prema potrebi. Prilikom smanjenja doze benzodiazepina ili z-lijekova, pri čemu je krajnji cilj maknuti lijek iz terapije, vrlo često predložena intervencija bila je zamjena lijeka za dodatak prehrani. Pritom su predlagani biljni preparati valerijane ili pasiflore, odnosno pripravci s melatoninom koji nemaju ograničenja za dugotrajnu upotrebu, stoga su prikladni kod ovih pacijenata.

Nakon utvrđivanja terapijskog problema, predložene intervencije provodile su se uz odobrenje liječnika ukoliko je bilo potrebno raditi promjenu terapije ili promjene doze, odnosno uz odobrenje pacijenta ukoliko se radilo o edukaciji pacijenta ili upućivanja drugom zdravstvenom djelatniku.

Postotci prihvaćenosti intervencija prikazani su na Slika 4.

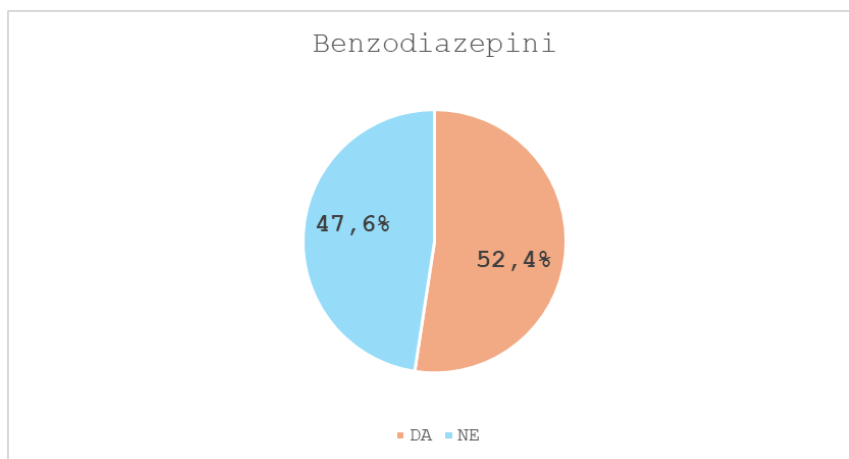


Slika 4: Postotci prihvaćenosti intervencija

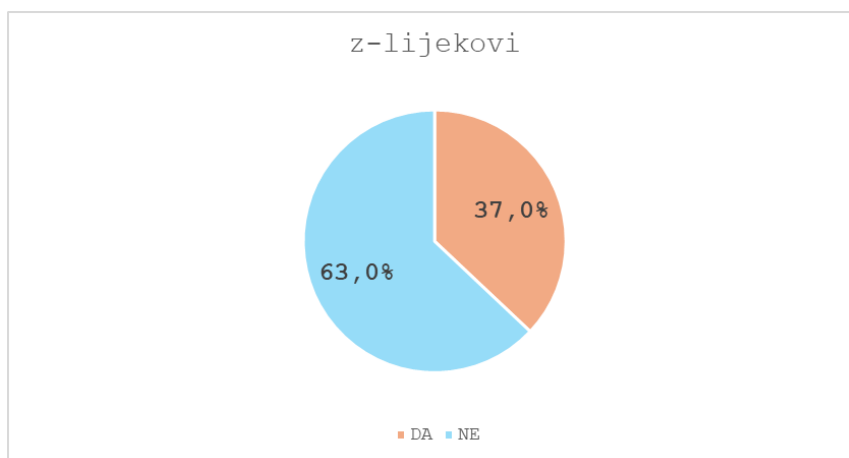
Pacijenti su u otprilike deset puta više slučajeva prihvatili intervenciju farmaceuta za benzodiazepine (33,9 %) i za z-lijekove (33,3 %), dok su liječnici prihvatili intervencije u otprilike sedam puta više slučajeva za benzodiazepine (23,4 %) i 11,1 % za z-lijekove. 36,3 % intervencija nije definirano jesu li prihvaćene za benzodiazepine i otprilike polovica za z-lijekove (48,1 %). Navedeni rezultati pokazuju

veliku stopu prihvaćenosti intervencija pri rješavanju terapijskih problema sa benzodiazepinima i z-lijekovima. Na taj način pokazuje se postojanje povjerenja liječnika i pacijenata u farmaceuta i njegove odluke što naglašava potrebu i značaj integracije farmaceuta u skrb za ovu skupinu pacijenata.

Riješenost terapijskih problema prikazana je na Slika 5 i na Slika 6.



Slika 5: Riješenost terapijskih problema s benzodiazepinima



Slika 6: Riješenost terapijskih problema sa z-lijekovima

Više od polovice svih terapijskih problema uspješno je riješeno za benzodiazepine (52,4 %), te manje od polovice za z-lijekove (37,0 %). Rezultati postotaka riješenosti terapijskih problema motivirajući su, međutim treba težiti još većim postotcima kako bi se skrb za pacijenta podigla na višu razinu.

Provedena je studija o problemima upravljanja terapijom tijekom kućnih posjeta farmaceuta u Torontu (Papastergiou i sur., 2019). Medijan godina ispitanika iznosio je 76,9 godina. Benzodiazepini su u tom

istraživanju bili među tri najčešće neprikladno propisanih skupina lijekova. U istraživanju je identificirano ukupno 275 terapijskih problema, odnosno 2,75 po osobi, s time da su najčešći terapijski problemi bili potreba za dodatnom terapijom, neadherencija i nuspojava lijeka. Farmaceuti su uspješno riješili 52,4 % terapijskih problema samostalno te 47,6 % terapijskih problema uz pomoć liječnika. Liječnici su prihvatili 53,4 % intervencija farmaceuta, dok su odbili 27,5 % intervencija, a preostalih 19,1 % nije bilo informacije jesu li prihvaćene. Rezultati prihvaćanja intervencija farmaceuta usporedivi su sa rezultatima našeg istraživanja za benzodiazepine pošto većina intervencija jesu bile prihvaćene i od strane liječnika i od strane pacijenata u oba istraživanja.

U već spomenutom istraživanju o analizi terapijskih problema kod starijih, ukupno je pronađeno 964 terapijskih problema, $2,5 \pm 1,9$ po osobi, te je izvršeno 1022 intervencija, $2,6 \pm 2,0$ po osobi (Kovačević i sur., 2017). Benzodiazepini su u tom istraživanju bili najčešći uzrok terapijskog problema nepotrebne terapije. Implementirano je 70,1 % intervencija, dok ih je 10,0 % odbijeno, a za preostalih 19,9 % nema informacije. Farmaceuti su bili zaslužni za implementaciju 17,5 % intervencija, 52,9 % intervencija implementirano je u suradnji s liječnikom, te su na preostalih 29,6 % intervencija pristali pacijenti. Ova studija usporediva je s našom studijom jer se bavila istraživanjem terapijskih problema kod starijih pacijenata koji imaju polifarmaciju, te se može zaključiti da se integracijom farmaceuta u skrb za pacijenta može ostvariti i veći postotak prihvaćanja i implementacije farmaceutskih intervencija, kao što je to slučaj u navedenoj studiji.

Iz navedenih studija vidi se da su farmaceuti važan dio zdravstvenog tima te da mogu imati značajnu ulogu u skrbi za pacijente pošto liječnici i pacijenti njihove intervencije u većini slučajeva prihvaćaju.

5. ZAKLJUČCI

Provedenim istraživanjem o vrsti i učestalosti terapijskih problema vezanih uz primjenu benzodiazepina i z-lijekova kod populacije pretežito starije životne dobi u Farmakoterapijskom savjetovalištu te usporedbom dobivenih rezultata s rezultatima iz prikupljene literature može se zaključiti sljedeće:

1. U pacijenata koji u terapiji imaju barem jedan benzodiazepin ili z-lijek identificiran je velik broj terapijskih problema pri čemu su najčešći terapijski problemi bili previsoka doza, nepotrebna terapija i nuspojava lijeka
2. Zabilježena je relativno visoka razina prihvaćenosti intervencija od strane liječnika obiteljske medicine i pacijenata, kao i visoka stopa uspješno riješenih terapijskih problema. To potvrđuje važnost uključivanja većeg broja farmaceuta u pružanje usluge upravljanja farmakoterapijom (engl. Comprehensive Medication Management Services, CMM services).

6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

ATK: Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova

BZP: Benzodiazepin

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

LOM: liječnik opće medicine

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

SŽS: Središnji živčani sustav

BMI: engl. "Body mass index"

SZO: Svjetska zdravstvena organizacija

7. LITERATURA

Anxiety disorders, 2023., <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders>, pristupljeno 5.8.2024.

Bachhuber MA, Hennessy S, Cunningham CO, Starrels JL. Increasing Benzodiazepine Prescriptions and Overdose Mortality in the United States, 1996-2013. *Am J Public Health*, 2016, 106, 686-688.

Balon R, Silberman EK, Starcevic V, et al. Benzodiazepines, antidepressants and addiction: A plea for conceptual rigor and consistency. *J Psychopharmacol*, 2019, 33, 1467-1470.

Baldwin DS. Clinical management of withdrawal from benzodiazepine anxiolytic and hypnotic medications. *Addiction*, 2022, 117, 1472-1482.

Bongue B, Naudin F, Laroche ML, et al. Trends of the potentially inappropriate medication consumption over 10 years in older adults in the East of France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009, 18, 1125-1133.

Brummel A, Carlson AM. Comprehensive Medication Management and Medication Adherence for Chronic Conditions. *J Manag Care Spec Pharm*, 2016, 22, 56-62.

By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*, 2019, 67, 674-694.

Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC, Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management Services, 3rd Edition, New York, McGraw Hill, 2012.

Dragioti E, Levin LÅ, Bernfort L, Larsson B, Gerdle B. Insomnia severity and its relationship with demographics, pain features, anxiety, and depression in older adults with and without pain: cross-sectional population-based results from the PainS65+ cohort. *Ann Gen Psychiatry*, 2017, 16, 15.

Fikri-Benbrahim N, Faus MJ, Martínez-Martínez F, Sabater-Hernández D. Impact of a community pharmacists' hypertension-care service on medication adherence. The AFenPA study. *Res Social Adm Pharm*, 2013, 9, 797-805.

Fog AF, Mdala I, Engedal K, Straand J. Variation between nursing homes in drug use and in drug-related problems. *BMC Geriatr*, 2020, 20, 336.

Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2014, str. 433-440.

Global status report on physical activity, 2022.,
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/363607/9789240059153-eng.pdf?sequence=1>, pristupljeno 18. 8. 2024.

Gotovo dvije trećine odraslih osoba u Hrvatskoj ima prekomjernu tjelesnu masu ili debljinu, 2024.,
<https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/gotovo-dvije-trecine-odraslih-osoba-u-hrvatskoj-ima-prekomjernu-tjelesnu-masu-ili-debljinu/>, pristupljeno 4. 9. 2024.

Griffin CE 3rd, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J.*, 2013, 13, 214-223.

HALMED objavio publikaciju Potrošnja lijekova u Hrvatskoj od 2016. do 2020. godine, 2022.,
<https://ftp.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2022/HALMED-publishes-52-the-report-Medicinal-Product-Utilisation-in-Croatia-from-2016-to-2020/2869>, pristupljeno 2.8.2024.

Hillman DR, Murphy AS, Pezzullo L. The economic cost of sleep disorders. *Sleep*, 2006, 29, 299-305.

Isomura K, Wang X, Chang Z, et al. Factors associated with long-term benzodiazepine and Z-drug use across the lifespan and 5-year temporal trajectories among incident users: a Swedish nationwide register-based study. *Eur J Clin Pharmacol*, 2023, 79, 1091-1105.

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

Katzung, BG. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2020, str. 371-386.

Kontinuiran rast udjela visokoobrazovanog stanovništva, 2024., <https://dzs.gov.hr/vijesti/kontinuiran-rast-udjela-visokoobrazovanog-stanovnistva/1594>, pristupljeno 29. 8. 2024.

Kovačević SV, Miljković B, Čulafić, M, Kovačević M. Evaluation of drug-related problems in older polypharmacy primary care patients. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 2017, 23, 860-865.

Krustev T, Milushewa P, Tachkov K, Mitov K, Petrova G. Evaluation of potentially inappropriate medication in older patients with cardiovascular diseases-STOPP/START-based study. *Front Public Health*, 2022, 10, 1023171.

Kummer I. Polypharmacy and potentially inappropriate prescribing of benzodiazepines in older nursing home residents. *Annals of Medicine*, 2024, 56, 2357232.

Lukačišinová A, Reissigová J, Ortner-Hadžiabdić M, et al. Prevalence, country-specific prescribing patterns and determinants of benzodiazepine use in community-residing older adults in 7 European countries. *BMC Geriatr*, 2024, 24, 240.

Luta X, Bagnoud C, Lambiris M, et al. Patterns of benzodiazepine prescription among older adults in Switzerland: a cross-sectional analysis of claims data. *BMJ Open*, 2020, 10, e031156.

Maust DT, Lin LA, Blow FC. Benzodiazepine Use and Misuse Among Adults in the United States. *Psychiatr Serv*, 2019, 70, 97-106.

Mendonça SA, Melo AC, Pereira GCC, dos Santos DMSS, Grossi EB, Sousa MCVB, Oliveira DR, Soares AC. Clinical outcomes of medication therapy management services in primary health care. *Braz J Pharm Sci*, 2016, 52, 527-537.

Morin CM, Jarrin DC. Epidemiology of Insomnia: Prevalence, Course, Risk Factors, and Public Health Burden. *Sleep Med Clin*, 2022, 17, 173-191.

Neves CM, Nascimento MMD, Silva DÁM, Ramalho-de-Oliveira D. Clinical Results of Comprehensive Medication Management Services in Primary Care in Belo Horizonte. *Pharmacy (Basel)*, 2019, 7, 58.

Objava rezultata Eurostat-a o konzumaciji alkohola i ekscesivnom epizodnom pijenju, 2024., <https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/objava-rezultata-eurostat-a-o-konzumaciji-alkohola-i-ekscesivnom-epizodicnom-pijenju/>, pristupljeno 4. 9. 2024.

Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72, 136-142.

Papastergiou J, Luen M, Tencaliuc S, Li W, van den Bemt B, Houle S. Medication management issues identified during home medication reviews for ambulatory community pharmacy patients. *Can Pharm J (Ott)*, 2019, 152, 334-342.

Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*, 2017, 26, 675-700.

Rijksen DOC, Zuidema SU, de Haas EC. Use of Benzodiazepines and Z-Drugs in Nursing Home Residents with Dementia: Prevalence and Appropriateness. *J Alzheimers Dis Rep*, 2021, 5, 871-879.

Sake FT, Wong K, Bartlett DJ, Saini B. Benzodiazepine usage and patient preference for alternative therapies: A descriptive study. *Health Sci Rep*, 2019, 2.

Šola KF, Mucalo I, Brajković A, Jukić I, Verbanac D, Vladimir Knežević S. Drug therapy problems identified among older adults placed in a nursing home: the Croatian experience. *J Int Med Res*, 2020, 48.

Tan EC, Stewart K, Elliott RA, George J. Pharmacist services provided in general practice clinics: a systematic review and meta-analysis. *Res Social Adm Pharm*, 2014, 10, 608-622.

Valliant SN, Burbage SC, Pathak S, Urick BY. Pharmacists as accessible health care providers: quantifying the opportunity. *J Manag Care Spec Pharm*, 2022, 28, 85-90.

Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 26, 2023.

Windle A, Elliot E, Duszynski K, Moore V. Benzodiazepine prescribing in elderly Australian general practice patients. *Aust N Z J Public Health*, 2007, 31, 379-381.

Woods A, Begum M, Gonzalez-Chica D, Bernardo C, Hoon E, Stocks N. Long-term benzodiazepines and z-drug prescribing in Australian general practice between 2011 and 2018: A national study. *Pharmacol Res Perspect*, 2022, 10.

Yu NW, Chen PJ, Tsai HJ, et al. Association of benzodiazepine and Z-drug use with the risk of hospitalisation for fall-related injuries among older people: a nationwide nested case-control study in Taiwan. *BMC Geriatr*, 2017, 17, 140.

Zhu S, Noviello CM, Teng J, Walsh RM Jr, Kim JJ, Hibbs RE. Structure of a human synaptic GABA_A receptor. *Nature*, 2018, 559, 67-72.

8. SAŽETAK/SUMMARY

Cilj istraživanja: Utvrditi i definirati najčešće terapijske probleme u pacijenata s barem jednim lijekom iz skupine benzodiazepina i z-lijekova na razini primarne zdravstvene zaštite u Republici Hrvatskoj.

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. Prikupljeni su sociodemografski i antropometrijski podatci o pacijentu, njegovim bolestima i lijekovima te su identificirani terapijski problemi i izrađen je plan skrbi s predloženim intervencijama. Kriterij za izbor sudionika bio je ustanovljen terapijski problem povezan s primjenom benzodiazepina ili z-lijeka. Podatci su analizirani metodom deskriptivne statistike pomoću Microsoft Excel programa.

Rezultati: U istraživanje je bilo uključeno 118 pacijenata, od kojih su 77,1 % bile žene, prosječne dobi $71,2 \pm 11$ godina. Prosječno su pacijenti imali $10,2 \pm 6,0$ komorbiditeta i $11,2 \pm 5,1$ lijekova. Identificirano je ukupno 1042 terapijskih problema ($8,83 \pm 3,0$ po pacijentu), od čega se 14,5 % odnosilo na benzodiazepine i z-lijekove (prosječno 1,28 po pacijentu). Najčešći terapijski problemi bili su previsoka doza (53,2 % za benzodiazepine, 55,6 % za z-lijekove), nepotrebna terapija (23,4 % i 11,1 %) te nuspojava lijeka (13,7 % i 14,8 %). Najčešće predložena intervencija bila je prekid terapije (45 % za benzodiazepine i 40,7 % za z-lijekove). Ukupno je 52,4 % terapijskih problema povezanih s primjenom benzodiazepina i 37,0 % povezanih s primjenom z-lijekova bilo riješeno.

Zaključak: Rezultati ovog istraživanja pokazuju da ukoliko farmaceut u radu koristi jasno definiran i standardiziran proces rada ljekarničke prakse, u suradnji sa liječnicima obiteljske medicine i pacijentima, može riješiti velik broj terapijskih problema povezanih s neracionalnom primjenom benzodiazepina i z-lijekova.

Objective: To identify and define the most common drug therapy problems in patients using at least one drug from the benzodiazepine and z-drug groups at the primary healthcare level in the Republic of Croatia.

Materials and Methods: A prospective, interventional study was conducted within the FTS at the DZZC, where a comprehensive medication management service was provided from January 2018 to April 2024. Sociodemographic and anthropometric data about the patients, their diseases, and medications were collected, and drug therapy problems were identified. A care plan with proposed interventions was developed. The inclusion criterion for participants was the presence of a drug therapy problem related to the use of benzodiazepines or z-drugs. The data were analyzed using descriptive statistics with Microsoft Excel.

Results: A total of 118 patients were included in the study, of which 77.1% were women, with an average age of 71.2 ± 11 years. On average, patients had 10.2 ± 6.0 comorbidities and 11.2 ± 5.1 medications. A total of 1042 drug therapy problems were identified (8.83 ± 3.0 per patient), of which 14.5% were related to benzodiazepines and z-drugs (an average of 1.28 per patient). The most common drug therapy problems were excessive dosage (53.2% for benzodiazepines, 55.6% for z-drugs), unnecessary therapy (23.4% and 11.1%), and drug side effects (13.7% and 14.8%). The most frequently proposed intervention was discontinuing the therapy (45% for benzodiazepines and 40.7% for z-drugs). In total, 52.4% of drug therapy problems related to the use of benzodiazepines and 37.0% related to z-drugs were resolved.

Conclusion: The results of this study show that when a pharmacist employs a clearly defined and standardized working process in pharmacy practice, in collaboration with family medicine doctors and patients, a large number of drug therapy problems related to the irrational use of benzodiazepines and z-drugs can be resolved.

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>1. Nema medicinske indikacije – trenutno ne postoji valjana medicinska indikacija koja zahtijeva terapiju određenim lijekom</p> <p>2. Ovisnost/rekreativno uzimanje supstanci – problemi su uzrokovani zlouporabom droga, konzumacijom alkohola ili pušenjem</p> <p>3. Prikkladnost nefarmakoloških mjera – za liječenje određenog zdravstvenog stanja primjerenije su nefarmakološke mjere</p> <p>4. Duplikacija terapije – za zdravstveno stanje liječeno s više vrsta lijekova dovoljna je terapija jednim lijekom</p> <p>5. Liječenje izbjeglih nuspojava – uzimanje terapije u svrhu liječenja nuspojava drugog lijeka koju je moguće izbjeći</p> |
| 2. Potreba za uvođenjem dodatne terapije (INDIKACIJA) | <p>6. Neliječeno zdravstveno stanje – zdravstveno stanje zahtijeva uvođenje novog lijeka u terapiju</p> <p>7. Potreba za sinergističkim djelovanjem lijekova – zdravstveno stanje zahtijeva uvođenje dodatne terapije u svrhu postizanja sinergističkog ili aditivnog učinka</p> <p>8. Potreba za prevencijom – nužno je uvođenje određene terapije kako bi se smanjio rizik od nastanka novog zdravstvenog stanja</p> |
| 3. Neučinkovit lijek (UČINKOVITOST) | <p>9. Neprikladan oblik lijeka – korišteni lijek nije odgovarajućeg farmaceutskog oblika</p> <p>10. Prisutna kontraindikacija – lijek je kontraindiciran za određenog pacijenta</p> <p>11. Zdravstveno stanje ne reagira na lijek – kod pacijenta nema reakcije na korišteni lijek te je potrebna promjena terapije</p> <p>12. Lijek nije indiciran za zdravstveno stanje – lijek nije djelotvoran za zdravstveno stanje koje se njime liječi</p> <p>13. Dostupan je učinkovitiji lijek – korišteni lijek nije najučinkovitiji od lijekova indiciranih za određeno zdravstveno stanje te je nužna promjena terapije</p> |
| 4. Preniska doza (UČINKOVITOST) | <p>14. Neučinkovita doza – doza je preniska da bi se postigao željeni učinak</p> <p>15. Potrebno dodatno praćenje – potrebno je pratiti kliničke ili laboratorijske parametre kako bi se utvrdilo je li doza lijeka preniska za pacijenta</p> <p>16. Neodgovarajuća učestalost primjene lijeka – primjena lijeka prerijetka je za postizanje željenog ishoda</p> <p>17. Neodgovarajuće trajanje primjene lijeka – primjena lijeka prekratka je za postizanje željenog ishoda</p> |

| | |
|---------------------------------|---|
| | <p>18. Neispravno čuvanje lijeka – potentnost lijeka izgubljena je neispravnom pohranom</p> <p>19. Neodgovarajući put primjene lijeka – metoda ili put primjene lijeka nije primjeren</p> <p>20. Interakcija lijekova – interakcija među lijekovima uzrokovala je smanjenje djelotvorne koncentracije aktivnog lijeka te posljedični izostanak njegovog učinka</p> |
| 5. Nuspojava lijeka (SIGURNOST) | <p>21. Neželjeni učinak – lijek uzrokuje štetno djelovanje na zdravlje pacijenta neovisno o dozi</p> <p>22. Lijek nije siguran za pacijenta – zbog prisustva rizičnih čimbenika potrebno je uvesti sigurniji lijek u terapiju</p> <p>23. Interakcija lijekova – interakcija među lijekovima uzrokuje neželjeni učinak neovisan o dozi</p> <p>24. Neodgovarajući put primjene lijeka – metoda ili put primjene lijeka je pogrešan što rezultira neželjenom reakcijom</p> <p>25. Alergijska reakcija – lijek je uzrokovao alergijsku reakciju</p> <p>26. Prenaglo povećanje/smanjenje doze – doza lijeka je primijenjena prebrzo ili je naglo porasla što je rezultiralo neželjenom reakcijom</p> |
| 6. Previsoka doza (SIGURNOST) | <p>27. Previsoka doza – doza lijeka je previsoka za pacijenta i rezultira njegovom toksičnošću</p> <p>28. Potrebno dodatno praćenje – potrebno je pratiti kliničke ili laboratorijske parametre kako bi se utvrdilo je li doza previsoka za pacijenta</p> <p>29. Neodgovarajuća učestalost primjene lijeka – vremenski razmak između doza lijeka je prekratak</p> <p>30. Neodgovarajuće trajanje primjene lijeka – vremenski period uzimanja lijeka predugo traje</p> <p>31. Interakcija lijekova – interakcija među lijekovima uzrokovala je povećanje koncentracije aktivnog lijeka te posljedično dovela do njegove toksičnosti</p> |
| 7. Suradljivost | <p>32. Nedostupan lijek – opskrba lijekom nije dovoljna za liječenje pacijenta</p> <p>33. Pacijent si ne može priuštiti lijek – nemogućnost plaćanja propisanog ili preporučenog lijeka</p> <p>34. Zaboravljanje terapije – pacijent zbog zaborava ne uspijeva uzeti odgovarajuću dozu lijeka</p> <p>35. Nemogućnost gutanja/primjene lijeka – pacijent nije u stanju uzeti terapiju na odgovarajući način</p> <p>36. Nerazumijevanje uputa – pacijent ne razumije ispravno uzimanje lijeka i režim njegovog doziranja</p> <p>37. Svjesno ne uzimanje lijeka – pacijent je sam odlučio ne uzimati propisanu terapiju</p> |

10. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARICA

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

Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

TERAPIJSKI PROBLEMI POVEZANI S BENZODIAZEPINIMA I Z-LIJEKOVIMA NA PRIMARNOJ RAZINI ZDRAVSTVENE ZAŠTITE

Helena Kovačić

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Utvrditi i definirati najčešće terapijske probleme u pacijenata s barem jednim lijekom iz skupine benzodiazepina i z-lijekova na razini primarne zdravstvene zaštite u Republici Hrvatskoj.

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. Prikupljeni su sociodemografski i antropometrijski podatci o pacijentu, njegovim bolestima i lijekovima te su identificirani terapijski problemi i izrađen je plan skrbi s predloženim intervencijama. Kriterij za izbor sudionika bio je ustanovljen terapijski problem povezan s primjenom benzodiazepina ili z-lijeka. Podatci su analizirani metodom deskriptivne statistike pomoću Microsoft Excel programa.

Rezultati: U istraživanje je bilo uključeno 118 pacijenata, od kojih su 77,1 % bile žene, prosječne dobi $71,2 \pm 11$ godina. Prosječno su pacijenti imali $10,2 \pm 6,0$ komorbiditeta i $11,2 \pm 5,1$ lijekova. Identificirano je ukupno 1042 terapijskih problema ($8,83 \pm 3,0$ po pacijentu), od čega se 14,5 % odnosilo na benzodiazepine i z-lijekove (prosječno 1,28 po pacijentu). Najčešći terapijski problemi bili su previsoka doza (53,2 % za benzodiazepine, 55,6 % za z-lijekove), nepotrebna terapija (23,4 % i 11,1 %) te nuspojava lijeka (13,7 % i 14,8 %). Najčešće predložena intervencija bila je prekid terapije (45 % za benzodiazepine i 40,7 % za z-lijekove). Ukupno je 52,4 % terapijskih problema povezanih s primjenom benzodiazepina i 37,0 % povezanih s primjenom z-lijekova bilo riješeno.

Zaključak: Rezultati ovog istraživanja pokazuju da ukoliko farmaceut u radu koristi jasno definiran i standardiziran proces rada ljekarničke prakse, u suradnji sa liječnicima obiteljske medicine i pacijentima, može riješiti velik broj terapijskih problema povezanih s neracionalnom primjenom benzodiazepina i z- lijekova.

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

Rad sadrži: 54 stranice, 6 grafičkih prikaza, 8 tablica i 43 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Benzodiazepini, Z-lijekovi, usluga upravljanja farmakoterapijom, ljekarnička skrb, terapijski problemi

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. Kristina Radić, *viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Kristina Pavić, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: studeni 2024.

Basic documentation card

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

Diploma thesis

DRUG THERAPY PROBLEMS RELATED TO BENZODIAZEPINES AND Z-DRUGS IN PRIMARY HEALTHCARE

Helena Kovačić

SUMMARY

Objective: To identify and define the most common drug therapy problems in patients using at least one drug from the benzodiazepine and z-drug groups at the primary healthcare level in the Republic of Croatia.

Materials and Methods: A prospective, interventional study was conducted within the FTS at the DZZC, where a comprehensive medication management service was provided from January 2018 to April 2024. Sociodemographic and anthropometric data about the patients, their diseases, and medications were collected, and drug therapy problems were identified. A care plan with proposed interventions was developed. The inclusion criterion for participants was the presence of a drug therapy problem related to the use of benzodiazepines or z-drugs. The data were analyzed using descriptive statistics with Microsoft Excel.

Results: A total of 118 patients were included in the study, of which 77.1% were women, with an average age of 71.2 ± 11 years. On average, patients had 10.2 ± 6.0 comorbidities and 11.2 ± 5.1 medications. A total of 1042 drug therapy problems were identified (8.83 ± 3.0 per patient), of which 14.5% were related to benzodiazepines and z-drugs (an average of 1.28 per patient). The most common drug therapy problems were excessive dosage (53.2% for benzodiazepines, 55.6% for z-drugs), unnecessary therapy (23.4% and 11.1%), and drug side effects (13.7% and 14.8%). The most frequently proposed intervention was discontinuing the therapy (45% for benzodiazepines and 40.7% for z-drugs). In total, 52.4% of drug therapy problems related to the use of benzodiazepines and 37.0% related to z-drugs were resolved.

Conclusion: The results of this study show that when a pharmacist employs a clearly defined and standardized working process in pharmacy practice, in collaboration with family medicine doctors and patients, a large number of drug therapy problems related to the irrational use of benzodiazepines and z-drugs can be resolved.

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

Thesis includes: 54 pages, 6 figures, 8 tables and 43 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Benzodiazepines, Z-drugs, Comprehensive medication management, Pharmacy care, Drug therapy problems

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

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

Kristina Radić, Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Kristina Pavić, Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: November 2024.