

# Potreba za deskripcijom benzodiazepina u osoba starije životne dobi na razini primarne zdravstvene zaštite

---

Nežmah, Lucija

Professional thesis / Završni specijalistički

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:950440>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Lucija Nežmah

POTREBA ZA DEPRESKRICIJOM BENZODIAZEPINA U OSOBA STARIJE ŽIVOTNE  
DOBI NA RAZINI PRIMARNE ZDRAVSTVENE ZAŠTITE

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić

Specijalistički rad obranjen je dana 26.09.2023. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. nasl. doc. dr. sc. Ivana Samardžić, KB Dubrava
2. izv. prof. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu
3. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Rad ima 32 lista.

Ovaj rad izrađen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija „Klinička farmacija“ pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Maje Ortner Hadžiabdić.

## ZAHVALA

Tomiju i Janku hvala na bezuvjetnoj ljubavi i razumijevanju – zbog vas sve ovo ima više smisla. Mami jer je uvijek tu kad je trebam, podrška u svemu. Tati jer me naučio upornosti. Baki Zdenki hvala na brizi i motivaciji. Svekrvi Ani i svekru Mladenu veliko hvala na logističkoj pomoći. I naravno, ništa ne bi bilo bez mentorice Maje. Veliko hvala na strpljivosti, savjetima, idejama i uloženom vremenu!

## SAŽETAK

Cilj je ovog istraživanja bio odrediti udio starijih osoba u primarnoj zdravstvenoj zaštiti koje koriste benzodiazepine (BZD), analizirati vrstu, dozu, trajanje terapije i način primjene BZD-a te ustanoviti postoji li potencijal za depreskripciju BZD-a. Također su analizirane klinički značajne interakcije između BZD-a i ostalih lijekova te dodataka prehrani.

Istraživanje je provedeno na uzorku od 264 pacijenata starije životne dobi (>65 godina), u javnim ljekarnama na području Zagreba, Istre i Kvarnera, u periodu od ožujka 2019. do ožujka 2020. godine. Dio je većeg istraživanja koje se provodi u više europskih zemlja u sklopu projekta *EuroAgeism Horizon 2020*. Za potrebe istraživanja definirano je četiri kriterija za depreskripciju, koristeći kanadske, australske i tasmanijske smjernice za depreskripciju BZD-a te podatke navedene u Sažetku opisa svojstava lijekova, na temelju kojih se odlučivalo o tome koji ispitanici bi mogli imati koristi od depreskripcije ovih lijekova.

U ispitivanju je sudjelovalo 264 pacijenata, od kojih je 35,2 % muškaraca i 64,8 % žena prosječne dobi 74,49 (SD=6,81) godina. Ispitanici su koristili prosječno  $5,97 \pm 3,17$  lijekova, BZD je koristilo 90 ispitanika (34,2 %), najčešće diazepam (n=41, 45,6 %) i alprazolam (n=25, 27,8 %). Najčešće indikacije za korištenje BZD-a bili su problemi sa spavanjem (n=36, 40,0 %), anksioznost (n=26, 28,9 %) i kombinacija anksioznosti i nesanicе (n=9, 10,0 %). Najviše ispitanika, njih 70 % (63 ispitanika), zadovoljilo je kriterij C za depreskripciju BZD-a koji se odnosio na trajanje terapije (duže od 12 tjedana). 30 % ispitanika imalo je prekoračenu preporučenu maksimalnu dnevnu dozu za starije osobe. Dobiveni rezultati pokazali su da bi 75 pacijenata (83,3 %) moglo imati koristi od depreskripcije. Osim toga, pokazalo se da bi se svim ispitanicima koji koriste BZD trebalo pristupiti s ciljem revizije terapije.

Iz dobivenih rezultata dalo bi se zaključiti o potrebi za racionalnijim korištenjem BZD-a u starijih osoba na razini primarne zdravstvene zaštite. Potrebno je podići svijest o problemu prekomjernog propisivanja BZD-a starijima kao rizičnoj skupini te educirati liječnike i ljekarnike o alternativnim terapijskim mogućnostima. Također valja obratiti pažnju na interakcije između BZD-a i drugih lijekova, osobito onih koji djeluju na SŽS, iz razloga što mogu povećati rizik nuspojava, padova i lomova. Smjernice i kriteriji za depreskripciju mogle bi biti koristan alat za racionalniju primjenu BZD-a.

## **SUMMARY**

*The goals of this study were to determine the percentage of older people in Croatian primary health care who use benzodiazepines (BZD) and to characterize those drugs by type of drug, dose, and duration of treatment. The study also aimed to estimate the need for deprescribing BZD and analyse clinically significant interactions between BZD and other medications, including over-the-counter drugs.*

*A total of 264 older patients (>65 years) from two regions (Zagreb and Istra and Kvarner) were included in this study. Data were collected from patients in community pharmacies using a standardized questionnaire between March 2019 and May 2020. This study is part of a larger study conducted in several European countries as part of the EuroAgeism Horizon 2020 project. To determine which patients could benefit from deprescribing BZD, four criteria for deprescribing were defined using Canadian, Australian, and Tasmanian guidelines, as well as the Summary of Product Characteristics of the drugs analysed.*

*Of the 264 patients included in the study, 35.2% were male and 64.8% were female, with a mean age of 74.49 (SD=6.81) years. On average, patients used  $5.97 \pm 3.17$  drugs, with 90 patients (34.2%) using BZD. Diazepam was the most commonly used BZD (n=41, 45.6%), followed by alprazolam (n=25, 27.8%). The most common indications for BZD use were insomnia (n=36, 40.0%), anxiety (n=26, 28.9%), and a combination of both (n=9, 10.0%). The majority of patients (n=63, 70%) used BZD for more than 12 weeks, which met the criteria for deprescribing. 30% of the patients exceeded the recommended maximum daily dosage for older adults. The results indicated that at least 75 patients (83.3%) could benefit from deprescribing BZD. Furthermore, all patients who participated in this study and used BZD should have their therapy reviewed and optimized.*

*The results of this study highlight the need for the rationalization of BZD use in older adults in primary care settings. There is a necessity to raise awareness about prescribing BZD drugs to older adults and educate doctors and pharmacists about alternative therapeutic options. Additionally, attention should be given to interactions between BZD drugs and other medications, especially those with an impact on the central nervous system, as their combined use can increase the risk of side effects, falls, and fractures. Guidelines and criteria for deprescribing can serve as useful tools in rationalizing the usage of BZD drugs among older adults.*

## Sadržaj

1.	UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....	1
1.1.	STARIJA POPULACIJA U HRVATSKOJ .....	1
1.2.	STARENJE, POTENCIJALNO NEPRIKLADNI LIJEKOVI I DEPRESKRIPCIJA.....	1
1.3.	BENZODIAZEPINI KOD STARIJIH PACIJENATA.....	3
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA .....	5
3.	ISPITANICI I METODE .....	6
3.1.	ISPITANICI .....	6
3.2.	METODE.....	7
3.3.	STATISTIČKA ANALIZA.....	9
4.	REZULTATI.....	10
4.1.	DEMOGRAFSKI I OPĆI PODACI.....	10
4.2.	KARAKTERISTIKE PROPISANIH BENZODIAZEPINA.....	12
4.3.	PROCJENA POTREBE ZA DEPRESKRIPCIJOM BENZODIAZEPINA .....	14
4.4.	INTERAKCIJE.....	16
5.	RASPRAVA.....	18
6.	ZAKLJUČAK.....	28
7.	LITERATURA.....	29
8.	ŽIVOTOPIS.....	33

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

## 1.1. STARIJA POPULACIJA U HRVATSKOJ

Starenje hrvatskog stanovništva proces je koji traje od 60-ih godina prošlog stoljeća i prati trend starenja ukupne populacije čitave Europe (1). Dogovorena dobna granica kojom se definira starija životna dob je 65 i više godina (2). Podaci popisa iz 2021. godine pokazuju da je udio mladih 0 – 14 godina 14,30 % (2011. godine 15,20 %), a udio starijih od 65 godina 22,45 % (2011. godine 17,70 %) (1,3). Prosječna starost ukupnog stanovništva Republike Hrvatske iznosila je 43,8 godina (muškarci 42,0, žene 45,5), što nas svrstava među najstarije nacije Europe (4).

## 1.2. STARENJE, POTENCIJALNO NEPRIKLADNI LIJEKOVI I DEPRESKRIPTIJA

Starenjem dolazi do fizioloških promjena cjelokupnog organizma koje utječu na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijekova (5).

Dolazi do promjene tjelesne kompozicije, pri čemu raste udio masnog tkiva u odnosu na mišićnu masu. Zbog toga je primjerice povećan volumen distribucije diazepama kod starijih u odnosu na mlađu populaciju, što može dovesti do većih plazmatskih koncentracija lijeka, jačeg učinka i veće vjerojatnosti nuspojava (6, 7). Starenjem dolazi do postupnog opadanja funkcije bubrega i jetre što objašnjava smanjeni klirens lijekova koji se izlučuju većinom putem bubrega i promjene u metabolizmu lijekova (5, 6). Ova skupina bolesnika je i s farmakodinamskog stajališta osjetljivija na djelovanje određenih lijekova, npr. benzodiazepina (BZD) i opioida (6, 8). Pokazalo se da je kod starijih osoba potrebna manja doza midazolama naspram mlađih pojedinaca kako bi se postigao hipnotički učinak (9).

Ispitivanja koja se provode u svrhu dobivanja odobrenja za stavljanje lijekova u promet često isključuju starije osobe tako da odobrene doze ne moraju odgovarati ovoj skupini bolesnika (6).

Višestruki gerijatrijski morbiditet koji je povezan s povećanom onesposobljenošću, pogoršanjem funkcionalnog statusa, smanjenom kvalitetom života kod starijih osoba dovodi do produljenog liječenja i opsežnog korištenja zdravstvenih usluga. Istraživanja su pokazala da više od 60 % starije europske populacije boluje od četiri ili više kronične bolesti (2). Osim toga, prosječna starija osoba uzima više od pet lijekova dnevno, što znatno povećava rizik nuspojava i interakcija lijekova (8, 10).

Liječenje sve brojnije starije Europske populacije predstavlja i veliki financijski trošak. Osobe starije od 65 godina prosječno troše 2,3 puta više zdravstvenih usluga od osoba mlađih od 65 godina (8, 11).

Prilikom propisivanja lijekova starijim osobama suočeni smo s velikim izazovima (6). Uzmemo li u obzir promjene u organizmu koje se događaju starenjem, prisustvo komorbiditeta i uzimanje velikog broja lijekova, ova populacija je pod povećanim rizikom od razvoja nuspojava. Pokazalo se da će trećina



starijih koji istodobno uzimaju pet ili više lijekova doživjet neku nuspojavu lijeka. Od toga je njih čak 95 % moguće predvidjeti, a 28 % spriječiti (10).

Neovisni čimbenici koji doprinose povećanom riziku razvoja nuspojava kod starijih osoba su: uzimanje određenih skupina lijekova (sedativi – hipnotici, antidepresivi, opioidi, lijekovi za liječenje bolesti srca i krvnih žila, antikoagulansi, antibiotici, diuretici, steroidi, protuupalni lijekovi, antineoplastici, kardiotonični glikozidi), prisustvo određenih bolesti (zatajenje srca, KOPB, šećerna bolest, karcinom, zatajenje bubrega, bolest jetre, demencija), karakteristike pacijenta (starija životna dob, muški spol, komorbiditeti, nesuradljivost, alkoholizam) i uređenost zdravstvenog sustava (lijekove propisuje više različitih specijalista, nedostatak međusobne komunikacije i konzultacije) (10).

Kako bi se olakšalo optimiziranje terapije starijoj populaciji definirani su kriteriji za identificiranje potencijalno neprikladnih lijekova, PNL (engl. *potentially inappropriate medication, PIM*). To su lijekovi čija primjena nosi veći rizik od nuspojava ili drugih neželjenih reakcija naspram koristi u liječenju određene bolesti ili stanja. To se pogotovo odnosi na slučajeve kada postoji dokazano učinkovitija i sigurnija alternativna terapija (uključuje i nepropisivanje nikakve farmakološke terapije) (11, 12). Prevalencija PNL-ova kod starijih od 65 godina ovisi o kriteriju prema kojem se određuju te o ispitivanoj populaciji (pacijent u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, hospitalizirani pacijenti ili pacijenti u domu za starije) (12). U primarnoj zdravstvenoj zaštiti između 40,3 % i 66,8 % propisanih lijekova su PNL-ovi (13). Prema preglednom članku iz 2021. godine kod hospitaliziranih pacijenata prevalencija PNL-ova kreće se između 10 i 77 % (14). U domovima za starije, ovisno o kojem istraživanju se radi, govorimo o 43,8 % (15), 47,6 % (16) i 56 % (17) pacijenata do čak 86,4 % pacijenata koji uzimaju barem jedan PNL (18).

Za identifikaciju PNL-ova mogu se koristiti implicitni, eksplicitni ili mješoviti kriteriji. Implicitni kriteriji uključuju procjenu prikladnosti lijeka za pojedinog bolesnika od strane kliničara iskusnog u liječenju starijih. Implicitne metode zahtijevaju dosta vremena jer je nužno uzeti u obzir sve indikacije, učinkovitost lijekova, doziranje i interakcije (lijek – lijek i lijek – bolest). Međutim, orijentirane su na bolesnika i uzimaju u obzir njegovo cjelokupno stanje. To je na primjer Indeks prikladnosti lijeka (engl. *Medication Appropriateness Indeks, MAI*). Korištenjem upitnika s deset pitanja vezanih uz potrebu za uzimanjem određenog lijeka dobiva se određena vrijednost MAI. Ovisno o vrijednosti i iskustvu kliničara procjenjuje se prikladnost svakog pojedinog lijeka. Eksplicitni kriteriji sadrže popis lijekova ili skupinu lijekova koje bi trebalo izbjegavati kod starijih osoba zbog ograničene učinkovitosti ili povećanog rizika za razvoj nuspojava. Prednosti takvih kriterija su jednostavnija i brža primjena, objektivnost i činjenica da ne zahtijevaju tako visoku razinu kliničke stručnosti kao implicitni kriteriji. Nedostatak ovih testova je što ne uzimaju u obzir složenost stanja pojedinog bolesnika. Najpoznatiji

eksplicitni kriteriji su Beersovi kriteriji, STOPP (engl. *Screening Tool of Older People's Prescriptions*) / START (engl. *Screening Tool to Alert to Right Treatment*) kriteriji i (EU)(7)-PIM lista. Beersovi kriteriji sadrže listu PNL-ova prema skupinama lijekova i ovisno o određenim stanjima ili bolestima. STOPP/START kriteriji se koriste zajedno kako bi se identificirali PNL-ovi (STOPP) i kako bi se zamijenili alternativnijom sigurnijom terapijom ili jednostavno uveli lijekovi koji nisu bili propisani, a postoji jasna indikacija za njih (START) (12, 19, 20).

Politerapija povećava rizik nuspojava lijeka s 13 % za dva propisana lijeka, na 38 % za četiri lijeka, a raste do čak 82 % za osobe koje koriste sedam ili više lijekova (10). Idealno bi bilo postići da većina pacijenata uzima maksimalno pet različitih lijekova, budući da svaki dodatni lijek u terapiji nosi eksponencijalno rastući rizik nuspojava, propisivanja PNL-a, i nesuradljivost bolesnika (21). Kako bi se to postiglo, kod mnogih pacijenata bilo bi potrebno provesti depreskripciju određenih lijekova (10). Proces depreskripcije kreće uzimanjem detaljne medikacijske povijesti, koja uključuje opće informacije o bolesniku, dijagnoze (trenutačne i prethodne) te popis svih lijekova (receptni i bezreceptni) i dodataka prehrani koje koristi. Zatim se određuje imaju li svi lijekovi u terapiji opravdanu indikaciju. Procjenjuje se kod kojih lijekova bi se mogla provesti depreskripcija – ne postoji indikacija zbog koje se lijek uzima, duplikacija terapije, pogrešno doziranje, postojanje kliničkih značajnih interakcija (lijek – lijek ili lijek – bolest, lijek – hrana) itd. To su vrlo korisni kriteriji za procjenu prikladnosti lijeka i smjernice za depreskripciju. Idući korak je određivanje omjera koristi i rizika pojedinog lijeka, cijene terapije i usklađivanje s terapijskim ciljevima bolesnika. Važno je informirati bolesnika o potencijalnim koristima i naglasiti da će se iz terapije ukidati lijekovi koji donose minimalnu korist ili čak uzrokuju štetu. Plan za depreskripciju se razvija zajedno s bolesnikom, uz konzultacije s ostalim kliničarima. Tijekom i neposredno nakon ukidanja lijeka potrebno je pažljivo pratiti pacijenta kako bi se na vrijeme uočilo poboljšanje stanja ili pojava simptoma ustezanja. Lijekovi se u pravilu ukidaju jedan po jedan, tj. nije preporučljivo ukidati više lijekova istodobno (10, 19, 22).

### 1.3. BENZODIAZEPINI KOD STARIJIH PACIJENATA

Benzodiazepini su jedni od najpropisivanijih skupina lijekova u Republici Hrvatskoj. Čak dva lijeka iz ove skupine, diazepam i alprazolam, zauzimaju mjesta u deset najpropisivanijih izvanbolničkih lijekova 2021. godine (23). Odobreni su za brojne indikacije: anksioznost, nesanicu, panične napadaje, epilepsiju, spazam mišića i kao predoperativna medikacija (24, 25), ali često se koriste *off-label* kod vrtoglavice, hipertenzije, angine pectoris, mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom (26, 27). Prema smjernicama i podacima iz Sažetaka opisa svojstava lijekova trajanje terapije BZD-om je kratkotrajno – dva tjedna do maksimalno 12 tjedana, uključujući vrijeme potrebno za postupno ukidanje iz terapije kako bi se izbjegli simptomi ustezanja i *rebound* efekt (28, 29, 30, 31, 32, 33, 34).

Uzimanje BZD-a duže od preporučenog povećava rizik do padova, fraktura, razvoja tolerancije, ovisnosti, gubitka kognitivnih sposobnosti i psihomotorne retardacije (35). Ovo se posebno odnosi na rizične skupine pacijenata – starije od 65 godina, osobe koje uzimaju više od pet lijekova, trudnice i dojilje, osobe koje uzimaju opioidne analgetike za liječenje kronične boli, alkoholičare, kod kronične bubrežne i jetrene bolesti te respiratornih bolesti i apneje. Starija populacija, a osobito oni koji spadaju u skupinu krhkih pacijenata prema kliničkoj ljestvici krhkosti (engl. *clinical frailty scale, CFS*)  $\geq 4$  (36), osjetljivija je na nuspojave BZD-a (34, 37), stoga se postavlja pitanje omjera koristi i rizika propisivanja ovih lijekova starijima, posebno ako govorimo o kroničnoj terapiji (35).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj je ovog istraživanja procijeniti racionalnost primjene BZD-a u osoba starije životne dobi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u Republici Hrvatskoj te ustanoviti potrebu za depreskripcijom. Specifični ciljevi su bili sljedeći: (i) odrediti udio starijih osoba koje koriste BZD i karakteristike propisanih BZD-ova, (ii) detektirati ispitanike koji bi mogli imati koristi od depreskripcije benzodiazepina koristeći kriterije sastavljene uz pomoć podataka navedenih u Sažetku opisa svojstava lijekova (23, 28, 30, 31, 32, 33, 38) i dostupnih smjernica za depreskripciju BZD-a (29, 37, 39) te (iii) istražiti postoje li klinički značajne interakcije između BZD-a i druge propisane terapije.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. ISPITANICI

Istraživanje je provedeno kao neintervencijsko, opservacijsko istraživanje, a dio je većeg istraživanja koje se provodi u više europskih zemlja u sklopu projekta *EuroAgeism Horizon 2020*. Podaci su prikupljeni u javnim ljekarnama u tri hrvatske regije: u Zagrebu, Slavoniji te Istri i Kvarneru, u periodu od ožujka 2019. godine do ožujka 2020. godine. Uključeni kriteriji su bili starija životna dob (bolesnici stariji od 65 godina), stabilno zdravstveno stanje (bolesnici koji nemaju akutno pogoršanje zdravstvenog stanja koje zahtijeva hospitalizaciju i nisu bili na odjelu hitne službe u posljednja tri dana i bolesnici kojima nije potrebna palijativna skrb). Podaci su prikupljeni pomoću standardiziranog upitnika razvijenog za potrebe ovog istraživanja. Njime su prikupljeni podaci o sociodemografskim karakteristikama, životnim navikama, nutritivnom statusu, mobilnosti i snazi, procjeni obavljanja aktivnosti svakodnevnog života, procjeni krhkosti, kognitivnom statusu, raspoloženju, zdravstvenom stanju, korištenju zdravstvene zaštite, dijagnozama, simptomima, boli, padovima, lijekovima i laboratorijskim nalazima. Svi uključeni bolesnici svojevrijem su potpisali informirani pristanak. Istraživanje je odobrilo Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (Klasa: 643-02/19-01/02, Ur. broj: 251-62-03-19-40).

Sindrom krhkosti (engl. *frailty*) procijenjen je CFS-om, kojim se ocjenama od 1 (vrlo dobro stanje) do 9 (terminalno stanje bolesne osobe) sažimaju informacije iz kliničke procjene starije osobe, u kontekstu grube kvantifikacije bolesnikovog cjelokupnog zdravstvenog stanja (40). Radi lakše analize prikupljeni podatci podijeljeni su u tri kategorije: u 1. kategoriju svrstane su osobe koje nisu krhke (CFS 1-3), 2. kategorija su krhki pacijenti (CFS 4-6), a 3. kategorija su ozbiljno krhki pacijenti (CFS 7-9).

Za potrebe ovog specijalističkog rada analizirani su podatci prikupljeni na uzorku od 264 bolesnika starije životne dobi (>65 godina) na području Zagreba (135 ispitanika) te Istre i Kvarnera (129 ispitanika).

### 3.2. METODE

Vodeći se kanadskim (39), australskim (29) i tasmanijskim (37) smjericama za depreskripciju benzodiazepina i podacima navedenim u Sažetku opisa svojstava lijekova (23, 28, 30, 31, 32, 33, 38) sastavljeni su kriteriji pomoću kojih se odlučilo o ispitanicima koji bi mogli imati korist od depreskripcije benzodiazepina.

Za potrebe ovog istraživanja definirano je četiri kriterija za depreskripciju:

**A** Nepostojanje odgovarajuće indikacije za njegovo korištenje (29). Odobrene indikacije za primjenu BZD-a su kratkotrajno liječenje nesanice (34) i kratkotrajno simptomatsko liječenje anksioznosti u odraslih osoba samo kada su u pitanju teški poremećaji koji onesposobljavaju osobu u obavljanju svakodnevnih aktivnosti (33). Kao anksiolitici mogu se koristiti u monoterapiji, najčešće uz kognitivno-bihevioralnu terapiju, ili uz antidepresive kao dodatna inicijalna terapija, kako bi se smanjilo paradoksalno pogoršanje simptoma prilikom uvođenja terapije i povećala adherencija na antidepresive (34). Indicirani su za ublažavanje apstinencijskog sindroma kod alkoholičara (30), u liječenju spazma mišića, uključujući cerebralnu spastičnost, kao dodatak liječenju epilepsije i kao premedikacija kod manjih kirurških zahvata (28, 32). Osim toga ponekad se propisuju kao dodatna terapija uz stabilizatore raspoloženja u liječenju maničnih epizoda bipolarnog poremećaja (34).

**B** Primjena dva ili više benzodiazepina istodobno (41).

**C** Trajanje terapije duže od preporučenog za liječenje nesanice i anksioznosti. (37) Trajanje terapije ne bi trebalo biti duže od četiri tjedna za liječenje nesanice odnosno najdulje 12 tjedana za liječenje anksioznosti, zbog mogućeg razvoja tolerancije i ovisnosti. To uključuje i postupno smanjenje doze lijeka kako bi se izbjegao *rebound* efekt i apstinencijski simptomi (28, 30).

**D** Prekoračena je preporučena dnevna doza lijeka za stariju populaciju (34, 37). Preporučene dnevne doze BZD-a za starije osobe navedene su u tablici 1.

Tablica 1. Preporučene dnevne doze benzodiazepina za starije osobe za liječenje anksioznosti i nesanice (20,30)

	DIA (mg/d)	ALP(mg/d)	LOR (mg/d)	NITR (mg/d)	OKS (mg/d)	KLO (mg/d)
<b>anksioznost</b>	5 (20)	0,75 (20)	1 (20)		20 (30)*	0,5 (20)
<b>nesanica</b>	5 (20)		1 (20)	2,5 (38)	10 (30)*	

DIA – diazepam, ALP – alprazolam, LOR – lorazepam, OKS – oksazepam, KLO – klonazepam.

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

U sklopu ovog rada određivane su interakcije benzodiazepina s drugim lijekovima i alkoholom koristeći bazu *Lexicomp (Wolters Kluver)*.

Prema *Lexicomp* interakcije se s obzirom na stupanj kliničke značajnosti dijele u pet skupina prikazanih u tablici 2. (42).

Tablica 2. Klasifikacija interakcija prema kliničkoj značajnosti. Preuzeto i prilagođeno s baze *Lexicomp* (42).

Stupanj interakcije	Preporuka za postupanje u slučaju interakcije
<b>X</b>	Izbjegavati kombinaciju ako je moguće.
<b>D</b>	Razmotriti promjenu terapije ili doze lijekova uz intenzivno praćenje.
<b>C</b>	Pratiti pacijenta, prema potrebi promjeniti doze lijekova.
<b>B</b>	Nije potrebna nikakva intervencija.
<b>A</b>	Nema poznate interakcije.

### 3.3. STATISTIČKA ANALIZA

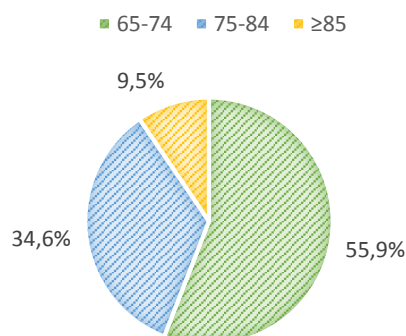
Za prikaz rezultata i statističku obradu podataka korišteni su računalni programi Microsoft Excel, Microsoft office (Microsoft, SAD) i IBM SPSS verzija 29.0 (Armonk, NY: IBM Corp., 2021). Opisni parametri analizirani su frekvencijskim tablicama (broj i postotak), a numerički parametri deskriptivnom statistikom (prosjek i standardna devijacija).



## 4. REZULTATI

### 4.1. DEMOGRAFSKI I OPĆI PODACI

U ispitivanju je sudjelovalo ukupno 264 osoba, od kojih je 35,2 % muškaraca i 64,8 % žena. Prosječna dob ispitanika je 74,49 (SD=6,81) godina. Ispitanici su u svrhu analize podijeljeni u tri dobne skupine na ranu (65 – 74 godina, n=174 ispitanika), srednju (75 – 84 godine n=91 ispitanik) i duboku starost ( $\geq 85$  godina, n=25 ispitanika) (slika 1.).



Slika 1. Udio ispitanika po dobnim skupinama

Ispitanici su u imali prosječno  $5,97 \pm 3,17$  lijekova u terapiji, u rasponu od 1 do 18 lijekova. Većina ispitanika koristila je do 9 lijekova u terapiji (tablica 3.), a gotovo polovica je imala 6 ili više dijagnoza (tablica 4.).

Tablica 3. Politerapija među ispitanicima

Broj lijekova	Broj ispitanika	Udio ispitanika (%)
0 – 4	97	36,9
5 – 9	135	51,3
$\geq 10$	31	11,8

Tablica 4. Prisustvo multimorbiditeta među ispitanicima

Broj dijagnoza	Broj ispitanika	Udio ispitanika (%)
0	3	1,1
1 – 3	64	24,2
4 – 5	73	27,7
$\geq 6$	124	47

Prema procjeni sindroma krhkosti najveći dio ispitanika (195 osoba) svrstan je u prvu kategoriju, odnosno njih 73,9 % nisu krhki. U drugu kategoriju – krhki pacijenti – svrstano je 24,6 % ispitanika (65 osoba), dok je u treću kategoriju pripalo samo 4 pacijenta (1,5 %).

U protekloj godini 48 ispitanika (18,2 %) palo je 1 – 3 puta, a njih 6 (2,3 %) više od 4 puta.

#### 4.2. KARAKTERISTIKE PROPISANIH BENZODIAZEPINA

Benzodiazepine je koristilo 90 ispitanika (34,2 %), od toga je 6 osoba (odnosno 6,7 %) istodobno uzimalo dva različita BZD-a. Najčešće korišteni lijekovi bili su diazepam i alprazolam (tablica 5.). Ukupno gledano, 61,1 % ispitanika je primjenjivalo BZD dulje od godinu dana. Najviše ispitanika, njih 28,9 %, uzimalo je BZD između 2 i 5 godina, 10 % uzima između 6 i 9 godina, a čak 22,2 % uzima ih 10 godina ili duže. Za 30 % ispitanika nemamo podatak koliko dugo uzimaju lijekove. Niti jedan ispitanik nije uzimao 3 ili više BZD-ova istodobno.

Tablica 5. Zastupljenost pojedinog BZD-a i kombinacija u terapiji

Lijek	Broj ispitanika	Udio ispitanika (%)
Diazepam	41	45,6
Alprazolam	25	27,8
Lorazepam	3	3,3
Nitrazepam	4	4,4
Oksazepam	10	11,1
Klonazepam	1	1,1
Diazepam + alprazolam	2	2,2
Diazepam + nitrazepam	1	1,1
Nitrazepam + oksazepam	1	1,1
Alprazolam + oksazepam	1	1,1
Alprazolam + nitrazepam	1	1,1

Ispitanici su benzodiazepine koristili za brojne indikacije od kojih su najčešće one vezane uz probleme sa spavanjem ( $n = 36$ , 40,0 %), anksioznost ( $n = 26$ , 28,9 %) i kombinaciju anksioznosti i nesanicice ( $n=9$ , 10,0 %). Ostale indikacije bile su: hipertenzija (4,4 %), tahikardija (2,2 %), povratni depresivni poremećaj (2,2 %), bolovi (2,2 %), spazam mišića (1,1 %), Parkinsonova bolest (1,1 %), depresivne epizode (1,1 %), srčani arrest (1,1 %) i mentalni poremećaj (1,1 %). 4,4 % ispitanika nije znalo navesti zbog čega koristi lijek.

Doze lijekova izražene su kao ukupna dnevna doza, tj. zbroj pojedinačnih doza koje se uzimaju tijekom čitavog dana (ujutro + popodne + navečer + prije spavanja). Prosječne dnevne doze  $\pm$  SD bile su za diazepam 7,18 mg  $\pm$  5,69 mg, alprazolam 0,88 mg  $\pm$  0,59 mg, lorazepam 4 mg  $\pm$  0 mg, nitrazepam 5,71  $\pm$  1,89 mg, oksazepam 18,89  $\pm$  11,67 mg i za klonazepam 2,5 mg  $\pm$  0 mg. Prema preporučenim dnevnim dozama navedenim u tablici 1., 30 % ispitanika je BZD uzimalo iznad preporučenih dnevnih doza za

starije osobe – diazepam 18,2 %, alprazolam 37,8 %, lorazepam 66,7 %, oksazepam 16,6 %, a nitrazepam i klonazepam 100 % ispitanika. Prema potrebi (PRN, „pro re nata“) lijekove je uzimalo 31,1 % ispitanika gdje nismo imali informaciju o točnom broju dnevnih doza. PRN se najčešće uzimao diazepam (43,1 % ispitanika), a slijede lorazepam (33,3 %), oksazepam (25 %) i alprazolam (18,6 %). Detaljan prikaz dnevnih doza svih benzodiazepina korištenih u istraživanju prikazani su u tablici 6.

Nakon što su ispitanici svrstani u tri kategorije prema procijenjenom sindromu krhkosti analiziralo se koliko iz koje skupine uzima benzodiazepine. Rezultati su pokazali da više od polovice pacijenata koji uzimaju BZD spadaju u skupinu „nisu krhki“, njih 55, odnosno 61,1 %. U kategoriji „krhki“ i „ozbiljno krhki“ BZD je uzimalo 33 ispitanika (36,7 %) i 2 ispitanika (2,2 %).

Kada se promatralo koliko je ispitanika koji su u prošloj godini pali više od 1 put uzimalo BZD, pokazalo se da su 3 ispitanika pala 4 ili više puta (3,3 %), a 18 ispitanika (20 %) 1 – 3 puta.

Tablica 6. Raspon doza svih 6 korištenih BZD-ova

DIA			ALP			LOR			NITR			OKS			KLO		
D	N	%	D	N	%	D	N	%	D	N	%	D	N	%	D	N	%
2	1	2,3	0,25	2	6,9	1	0	0	2,5	0	0	5	1	8,3	0,5	0	0
2,5	1	2,3	0,5	9	31	2,5	0	00	5	6	85,7	15	6	50%	1,5	0	0
4	5	11,4	0,75	2	6,9	4	2	66,7	10	1	14,3	20	0	0	2,5	1	100
5	10	22,7	1	7	24,1	5	0	0				30	1	8,3			
10	6	13,6	1,5	3	10,3	7,5	0	0				45	1	8,3			
15	1	2,3	3	1	3,4							60	0	0			
30	1	2,3															
P	19	43,1	P	5	17,2	P	1	33,3	P	0	0	P	3	25	P	0	0
UK	44	100	UK	29	0	UK	3	100	UK	7	100	UK	12	100	UK	1	100

DIA – diazepam, ALP – alprazolam, LOR – lorazepam, NITR – nitrazepam, OKS – oksazepam, KLO – klonazepam, D – dnevna doza lijeka izražena u mg, N-broj lijekova, % - udio lijekova izražen kao postotak, P - PRN („pro re nata“, oni ispitanici koji lijekove uzimaju prema potrebi, tj nemamo podatak o dnevnoj dozi), UK– ukupno.

Osjenčano su izdvojene doze iznad srednjih preporučenih dnevnih doza za starije osobe (5 mg za diazepam (20), 0,75 mg za alprazolam (20), 1 mg za lorazepam (20), 2,5 mg za nitrazepam (38), 15 mg za oksazepam (30) i 0,5 mg za klonazepam (20)).

\*S obzirom na to da su neki ispitanici pili 2 BZD-a istodobno, za potrebe izračuna doza, lijekovi koji su se koristili u kombinacijama razdvojeni su te je zato ukupni broj 96, a ne 90 koliki je bio stvarni broj ispitanika.

#### 4.3. PROCJENA POTREBE ZA DEPRESKRIPTIJOM BENZODIAZEPINA

Prema zadanim kriterijima za depreskripciju dobiveni su podaci o ispitanicima koji bi mogli imati potencijalne koristi od depreskripcije BZD-a. Ukupno je 75 (83,3 %) pacijenata ispunilo barem jedan kriterij za depreskripciju BDZ-a, dok je njih 31 (34,4 %) zadovoljilo dva ili više kriterija. Kriteriji prema kojima se odlučivalo o depreskripciji detaljno su opisani u poglavlju 3.2. Metode, a u nastavku je prikazan udio ispitanika koji su zadovoljili pojedini kriterij:

- A) **Indikaciju** za korištenje BZD-a nije imalo 18 ispitanika (20,0 %) – 14 ispitanika (15,6 %) nije imalo odobrenu indikaciju, a ostalih 4 (4,4 %) nije znalo zašto koristi lijek.
- B) **2 BDZ istodobno** uzimalo je 6 ispitanika, odnosno 6,7 %.
- C) Najviše ispitanika, njih 70,0 % (63 ispitanika), zadovoljava kriterij C – **trajanje terapije duže od 12 tjedana**, dok za ostalih 30,0 % (27 ispitanika) nismo imali podatak o tome koliko dugo koriste BZD. Nije zabilježen niti jedan ispitanik koji BZD uzima kraće od 12 tjedana.
- D) **Preporučena dnevna doza** lijeka za stariju populaciju prekoračena je kod 27 ispitanika (30,0 %). 31,1 % ispitanika (njih 28) uzimalo je lijekove prema potrebi te za njih nismo imali točan podatak o ukupnoj dnevnoj dozi.

U tablici 7. detaljno je prikazana raspodjela svih ispitanika prema kriterijima.

Tablica 7. Broj i udio ispitanika prema zadanim kriterijima za depreskripciju.

KRITERIJ A			KRITERIJ B		
	N ispitanika	Udio ispitanika (%)		N ispitanika	Udio ispitanika (%)
<b>Odobrena indikacija</b>	72	80	<b>1 BZD</b>	84	93,3
<b>Nema indikaciju</b>	14	15,6	<b>2 BZD-a</b>	6	6,7
<b>Nedostaje podatak</b>	4	4,4	<b>3 ili više BZD-ova</b>	0	0
KRITERIJ C			KRITERIJ D		
	N ispitanika	Udio ispitanika (%)		N ispitanika	Udio ispitanika (%)
<b>&lt;12 tjedana</b>	0	0	<b>Unutar preporučenih dnevni doza</b>	35	38,9
<b>12 tjedana – 1 godine</b>	8	8,9			
<b>2 – 5 godina</b>	26	28,9	<b>Prekoračena preporučena dnevna doza</b>	27	30
<b>6 – 9 godina</b>	9	10			
<b>≥10 godina</b>	20	22,2			
<b>nedostaje podatak</b>	27	30	<b>PRN</b>	28	31,1

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

#### 4.4. INTERAKCIJE

Zabilježena je 71 potencijalno klinički značajna interakcija između benzodiazepina i ostalih lijekova. Od toga je jedna interakcija stupnja X, između klaritromicina i alprazolama, 28 interakcija stupnja D i 42 interakcije stupnja C. U tablici 8. detaljno su prikazane sve zabilježene interakcije između BZD-a i ostalih lijekova stupnjeva kliničke značajnosti D i X, gdje je objašnjen mehanizam interakcija, ljekarnička intervencija te na što se posebno treba paziti tijekom istodobne primjene ovih lijekova. Najčešće su u interakcije stupali diazepam s 26 interakcija (36,7 %) i alprazolam s 27 interakcija (38,03 %) (slika 2.).

Tablica 8. Prikaz zabilježenih interakcija kliničke značajnosti X i D (42).

Klinička značajnost interakcije	Lijekovi		Mehanizam interakcije	Intervencija	Praćenje pacijenta
X	KLA	ALP	Inhibicija CYP3A4 (KLA) i > konc. ALP u plazmi.	Kombinacija kontraindicirana (42), tj. prilagodba doze alprazolama ako je kombinacija nužna (33).	Pratiti nuspojave alprazolama: sedacija, letargija i problemi s pamćenjem (42).
D	tramadol	ALP/DIA/OKS/ NITR/LOR	Sinergističko djelovanje na depresiju SŽS-a.	Dozu i trajanje istodobne primjene trebalo bi ograničiti, odnosno izbjeći ako je moguće (42).	Pratiti psihomotoričku sposobnost, moguća sedacija i respiratorna depresija (42).
D	tapentadol	DIA			
D	zolpidem	ALP/DIA/OKS			
D	kodein (Caffetin)	NITR/LOR			

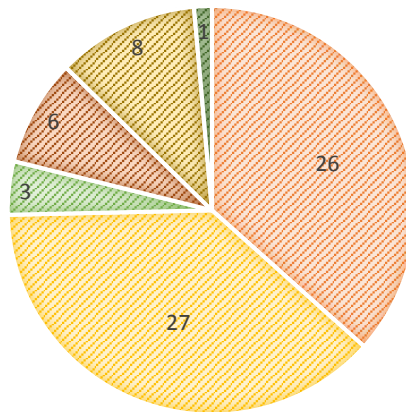
KLA – klaritromicin, ALP – alprazolam, DIA – diazepam, OKS – oksazepam, NITR – nitrazepam, LOR – lorazepam, SŽS – središnji živčani sustav

Najviše interakcija zabilježeno je s lijekovima koji djeluju na središnji živčani sustav (SŽS) (42 klinički značajne interakcije) – njih 17 s tramadolom, 8 interakcija sa zolpidemom i 6 interakcija benzodiazepina međusobno. Ostali lijekovi iz ove skupine bili su: tapentadol, lamotrigin, pregabalina, kvetiapin, promazin, mirtazapin, ropinirol, trazodon i kodein (Caffetin®).

Slijede interakcije s lijekovima za srce i krvožilni sustav (16 klinički značajnih interakcija) od kojih je najviše zabilježenih s moksonidinom (7 interakcija) i amlodipinom (5 interakcija), a slijede ih amiodaron, spironolakton, simvastatin i verapamil svaki s jednom interakcijom.

Ostale interakcije bile su s lijekovima koji djeluju na respiratorni sustav (devet klinički značajnih interakcija): bilastin, feksofenadin, teofilin, loratadin, te metoklopramid (lijekovi koji djeluju na probavni sustav), bikalutamid (lijekovi za zloćudne bolesti) i klaritromicin (lijekovi za liječenje sustavnih infekcija).

■ diazepam ■ alprazolam ■ lorazepam ■ nitrazepam ■ oksazepam ■ klonazepam



Slika 2. Broj klinički značajnih interakcija za pojedini BDZ

Analizirala se i potencijalna interakcija kliničke značajnosti C između BZD-a i alkohola te su rezultati pokazali da 11 ispitanika (12,2 %) koji koriste BZD povremeno konzumiraju i jaka alkoholna pića.



## 5. RASPRAVA

S obzirom na široku potrošnju benzodiazepina u Republici Hrvatskoj (23), ali i u cijeloj Europi (43), postavlja se pitanje racionalne primjene tih lijekova. U ispitivanom uzorku od 264 osobe starije od 65 godina, njih 90, odnosno 34,2 %, uzimalo je benzodiazepine. Uzmemo li u obzir da je starija populacija osjetljivija na nuspojave BZD-a, već bi taj podatak mogao ukazati na neracionalnu primjenu ovih lijekova. Osim toga, starije osobe često uzimaju veći broja lijekova čime se povećava rizik od klinički značajnih interakcija koje mogu biti uzrok hospitalizacije (6). Ispitanici su uzimali prosječno šest lijekova (receptni i bezreceptni) i gotovo polovica ih je imala najmanje toliko dijagnoza. Prema podacima HALMED-a iz 2021. godine o izvanbolničkoj potrošnji lijekova diazepam i alprazolam zauzeli su 6. i 10. mjesto prema broju dnevnih doza na 1000 stanovnika na dan (23). Podaci dobiveni u ovom istraživanju u skladu su s tim podacima – najčešće korišteni benzodiazepini među ispitanicima bili su upravo diazepam (45,6 %) i alprazolam (27,8 %).

Prema kriterijima za depreskripciju najviše ispitanika zadovoljava kriterij C koji je vezan uz vrijeme trajanja terapije. 63 ispitanika (70 %) uzimalo je BZD dulje od preporučenih 12 tjedana, dok za preostalih 27 ispitanika (30 %) nismo imali podatak o tome koliko dugo ih uzimaju. Jako zabrinjavaju podaci da nije zabilježen niti jedan slučaj u kojem se uzimaju kraće od 12 tjedana, a čak 20 ispitanika (22,2 %) takvu terapiju uzima više od 10 godina, što ukazuje na sustavno kontinuirano propisivanje lijeka. U svrhu minimizacije rizika od nuspojava, pojave tolerancije ili ovisnosti, preporuka je da se koriste što kraće i po mogućnosti ne svakodnevno, već povremeno. Ovisno o indikaciji, lijeku i autoru, smjernice preporučaju primjenu od svega nekoliko dana do maksimalno 12 tjedana (25, 28). Prema Sažetku opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of product characteristics, SmPC*) ova postavljena granica od 12 tjedana navedena je kao maksimalno vrijeme trajanja terapije isključivo za diazepam za liječenje anksioznosti. Uključuje i vrijeme postupnog ukidanja lijeka iz terapije kako bi se izbjegao *rebound* efekt i apstinencijski simptomi (28, 30). Za sve ostale BZD-ove, vodimo li se SmPC-ovima, za liječenje anksioznosti i nesanice (potonje se odnosi i na diazepam) ta je granica još kraća i uglavnom ide do maksimalno četiri tjedna (28, 30, 31, 32, 33, 38). U prilog tome govore i brojne smjernice i objavljeni radovi. Prema australskim smjernicama za depreskripciju liječenje nesanice ne bi trebalo trajati duže od dva tjedna (29). Prema STOPP/START kriterijima BZD-ovi su PNL-ovi za osobe starije od 65 godina, osobito ako se uzimaju duže od četiri tjedna. Poseban oprez potreban je kod propisivanja takvih lijekova osobama koje su sklone padovima ili u povijesti bolesti imaju frakture (44) jer mogu povećati rizik od padova za čak 60 % (45). Slično su istaknuli Shrank i sur. u svojem radu; preporučaju izbjegavanje kronične primjene ili visoke doze BZD-a kod starijih te ako se uzimaju duže od mjesec dana, trebao bi postojati pisani trag da je pacijent upoznat s potencijalnim rizicima takve primjene lijekova (razvoj tolerancije/ovisnosti, nuspojave, padovi, frakture) odnosno trebalo bi pokušati smanjiti

dozu do postupnog ukidanja lijeka iz terapije (46). Kanadske smjernice za depreskripciju BZD-a uopće ne preporučaju korištenje BZD-a za liječenje nesanice kod osoba starijih od 65 godina, neovisno o vremenu trajanja terapije (39). S druge strane, dugotrajno uzimanje BZD-a u nekim slučajevima može biti opravdano; primjerice u pacijenata koji ne reagiraju na prvu liniju terapije, ako je uzimanje povremeno (ne češće od 3 puta tjedno (47)) te ako je specijalist iz nekog određenog razloga propisao da se lijek uzima duže od preporučenog (34). Liječnici obiteljske medicine (LOM) u nekim zemljama u regiji, primjerice u Srbiji, BZD mogu propisati za maksimalno trajanje terapije od tri mjeseca (dulja primjena mora biti odobrena od strane specijalista). S druge strane, LOM u Republici Hrvatskoj (RH) i Makedoniji nemaju takvo ograničenje i BZD mogu propisivati na neograničeno vrijeme bez potvrde specijaliste (48).

Prema kriteriju A – „ne postoji odgovarajuća indikacija za korištenje BZD-a“ – 14 ispitanika (20 %) koristilo je benzodiazepine za indikacije koje nisu odobrene ili su „off-label“. Dio ispitanika (4 pacijenta, 4,4 %) uopće nije znao navesti zašto koristi lijek. BZD-ovi su se uglavnom uzimali zbog problema sa spavanjem (36 ispitanika, 40 %), za ublažavanje simptoma kod anksioznih ili paničnih napadaja (26 ispitanika, 28,9 %) i 9 ispitanika (10 %) za nesanicu povezanu s anksioznošću. Brojni autori ističu kako benzodiazepini (posebno kod starijih od 65 godina) ne bi trebali biti prva linija za liječenje anksioznih poremećaja i nesanice (27, 34, 39). Anksiozni poremećaji bi se prvenstveno trebali liječiti kognitivno-bihevioralnom ili psihoterapijom uz uvođenje antidepresiva – SNRI (engl. *selective serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*) ili SSRI (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*) kao prve linije liječenja. Benzodiazepini ovdje imaju svoje mjesto kao adjuvantna kratkotrajna terapija uz antidepresive u svrhu poboljšanja suradljivosti pacijenata. Naime, antidepresivima je potrebno 2 – 4 tjedna kako bi postigli anksiolitički učinak te se osobito kroz prva dva tjedna mogu pogoršati simptomi. Važno je napomenuti da benzodiazepini, za razliku od SSRI-a i SNRI-a, ne liječe depresiju koja je često prisutna kod osoba koje pate od nekog oblika anksioznog poremećaja. Iznimno se koriste kao monoterapija samo u teškim slučajevima rezistentnim na standardnu terapiju (27, 34). Bez obzira na smjernice, čini se da je propisivanje benzodiazepina za ovu vrstu poremećaja trend u cijelom svijetu. Istraživanja u SAD-u pokazala su da 55 – 94 % pacijenata BZD koristi za liječenje anksioznih poremećaja. Slična situacija je i u Europi gdje se ovi lijekovi također često propisuju kao dugotrajna terapija (27, 48). Nesanica je vrlo čest problem u današnjem društvu, pogotovo kod starije populacije. Istraživanja pokazuju da 30 – 48 % starijih pati od neke vrste poremećaja spavanja (49). Prilikom liječenja nesanice kod starijih od 65 godina prednost bi trebalo dati nefarmakološkim mjerama. Smjernice preporučaju edukaciju svih pacijenata o važnosti pravilne higijene spavanja te relaksacijske tehnike, kognitivno-bihevioralnu ili psihoterapiju kao prvu liniju liječenja (34, 49). Prema nekim istraživanjima, kognitivno-bihevioralna terapija se čak pokazala i učinkovitijom od farmakoterapije (47). Unatoč tome, istraživanja

u Australiji su pokazala da samo 0,8 % pacijenata koji se jave LOM-u vezano za nesanicu dobiju kao preporuku neku nefarmakološku terapiju. Farmakološka terapija uključuje korištenje benzodiazepina i Z-lijekova kao najučinkovitijih terapijskih opcija samo za kratkotrajno liječenje (od nekoliko dana do maksimalno četiri tjedna) teške akutne nesаницe koja u potpunosti onemogućava normalno svakodnevno funkcioniranje osobe. Uz važnu napomenu da bi BZD-ovi i tada bili samo adjuvantna terapija navedenim nefarmakološkim mjerama s jasno definiranim vremenom uzimanja uz postupno snižavanje doze do potpunog prekida terapije nakon uspostave normalnog ritma spavanja (34, 49). Upotreba BZD-a kao hipnotika i sedativa, osobito kod starijih, tema je brojnih diskusija i kontroverzi. U kanadskim smjernicama za depreskripciju BZD-a navedeno je da kratkotrajno korištenje BZD (1 dan do 6 tjedana) kod problema sa spavanjem usnivanje skraćuje za 4 minute te pruža dodatni sat sna. Međutim, na hipnotički i sedativni učinak BZD-a vrlo brzo se stvara tolerancija. Prema nekim autorima njihovo djelovanje prestaje već nakon 7 do 28 dana, a rizik nuspojava ostaje isti (39). Ljekarnici u javnim ljekarnama starijim bi pacijentima mogli ponuditi alternativnu farmakoterapiju. To su primjerice pasiflora (20), melatonin, a potencijalno i valerijana (nema odobrenu indikaciju prema FDA-u). Melatonin je u dozi od 2 mg odobren u Europi za kratkotrajno liječenje nesаницe kod starijih od 55 godina. Ima relativno slabo djelovanje, ali ne uzrokuje razvoj tolerancije ili ovisnosti. Značajno poboljšava kvalitetu sna, međutim usnivanje smanjuje za 7 minuta, a san produžuje za prosječno 8 minuta (47, 49).

Kriterij B odnosio se na istodobno uzimanje dva ili više BZD-a. Rezultati istraživanja su pokazali da je 6 ispitanika (6,7 %) istodobno koristilo dva BZD-a. Nije zabilježen niti jedan slučaj u kojem su se uzimala tri ili više BZD-ova istodobno. Radilo se o kombinacijama diazepama s alprazolamom i nitrazepamom, nitrazepamom s oksazepamom te alprazolama s oksazepamom i nitrazepamom. Stariji pacijenti osjetljiviji su na učinke benzodiazepina zbog promjena koje se događaju starenjem organizma (6). Opservacijske studije pokazale su povezanost uzimanja BZD-a (osobito kod starijih od 65 godina) s povećanim rizikom razvoja ovisnosti, sedacije, gubitka ravnoteže, padovima, frakturama, slabljenjem i gubitkom kognitivnih sposobnosti pa čak i anterogradnom amnezijom u nekim slučajevima. Liječnici i ljekarnici dužni su upozoriti pacijente na rizik primjene ovih lijekova prilikom propisivanja i izdavanja (39). Stariji pacijenti koji još uz to uzimaju i gore navedene kombinacije lijekova, pogotovo ako se radi o duljem vremenu uzimanja (kod nekih pacijenata radi se i o više godina kontinuirane primjene), imaju znatno veći rizik razvoja nuspojava zbog aditivnog djelovanja na depresiju središnjeg živčanog sustava (42). Prema Beersovim kriterijima osobe starije od 65 godina ne bi trebale kombinirati tri ili više lijekova koji djeluju na SŽS (benzodiazepini, Z-lijekovi, opioidni analgetici, antidepresivi, antipsihotici) zbog povećanog rizika padova i fraktura (50). Prema ovom istraživanju gotovo 40 % ispitanika koji su uzimali

BZD spadaju u skupinu „krhkih“ i „ozbiljno krhkih“ pacijenata, dok je 20 % ispitanika koji uzimaju BZD u prošloj godini palo 1 – 3 puta.

Posljednji kriterij depreskripcije, kriterij D, bilo je prekoračenje preporučene dnevne doze za stariju populaciju. Prilikom određivanja preporučenih dnevnih doza BZD-a (navedene su u tablici 1.) za potrebe ovog istraživanja koristili su se podaci iz SmPC-a (30, 38) te EU(7)-PIM liste PNL lijekova (20) s obzirom da doze ovih lijekova za starije osobe nisu jasno definirane smjernicama. Kod gotovo trećine ispitanika (n=27, 30,0 %) zabilježeno je prekoračenje preporučene dnevne doze. Za 31,1 % ispitanika koji uzimaju BZD prema potrebi (*PRN*, „pro re nata“) nemamo informaciju o točnom broju dnevnih doza. *PRN* se najčešće uzimao diazepam (43,1 % ispitanika). Zatim slijedi lorazepam (33,3 % ispitanika), oksazepam (25,0 % ispitanika) i alprazolam (18,6 % ispitanika). Nitrazepam (n=7) i klonazepam (n=1) su se u 100 % slučajeva uzimali u previsokoj dozi, a slijedi ih lorazepam (n=2) s udjelom od 66,7 % ispitanika. U ovom istraživanju prosječna dnevna doza za nitrazepam iznosila je 5,71 mg ± 1,89 mg, što je dvostruko više od preporučenih 2,5 mg za kratkotrajno liječenje nesаницe kod starijih osoba (38). Preporučena dnevna doza klonazepama za starije osobe iznosi 0,5 mg (20). U ovom istraživanju klonazepam je koristio jedan ispitanik u dnevnoj dozi pet puta višoj od preporučene. Preporučena dnevna doza lorazepama za starije od 65 godina je 1 mg (20), dok je prosječna dnevna doza lorazepama kod ispitanika u ovom istraživanju bila četiri puta viša od preporučene. Za ostale BZD-ove je također zabilježeno prekoračenje preporučenih doza, ali u nešto manjem broju ispitanika: alprazolam (n=11, 37,8 %), diazepam (n=8, 18,2 %), i oksazepam (n=2, 16,6 %). Ispitanici su alprazolam uzimali u prosječnoj dozi od 0,88 mg ± 0,59 mg, dok je preporučena doza 0,75mg (20). Diazepam se prosječno uzimao u gotovo 50 % višoj dozi od preporučene (28). Ispitanici su oksazepam uzimali u prosječnoj dnevnoj dozi od 18,89 mg ± 11,67 mg. Razlog tolikog broja ispitanika koji uzimaju doze lijekova više od preporučenih dnevnih doza mogao bi biti vrlo brzi razvoj tolerancije na sedativni i hipnotički učinak BZD-a (39). Ovdje govorimo o primjerice šest dana za nitrazepam (51) te 15 dana za lorazepam (52). Također, razlog bi mogao ležati i u nedosljednosti i nedorečenosti smjernica, pogotovo kod doziranja lijekova za starije pacijente, ali i o nepridržavanju smjernica od strane liječnika. Vrlo važnu ulogu imaju i ljekarnici prilikom izdavanja lijekova. Za svaki izdani lijek trebalo bi provjeriti uzima li ga osoba na pravilan način i u odgovarajućoj dozi (53).

Prema rezultatima ovog istraživanja najveći problem među populacijom je kronično uzimanje BZD-a (70 % ispitanika ove lijekove uzima duže od godine dana, dok za ostalih 30 % ispitanika nedostaje podatak). 83,3 % pacijenata ispunilo je barem jedan kriterij za depreskripciju BDZ-a, dok je nešto više od trećine pacijenata (34,4 %) zadovoljilo dva ili više kriterija. Ako uz to uzmemo u obzir da su BZD-ovi prema mnogim autorima PNL-ovi za osobe starije od 65 godina (11, 20, 21, 44, 50), svih 90 ispitanika

koji koriste BZD moglo bi imati koristi od revizije terapije koju trenutno uzimaju, a kod njih 75 mogla bi se potencijalno provesti i depreskripcija BZD-a.

Postupak depreskripcije nemoguće je provesti bez pacijentovog pristanka. U procesu depreskripcije ključna je suradnja pacijenta i svih zdravstvenih radnika koji skrbe za pacijenta, tj. uključeni su njegovu terapiju, posebice liječnik – propisivač. Edukacija pacijenata o mogućem razvoju ovisnosti i tolerancije, rizicima padova i lomova, negativnim učincima BZD-a na pamćenje i motoriku povećavaju suradljivost prilikom depreskripcije (39). Od velike je važnosti da se pacijentu na jasan i razumljiv način objasne sve koristi od ukidanja lijeka i da se smanje mogući strahovi i nedoumice koje bi pacijent mogao imati (54). Ovakva intervencija od strane ljekarnika pokazala se učinkovitom i ekonomski isplativom (za zdravstveni sustav i pacijenta) te bi se vrlo lako mogla integrirati u naš zdravstveni sustav (39). Međutim, neki stariji pacijenti unatoč saznanjima o rizicima niti nakon konzultacija s farmaceutom ne žele pristati na prekid terapije (10). Kod takvih pacijenata moglo bi biti od koristi kada bi liječnik koji je taj lijek propisao pismenim putem zatražio njegovo ukidanje iz terapije (39). Pokazalo se da bi više od 90 % pacijenata prestalo bi uzimati lijekove kada bi to preporučio njihov liječnik (29). Neki pacijenti koji BZD koriste za liječenje nesanice željeli bi prestati uzimati lijekove, ali se boje da će se problemi sa spavanjem vratiti (39). Suradljivost takvih pacijenata za depreskripciju raste kada im se objasni da uvijek mogu ponovno početi uzimati lijekove ako se simptomi vrate (55). Međutim, postoji i dio pacijenata koji žele nastaviti s terapijom BDZ-a. Prema istraživanjima pacijenti su često uvjereni kako se radi o sigurnim lijekovima koji imaju odličan učinak jer ih inače liječnik ne bi propisao. Oni koji pak žele prestati s uzimanjem ovih lijekova osobito su zainteresirani za potencijalno poboljšanje pamćenja i kognitivnih sposobnosti (postigne se već nakon 2 – 3 tjedna nakon prekida BZD-a (29)) (39). Unatoč izazovima, uspješnost depreskripcije BZD-a kod starijih od 65 godina iznosi 27 – 80 % (29). Prema kanadskim smjernicama BZD bi trebalo ukidati postupnim smanjivanjem doze do potpunog ukidanja lijeka (neovisno o vremenu trajanja terapije). Na taj način izbjegli bi se simptomi ustezanja (tablica 9.), odnosno ako se pojave, vrlo su blagi i kratkotrajni (traju nekoliko dana do maksimalno nekoliko tjedana) – nesanica, anksioznost i nemir (39). Prosječno vrijeme trajanja ukidanja lijeka je za većinu pacijenata 6 – 8 tjedana (22). Doza se inicijalno snižava za 25 – 50 % kroz 1 – 4 tjedna. Kako se približavamo najnižoj dozi prije ukidanja lijeka, može se snižavati i za 12,5 % do potpunog prestanka uzimanja lijeka dva tjedna nakon uvođenja najniže doze. Ako neka doza nije dostupna, preporuča se inicijalno smanjenje doze za 50 %, a kako dolazimo do najniže dostupne doze, lijek se može uzimati svaki drugi dan tijekom 1 - 4 tjedana, u idućem ciklusu svaki treći dan itd., do potpunog prestanka uzimanja lijeka. Tijekom cijelog procesa prati se stanje pacijenta. Simptomi ustezanja javljaju se kroz 1 – 3 dana nakon ukidanja lijeka/snižavanja doze, a nakon 7 – 14 dana može doći do ponavljanja simptoma anksioznosti ili depresije ili pak do pojave novih simptoma. Ako se pojave simptomi

ustezanja ili dođe do pogoršanja stanja pacijenta, vraćamo se na dozu lijeka koja je prethodila pojavi neželjenih simptoma te nakon 6 – 12 tjedana može se ponovno pokušati s depreskripcijom lijeka. U tom slučaju doza se smanjuje polakše, za 5 – 12,5 % tijekom svaka četiri tjedna. Kod starijih pacijenata nije se pokazalo korisnim mijenjati kratkodjelujući za dugodjelujući BZD, kao ni uvođenje drugih sedativa (npr. Z-lijekova). Ono što se svakako preporuča tijekom i nakon ukidanja lijeka su nefarmakološke mjere koje uključuju kognitivno-bihevioralnu terapiju, psihoterapiju, izbjegavanje alkohola, relaksacijske tehnike i prakticiranje pravilne higijene spavanja (29). Kod ispitanika koji uzimaju dva BZD-a istodobno (n=6), prema smjernicama, ukidao bi se jedan po jedan lijek, pri čemu se kreće s lijekom koji se uzima u višoj dozi pa tek kada se on uspješno ukine iz terapije, može se razmotriti ukidanje drugog lijeka (22, 56).

Tablica 9. Akutni simptomi ustezanja (34).

Simptomi vezani uz anksioznost		Utjecaj na percepciju	Teški simptomi
psihološki	fizički		
– anksioznost	– agitacija	– osjetljivost na svjetlost	– napadaji
– panični napadaji	– tremor	– svrbež tijela	– delirij
– nesаница	– glavobolja	– zamagljen vid	– halucinacije
– loše pamćenje	– slabost, umor	– zamagljen vid	– psihoza
– depresija	– vrtoglavica	– parestezija	
– paranoja	– mučnina/povraćanje	– tinitus	
– iritabilnost	– dijareja/konstipacija	– depersonalizacija	
– agresija	– osip		
– noćne more	– trnci/gubitak osjeta		

Zabilježena je čak 71 potencijalno klinički značajna interakcija između benzodiazepina međusobno te benzodiazepina i ostalih lijekova te šest potencijalnih interakcija kliničke značajnosti C benzodiazepina s alkoholom. Uglavnom su interakcije bile vezane uz pojačanu depresiju središnjeg živčanog sustava, bilo zbog sinergističkog djelovanja dva lijeka na SŽS (npr. interakcije s tramadolom, zolpidemom, moksonidinom te benzodiazepini međusobno) bilo zbog inhibicije CYP3A4 enzima (npr. interakcije s klaritromicinom, amlodipinom, amiodaronom i simvastatinom), čime je smanjen metabolizam nekih BZD-ova. Uzimanje ovih kombinacija lijekova kod starijih osoba značajno povećava rizik od padova, fraktura i hospitalizacija (39, 42). Jedna od zabilježenih interakcija bila je kliničke značajnosti X, između alprazolama i klaritromcina. Klaritromicin kao snažan inhibitor CYP3A4 enzima dovodi do povećane

koncentracije alprazolama u plazmi i posljedično pojačanog djelovanja lijeka i nuspojava, kao što su sedacija, letargija i problemi s pamćenjem (42). U SmPC-u za alprazolam navedeno je da se prema potrebi može kombinirati s klaritromicinom uz obveznu prilagodbu doze (33), dok je prema Lexicompu navedena kombinacija kontraindicirana (42). Kao najčešća interakcija zabilježena je ona s tramadolom (kliničke značajnosti D), kod 17 ispitanika. Kod osam ispitanika koji su uzimali diazepam, alprazolam ili oksazepam zabilježena je interakcija kliničke značajnosti D sa zolpidemom. Kod svih navedenih slučajeva važno je procijeniti postoji li potreba za korištenjem ovih lijekova istodobno i ako postoji, potražiti sigurniju alternativu (primjerice neki drugi analgetik kod bolova, kognitivno-bihevioralnu terapiju za liječenje anksioznosti i nesanice, uvođenje antidepresiva...). Ako je kombinacija nužna, primjenjuje se najniža učinkovita doza kroz najkraće moguće vrijeme (u slučaju BZD-a maksimalno četiri tjedna) uz postupno smanjenje doze do potpunog ukidanja lijeka iz terapije. Tijekom uzimanja lijekova bolesnike treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma pojačane depresije SŽS, smanjenja psiho-motoričkih sposobnosti, sedacije i respiratorne depresije. U tom se smislu preporučuje obavijestiti bolesnike i njihove skrbnike (gdje je to moguće), kako bi bili svjesni tih simptoma (33,42), a svakako, ako se takva reakcija detektira u ljekarni prilikom realizacije recepta, bi bilo uputno obavijestiti i nadležnog liječnika koji je tu kombinaciju propisao. Zabilježene su interakcije i s OTC-lijekovima gdje su dva ispitanika istodobno uzimala nitrazepam i Caffetin® te lorazepam i Caffetin®. Radi se o interakciji kliničke značajnosti stupnja D pri čemu BZD-ovi stupaju u interakciju s kodeinom te slično kao kod prethodne interakcije, može doći do pojačane depresije SŽS. Dozu i trajanje istodobne primjene trebalo bi ograničiti odnosno izbjeći ako je moguće (42, 57). Iznimno važnu ulogu u sprječavanju ovakvih vrsta interakcija (posebno potonje gdje se radi o bezreceptnom lijeku) imaju ljekarnici u javnim ljekarnama. Tada bi trebalo postupiti na način da se pacijentu objasni rizik primjene navedene kombinacije lijekova te preporučiti drugi analgetik, primjerice paracetamol ili ibuprofen.

Ovdje valja istaknuti i problem politerapije, propisivačke kaskade i polipragmazije zbog brojnih komorbiditeta kod starijih pacijenata. Pojam polipragmazija definira se kao neracionalno i nesvrshodno uzimanje lijekova. Odnosi se na primjenu lijekova koji nemaju indikaciju za prisutno stanje, koji su duplikacija terapije ili su neučinkoviti. Uzrok polipragmazije često je propisivačka kaskada, što znači da se štetan događaj pogrešno protumači kao novo zdravstveno stanje i liječi uvođenjem dodatnog lijeka što pak uzrokuje nove štetne događaje i uvođenje novog lijeka. Također, smjernice za liječenje određenih bolesti i stanja su većinom pisane na način da se promatra isključivo ta bolest/stanje, ne uzimaju se u obzir komorbiditeti, dob bolesnika i ostali lijekovi koje osoba uzima – odnosno ne promatra se osoba u cjelini (54). Racionalna primjena lijekova uključuje propisivanje lijekova primjereno zdravstvenom stanju, u optimalnim dozama i optimalnom trajanju, uz najmanji mogući trošak za pojedinca i zajednicu (58). Rezultati ovog istraživanja ukazuju na neracionalnu

primjenu BZD-a u RH i lošu zdravstvenu skrb za starije pacijente. To je u skladu s podacima vezanim uz ukupnu potrošnju lijekova u RH. Naime, u 2015. godini 28,5 % ukupnih zdravstvenih troškova države potrošeno je na medicinsku robu te smo u samom vrhu Europske unije (EU) (prosječna potrošnja iznosi 19,5 %). Podaci Organizacije za ekonomsku suradnju i razvoj (engl. *Organisation for Economic Cooperation and Development, OECD*) ukazuju na činjenicu da smo u samom vrhu EU-a po potrošnji BZD-a (uz Latviju, Nizozemsku i Španjolsku), dok je u ostatku EU-a trend smanjenja njihove potrošnje.

U brojnim slučajevima ovi lijekovi se pacijentima prvi put propišu tijekom hospitalizacije te se i nakon otpusta iz bolnice nastavljaju propisivati od strane LOM-a (56). Propusti su mogući zbog nedostatka vremena i preopterećenosti liječnika. Tijekom boravka u bolnici liječnici uzimaju detaljnu povijest bolesti, još uvijek većinom usmenim putem. Starije osobe često zaborave navesti sve lijekove koje koriste, a studije su pokazale da se očekivanja liječnika vezano za uzimanja lijekova i stvarne potrošnje lijekova razlikuje do 58 % (10). S druge strane, može se raditi o tome da LOM ne želi proturječiti liječniku specijalistu koji je lijek propisao zbog profesionalne hijerarhije, od straha da ne naruši pacijentovo povjerenje ili jer ne osjeća odgovornost za taj lijek. Ovome problemu moglo bi se doskočiti na način da se omogući bolja komunikacija između specijalista, LOM-a i ljekarnika te da se i pacijenta (ili skrbnika) aktivno uključi u proces kako bi se jasno odredio plan liječenja, ciljevi i u konačnici ukidanje lijeka nakon poboljšanja stanja pacijenta (56). Liječnici su, čini se, pod silnim pritiskom od strane farmaceutske industrije, ali i pacijenata jer se od njih očekuje da propišu lijek, a ne da ga ukinu (53, 54). U Republici Hrvatskoj benzodiazepini se izdaju na neponovljivi recept (iznimka je klonazepam koji se izdaje na ponovljivi recept) te se na taj način zdravstveni sustav pokušao zaštititi od zloupotrebe ovih lijekova (28, 30, 31, 32, 33, 38, 59). BZD-ovi su skupina lijekova koja se nalazi na osnovnoj listi lijekova RH u što znači da bolesnici financijski ne sudjeluju u trošku korištenja lijeka. Uz to postoji mogućnost propisivanja privatnog recepta za bilo koju skupinu lijekova u RH, uključujući BZD. Pacijenti zbog toga mogu imati pogrešnu percepciju da se radi o izrazito sigurnim lijekovima kad su tako jeftini i lako dostupni. Procjena ambulantne upotrebe lijekova propisanih privatnim receptom u RH iznosi 4 % od ukupnog broja lijekova upotrijebljenih u 2015. i 2016. godini. Kao jedan od rezultata informatizacije sustava primarne zdravstvene zaštite jest propisivanje lijekova s osnovne i dopunske liste lijekova HZZO-a elektroničkim receptima, dok papirnati recepti ostaju samo za izvanredne situacije. Na ovaj način osigurana osoba HZZO-a kojoj je lijek propisan može ga podići uz zdravstvenu iskaznicu u bilo kojoj ljekarni u RH (58). Neki od nedostataka ovakvog načina propisivanja lijekova su brzo i jednostavno propisivanje lijekova iz trajne terapije, nepravodobno korigiranje doza lijekova, mogućnost gubitka podataka, mogućnost pogreške zbog propisivanja istih lijekova pod drugim zaštićenim imenima i mogućnost isključivanja iz terapije nužnog lijeka zbog previda. Ljekarnicima također ovakav sustav izdavanja otežava detekciju PNL-ova i provođenje intervencije ako se ne radi o pacijentima koji



redovito podižu lijekove u samo jednoj ljekarničkoj ustanovi. Buduća informatička rješenja na tom području mogla bi unaprijediti racionalno i sigurnije propisivanje lijekova u osoba starije dobi, primjerice omogućiti svim zdravstvenim djelatnicima (tako i ljekarnicima) uvid u kompletan elektronički zdravstveni karton pacijenta te implementirati alate za detekciju PNL-ova (53). Neovisno o ovim preprekama, ljekarnici imaju važnu ulogu u detekciji nuspojava, interakcija i primjeni PNL-ova, ali i u depreskripciji lijekova. Redovita analiza propisanih lijekova (engl. *medication review*) pokazala se učinkovitom u smanjenju nepotrebnih lijekova (53). Liječnici će uglavnom prihvatiti preporuku ljekarnika vezanu uz depreskripciju nekog lijeka koji se pokazao potencijalno neprikladnim ako postoji dobar razlog (56). Također, slanjem liste lijekova liječnicima od strane ljekarnika čiji pacijenti uzimaju PNL umanjilo je njihovo propisivanje u 12,5 %, a konzultacija s kliničkim farmaceutom dovela je do smanjena politerapije i redukcije broja lijekova od 7,9 na 4,1/1000 slučajeva (53).

Važno je istaknuti kako starenjem zbog brojnih fizioloških promjena, organizam postaje osjetljiviji na djelovanje BZD-a te su posebno krhki stariji pacijenti pod povećanim rizikom nuspojava ovih lijekova. Zbog toga bi njihovu primjenu valjalo ograničiti i redovito kontrolirati rizične skupine pacijenata kako bi se izbjegli neželjeni događaji. U svrhu optimiziranja terapije trebalo bi prilikom uvođenja BZD-a jasno definirati indikaciju za koju se uzima, pacijentu (ili skrbniku) objasniti kako se točno uzima lijek, upozoriti na moguć razvoj tolerancije i ovisnosti, nuspojave i provjeriti interakcije (posebno između BZD-a i drugih lijekova s djelovanjem na SŽS). Svakako napomenuti da se lijek ne smije naglo prestati uzimati, već bi se trebao definirati period ne duži od 12 tjedana kroz koji će se ovaj lijek uzimati (uključujući postupno snižavanje doze do postupnog ukidanja lijeka). Potonje se odnosi na liječenje simptoma anksioznih poremećaja. Liječenje nesanice kod starijih posebno je problematično jer se većinom poseže odmah za farmakoterapijom koja nikako nije prva linija liječenja ovih poremećaja. Ovdje posebno važnu ulogu ima ljekarnik koji bi trebao educirati pacijenta o važnosti pravilne higijene sna, podučiti ga relaksacijskim tehnikama za lakše usnivanje, informirati ga o učinkovitosti kognitivno-bihevioralne i psihoterapije te ponuditi alternativnu farmakoterapiju u vidu fitoterapije (5, 27, 41, 50).

Ovo istraživanje ima neka ograničenja i nedostatke na koje se nije moglo utjecati. Nedostaju neki podaci vezani uz težinu simptoma onih indikacija za koje pacijenti uzimaju BZD. Tako bi se primjerice kod nekih koji ove lijekove uzimaju za liječenje simptoma anksioznih poremećaja trebalo vidjeti postoji li potreba za uvođenjem SSRI ili SNRI (ovisno o težini simptoma i postojanju depresije) ili ako se radi primjerice o teškom obliku bolesti, nije uputno provoditi depreskripciju. Također kod nesanice ne znamo radi li se o kroničnoj nesanicu u čijoj podlozi je neka druga bolest ili se radi o akutnom problemu sa spavanjem. Također nemamo informaciju tko je ove lijekove propisao, liječnik specijalist ili LOM. Pacijenti koji lijekove uzimaju „prema potrebi“ (ovdje se radi o gotovo trećini pacijenata) posebno su problematični jer kod njih ne možemo biti sigurni uzimaju li ih svakodnevno ili povremeno, tj. koliko

često i u kojoj dozi. Osim toga, 30 % pacijenata navelo je kako ne zna ili se ne sjeća koliko dugo uzimaju BZD.

## 6. ZAKLJUČAK

Istraživanje je pokazalo da je najveći problem primjene BZD-a u starijih osoba njihova kronična primjena i ne pridržavanje smjernica o preporučenom vremenu trajanja terapije. Zbog toga bi se svim ispitanicima koji koriste BZD valjalo pristupiti s ciljem revizije terapije.

Također treba obratiti pažnju na interakcije između BZD-a i drugih lijekova, osobito onih koji djeluju na SŽS (istodobna primjena opioidnih analgetika, Z-lijekova, drugih BZD-ova) iz razloga što mogu povećati rizik nuspojava, padova i lomova.

Iz dobivenih rezultata dalo bi se zaključiti o potrebi za racionalnijim propisivanjem BDZ-a u starijih osoba. Potrebno je dići svijest o problemu prekomjernog propisivanja BZD-a starijima kao rizičnoj skupini te educirati liječnike i ljekarnike o alternativnim terapijskim mogućnostima. Također bi bilo korisno uložiti u razvoj informatičkog sustava koji bi povezoao informacije iz elektronskog medicinskog kartona pacijenata i detektirao PNL-ove te među njima i BDZ. Od koristi mogu biti i smjernice i kriteriji za depreskripciju kao vrijedan alat na putu za racionalnu primjenu BZD-a.

## 7. LITERATURA

1. Nejašmić I, Toskić A. Starenje stanovništva u Hrvatskoj - sadašnje stanje i perspektive. *Hrvatski geografski glasnik*. 2013;75(1):89-110.
2. Popek I, Rodin U. Samoprocjena funkcionalne sposobnosti osoba starije životne dobi. *Acta Med Croatica*. 2018;72(2):125-132.
3. Državni zavod za statistiku. Popis 2021. Dostupno na: <https://dzs.gov.hr/vijesti/objavljeni-konacni-rezultati-popisa-2021/1270>.
4. Državni zavod za statistiku. Procjena stanovništva Republike Hrvatske u 2020. Dostupno na: <https://podaci.dzs.hr/2021/hr/9931>. Pristupljeno: 2. prosinca 2022.
5. McLachlan AJ, Pont LG. Drug Metabolism in Older People—A Key Consideration in Achieving Optimal Outcomes With Medicines. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(2):175–180.
6. UpToDate. Drug prescribing for older adults. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/drug-prescribing-for-older-adults>. Pristupljeno: 3. prosinca 2022.
7. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009;41(2):67-76.
8. Barry PJ, Gallagher P. Inappropriate Prescribing in Geriatric Patients. *Current Psychiatry Reports*. 2008;10:37–43.
9. Sera L, Uritsky T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in older adults and implications for palliative care. *Progress in Palliative Care*. 2016;24(5):255-261.
10. Scott I, Jayathissa S. Quality of drug prescribing in older patients: is there a problem and can we improve it? *Internal Medicine Journal*. 2010;40:7–18.
11. Al Odhayani A, Tourkmani A, Alshehri M, Alqahtani H, Mishriky A. Potentially inappropriate medications prescribed for elderly patients through family physicians. *Saudi J Biol Sci*. 2017;24(1):200-207.
12. Elliot RA, Stehlik P. Identifying Inappropriate Prescribing for Older People. *J Pharm Pract Res*. 2013;43(4):312-319.
13. Vatcharavongvan P, Puttawanchai V. Potentially inappropriate medications among the elderly in primary care in Thailand from three different sets of criteria. *Pharmacy Pract (Granada)*. 2019;17(3):1494.
14. Alshammari H, Al-Saeed E, Ahmed Z, Aslanpour Z. Reviewing Potentially Inappropriate Medication in Hospitalized Patients Over 65 Using Explicit Criteria: A Systematic Literature Review. *Drug Healthc Patient Saf*. 2021;13:183-210.
15. Nyborg G, Brekke M, Straand J, Gjelstad S, Romøren M. Potentially inappropriate medication use in nursing homes: an observational study using the NORGE-P-NH criteria. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):220.
16. Koçak FÖK, Taşkıran E, Öztürk ZK, Şahin S. Potentially Inappropriate Medication Use among Nursing Home Residents: Medication Errors Associated with Pro re nata Medications and the Importance of Pill Burden. *Ann Geriatr Med Res*. 2022;26(3):233-240.

17. Halvorsen KH, Kucukcelik S, Garcia BH, Svendsen K. Assessing Potentially Inappropriate Medications in Nursing Home Residents by NORGEP-NH Criteria. *Pharmacy (Basel)*. 2019;7(1):26.
18. Plácido AI, Aguiar A, Piñeiro-Lamas M, Varallo F, Figueiras A, Herdeiro MT, Roque F. Assessment of Potentially Inappropriate Medications Using the EU (7)-PIM List, in a Sample of Portuguese Older Adults' Residents in Nursing Homes. *Risk Manag healthc Policy*. 2022;15:1343-1352.
19. Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. *Am Fam Physician*. 2019;100(1):32-38.
20. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(7):861-875.
21. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2007;32:113-121.
22. Primary health Tasmania. Deprescribing fact sheet. Dostupno na: <https://www.primaryhealthtas.com.au/resources/deprescribing-resources/>. Pristupljeno: 7. prosinca 2022.
23. HALMED. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2021. godini. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjescje-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2021/>. Pristupljeno: 6. prosinca 2022.
24. Chouinard G. Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(5):7-12.
25. Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs*. 1994;8(1):25-40.
26. Lücke C, Gschossmann JM, Grömer TW, Schneider CE i sur. Off-label prescription of psychiatric drugs by non-psychiatrist physicians in three general hospitals in Germany. *Ann Gen Psychiatry*. 2018;17:7.
27. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of Anxiety Disorders. *Dialogues Clin. Neurosci*. 2017;19(2):93-107.
28. HALMED. Normabel 5 mg filmom obložene tablete. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Normabel-5-mg-filmom-oblozene-tablete/11575/>. Pristupljeno: 29. studenog 2022.
29. SW Therapeutic Advisory Group. Deprescribing guides for benzodiazepines and Z-drugs. Dostupno na: <https://www.nswtag.org.au/deprescribing-tools/>. Pristupljeno: 29. studenog 2022.
30. HALMED. Oksazepam Belupo 15 mg tablete. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Oksazepam-Belupo-15-mg-tablete/13276/>. Pristupljeno: 29. studenog 2022.
31. HALMED. Lorsilan 2,5 mg tablete. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Lorsilan-25-mg-tablete/12876/>. Pristupljeno: 30. prosinca 2022.
32. HALMED. Rivotril 0,5 mg tablete. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Rivotril-05-mg-tablete/12802>. Pristupljeno: 29. studenog 2022.]

33. HALMED. Sažetak opisa svojstava lijeka Alprazolam Krka 0,25 mg tablete. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Alprazolam-Krka-025-mg-tablete/15018/>. Pristupljeno: 29. studenog 2022.
34. The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP). Evidence-based guidance for benzodiazepines. Dostupno na: <https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/drugs-of-dependence/part-b/evidence-based-guidance-for-benzodiazepines>. Pristupljeno: 29. studenog 2022
35. Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side Effects of Treatment with Benzodiazepines. *Psychiatr. Danub.* 2010;22:90-93.
36. Ibrahim K, Cox NJ, Stevenson JM i sur. A systematic review of the evidence for deprescribing interventions among older people living with frailty. *BMC Geriatrics.* 2021;21(1):258.
37. Primary Health Tasmania. A guide to deprescribing benzodiazepines. Dostupno na: <https://www.primaryhealthtas.com.au/resources/deprescribing-resources/>. 29. studenog 2022.
38. HALMED. Cerson 5 mg tablete. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Cerson-5-mg-tablete/12358/>. Pristupljeno: 30. studenog 2022.
39. Pottie K, Thompson W, Davies S i sur. Deprescribing benzodiazepine receptor agonist. *Can Fam Physician.* 2018;64:339-351.
40. StatPearls. Clinical Frailty Scale. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559009/>. Pristupljeno: 15. prosinca 2022.
41. The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. Guidance for the use of benzodiazepines in psychiatric practice. Dostupno na: <https://www.ranzcp.org/practice-education/guidelines-and-resources-for-practice#B>. Pristupljeno: 1. prosinca 2022.
42. Lexicomp. Drug interactions: diazepam, alprazolam, lorazepam, nitrazepam, oksazepam, klonazepam. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-druglist](https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist). Pristupljeno: 14. Prosinac 2022.
43. Bužančić I, Pejaković TI, Hadžiabdić MO. A Need for Benzodiazepine Deprescribing in the COVID-19. *Pharmacy.* 2022;10(5):120.
44. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J i O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46(2):72–83.
45. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, Marra CA. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med.* 2009;169(21):1952-1960.
46. Shrank WH, Polinski JM, Avorn J. Quality indicators for medication use in vulnerable elders. *J Amer Geriatr Soc.* 2007;55:373.
47. Centre for Effective Practice (CEP). Managing Benzodiazepine Use in Older Adults. Dostupno na: <https://cep.health/clinical-products/benzodiazepine-use-in-older-adults/>. Pristupljeno: 20. prosinca 2022.
48. Maric NP, Latas M, Andric Petrovic S i sur. Prescribing Practices in Southeastern Europe—Focus on Benzodiazepine Prescription at Discharge from Nine University. *Psychiatry Res.* 2017;258:59-65.

49. Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the Elderly: A Review. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(6):1017-1024.
50. Fixen DR. 2019 AGS Beers Criteria for older adults. *Pharmacy Today*. 2019;25:42-54.
51. Tedeschi G, Griffiths AN, Smith AT, Richens A. The effect of repeated doses of temazepam and nitrazepam on human psychomotor performance. . *Br J Clin Pharmacol*. 1985;20(4):361-367.
52. Higgitt A, Fonagy P, Lader M. The natural history of tolerance to the benzodiazepines. *Psychol Med Monogr Suppl*. 1988;13:1-5.
53. Tabak D, Tabak V, Bukmir L, Zavidčić T, Cerovečki V. Propisivanje lijekova – svakodnevica u radu obiteljskog liječnika. *Med Fam Croat*. 2017;25(1-2):45-55.
54. Dragović P. Stavovi pacijenata o depreskripciji terapije (Diplomski rad). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2020. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:195781>. Pristupljeno 31. svibnja 2023.
55. Liacos M, Page AT, Etherton-Ber C. Deprescribing in older people. *Australian Prescriber*. 2020;43(4):114-120.
56. UpToDate. Deprescribing. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/deprescribing?topicRef=3013&source=related\\_link#H3522877352](https://www.uptodate.com/contents/deprescribing?topicRef=3013&source=related_link#H3522877352). Pristupljeno: 22. prosinca 2022.
57. HALMED. Caffein tablete. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Caffetin-tablete/14878/>. Pristupljeno: 19. prosinca 2022.
58. Delaš Aždajić M. Ocjena racionalnosti izvanbolničkoga propisivanja benzodiazepina u Republici Hrvatskoj (Disertacija). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2021. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:799786>. Pristupljeno: 31. svibnja 2023.
59. Ministarstvo zdravlja. Zakon o lijekovima NN, br. 76/2013. Pravilnik o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept. Dostupno na: <https://www.zakon.hr/cms.htm?id=32577>. Pristupljeno: 23. prosinca 2022.