

Pojavnost i klinički značaj potencijalnih interakcija psiholeptika i antidepresiva u izvanbolničkih pacijenata

Vlak, Iva

Postgraduate specialist 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:163:072291>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-28**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Iva Vlák

POJAVNOST I KLINIČKI ZNAČAJ POTENCIJALNIH INTERAKCIJA
PSIHOLEPTIKA I ANTIDEPRESIVA U IZVANBOLNIČKIH PACIJENATA

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor: dr.sc. Ivana Samardžić, znanstvena suradnica

Specijalistički rad obranjen je dana 29.08.2023. u Kliničkoj bolnici Dubrava,
pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca
2. dr. sc. Ivana Samardžić, znanstvena suradnica
3. izv. prof. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić

Rad ima 68 listova.

Predgovor

Specijalistički rad izrađen je pod voditeljstvom dr. sc. Ivane Samardžić, spec. kliničke farmacije, u sklopu Sveučilišnog poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pri Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Zahvaljujem svojoj mentorici dr.sc. Ivani Samardžić na potpori, motivaciji i savjetima pri izradi i pisanju ovog rada.

Hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci i ljubavi.

SAŽETAK

Svrha rada: Cilj ovog istraživanja bio je dobiti uvid u pojavnost i klinički značaj potencijalnih interakcija psiholeptika i antidepresiva. Utvrđene su razlike u izloženosti interakcijama psiholeptika i antidepresiva s obzirom na dob te najčešći interaktanti. Identificirana je i učestalost propisivanja pojedinih lijekova iz ovih skupina te najčešće indikacije za primjenu ovih lijekova. Dobiveni rezultati ukazuju na mogućnosti optimizacije farmakoterapije kod pacijenata koji u terapiji imaju propisan psiholeptik i antidepresiv s krajnjim ciljem povećanja sigurnosti pacijenta.

Ispitanici i metode: U retrospektivnu studiju su bili uključeni izvanbolnički pacijenti koji u terapiji imaju propisano minimalno dva sistemska lijeka od kojih je barem jedan iz promatranih skupina (antipsihotika - N05A, anksiolitika - N05B, hipnotika i sedativa – N05C i antidepresiva - N06A). Uzorak je uzet iz deset javnih ljekarni na području Republike Hrvatske. Analiza se vršila temeljem farmakoterapijskih kartica pacijenata, a za obradu interakcija koristio se program Lexicomp UptoDate. U obradi podataka koristili su se programi Microsoft Excel Office 2010 i GraphPad Prism 8 (verzija 8.01, GraphPad Software). Shapiro-Wilkov test se koristio kao test normaliteta distribucije, a Mann Whitneyev test za analizu razlika. Testovi su se smatrali statistički značajnim ukoliko je $p < 0,05$.

Rezultati: U istraživanje su bile uključene propisane farmakoterapije za 492 pacijenta. Prosječna dob pacijenata iznosila je 67,7 godina. Prosječan broj promatranih psihofarmaka iznosio je 1,6 po pacijentu, a broj lijekova ostalih ATK skupina 4,7. Pacijenti mlađi od 65 godina su imali veći broj promatranih psihotropnih lijekova ($p=0,0275$) dok su pacijenti starije životne dobi imali više propisanih drugih lijekova ($p<0,0001$).

Sveukupno je utvrđeno 2285 potencijalnih klinički značajnih interakcija od čega je 1088 (46,7 %) utvrđeno s promatranim psihofarmacima. Prosječan broj interakcija psihofarmaka po pacijentu iznosio je 2,2. Benzodiazepini, promazin i zolpidem su bili najčešće utvrđeni psihotropni lijekovi u interakcijama.

Pacijenti starije životne dobi su imali veći broj svih potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova ($p=0,0095$), ali nije pronađena statistički značajna razlika u izloženosti interakcijama

psiholeptika i antidepresiva između bolesnika mlađih od 65 godina i bolesnika starijih od 65 godina ($p=0,5077$).

Najčešće propisivani lijek iz skupine antipsihotika bio je promazin, iz skupine anksiolitika diazepam, iz skupine hipnotika i sedativa zolpidem i iz skupine antidepresiva escitalopram. Najčešća indikacija za propisivanje ovih skupina lijekova je bila F41, drugi anksiozni poremećaji.

Zaključak: Značajan udio (47,6 %) u ukupno utvrđenim interakcijama lijekove čine interakcije psiholeptika i antidepresiva. Utvrđena je statistički značajna razlika između broja propisanih psihofarmaka, ali ne i u broju interakcija psihofarmaka kod mlađih i starijih pacijenata. Utvrđena visoka pojavnost i klinički značaj interakcija psiholeptika i antidepresiva i kod pacijenata mlađe životne dobi ukazuje na važnost problematike sigurne primjene ove skupine lijekova i kod pacijenata mlađe životne dobi. Od promatranih psihofarmaka benzodiazepini su najčešće utvrđeni u potencijalnim klinički značajnim interakcijama. Racionalnijom primjenom benzodiazepina značajno se može umanjiti pojavnost interakcija lijekova s psiholepticima i antidepresivima. Ljekarnik može znatno doprinijeti nižoj pojavnosti i sigurnijem propisivanju lijekova iz skupine psiholeptika i antidepresiva.

SUMMARY

Objectives: The aim of this research was to determine the prevalence and clinical significance of potential drug-drug interactions (DDIs) of psycholeptics and antidepressants. Differences in psycholeptics' and antidepressants' DDIs exposure according to age were also determined. The frequency of drugs from these groups, most common interactants and the most common drug indications were also identified. The obtained results indicate the possibility of pharmacotherapy optimization with the goal to increase patients' safety.

Patients and methods: The retrospective study included outpatients from ten public pharmacies in the Republic of Croatia who were prescribed at least two drugs, of which at least drug one was from the observed ATC groups (antipsychotics - N05A, anxiolytics - N05B, hypnotics and sedatives - N05C and antidepressants - N06A). The analysis was performed on the basis of patients' pharmacotherapy cards, and the Lexicomp program was used to identify interactions. GraphPad Prism and Excel Office programs were used in data processing. The Shapiro-Wilk test was used to test the normality of the distribution, and the Mann-Whitney test

was used to test the statistical difference. The conducted tests were considered statistically significant if $p < 0.05$.

Results: This research included 492 patients, and the average age was 67.7 years. The average number of psychotropic drugs was 1.6 per patient, and the number of drugs from other ATC groups was 4.7. Younger patients had higher number of psychotropics per patient ($p=0.0275$) while elderly patients had higher number of prescribed other drugs ($p<0.0001$).

A total of 2,285 potential clinically significant DDIs were determined, of which almost half of DDIs (47.6%) were determined with psycholeptics and antidepressants. The most commonly identified psychotropics involved in DDIs were benzodiazepines, promazine and zolpidem.

Elderly patients had higher number of all potential clinically significant DDIs ($p=0.0095$) but no statistically significant difference was found in the exposure to DDIs of psycholeptics and antidepressants between patients younger than 65 and patients older than 65 ($p=0.5077$).

The most frequently prescribed antipsychotic was promazine, diazepam was identified as the most common anxiolytic, zolpidem was the most common hypnotic and sedative and escitalopram was the most common antidepressant. The most common indication for prescribing these groups of drugs was F41, other anxiety disorders.

Conclusion: A significant share (47.6 %) of the identified DDIs were interactions involving psycholeptics and antidepressants. In younger patients a higher number of psycholeptics and antidepressants was identified while the exposure of DDIs of psycholeptics and antidepressants was equal in both age group. The high prevalence and clinical significance of psycholeptics' and antidepressants' DDIs in younger patients indicate the importance of safe use of these groups of drugs in younger patients as well. Of the observed psychotropic drugs, benzodiazepines were most frequently identified in DDIs. A rational approach in prescribing benzodiazepine agents can significantly reduce the incidence of psycholeptics' and antidepressants' DDIs. A pharmacist is in a position to contribute to a lower DDIs incidence and therapy optimisation in order to increase patients' safety.

Sadržaj

| | |
|--|----|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 1.1. INTERAKCIJE LIJEKOVA | 1 |
| 1.2. VRSTE INTERAKCIJA..... | 2 |
| 1.3. POJAVNOST INTERAKCIJA LIJEKOVA..... | 5 |
| 1.4. PSIHOLEPTICI I ANTIDEPRESIVI..... | 6 |
| 1.4.1. PSIHOLEPTICI..... | 6 |
| 1.4.1.1. ANTIPSIHOTICI | 6 |
| 1.4.1.2. ANKSIOLITICI..... | 7 |
| 1.4.1.3. HIPNOTICI I SEDATIVI..... | 8 |
| 1.4.2. ANTIDEPRESIVI | 9 |
| 1.5. METABOLIZAM I NUSPOJAVE PSIHOLEPTIKA I ANTIDEPRESIVA | 10 |
| 1.5.1. METABOLIZAM I NUSPOJAVE PSIHOLEPTIKA | 10 |
| 1.5.2. METABOLIZAM I NUSPOJAVE ANTIDEPRESIVA | 12 |
| 1.6. ISTOVREMENA PRIMJENA VIŠE PSIHOTROPNIH LIJEKOVA | 12 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA..... | 14 |
| 3. ISPITANICI I METODE | 15 |
| 4. REZULTATI..... | 17 |
| 4.1. PSIHOLEPTICI I ANTIDEPRESIVI..... | 17 |
| 4.2. DIJAGNOZE..... | 20 |
| 4.3. USPOREDBA UKLJUČENIH PACIJENATA PREMA DOBI..... | 21 |
| 4.3.1. PACIJENTI STARIJI OD 65 GODINA | 21 |
| 4.3.2. PACIJENTI MLAĐI OD 65 GODINA | 21 |
| 4.4. INTERAKCIJE LIJEKOVA | 22 |
| 4.4.1. PACIJENTI STARIJI OD 65 GODINA | 22 |
| 4.4.2. PACIJENTI MLAĐI OD 65 GODINA | 22 |
| 4.5. UČESTALOST INTERAKCIJA POJEDINIH PSIHOLEPTIKA I ANTIDEPRESIVA PREMA KATEGORIJAMA KLINIČKE ZNAČAJNOSTI U SVIH PACIJENATA | 25 |
| 4.6. UČESTALOST INTERAKCIJA POJEDINIH PSIHOLEPTIKA I ANTIDEPRESIVA PREMA KATEGORIJAMA KLINIČKE ZNAČAJNOSTI U PACIJENATA STARIJIH OD 65 GODINA..... | 29 |
| 4.7. UČESTALOST INTERAKCIJA POJEDINIH PSIHOLEPTIKA I ANTIDEPRESIVA PREMA KATEGORIJAMA KLINIČKE ZNAČAJNOSTI U PACIJENATA MLAĐIH OD 65 GODINA..... | 34 |
| 5. RASPRAVA | 39 |
| 6. ZAKLJUČAK | 51 |

| | |
|---------------------------------------|----|
| 7. REFERENCE..... | 52 |
| Popis oznaka, kratica i simbola | 67 |
| 8. ŽIVOTOPIS | 68 |

1. UVOD

1.1. INTERAKCIJE LIJEKOVA

Interakcije lijekova definiraju se kao promjena učinka jednog lijeka zbog istovremene ili prethodne primjene drugog lijeka. Interakcije mogu rezultirati smanjenjem ili povećanjem terapijskog učinka lijeka, promjenom brzine postizanja terapijskog učinka, povećanjem rizika od nuspojava lijekova, nastankom nove nuspojave ili intoksikacijom (1). Iako se u nekim bolestima interakcije smatraju povoljnima i pomoću njih je moguće postići bolje terapijske ishode (npr. arterijska hipertenzija, šećerna bolest ili bronhalna astma), najčešće se o interakcijama lijekova govori u smislu mogućih neželjenih učinaka koji mogu komplicirati tijek liječenja, produljiti vrijeme hospitalizacije i povećati troškove u zdravstvu (2-3). Interakcije lijekova predstavljaju važan dio sigurne primjene lijekova, posebice u bolesnika starije životne dobi (4-5).

Procjenjuje se da je 1 % hospitalizacija povezano s interakcijama lijekova u općoj populaciji (6) i 2 – 5 % hospitalizacija u pacijenata starije životne dobi (7-9). Do 197.000 smrti godišnje povezano je s nuspojavama lijeka, a socioekonomski trošak zbrinjavanja nuspojave je 79 milijardi eura (10). Studije pokazuju da se do 30 % nuspojave lijekova povezuje s interakcijama lijekova (11-13).

Najznačajniji faktori koji mogu utjecati na pojavu interakcija lijekova su: broj lijekova, dob pacijenta, komorbiditeti, nutritivni status i genski polimorfizam (14). Procjenjuje se da pacijenti koji uzimaju 5 do 9 lijekova imaju 50 % veću šansu interakcija lijekova što raste do 100 % ukoliko uzimaju 10 lijekova (15).

Neke skupine pacijenata pod povećanim su rizikom od nastanka interakcija lijekova te zahtijevaju dodatni oprez pri propisivanju farmakoterapije. Skupine pacijenata koje imaju povećani rizik od nastanka interakcija lijekova su pacijenti starije životne dobi, pacijenti s više komorbiditeta, pacijenti s bubrežnim i jetrenim oboljenjima te oni koji se podvrgavaju kompliciranom kirurškom zahvatu.

Od navedenih, stariji pacijenti su najosjetljivija skupina za interakcije lijekova. Razlozi tome su farmakokinetičke i farmakodinamičke promjene uvjetovane starenjem, komorbiditeti i politerapija (14).

1.2. VRSTE INTERAKCIJA

Osnovna podjela interakcija lijekova je prema mehanizmu nastanka. Prema mehanizmu interakcije dijelimo na farmakokinetičke i farmakodinamičke.

Farmakokinetičke interakcije su interakcije koje nastaju prilikom procesa apsorpcije, distribucije, metabolizma ili eliminacije lijeka, a rezultiraju promjenom koncentracije lijeka (16).

Jedan lijek na drugi može djelovati tijekom procesa apsorpcije ukoliko je riječ o lijeku koji ima veliku površinu pa adsorbira druge lijekove, veže druge molekule, mijenja pH ili motilitet probavnog sustava te mijenja aktivnost transportnih proteina. Antimikotici za sustavnu primjenu poput ketokonazola optimalno se apsorbiraju u kiselom mediju. Ukoliko se primjenjuju s lijekovima koji povisuju želučani pH (antacidi, antikolinergici ili inhibitori protonske pumpe) potrebno je primjenu ovih lijekova vremenski razdvojiti (17).

Na distribuciju lijeka će utjecati natjecanje za vezno mjesto na proteinima plazme, manja dostupnost veznih mjesta u tkivima te promjena stanja tkivnih barijera. Kiseli lijekovi se vežu na albumine dok se bazični vežu na α -1 kiseli glikoprotein. Na primjer, sulfonamidi mogu istisnuti metotreksat, varfarin ili fenitoin s veznih mjesta albumina (18).

U fazi metabolizma lijekova najčešće se događaju klinički značajne interakcije. Metabolizam lijekova se najčešće odvija u stijenci tankog crijeva i jetri te obuhvaća reakcije faze I i II. Izoenzimi sustava citokroma P450 najvažniji su enzimi uključeni u fazu I biotransformacije lijekova, a 90% lijekova se biotransformira putem CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP1A2 enzima (19). Lijekovi poput barbiturata, rifampicina i karbamazepina mogu prouzročiti indukciju enzima dok lijekovi fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin i fluorokinoloni uzrokuju inhibiciju enzima (16). Za određene lijekove koji dolaze u obliku prolijekova CYP sustav ima važnu ulogu u aktivaciji i ostvarivanju terapijskog učinka. Tamoksifen se metabolizira putem CYP2D6 u svoj aktivni oblik endoksifen. Istovremena primjena tamoksifena sa snažnim inhibitorom CYP2D6 (npr. paroksetin) može rezultirati porastom mortaliteta u žena oboljelih od karcinoma dojke (20).

Reakcije faze II odvijaju se najčešće putem UDP-glukuronozil transferaze (UGT), sulfotransferaze (SULT) i glutation-S-transferaze (GST). U ovim reakcijama dolazi do konjugacije lijeka ili metabolita s visoko polarnim ligandima poput glukonata, sulfata, acetata, glicina, glutationa ili metilne skupine. Enzim tiopurin metiltransferaze (TPMT) inaktivira citostatski lijek 6-tiogvanin putem metilacije sulfhidrilne skupine. Inhibicija ili polimorfizam gena TPMT dovodi do odgođene inaktivacije djelatne tvari što može rezultirati teškom, po život opasnom supresijom koštane srži (21, 22).

Na eliminaciju lijekova također može utjecati primjena nekog drugog lijeka. Ukoliko se primjenjuje lijek koji utječe na pH glomerularnog filtrata bubrežno izlučivanje drugog lijeka koji je slaba kiselina ili slaba baza može biti promijenjeno (18). Probenecid smanjuje izlučivanje anionskih lijekova poput metotreksata ili penicilina bubregom (23). Inhibicijom P-glikoproteina i organskih anionskih i kationskih transportera koji sudjeluju u aktivnoj tubularnoj sekreciji nekih lijekova može doći do usporavanja eliminacije što za rezultat ima

povišenje plazmatske koncentracije lijeka. Neki od najčešćih inhibitora P-glikoproteina su amiodaron, ketokonazol i klaritromicin (17, 18).

Farmakodinamičke interakcije odvijaju se na mjestu djelovanja lijeka, a mehanizam nastanka je izravan učinak lijeka na receptor ili kombinacija interferencija biokemijskih ili fizioloških mehanizama. Interakcija benzodiazepina i barbiturata je primjer farmakodinamičke interakcije aditivnog učinka (učinak djelovanja dva lijeka odgovara zbroju pojedinačnih učinaka svakog lijeka) dok je interakcija klavulanske kiseline (inhibitora β -laktamaze) i penicilina primjer sinergističkog učinka (istovremena primjena dva lijeka rezultira većim učinkom nego kada se lijekovi daju zasebno) (18). Uz navedene, postoje i antagonističke farmakodinamičke interakcije lijekova. Primjena agonista β -2 adenoreceptora i antagonista β -1 receptora za posljedicu će imati smanjenje bronhodilatacijske aktivnosti β -2 agonista (24). Primjer indirektno farmakodinamičke interakcije je interakcija između salicilata i varfarina. Istovremenom primjenom salicilata i varfarina dolazi do povećanog rizik od krvarenja.

Interakcije lijekova se osim prema mehanizmu djelovanja mogu podijeliti i na jednosmjerne i dvosmjerne. Jednosmjerne interakcije su one koje zahvaćaju učinak samo jednog od lijekova interaktanta dok u dvosmjernim interakcijama dolazi do promjena u učinku oba lijeka. Primjer dvosmjerne interakcije je istovremena primjena selektivnog inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS-a) i nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID, eng. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*). Kada se primjenjuju zajedno značajno raste rizik krvarenja, posebno u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta (25, 26). Pretpostavljeni mehanizam ove interakcije je da primjenom NSAID dolazi do smanjenja sinteze gastroprotektivnih prostaglandina i zbog antiagregacijskog učinka NSAID-a i SIPPS-a (27, 28). S druge strane, NSAID može smanjiti terapijski učinak SIPPS-a maskiranjem učinka SIPPS-a putem citokina i ostalih regulatornih proteina (29).

Interakcije mogu biti potencijalne i stvarne. Objavljeni radovi povezanost potencijalnih i stvarnih interakcija lijekova procjenjuju i do 25 %. Važno je istaknuti da istraživanja najčešće kao posljedicu razmatraju samo nuspojavu lijeka (30). Osim nuspojave rezultat stvarne interakcije može biti smanjenje ili povećanje terapijskog učinka (31). Također, brojne stvarne interakcije mogu ostati neprepoznate jer se pripisuju egzacerbaciji bolesti (32).

1.3. POJAVNOST INTERAKCIJA LIJEKOVA

Podaci o pojavnosti interakcija mogu se značajno razlikovati između istraživanja. Različite postavke istraživanja i metodologija pridonose varijabilnosti rezultata te otežavaju usporedbu. Faktori koji najčešće utječu na rezultate o prevalenciji su ispitivana populacija, dob ispitanika, promatrane skupine lijekova, duljina studije i korištene baze podataka za analizu interakcija lijekova.

Istraživanja pokazuju značajnu izloženost interakcijama lijekova u bolničkih i izvanbolničkih pacijenata. Pregledni rad Sanchez-Fidalgo i suradnika iz 2017. pokazuje širok raspon prevalencije interakcija lijekova kod starijih pacijenata s komorbiditetima (25,1 – 100 %) (33). Sustavni pregledni rad utvrdio je također širok raspon pojavnosti interakcija lijekova kod starijih, hospitaliziranih pacijenata (8,3 % do 100 %) (34).

Visoka izloženost interakcijama lijekova utvrđena je i kod izvanbolničkih pacijenata. Istraživanje provedeno u Hrvatskoj utvrdilo je barem jednu klinički značajnu (C, D ili X) interakciju kod 78,6 % pacijenata dok je u više od polovine pacijenata utvrđena 1 – 5 interakcija u terapiji (35). Visoka zastupljenost interakcija lijekova u izvanbolničkih pacijenata utvrđena je i u istraživanju provedenom u Sloveniji. Istraživanje je uključilo 15.811.979 recepata te utvrdilo pojavnost D i X klinički značajnih interakcija 15,6 % (30).

Retrospektivno istraživanje provedeno u Švedskoj utvrdilo je da 38 % pacijenata bilo izloženo interakcijama lijekova koje zahtijevaju određeno upravljanje dok je 3,8 % pacijenata bilo

izloženo interakcijama koje je potrebno izbjeći (36). Istraživanje provedeno u Italiji pokazalo je značajnu izloženost pacijenata starije životne dobi ozbiljnim interakcijama koje mogu rezultirati ozbiljnim kliničkim posljedicama, poput teških nuspojava ili izostanka kliničkog učinka te je potrebno pažljivo praćenje. U navedenom istraživanju 16 % pacijenata je imalo barem jednu ozbiljnu interakciju dok je skoro 8 % pacijenata imalo dvije ili više ozbiljne interakcije (37). Istraživanje koje je uključivalo antidepresive pokazalo je značajnu izloženost pacijenata interakcijama pri čemu je učestalost interakcija kod pacijenata koji primjenjuju antidepresive 48,1 % (38).

1.4. PSIHOLEPTICI I ANTIDEPRESIVI

1.4.1. PSIHOLEPTICI

1.4.1.1. ANTIPSIHOTICI

Antipsihotici su lijekovi koji se koriste u brojnim bolestima poput shizofrenije, bipolarnog poremećaja, psihotične depresije, psihoza povezanih s demencijom i psihoza uzrokovanih lijekovima. U današnje vrijeme, njihova primjena nije ograničena samo na psihotične poremećaje već se primjenjuju i u drugim indikacijama. Na tržištu danas postoji veliki izbor antipsihotika. Antipsihotike najčešće dijelimo na antipsihotike prve („tipične”) generacije i antipsihotike druge, novije („atipične”) generacije (35, 39). Tablica 1. prikazuje podjelu antipsihotika prema Registru lijekova.

Tablica 1. Podjela antipsihotika prema Registru lijekova (40)

| ATK klasifikacija | | Antipsihotik |
|-------------------|--|------------------------------|
| N 05 AA | Fenotiazini s dimetilaminopropilnom skupinom | Levomepromazin* Promazin* |

| | | |
|----------------|---|--|
| N 05 AB | Fenotiazini piperazinske strukture | Flufenazin* |
| N 05 AD | Derivati butirofenona | Haloperidol* |
| N 05 AE | Derivati indola | Ziprasidon Sertindol Lurasidon |
| N 05 AH | Diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini | Klozapin Olanzapin Kvetiapin Asenapin |
| N 05 AL | Benzamidi | Sulpirid Amilsulprid |
| N 05 AN | Litij | Litijev karbonat |
| N 05 AX | Ostali antipsihotici | Risperidon Paliperidon Aripiprazol |

*"tipični" antipsihotici (39)

1.4.1.2. ANKSIOLITICI

Anksiolitici se koriste za smirivanje psihičkog stanja bolesnika suzbijajući psihičku napetost, osjećaj tjeskobe, razdražljivosti, uznemirenosti i straha. U Hrvatskoj u skupinu anksiolitika, prema Registru lijekova, pripadaju derivati benzodiazepina (alprazolam, bromazepam, diazepam, lorazepam i oksazepam) (40). U Tablici 2. su prikazani benzodiazepini prema duljini djelovanja te su označeni benzodiazepini koji su u Hrvatskoj registrirani kao hipnotici i sedativi.

Tablica 2. Podjela benzodiazepina prema duljini djelovanja (41)

| | |
|---|---|
| Benzodiazepini kratkog djelovanja | Medazepam Midazolam* |
| Benzodiazepini srednje dugog djelovanja | Oksazepam Lorazepam Bromazepam Alprazolam Nitrazepam* |
| Benzodiazepini dugog djelovanja | Diazepam Flurazepam* |

*Benzodiazepini koji su u Hrvatskoj registrirani kao hipnotici i sedativi.

1.4.1.3. HIPNOTICI I SEDATIVI

Hipnotici i sedativi se koriste za liječenje nesanice, a lijekovi izbora su benzodiazepini (gore navedeni) i lijekovi srodni benzodiazepinima (nebenzodiazepinski agonisti benzodiazepinskih veznih lijekova, „Z-lijekovi“), dok se od registriranih biljnih lijekova u Hrvatskoj najčešće primjenjuju pripravci s valerijanom (Tablica 3.).

Tablica 3. Podjela hipnotika i sedativa prema Registru lijekova (40)

| ATK klasifikacija | | Hipnotik/sedativ |
|-------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| N 05 CD | Derivati benzodiazepina | Flurazepam Midazolam Nitrazepam |
| N 05 CF | Lijekovi srodni benzodiazepinima | Zolpidem Zopiklon |
| N 05 CH | Agonisti melatoninskih receptora | Melatonin |
| N 05 CM | Ostali hipnotici i sedativi | Deksmedetomidin |

| | | |
|--|--|--|
| | | Ekstrakt valerijane (odoljena) Ekstrakt valerijane, matičnjaka i metvice Ekstrakt korijena i podanka ružič. žednjaka |
|--|--|--|

1.4.2. ANTIDEPRESIVI

Indikacije za primjenu antidepresiva su primarno veliki depresivni poremećaj te panični poremećaj, generalizirani anksiozni poremećaj, posttraumatski stresni poremećaj i opsesivno-kompulzivni poremećaj. Osim toga, koriste se i u liječenju neuropatske boli, premenstrualnih disforičnih poremećaja i u poremećajima hranjenja (42). Tablica 4. prikazuje podjelu antidepresiva prema Registru lijekova.

Tablica 4. Podjela antidepresiva prema Registru lijekova (40)

| ATK klasifikacija | | Antidepresiv |
|--------------------------|--|--|
| N 06 AA | Neselektivni inhibitori ponovne pohrane monoamina | Amitriptilin Maprotilin |
| N 06 AB | Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) | Fluvoksamin Fluoksetin Sertralin Paroksetin Escitalopram Citalopram |
| N 06 AX | Ostali antidepresivi | Tianeptin Reboksetin Venlafaksin Mirtazapin |

| | | |
|--|--|---------------|
| | | Duloksetin |
| | | Bupropion |
| | | Agomelatin |
| | | Vortiooksetin |
| | | Trazodon |
| | | Esketamin |
| | | Hipericin |

Venlafaksin, duloksetin – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI, engl. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*)

Amitriptilin – triciklički antidepresiv (TCA)

Nefazodon, trazodon, vortiooksetin - modulatori 5-HT₂ receptora

Bupropion, maprotilin, mirtazapin - tetraciklički i monociklički

1.5. METABOLIZAM I NUSPOJAVE PSIHOLEPTIKA I ANTIDEPRESIVA

1.5.1. METABOLIZAM I NUSPOJAVE PSIHOLEPTIKA

Za metabolizam antipsihotika najvažniji su enzimi CYP2D6, CYP1A2 i CYP3A4/5 (43). Nuspojave antipsihotika mogu se podijeliti na ekstrapiramidalne nuspojave i druge neurološke nuspojave, metaboličke i endokrine nuspojave, kardiovaskularne, nuspojave s učinkom na mokraćni i probavni sustav, učinci na hematopoezu te učinci na kožu i oko (44). Kod „tipičnih“ antipsihotika češće se pojavljuju ekstrapiramidalne nuspojave koje uključuju parkinsonizam, distoniju, akatiziju i tardivnu diskineziju. Maligni neuroleptički sindrom (MNS) je posebna nuspojava koja se povezuje s primjenom antipsihotika, češće „tipičnih“, i manifestira se hipertenzijom, tahikardijom, tahipnejom, hiperpireksijom, hipersalivacijom, ekstremnim mišićnim rigiditetom, hiporefleksijom, poremećajem svijesti te povišenjem serumske kreatin kinaze. Javlja se najčešće 1 do 3 dana nakon početka primjene psihofarmaka, a smatra se da nastaje zbog blokade dopaminskih receptora. U terapiji se najčešće koriste benzodiazepini zbog agitiranosti, dantrolen, bromokriptin i amantadin (45, 46). Od drugih neuroloških nuspojava ističu se konvulzije i sedacije. Kod „atipičnih“ češća je pojava metaboličkih i endokrinih

nuspojava koje prvenstveno uključuju povišenje tjelesne mase, disglukemiju i hiperlipidemiju što povećava mogućnost nastanka metaboličkog sindroma (47). Od kardiovaskularnih nuspojava koje mogu izazvati antipsihotici najznačajnije su ortostatska hipotenzija, produljenje QTc-intervalu, hipertenzija i miokarditis (44).

U metabolizmu benzodiazepina ključnu ulogu imaju CYP3A4, CYP3A5 i CYP2C19 (48). Neke od nuspojava koje se povezuju s dugotrajnom primjenom benzodiazepina su kognitivna oštećenja, tolerancija, ovisnost, oštećenje imunskog sustava i poremećaji spavanja. Kratkotrajna primjena benzodiazepina može uzrokovati pretjeranu dnevnu sedaciju, poremećaje vida, poremećaje ponašanja, poremećaj ravnoteže, konfuziju i depresiju. Benzodiazepini zbog svog miorelaksirajućeg i sedativnog djelovanja mogu povećati rizik od padova, posebice u osoba starije životne dobi (49). Produljena primjena benzodiazepina može rezultirati tolerancijom koja se nastoji prevladati povećanjem doze kako bi lijek bio jednako učinkovit kao na početku liječenja, a ovisnost može biti fiziološke i psihološke prirode. Fiziološka ovisnost je ukoliko se govori o pojavi simptoma ustezanja kada se lijek ne primjeni, a simptomi mogu varirati od benignijih poput glavobolje i znojenja pa sve do po život opasnih stanja poput napadaja, delirium tremensa i psihoza (50, 51). Druge negativne posljedice dugotrajnog uzimanja ovih lijekova su smanjenje kvalitete sna, pospanost tijekom dana, smanjenje vremena reakcije, povećani rizik od nezgoda, pogoršanje postojeće depresije ili početak nove depresije te oštećenje pamćenja u starijih bolesnika (52).

U metabolizmu „Z-lijekova“ ključnu ulogu ima enzim CYP3A4 dok u manjoj mjeri metabolizmu pridonose i enzimi CYP2C8, CYP2C9 i CYP1A2 (53-57). Najčešće nuspojave „Z-lijekova“ uključuju somnolenciju, pospanost i vrtoglavicu (58). Američka agencija za hranu i lijekove 2019. godine objavila je dodatna upozorenja za primjenu „Z-lijekova“ s obzirom na pojavu neobičnih ponašanja u snu popraćenih amnezijom (59).

1.5.2. METABOLIZAM I NUSPOJAVE ANTIDEPRESIVA

Enzimi važni za metabolizam antidepresiva su CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2, CYP2D6, CYP2B6 i CYP3A4 (60). Nuspojave povezane s primjenom antidepresiva su antikolinergičke nuspojave, sedacija, nesanica, ortostatska hipotenzija, kardiovaskularne nuspojave, gastrointestinalne nuspojave, metaboličke promjene i promjene na tjelesnoj masi te seksualne nuspojave (42). Vezano uz primjenu antidepresiva važno je istaknuti serotoninski sindrom koji označava pretjerano nakupljanje serotonina uzrokovano različitim mehanizmima. Serotoninski sindrom se kao i MNS manifestira hipertenzijom, tahikardijom, tahipnejom, hipertermijom i hipersalivacijom (61-63). Za serotoninski sindrom je specifično, u odnosu na MNS, hiperrefleksija i hipertoniya, poglavito u donjim ekstremitetima. Također, vrijeme nastanka je puno brže, najčešće unutar 12 sati od početka primjene. Mehanizam nastanka je pretjerano nakupljanje serotonina do kojeg može doći inhibicijom serotoninskog unosa, smanjenim metabolizmom serotonina, povećanom sintezom serotonina, pojačanim otpuštanjem serotonina te aktivacijom serotoninskih receptora. Specifični antidot je ciproheptadin, antagonist histaminskih receptora koji se najčešće primjenjuje ukoliko benzodiazepini i suportivna njega ne uspiju poboljšati agitaciju i ispraviti vitalne znakove (64, 65).

1.6. ISTOVREMENA PRIMJENA VIŠE PSIHOTROPNIH LIJEKOVA

Područje kliničke psihijatrije je kompleksno i često je potreban veći broj lijekova u svrhu kontrole simptoma pacijenata. Psihijatrijska polifarmacija definira se kao propisivanje dva ili više psihotropna lijeka istom pacijentu (66). Također, može se definirati kao primjena dva ili više lijekova koji se koriste za liječenje istog poremećaja (67). Kako se povećavala prevalencija i kompleksnost psihijatrijskih polifarmacija tako je i National Association of State Mental Health Programme Directors ponudilo sljedeću kategorizaciju polifarmacija:

1. *Same-Class Polypharmacy* (polifarmacija lijekova iste skupine) odnosi se na istovremenu primjenu jednog ili više lijeka iz iste skupine (npr. primjena dva SIPPSS-a)
2. *Multi-Class Polypharmacy* (polifarmacija lijekova različite skupine) je primjena više lijekova iz različitih skupina za istu skupinu simptoma (npr. primjena Na-valproata s atipičnim antipsihotikom)
3. *Adjunctive Polypharmacy* je primjena jednog lijeka za liječenje nuspojava drugog lijeka (npr. primjena biperidena za liječenje nuspojava haloperidola)
4. *Augmentation Polypharmacy* je primjena jednog lijeka u nižim dozama nego što se uobičajno upotrebljava s lijekom iz druge terapijske skupine koji se primjenjuje u punoj dozi, a primjenjuju se za istu grupu simptoma (npr. dodatak niske doze haloperidola kod bolesnika koji parcijalno odgovaraju na risperidon).
5. *Total Polypharmacy (ukupna polifarmacija)* je ukupan broj lijekova koje pacijent koristi (66).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Raširena primjena psihotropnih lijekova i kronicitet njihovog uzimanja, sklonosti njihovog ulaska u interakcije te porast drugih kroničnih bolesti koje zahtijevaju farmakoterapiju izlaže pacijente koji ih primjenjuju značajnom riziku od nastanka interakcija lijekova. Nema puno podataka o pojavnosti i riziku od interakcija lijekova kod pacijenata na terapiji psiholepticima i antidepresivima u Republici Hrvatskoj (RH).

Ovim istraživanjem će se utvrditi i prikazati:

- učestalost propisivanja pojedinih lijekova iz skupina psiholeptika i antidepresiva
- najčešće indikacije za primjenu psiholeptika i antidepresiva.
- pojavnost i klinički značaj potencijalnih interakcija psiholeptika i antidepresiva u izvanbolničkih pacijenata
- učestalost interakcija pojedinih psiholeptika i antidepresiva prema kategorijama kliničke značajnosti
- razlike u izloženosti interakcijama psiholeptika i antidepresiva s obzirom na dob
- najčešći interaktanti

Dobiveni rezultati ukazat će na mogućnosti optimizacije terapije s krajnjim ciljem povećanja sigurnosti pacijenta.

3. ISPITANICI I METODE

Retrospektivno je analizirana cjelokupna farmakoterapija pacijenata koji u terapiji imaju propisano minimalno dva lijeka od kojih je barem jedan iz promatranih skupina (antipsihotika, anksiolitika, hipnotika i antidepresiva). U obzir su bili uzeti samo lijekovi koji su propisani na recept Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. U istraživanje su bili uključeni podjednaki uzorci farmakoterapija iz deset javnih ljekarni na području RH.

U istraživanje nisu bili uključeni lijekovi za lokalnu, topičku i inhalacijsku primjenu. Također, u istraživanje nisu bili uključeni lijekovi koji se izdaju bez recepta s obzirom da službeni registar bezreceptnih lijekova nije dostupan u javnim ljekarnama RH.

Lijekovi su sistematizirani prema Anatomsko-terapijsko-kemijskoj (ATK) klasifikaciji lijekova, gdje su podijeljeni u skupine: antipsihotici (N05A), anksiolitici (N05B), hipnotici i sedativi (N05C) i antidepresivi (N06A) dok je za sistematizaciju bolesti korištena Međunarodna klasifikacija bolesti (MKB).

Analiza se vršila temeljem farmakoterapijskih kartica pacijenata. Farmakoterapijska kartica u ljekarni bilježi izdanu farmakoterapiju za pojedinog pacijenta. Farmakoterapijska kartica osim izdanog lijeka bilježi i indikaciju za koju je lijek propisan, doziranje, količinu izdanog lijeka i način uzimanja propisanog lijeka.

Za obradu interakcija koristio se program Lexicomp UptoDate. Program Lexicomp kategorizira interakcije prema stupnju kliničke značajnosti u pet kategorija: A (interakcija nema kliničke značajnosti), B (intervencija nije potrebna, nema dovoljno podataka), C (potreban je pojačan nadzor, intervencija prema potrebi), D (nužna je intervencija u terapiju) i X (kontraindicirana primjena). Kategorije C, D i X smatraju se klinički značajnima te su samo one uzete u obzir. Osjetljivost Lexicomp je 97 %, a specifičnost 90 % (68). Rezultati su prikazani i prema starosnoj dobi (mlađi i stariji od 65 godina).

U obradi podataka koristili su se programi Microsoft Excel Office 2010 i GraphPad Prism 8 (verzija 8.01, GraphPad Software). Shapiro-Wilkov test se koristio kao test normaliteta distribucije, a Mann Whitneyev test za analizu razlika. Testovi su se smatrali statistički značajnim ukoliko je $p < 0,05$.

4. REZULTATI

U istraživanje su bile uključene farmakoterapijske kartice za 492 pacijenta iz deset javnih ljekarni.

Prosječna dob pacijenata je bila 67,7 godina pri čemu je najmlađi pacijent imao 20 godina, a najstariji 95. Pacijenata koji su imali manje od 65 godina bilo je 38,2%. Zastupljenost žena je bila veća - 71,1%.

Sveukupno je utvrđeno 3097 lijekova od čega je 809 (26,1 %) psiholeptika ili antidepresiva. Prosječan broj lijekova po pacijentu bio je 6,3.

Utvrđeno je ukupno 2285 interakcija. Najviše je bilo zastupljeno interakcija stupnja značajnosti C (76,4 %), zatim stupnja značajnosti D (21,3 %) dok su interakcije stupnja značajnosti X bile zastupljene 2,3 %. Prosječan broj interakcija po pacijentu je bio 4,6.

Od utvrđenih 2285 interakcija, 1088 (47,6 %) njih uključuje lijek iz promatranih skupina. Od toga je 64,9 % interakcija stupnja značajnosti C, 32,2 % interakcija stupnja značajnosti D te 2,9% interakcija stupnja značajnosti X. Prosječan broj interakcija psihofarmaka po pacijentu je iznosio 2,2.

4.1. PSIHOLEPTICI I ANTIDEPRESIVI

Prosječan broj psiholeptika ili antidepresiva je iznosio 1,6 po pacijentu, a lijekova ostalih ATK skupina 4,7. Ukupno je zabilježeno 119 lijekova iz ATK skupine N05A (antipsihotika), 406 iz skupine N05B (anksiolitika) te 121 lijek iz skupine hipnotika i sedativa N05C. Iz skupine N06A (antidepresiva) je bilo prisutno 163 lijekova. Učestalost propisivanja lijekova iz ovih skupina detaljno je prikazana u Tablicama 5. – 8.

Tablica 5. Učestalost propisivanja pojedinih antipsihotika

| ATK klasifikacija | Generički naziv | N |
|--------------------------|------------------------|----------|
| N05AA03 | promazin | 30 |
| N05AH04 | kvetiapin | 18 |
| N05AL01 | sulpirid | 18 |
| N05AD01 | haloperidol | 10 |
| N05AX08 | risperidon | 9 |
| N05AH03 | olanzapin | 9 |
| N05AX12 | aripirazol | 8 |
| N05AH02 | klozapin | 6 |
| N05AB02 | flufenazin | 6 |
| N05AX13 | paliperidon | 3 |
| N05AA02 | levomepromazin | 1 |
| N05AN01 | litij karbonat | 1 |

Tablica 6. Učestalost propisivanja pojedinih anksiolitika

| ATK klasifikacija | Generički naziv | N |
|-------------------|-----------------|-----|
| N05BA01 | diazepam | 150 |
| N05BA12 | alprazolam | 140 |
| N05BA04 | oksazepam | 79 |
| N05BA06 | lorazepam | 31 |
| N05BA08 | bromazepam | 6 |

Tablica 7. Učestalost propisivanja pojedinih hipnotika i sedativa

| ATK klasifikacija | Generički naziv | N |
|-------------------|-----------------|----|
| N05CF02 | zolpidem | 87 |
| N05CD02 | nitrazepam | 34 |

Tablica 8. Učestalost propisivanja pojedinih antidepresiva

| ATK klasifikacija | Generički naziv | N |
|-------------------|-----------------|----|
| N06AB10 | escitalopram | 37 |
| N06AB10 | sertralin | 24 |
| N06AX11 | mirtazapin | 20 |
| N06AB05 | paroksetin | 18 |
| N06AX14 | tianeptin | 13 |
| N06AX16 | venlafaksin | 11 |
| N06AB08 | fluvoksamin | 9 |
| N06AX26 | vortioksetin | 7 |
| N06AX21 | duloksetin | 7 |

| | | |
|---------|--------------|---|
| N06AX05 | trazodon | 6 |
| N06AA09 | amitriptilin | 5 |
| N06AA21 | maprotilin | 3 |
| N06AB03 | fluoksetin | 2 |
| N06AB04 | citalopram | 1 |

4.2. DIJAGNOZE

Ukupan broj dijagnoza je bio 1996, a prosječan broj dijagnoza po bolesniku je bio 4,1.

Najučestalije indikacije za primjenu lijekova iz promatranih skupina prikazane su u Tablici 9.

Tablica 9. Najučestalije indikacije iz skupine mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja za primjenu promatranih lijekova

| MKB šifra | | N |
|-----------|---|----|
| F41 | Drugi anksiozni poremećaj | 82 |
| F51 | Neorganski poremećaji spavanja | 74 |
| F41.2 | Mješovit anksiozni i depresijski poremećaj | 64 |
| F32 | Depresija | 58 |
| F06 | Drugi mentalni poremećaji uzrokovani oštećenjem i disfunkcijom mozga te tjelesnom bolešću | 44 |
| F20 | Shizofrenija | 32 |
| F06.3 | Organski poremećaji raspoloženja | 24 |
| F43.1 | Posttraumatski stresni poremećaj | 16 |
| F43.2 | Poremećaj prilagođavanja | 15 |
| F06.2 | Organski sumanutni poremećaj (sličan kao shizofrenija) | 13 |

4.3. USPOREDBA UKLJUČENIH PACIJENATA PREMA DOBI

4.3.1. PACIJENTI STARIJI OD 65 GODINA

Prosječna dob pacijenata u skupini pacijenata starijih od 65 godina bila je 77,8 godine. Njih je ukupno bilo 302 od čega je žena bilo 237 (78,5 %).

Ukupni broj korištenih lijekova je bio 2099 od čega je 474 lijekova (22,6 %) bilo iz skupine psiholeptika ili antidepresiva. Prosječan broj lijekova po pacijentu je bio 7,0.

Ukupan broj dijagnoza je bio 1348, a prosječno po pacijentu je to iznosilo 4,5.

Prosječan broj psiholeptika ili antidepresiva je iznosio 1,6 po pacijentu, a lijekova ostalih ATK skupina 5,4.

4.3.2. PACIJENTI MLAĐI OD 65 GODINA

Prosječna dob pacijenata u skupini manje od 65 godina je bila 51,7 godine. Njih je ukupno bilo 190 od čega je žena bilo 113 (59,5 %).

Ukupni broj korištenih lijekova je bio 998 od čega je 335 lijekova (33,6 %) bilo iz skupine psiholeptika ili antidepresiva. Prosječan broj lijekova po pacijentu je bio 5,3.

Ukupan broj dijagnoza je bio 648, a prosječno po pacijentu je to iznosilo 3,4.

Prosječan broj psiholeptika ili antidepresiva je iznosio 1,8 po pacijentu, a lijekova ostalih ATK skupina 3,5. Demografski podaci starijih i mlađih od 65 godina prikazani su u Tablici 10. dok Tablica 11. prikazuje razlike u broju lijekova i MKB dijagnoza.

Tablica 10. Demografski podaci o uključenim pacijentima

| | ≥ 65 godina | < 65 godina |
|--------------------------|--------------------|-----------------------|
| Ukupan broj, N | 302 | 190 |
| Prosječna dob, godine±SD | 77,8±8,0 | 51,7±10,3 |
| Broj žena (N), udio (%) | 237, 78,5 | 113, 59,5 |

Tablica 11. Razlike u broju lijekova i MKB dijagnozama prema dobi

| | ≥ 65 godina | < 65 godina | p |
|---|---------------------------|--------------------------|-------------------|
| Ispitanici, N | 302 | 190 | |
| Ukupan broj korištenih lijekova, N prosjeck±SD raspon | 2099 6,95±2,92 2-18 | 998 5,25±2,27 2-11 | <0,0001 |
| Broj psiholeptika/antidepresiva, N prosjeck±SD raspon | 474 1,57±0,89 1-5 | 335 1,76±1,04 1-6 | 0,0275 |
| Ukupan broj drugih lijekova, N prosjeck±SD raspon | 1625 5,38±2,77 0-14 | 663 3,49±2,21 0-9 | <0,0001 |
| Broj MKB dijagnoza, N prosjeck±SD raspon | 1348 4,46±1,91 1-11 | 648 3,41±1,72 1-9 | <0,0001 |

4.4. INTERAKCIJE LIJEKOVA

4.4.1. PACIJENTI STARIJI OD 65 GODINA

Ukupno je utvrđeno 1553 potencijalno klinički značajne interakcije. Najviše je bilo zastupljeno interakcija stupnja značajnosti C (77,7 %), zatim stupnja značajnosti D (20,5 %) dok su interakcije stupnja značajnosti X bile zastupljene 1,7 %. Po pacijentu je utvrđeno prosječno 5,1 interakcija.

Od svih klinički potencijalno značajnih interakcija 638 interakcija je utvrđeno s nekim od lijekova iz promatranih skupina. Od toga 396 interakcija je bilo stupnja značajnosti C (62,0 %), 223 interakcija stupnja značajnosti D (35,0 %) te 19 interakcija stupnja značajnosti X (3,0 %). Prosječan broj interakcija psihofarmaka po pacijentu je bio 2,1.

4.4.2. PACIJENTI MLAĐI OD 65 GODINA

Ukupno je utvrđeno 732 potencijalno klinički značajne interakcije. Najviše je bilo zastupljeno interakcija stupnja značajnosti C 539 (73,6 %), zatim stupnja značajnosti D 167 (22,8 %) dok su interakcije stupnja značajnosti X bile zastupljene 25 (3,4 %). Po pacijentu je utvrđeno prosječno 3,9 interakcija.

Od svih klinički potencijalno značajnih interakcija 450 interakcija je utvrđeno s nekim od lijekova iz promatranih skupina. Od toga 310 interakcija je bilo stupnja značajnosti C (68,9 %), potom 127 interakcija stupnja značajnosti D (28,2 %) te 13 interakcija stupnja značajnosti X (2,9 %). Prosječan broj interakcija psihofarmaka po pacijentu je bio 2,4. U Tablici 12. prikazana je usporedba klinički značajnih interakcija prema dobi pacijenata.

Tablica 12. Usporedba klinički značajnih interakcija prema dobi

| | ≥ 65 godina | < 65 godina |
|--|--------------|-------------|
| Broj klinički značajnih interakcija svih lijekova, N | 1553 | 732 |
| Broj C interakcija (N), udio (%) | 1207, 77,7 % | 540, 73,7 % |
| Broj D interakcija (N), udio (%) | 319, 20,5 % | 167, 22,8 % |
| Broj X interakcija (N), udio (%) | 27, 1,7 % | 25, 3,4 % |
| Broj klinički značajnih interakcija psiholeptika/antidepresiva, N | 638 | 450 |
| Broj C interakcija (N), udio (%) | 396, 62,0 % | 310, 68,9 % |
| Broj D interakcija (N), udio (%) | 223, 35,0 % | 127, 28,2 % |
| Broj X interakcija (N), udio (%) | 19, 3,0 % | 13, 2,9 % |
| Broj klinički značajnih interakcija ostalih lijekova, N | 915 | 282 |
| Broj C interakcija (N), udio (%) | 811, 88,6 % | 230, 81,6 % |
| Broj D interakcija (N), udio (%) | 96, 10,5 % | 40, 14,2 % |
| Broj X interakcija (N), udio (%) | 8, 0,9 % | 12, 4,2 % |

Tablicama 13. – 15. je prikazana usporedba interakcija svih lijekova, promatranih psihotropnih lijekova i ostalih lijekova prema dobi i kliničkoj značajnosti.

Tablica 13. Usporedba broja interakcija svih lijekova prema kliničkoj značajnosti i dobi

| | ≥ 65 godina | < 65 godina | p |
|--|-------------|-------------|---------------|
| Ispitanici, N | 302 | 190 | |
| Interakcije svih lijekova, N (medijan) | 1553 (4,0) | 732 (2,5) | 0,0095 |
| prosječni rang | 259,6 | 225,7 | |
| raspon | 0-30 | 0-24 | |
| C interakcije svih lijekova, N (medijan) | 1207 (3,0) | 540 (2,0) | 0,0031 |
| prosječni rang | 261,4 | 222,9 | |
| raspon | 0-23 | 0-19 | |
| D interakcije svih lijekova, N (medijan) | 319 (1,0) | 167 (0,0) | 0,0143 |
| prosječni rang | 258,1 | 228,1 | |
| raspon | 0-13 | 0-7 | |
| X interakcije svih lijekova, N (medijan) | 27 (0,0) | 25 (0,0) | 0,2949 |
| prosječni rang | 244,0 | 250,5 | |
| raspon | 0-3 | 0-2 | |

Tablica 14. Usporedba broja interakcija psiholeptika i antidepresiva prema kliničkoj značajnosti i dobi

| | ≥ 65 godina | < 65 godina | p |
|---|-------------|-------------|--------|
| Ispitanici, N | 302 | 190 | |
| Interakcije psiholeptika i antidepresiva, N (medijan) | 638 (1,0) | 450 (1,0) | 0,5077 |
| prosječni rang | 243,2 | 251,7 | |
| raspon | 0-20 | 0-21 | |
| C interakcije psiholeptika i antidepresiva, N (medijan) | 396 (0,0) | 310 (1,0) | 0,1958 |
| prosječni rang | 240,2 | 256,2 | |
| raspon | 0-16 | 0-18 | |
| D interakcije psiholeptika i antidepresiva, N (medijan) | 223 (0,0) | 127 (0,0) | 0,0735 |
| prosječni rang | 254,6 | 233,7 | |
| raspon | 0-9 | 0-7 | |
| X interakcije psiholeptika i antidepresiva, N (medijan) | 19 (0,0) | 13 (0,0) | 0,6208 |
| prosječni rang | 247,4 | 245,0 | |
| raspon | 0-2 | 0-2 | |

Tablica 15. Usporedba broja interakcija ostalih lijekova prema kliničkoj značajnosti i dobi

| | ≥ 65 godina | < 65 godina | p |
|---|-------------|-------------|-------------------|
| Ispitanici, N | 302 | 190 | |
| Interakcije ostalih lijekova, N (medijan) | 915 (2,0) | 282 (0,0) | <0,0001 |

| | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|-------------------|
| prosječni rang raspon | 273,0 0-23 | 204,4 0-17 | |
| C interakcije ostalih lijekova, N (medijan) prosječni rang raspon | 811 (1,0) 275,9 0-20 | 230 (0,0) 199,8 0-16 | <0,0001 |
| D interakcije ostalih lijekova, N (medijan) prosječni rang raspon | 96 (0,0) 254,2 0-4 | 40 (0,0) 234,3 0-3 | 0,0309 |
| X interakcije ostalih lijekova, N (medijan) prosječni rang raspon | 8 (0,0) 244,0 0-1 | 12 (0,0) 250,5 0-2 | 0,1292 |

4.5. UČESTALOST INTERAKCIJA POJEDINIH PSIHOLEPTIKA I ANTIDEPRESIVA PREMA KATEGORIJAMA KLINIČKE ZNAČAJNOSTI U SVIH PACIJENATA

Najčešća utvrđena klinički značajna interakcija stupnja značajnosti C je bila između lijekova diazepam i promazin koja može rezultirati povećanim rizikom od depresije središnjeg živčanog sustava (SŽS-a). U Tablici 16. su prikazane sve interakcije koje su bile zastupljene više od 5 puta.

Tablica 16. Najčešće klinički značajne interakcije stupnja značajnosti C zastupljene više od 5 puta

| Interakcije lijekova | N | Potencijalni učinak interakcije | Moguće intervencije/preporuke |
|-----------------------|----|---|---|
| diazepam-promazin | 14 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, ograničiti doze lijekova i duljinu primjene. |
| alprazolam-mirtazapin | 9 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, ograničiti doze lijekova i duljinu primjene. |
| escitalopram-tramadol | 9 | Tramadol može potencirati neželjene učinke SIPPS. Rizik za serotoninski sindrom i napadaje može biti povišen. | Razmotriti alternative u bolesnika s drugim rizičnim čimbenicima, a ukoliko se kombiniraju pratiti znakove i simptome serotoninskog sindroma/toksičnosti serotonina te moguće napadaje. |
| alprazolam-nitrazepam | 9 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, ograničiti doze lijekova i duljinu primjene. |

| | | | |
|---------------------------------|---|--|---|
| diazepam-karbamazepin | 8 | Snažni induktori CYP3A4 (karbamazepin) enzima mogu smanjiti serumsku koncentraciju diazepama. | Potrebno je pratiti znakove smanjene učinkovitosti diazepama. |
| diazepam-nitrazepam | 8 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, ograničiti doze lijekova i duljinu primjene. |
| diazepam-moksonidin | 8 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, ograničiti doze lijekova i duljinu primjene. |
| diazepam-lorazepam | 8 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, ograničiti doze lijekova i duljinu primjene. |
| diazepam-mirtazapin | 7 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, ograničiti doze lijekova i duljinu primjene. |
| diazepam- Na valproat | 7 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, ograničiti doze lijekova i duljinu primjene. |
| promazin-ramipril | 7 | Lijekovi za snižavanje krvnog tlaka mogu pojačati hipotenzivni učinak lijekova povezanih s hipotenzijom. | Pomno pratiti pacijente zbog aditivnih hipotenzivnih učinaka oba lijeka. |
| diazepam-alprazolam | 6 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, ograničiti doze lijekova i duljinu primjene. |
| alprazolam-pregabalin | 6 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, ograničiti doze lijekova i duljinu primjene. |
| promazin-bisoprolol | 6 | Lijekovi za snižavanje krvnog tlaka mogu pojačati hipotenzivni učinak lijekova povezanih s hipotenzijom. | Pomno pratiti pacijente zbog aditivnih hipotenzivnih učinaka oba lijeka. |
| sulpirid-amlodipin | 6 | Lijekovi za snižavanje krvnog tlaka mogu pojačati hipotenzivni učinak antipsihotika druge generacije. | Potrebno je pomno nadzirati krvni tlak, osobito tijekom uvođenja antipsihotika ili titracije doze, te upozoriti pacijente na mogućnost ortostatske hipotenzije i sinkope. |
| paroksetin- hidroklorotiazid | 6 | SIPPS mogu potencirati hiponatremijski učinak tiazida i diuretika sličnih tiazidima. | Povećati praćenje pacijenta zbog znakova i simptoma hiponatremije. |

Interakcija diazepam i tramadola je bila najučestalija interakcija stupnja značajnosti D. Benzodiazepini alprazolam i oksazepam su, uz diazepam, bili interaktanti u tri najučestalije D interakcije. U Tablici 17. su prikazane najčešće značajne interakcije stupnja značajnosti D koje su se pojavljivale više od 5 puta.

Tablica 17. Najčešće klinički značajne interakcije stupnja značajnosti D zastupljene više od 5 puta

| Interakcije lijekova | N | Potencijalni učinak interakcije | Moguće intervencije/preporuke |
|----------------------|----|----------------------------------|---|
| diazepam-tramadol | 40 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, ograničiti doze lijekova i duljinu primjene. |
| alprazolam-tramadol | 30 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, ograničiti doze lijekova i duljinu primjene. |
| oksazepam-tramadol | 25 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, ograničiti doze lijekova i duljinu primjene. |
| zolpidem-tramadol | 20 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta te prilagoditi doze lijekova. |
| alprazolam-zolpidem | 19 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Prilagoditi doze lijekova te evaluirati terapiju. |
| diazepam-zolpidem | 16 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Prilagoditi doze lijekova te evaluirati terapiju. |
| nitrazepam-tramadol | 9 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, ograničiti doze lijekova i duljinu primjene. |
| oksazepam-zolpidem | 9 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Prilagoditi doze lijekova te evaluirati terapiju. |
| promazin-tramadol | 7 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, ograničiti doze lijekova i duljinu primjene. |

Tablica 18. prikazuje sve utvrđene klinički značajne interakcije stupnja značajnosti X prema učestalosti. Interakcija promazina i furosemida je bila najčešća i ona može rezultirati produljenjem QTc-intervalu.

Tablica 18. Najčešće klinički značajne interakcije stupnja značajnosti X

| Interakcije lijekova | N | Potencijalni učinak interakcije | Moguće intervencije/preporuke |
|----------------------|---|---------------------------------|-------------------------------|
|----------------------|---|---------------------------------|-------------------------------|

| | | | |
|-----------------------|---|--|---|
| promazin-furosemid | 9 | Diuretici Henleove petlje mogu potencirati prolongirajući učinak promazina na QTC-interval. | Izbjegavati istovremenu primjenu ova dva lijeka, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
| diazepam-olanzapin | 3 | Benzodiazepini mogu potencirati neželjene učinke olanzapina. | Obratiti pozornost na hipotenziju, depresiju respiratornog ili SŽS i bradikardiju. |
| alprazolam-olanzapin | 2 | Benzodiazepini mogu potencirati neželjene učinke olanzapina. | Obratiti pozornost na hipotenziju, depresiju respiratornog ili SŽS-a i bradikardiju. |
| promazin-indapamid | 2 | Tiazidski i tiazidima slični diuretici mogu potencirati prolongirajući učinak promazina na QTC-interval. | Izbjegavati istovremenu primjenu ova dva lijeka, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
| lorazepam-olanzapin | 2 | Benzodiazepini mogu potencirati neželjene učinke olanzapina. | Obratiti pozornost na hipotenziju, depresiju respiratornog ili SŽS-a i bradikardiju. |
| promazin-sulpirid | 2 | Antipsihotici mogu potencirati neželjene učinke sulpirida. | Izbjegavati istovremenu primjenu sulpirida s drugim antipsihoticima, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
| klonazepam-olanzapin | 1 | Benzodiazepini mogu potencirati neželjene učinke olanzapina. | Obratiti pozornost na hipotenziju, depresiju respiratornog ili SŽS-a i bradikardiju. |
| fluvoksamin-selegilin | 1 | SIPPS mogu potencirati serotonergički učinak selegilina što može rezultirati serotoninskim sindromom. | Izbjegavati istovremenu primjenu selegilina i SIPPS, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
| mirtazapin-razagilin | 1 | Razagilin može potencirati serotonergički učinak mirtazapina što može rezultirati serotoninskim sindromom. | Izbjegavati istovremenu primjenu razagilina i mirtazapina, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
| fluoksetin-razagilin | 1 | SIPPS mogu potencirati serotonergički učinak selegilina što može rezultirati serotoninskim sindromom. | Izbjegavati istovremenu primjenu selegilina i SIPPS, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
| kvetiapin-sulpirid | 1 | Antipsihotici mogu potencirati neželjene učinke sulpirida. | Izbjegavati istovremenu primjenu sulpirida s drugim antipsihoticima, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |

| | | | |
|---------------------------|----|--|--|
| aripirazol-sulpirid | 1 | Antipsihotici mogu potencirati neželjene učinke sulpirida. | Izbjegavati istovremenu primjenu sulpirida s drugim antipsihoticima, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
| sulpirid-levodopa | 1 | Sulpirid može umanjiti terapijski učinak agonista dopaminskih receptora. | Izbjegavati istovremenu primjenu sulpirida s agonistima dopaminskih receptora, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
| olanzapin-metoklopramid | 1 | Metoklopramid može potencirati neželjene učinke antipsihotika. | Izbjegavati istovremenu primjenu metoklopramida s antipsihoticima ili drugim lijekovima koji su povezani s ekstrapiramidnim sindromom ili MNS-om, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
| olanzapin-sulpirid | 1 | Antipsihotici mogu potencirati neželjene učinke sulpirida. | Izbjegavati istovremenu primjenu sulpirida s drugim antipsihoticima, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
| promazin-hidroklorotiazid | 1 | Tiazidski i tiazidima slični diuretici mogu potencirati prolongirajući učinak promazina na QTC-interval. | Izbjegavati istovremenu primjenu ova dva lijeka, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
| promazin-torasemid | 1 | Diuretici Henleove petlje mogu potencirati prolongirajući učinak promazina na QTC-interval. | Izbjegavati istovremenu primjenu ova dva lijeka, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
| levomepromazin-diazepam | 1* | Povećani rizik od depresije SZS. | Izbjegavati lijekove koji sadrže etanol u bolesnika koji se liječe levomepromazinom/metotrimeprazinom. |

4.6. UČESTALOST INTERAKCIJA POJEDINIH PSIHOLEPTIKA I ANTIDEPRESIVA PREMA KATEGORIJAMA KLINIČKE ZNAČAJNOSTI U PACIJENATA STARIJIH OD 65 GODINA

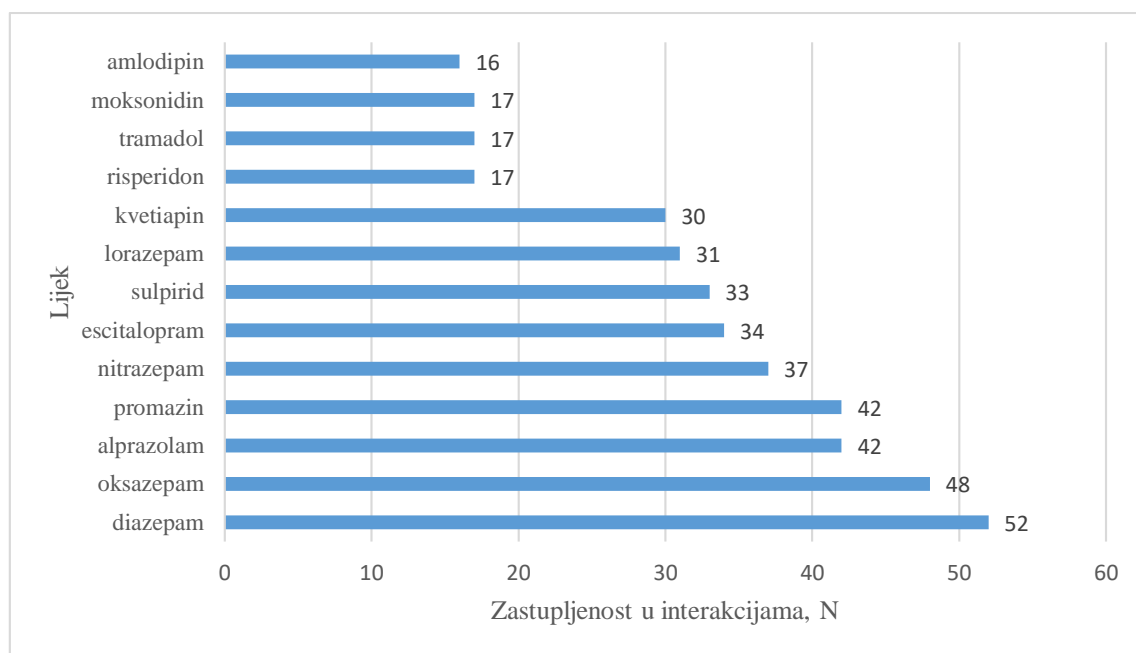
Interakcije SIPPS-a escitaloprama i tramadola te benzodiazepina alprazolama i nitrazepama bile su najučestalije C interakcije kod pacijenata starijih od 65 godina. Potencijalni učinak interakcije escitaloprama i tramadola je povišeni rizik za serotoninski sindrom te potencirani neželjeni učinak SIPPS-a. Interakcija dva benzodiazepina rezultira povećanim rizikom od

depresije SŽS-a. U Tablici 19. su prikazane najčešće C interakcije u pacijenata starije životne dobi koje se pojavljuju više od 5 puta.

Tablica 19. Najčešće C interakcije kod pacijenata starijih od 65 godina zastupljene više od 5 puta

| Interakcija lijekova | N | Potencijalni učinak interakcije | Moguće intervencije/preporuke |
|-----------------------|---|--|--|
| escitalopram-tramadol | 8 | Tramadol može potencirati neželjene učinke SIPPS-a. Rizik za serotoniniski sindrom i napadaje može biti povišen. | Razmotriti alternative u bolesnika s drugim rizičnim čimbenicima, a ukoliko se kombiniraju pratiti znakove i simptome serotoniniskog sindroma/toksičnosti serotonina te moguće napadaje. |
| alprazolam-nitrazepam | 8 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, limitirati doze lijekova kao i ograničiti duljinu primjene. |
| diazepam-moksonidin | 7 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, limitirati doze lijekova kao i ograničiti duljinu primjene. |
| promazin-ramipril | 6 | Lijekovi za snižavanje krvnog tlaka mogu pojačati hipotenzivni učinak lijekova povezanih s hipotenzijom. | Pomno pratiti pacijente zbog aditivnih hipotenzivnih učinaka oba lijeka. |
| diazepam-lorazepam | 6 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, limitirati doze lijekova kao i ograničiti duljinu primjene. |
| promazin-bisoprolol | 6 | Lijekovi za snižavanje krvnog tlaka mogu pojačati hipotenzivni učinak lijekova povezanih s hipotenzijom. | Pomno pratiti pacijente zbog aditivnih hipotenzivnih učinaka oba lijeka. |
| sulpirid-amlodipin | 6 | Lijekovi za snižavanje krvnog tlaka mogu pojačati hipotenzivni učinak antipsihotika druge generacije | Potrebno je pomno nadzirati krvni tlak, osobito tijekom uvođenja antipsihotika ili titracije doze, te upozoriti pacijente na mogućnost ortostatske hipotenzije i sinkope. |

Najčešći interaktanti u C interakcijama kod pacijenata starije životne dobi su bili benzodiazepini pri čemu je diazepam bio najčešći (N=52). Slika 1. prikazuje najčešće utvrđene interaktante.



Slika 1. Najčešći interaktanti u C interakcijama kod pacijenata starijih od 65 godina

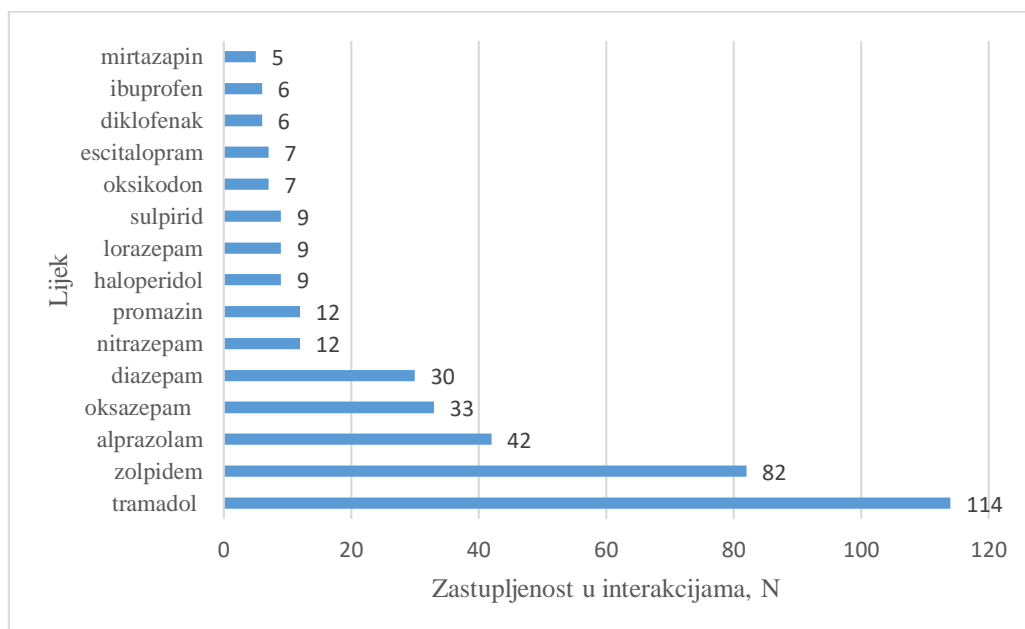
Interakcije benzodiazepina i tramadola su bile najučestalije D interakcije u ovih pacijenata. Potencijalni učinak ovih interakcija je povećani rizik od depresije SŽS-a te je potrebno povećati praćenje pacijenta, ograničiti doze lijekova i duljinu primjene. U Tablici 20. su prikazane najčešće D interakcije koje su se pojavljivale više od 5 puta.

Tablica 20. Najčešće D interakcije kod pacijenata starijih od 65 godina zastupljene više od 5 puta

| Interakcija lijekova | N | Potencijalni učinak interakcije | Moguće intervencije/preporuke |
|----------------------|----|----------------------------------|---|
| alprazolam-tramadol | 25 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, ograničiti doze lijekova i duljinu primjene. |
| oksazepam-tramadol | 22 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, ograničiti doze lijekova i duljinu primjene. |
| diazepam-tramadol | 20 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, ograničiti doze lijekova i duljinu primjene. |

| | | | |
|---------------------|----|----------------------------------|---|
| zolpidem-tramadol | 16 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta te prilagoditi doze lijekova. |
| alprazolam-zolpidem | 14 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Prilagoditi doze lijekova te evaluirati terapiju. |
| nitrazepam-tramadol | 9 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, ograničiti doze lijekova i duljinu primjene. |
| diazepam - zolpidem | 8 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Prilagoditi doze lijekova te evaluirati terapiju. |
| oksazepam-zolpidem | 8 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Prilagoditi doze lijekova te evaluirati terapiju. |

Najčešći interaktant u D interakcijama je bio lijek tramadol dok je najčešći psihotropni interaktant bio zolpidem. Slika 2. prikazuje najčešće identificirane interaktante u ovim interakcijama.



Slika 2. Najčešći interaktanti u D interakcijama kod pacijenata starijih od 65 godina

Interakcije antipsihotika promazina s diureticima bile su najčešće među X interakcijama kako je prikazano u Tablici 21.

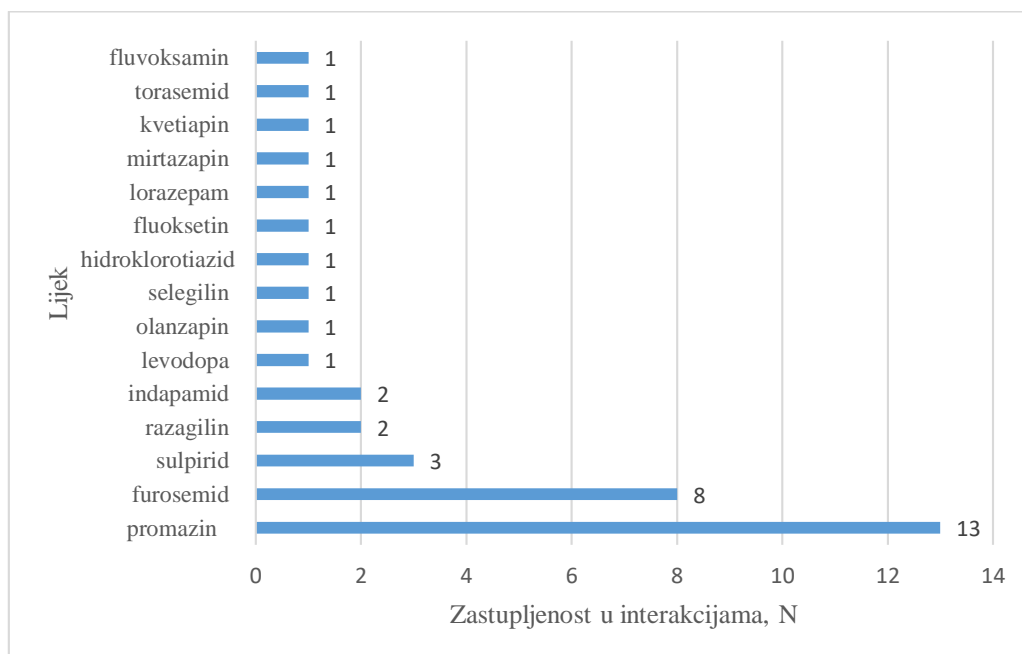
Tablica 21. Najčešće X interakcije kod pacijenata starijih od 65 godina

| Interakcija lijekova | N | Potencijalni učinak interakcije | Moguće intervencije/preporuke |
|----------------------|---|---------------------------------|-------------------------------|
|----------------------|---|---------------------------------|-------------------------------|

| | | | |
|--------------------------|---|--|---|
| promazin-furosemid | 8 | Diuretici Henleove petlje mogu potencirati prolongirajući učinak promazina na QTc-interval. | Izbjegavati istovremenu primjenu ova dva lijeka, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
| promazin-indapamid | 2 | Tiazidski i tiazidima slični diuretici mogu potencirati prolongirajući učinak promazina na QTC-interval. | Izbjegavati istovremenu primjenu ova dva lijeka, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
| promazin-hidroklortiazid | 1 | Tiazidski i tiazidima slični diuretici mogu potencirati prolongirajući učinak promazina na QTC-interval. | Izbjegavati istovremenu primjenu ova dva lijeka, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
| promazin-torasemid | 1 | Diuretici Henleove petlje mogu potencirati prolongirajući učinak promazina na QTc-interval. | Izbjegavati istovremenu primjenu ova dva lijeka, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
| promazin-sulpirid | 1 | Antipsihotici mogu potencirati neželjene učinke sulpirida. | Izbjegavati istovremenu primjenu sulpirida s drugim antipsihoticima, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
| sulpirid-levodopa | 1 | Sulpirid može umanjiti terapijski učinak agonista dopaminskih receptora. | Izbjegavati istovremenu primjenu sulpirida s agonistima dopaminskih receptora, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
| lorazepam-olanzapin | 1 | Benzodiazepini mogu potencirati neželjene učinke olanzapina. | Obratiti pozornost na hipotenziju, depresiju respiratornog ili SŽS-a i bradikardiju. |
| fluvoksamin-selegilin | 1 | SIPPS mogu potencirati serotonergički učinak selegilina što može rezultirati serotoninskim sindromom. | Izbjegavati istovremenu primjenu selegilina i SIPPS, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
| mirtazapin-razagilin | 1 | Razagilin može potencirati serotonergički učinak mirtazapina što može rezultirati serotoninskim sindromom. | Izbjegavati istovremenu primjenu razagilina i mirtazapina, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
| fluoksetin-razagilin | 1 | SIPPS mogu potencirati serotonergički učinak selegilina što može rezultirati serotoninskim sindromom. | Izbjegavati istovremenu primjenu selegilina i SIPPS, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |

| | | | |
|--------------------|---|--|---|
| kvetiapin-sulpirid | 1 | Antipsihotici mogu potencirati neželjene učinke sulpirida. | Izbjegavati istovremenu primjenu sulpirida s drugim antipsihoticima, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
|--------------------|---|--|---|

Najčešći lijek u X interakcijama je bio antipsihotik promazin koji je ujedno bio i najčešće propisivani antipsihotik sveukupno. Detaljan prikaz je na Slici 3.



Slika 3. Najčešći interaktanti u X interakcijama kod pacijenata starijih od 65 godina

4.7. UČESTALOST INTERAKCIJA POJEDINIH PSIHOLEPTIKA I ANTIDEPRESIVA PREMA KATEGORIJAMA KLINIČKE ZNAČAJNOSTI U PACIJENATA MLAĐIH OD 65 GODINA

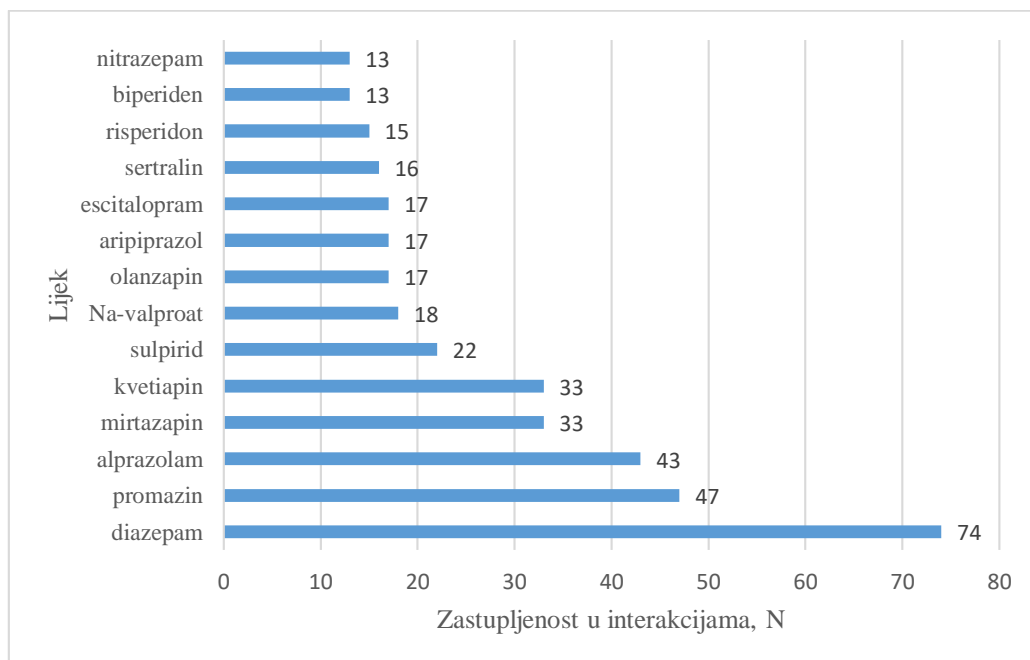
U Tablici 22. prikazane su sve C interakcije koje se pojavljuju više od 5 puta u ovoj skupini pacijenata. Diazepam je bio uključen u sve najučestalije C interakcije.

Tablica 22. Najčešće C interakcije kod pacijenata mlađih od 65 godina zastupljene više od 5 puta

| Interakcija lijekova | N | Potencijalni učinak interakcije | Moguće intervencije/preporuke |
|----------------------|----|----------------------------------|---|
| diazepam-promazin | 11 | Povećani rizik od depresije SZS. | Povećati praćenje pacijenta, ograničiti doze lijekova i duljinu primjene. |

| | | | |
|-----------------------|---|---|--|
| diazepam-mirtazapin | 7 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, ograničiti doze lijekova i duljinu primjene. |
| diazepam-Na-valproat | 7 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, ograničiti doze lijekova i duljinu primjene. |
| alprazolam-mirtazapin | 6 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, limitirati doze lijekova kao i ograničiti duljinu primjene. |
| diazepam-karbamazepin | 6 | Snažni induktori CYP3A4 (karbamazepin) enzima mogu smanjiti serumsku koncentraciju diazepama. | Potrebno je pratiti znakove smanjene učinkovitosti diazepama. |

Na Slici 4. prikazani su najčešći interaktanti pri čemu je diazepam bio najčešći (N=74).



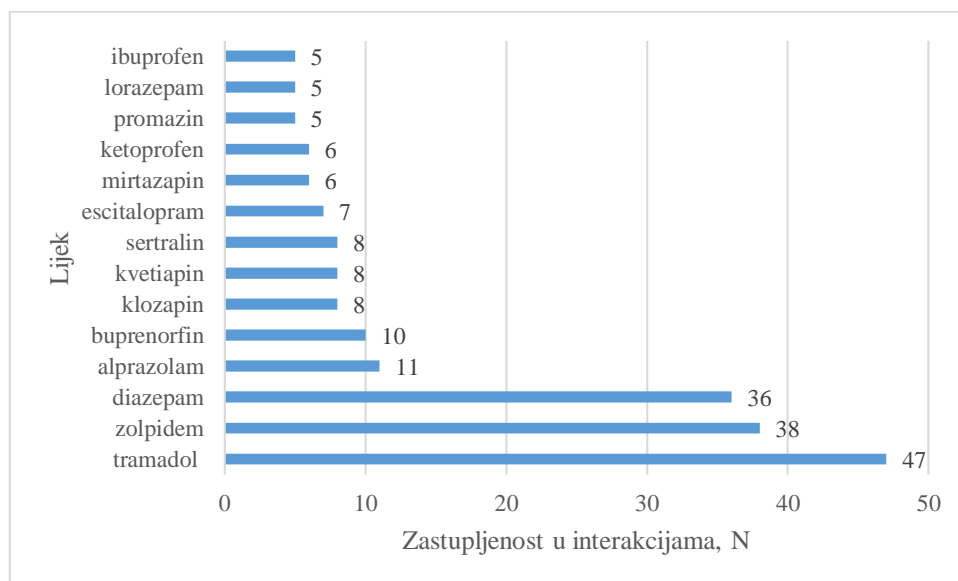
Slika 4. Najčešći interaktanti u C interakcijama kod pacijenata mlađih od 65 godina

Tablicom 23. su prikazane najučestalije D interakcije pri čemu su prikazane sve interakcije koje se pojavljuju 4 i više puta.

Tablica 23. Najčešće D interakcije kod pacijenata mlađih od 65 godina zastupljene 4 i više puta

| Interakcija lijekova | N | Potencijalni učinak interakcije | Moguće intervencije/preporuke |
|----------------------|----|---|---|
| diazepam-tramadol | 20 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, ograničiti doze lijekova i duljinu primjene. |
| diazepam-zolpidem | 8 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Prilagoditi doze lijekova te evaluirati terapiju. |
| alprazolam-zolpidem | 5 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Prilagoditi doze lijekova te evaluirati terapiju. |
| alprazolam-tramadol | 4 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta, ograničiti doze lijekova i duljinu primjene. |
| zolpidem-tramadol | 4 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Povećati praćenje pacijenta te prilagoditi doze lijekova. |
| diazepam-klozapin | 4 | Benzodiazepini mogu potencirati neželjene učinke klozapina. | Povećati praćenje pacijenta i ograničiti doze lijekova. |

Kao i kod pacijenata starije životne dobi tramadol je bio najčešći interaktant u interakcijama stupnja značajnosti D, a od psihotropnih lijekova zolpidem. Slika 5. prikazuje najčešće interaktante u D interakcijama.



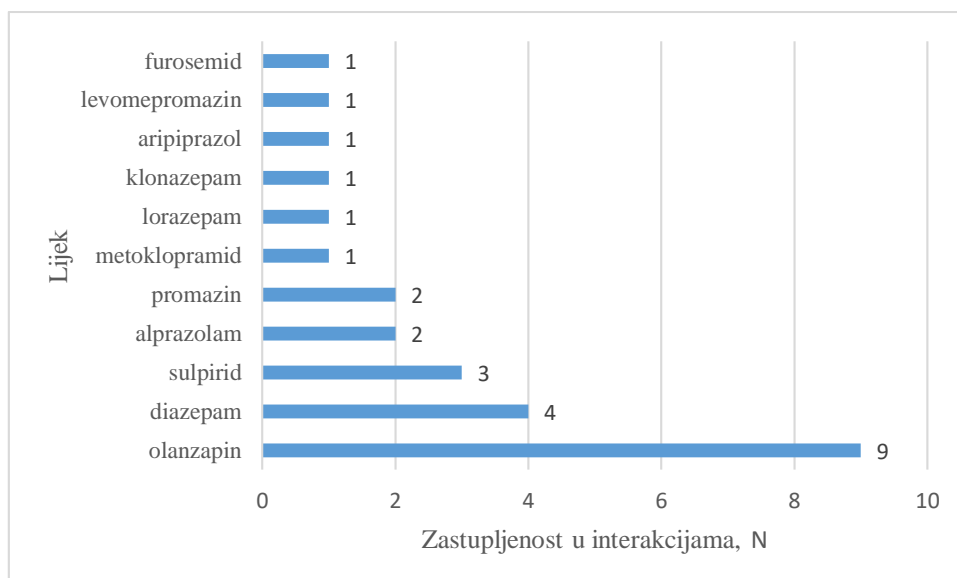
Slika 5. Najčešći interaktanti u D interakcijama kod pacijenata mlađih od 65 godina

Tablica 24. prikazuje sve X interakcije u pacijenata mlađih od 65 godina poredane prema učestalosti. Najčešća interakcija je bila diazepam – olanzapin koja može rezultirati potenciranim neželjenim učincima olanzapina.

Tablica 24. Najčešće X interakcije kod pacijenata mlađih od 65 godina

| Interakcija lijekova | N | Potencijalni učinak interakcije | Moguće intervencije/preporuke |
|-----------------------------|---|---|---|
| diazepam - olanzapin | 3 | Benzodiazepini mogu potencirati neželjene učinke olanzapina. | Obratiti pozornost na hipotenziju, depresiju respiratornog ili SŽS-a i bradikardiju. |
| alprazolam - olanzapin | 2 | Benzodiazepini mogu potencirati neželjene učinke olanzapina. | Obratiti pozornost na hipotenziju, depresiju respiratornog ili SŽS-a i bradikardiju. |
| promazin - sulpirid | 1 | Antipsihotici mogu potencirati neželjene učinke sulpirida. | Izbjegavati istovremenu primjenu sulpirida s drugim antipsihoticima, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
| olanzapin- metoklopramid | 1 | Metoklopramid može potencirati neželjene učinke antipsihotika. | Izbjegavati istovremenu primjenu metoklopramida s antipsihoticima ili drugim lijekovima koji su povezani s ekstrapiramidnim sindromom ili MNS, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
| promazin-furosemid | 1 | Diuretici Henleove petlje mogu potencirati prolongirajući učinak promazina na QTC-interval. | Izbjegavati istovremenu primjenu ova dva lijeka, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
| aripiprazol-sulpirid | 1 | Antipsihotici mogu potencirati neželjene učinke sulpirida. | Izbjegavati istovremenu primjenu sulpirida s drugim antipsihoticima, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
| olanzapin-sulpirid | 1 | Antipsihotici mogu potencirati neželjene učinke sulpirida. | Izbjegavati istovremenu primjenu sulpirida s drugim antipsihoticima, razmotriti drugu kombinaciju lijekova. |
| levomepromazin- diazepam | 1 | Povećani rizik od depresije SŽS. | Izbjegavati lijekove koji sadrže etanol u bolesnika koji se liječe levomepromazinom/metotrimeprazinom. |
| lorazepam-olanzapin | 1 | Benzodiazepini mogu potencirati neželjene učinke olanzapina. | Obratiti pozornost na hipotenziju, depresiju respiratornog ili SŽS-a i bradikardiju. |
| klonazepam-olanzapin | 1 | Benzodiazepini mogu potencirati neželjene učinke olanzapina. | Obratiti pozornost na hipotenziju, depresiju respiratornog ili SŽS-a i bradikardiju. |

Olanzapin je bio najčešći interaktant u X interakcijama u ovoj skupini pacijenata. Slika 6. prikazuje zastupljenost interaktanata.



Slika 6. Najčešći interaktanti u X interakcijama kod pacijenata mlađih od 65 godina

5. RASPRAVA

Ovo je prvo provedeno istraživanje u Hrvatskoj koje je zasebno utvrđivalo izloženost izvanbolničkih pacijenata potencijalnim klinički značajnim interakcijama s antipsihoticima, anksioliticima, hipnoticima i sedativima te antidepresivima te uspoređivalo izloženost potencijalnim klinički značajnim interakcijama psihotropnih lijekova u mlađih pacijenata i pacijenata starije životne dobi. Prethodna istraživanja u RH uglavnom su promatrala interakcije s lijekovima koji djeluju na kardiovaskularni sustav, antidijabeticima, antibioticima i hipolipemicima.

U uključenom uzorku prosječna dob pacijenata bila je 67,7 godina. Većina zemalja prihvatila je koncept 65+ kao pacijente starije životne dobi (69). Prema popisu stanovništva RH iz 2021. godine udio starijeg stanovništva je iznosio 22,5 % (70). U 2022. godini u EU udio starijih je bio 21,2 % (71). Procjene su da će do 2058. godine udio osoba starije životne dobi biti 30,3 % na razini Europske Unije (EU) (72). Starenjem se mijenjaju fiziološki procesi, povećava učestalost politerapije što značajno komplicira upravljanje farmakoterapijom, posebno u pogledu terapije psihotropnim lijekovima.

U ovom je istraživanju bio veći postotak žena – 71,1 %. Taj je podatak u skladu s podacima iz prethodnih istraživanja koja su pokazala veću sklonost uzimanja psihotropnih lijekova među ženama. Istraživanja su pokazala kako žene češće boluju i prijavljuju anksiozne i depresivne poremećaje koji su jedni od najčešćih indikacija za primjenu psihotropnih lijekova. Istraživanje Boyda i suradnika koje je obuhvaćalo 10 europskih zemalja procjenjivalo je 12-mjesečnu prevalenciju uzimanja psihotropnih lijekova. U Portugalu je utvrđeno da 30,4% žena uzima lijekove psihotropnog djelovanja. Najveći postotak muške populacije koji primjenjuje ove lijekove zabilježen je u Belgiji i iznosi 12,8 % (73).

Procjenjuje se da je u svijetu u 2019. godini 970 milijuna ljudi bolovalo od nekog mentalnog poremećaja od kojih su najzastupljeniji bili anksiozni poremećaji (74). Najučestalije dijagnoze u ovom su istraživanju bile F41 (drugi anksiozni poremećaj) i F41.2 (mješovit anksiozni i depresijski poremećaj) koje pripadaju toj skupini. Anksiozni poremećaji se često javljaju s drugim mentalnim poremećajima, depresijom, somatskim poremećajima, poremećajima osobnosti i poremećajima zlouporabe supstanci (75). Istraživanjem u Europi utvrđena je visoka korelacija anksioznih poremećaja i depresije (76). U ovom je istraživanju depresija bila 4. najčešća dijagnoza. Anksiozni se poremećaji liječe psihoterapijom, farmakoterapijom i kombinacijom. Lijekovi prve linije su SIPPSS i SNRI dok se benzodiazepini ne preporučuju za rutinsku primjenu zbog brojnih nuspojava. Međutim, važno je istaknuti da se procjenjuje da do 94 % pacijenata liječi anksiozne poremećaje benzodiazepinima. U iznimnim slučajevima mogu se koristiti kroz ograničeni period ili u početnim tjednima liječenja SIPPSS-om prije početka njegovog učinka. Također, benzodiazepini nisu terapijska opcija za liječenje depresije koja je vrlo česti komorbiditet kod pacijenata s anksioznim poremećajima (75). Ostale mogućnosti liječenja anksioznih poremećaja uključuju pregabalin, TCA, moklobemid i druge. Nakon remisije, liječenje treba nastaviti 6 do 12 mjeseci, a prilikom izrade plana liječenja treba uzeti u obzir učinkovitost, nuspojave, interakcije, troškove liječenja i želje bolesnika.

U ovom istraživanju najčešće propisivani lijekovi iz promatranih skupina su bili anksiolitici (N=406). U izvanbolničkoj potrošnji su od anksiolitika najčešće korišteni diazepam (40,89 definiranih dnevnih doza na tisuću stanovnika na dan (DDD/TSD)) i alprazolam (29,12 DDD/TSD) kao što je utvrđeno i u ovom istraživanju. Diazepam se nalazio ukupno na 6. mjestu, a alprazolam na 10. mjestu po potrošnji svih lijekova u izvanbolničkoj populaciji kada se gleda DDD/TSD (77).

Benzodiazepini su jedni od najčešće propisivanih lijekova. Posjeduju anksiolitičko, sedativno, antikonvulzivno te mišićno-relaksansa svojstva te se primjenjuju u različitim indikacijama. U

RH je prema godišnjem izvješću Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED-a) potrošnja anksiolitika dvostruko veća u odnosu na razvijene europske zemlje. Također, gledajući podatke vidljivo je da je 81 stanovnik od njih 1000 svaki dan uzimao jednu definiranu dnevnu dozu anksiolitika u 2020. godini dok je 2010. godine taj broj bio oko 63 (78). Navedeno ukazuje na velika odstupanja od smjernica i Sažetaka opisa svojstava lijeka (SmPC-a, engl. *Summary of Product Characteristics*). Prema dostupnim SmPC-ovima i smjericama liječenje benzodiazepinima trebalo bi trajati što je kraće moguće, uz što nižu dozu navodeći 12 tjedana kao gornju granicu trajanja terapije što uključuje i razdoblje smanjivanja doze u svrhu postupnog prekida terapije (79). U praksi to često nije tako. Veliki broj pacijenata koristi benzodiazepine godinama pri čemu dolazi do razvoja tolerancije i ovisnosti (80).

Rad Furbisha i suradnika iz 2017. godine istraživao je utjecaj suradnje kliničkog farmaceuta i liječnika opće prakse na optimizaciju terapije benzodiazepinima u liječenju anksioznosti i poremećaja spavanja. U otprilike 50 % slučajeva klinički farmaceut je promijenio terapiju benzodiazepinima što je uključivalo u potpunosti ukidanje terapije, smanjenje doze ili učestalosti primjene te mijenjanje jednog benzodiazepina drugime ukoliko je prikladniji izbor. Pokazano je kako suradnja kliničkog farmaceuta i liječnika opće prakse može racionalizirati primjenu benzodiazepina i povećati sigurnost pacijenta, a istovremeno poboljšava simptome anksioznosti i poremećaja spavanja (81).

U randomiziranoj studiji Martina i suradnika došlo je do većeg prekida propisivanja neprikladnih lijekova nakon 6 mjeseci. Edukaciju pacijenata su provodili farmaceuti, a u 43 % slučajeva u interventnoj je skupini ukinuta terapija sedativno-hipnotizirajućim lijekovima dok je u kontrolnoj skupini taj postotak iznosio 9% (82).

Zolpidem je, nakon diazepama i alprazolama, bio 3. najučestalije propisani lijek iz promatranih skupina (N=87). Potrošnja hipnotika i sedativa je u 2021. godini iznosila 19,05 DDD/TSD (77). Po potrošnji hipnotika i sedativa u Europi prednjače nordijske zemlje, Island (73,2 DDD/TSD),

Švedska (67,7 DDD/TSD) i Norveška (49,8 DDD/TSD) (83). Potrošnja ovih lijekova porasla u 10-godišnjem periodu (84). Prevalencija poremećaja spavanja porasla je tijekom zadnjih godina te se procjenjuje da sada zahvaća oko 10 % populacije. Prva linija liječenja dugotrajne nesanice je kognitivno-bihevioralna terapija za sve dobne skupine. Farmakološko liječenje je terapijska opcija ukoliko kognitivno-bihevioralna terapija nije djelotvorna ili nije dostupna. Primjena benzodiazepinskih hipnotika i „Z-lijekova“ preporuča se kroz kraći period (do 4 tjedna). U kroničnom se liječenju benzodiazepinski hipnotici i „Z-lijekovi“ ne preporučuju zbog nedostatka dokaza i potencijalnih nuspojava (85). U SmPC-ovima se također navodi 4 tjedna kao gornja granica za duljinu primjene lijekova srodnih benzodiazepinima. Dulja primjena je indicirana samo nakon ponovne procjene stanja pacijenta, s obzirom da se rizik od zlouporabe i ovisnosti povećava s duljinom liječenja (86). Kod pacijenata koji već koriste ove lijekove svakodnevno, strogo se preporuča prelazak na intermitentnu primjenu (85).

Za razliku od terapije benzodiazepinima i hipnoticima, terapija antidepresivima i antipsihoticima najčešće je dugotrajna. U Hrvatskoj je potrošnja antidepresiva otprilike upola manja ukoliko se uspoređuje s potrošnjom u razvijenim europskim zemljama (78). Nakon postizanja remisije, preporuča se nastavak liječenja depresije tijekom 6 do 9 mjeseci kako bi se uklonili ostali simptomi, omogućilo socijalno i radno funkcioniranje pacijenta i spriječile nove epizode bolesti. Za pacijente s teškim oblikom depresije, stalnim rezidualnim simptomima, kod distimije, visokog rizika suicida preporuča se terapija i do 3 godine, a po potrebi i dulje pri čemu je vrlo važno procijeniti podnošljivost terapije (87). Pri liječenju psihotičnih poremećaja preporuča se barem godina dana terapije antipsihoticima nakon postizanja remisije, uz postepeno smanjivanje doze ako je moguće. Unatoč povoljnom učinku antipsihotika na smanjenje pozitivnih simptoma, pacijenti često imaju snažnu želju prestati uzimati lijek nakon liječenja kraćeg od 1 godine. Jedan od najčešćih uzroka tome su nuspojave povezane s ovim lijekovima poput povećanja tjelesne mase, sedacijom i parkinsonizmom. Trenutno je u tijeku

studija HAMLETT koja bi trebala ponuditi dokaze o optimalnom trajanju liječenja antipsihoticima i kada je potrebno smanjiti uzimanje lijekova nakon remisije (88).

Prosječan broj psiholeptika/antidepresiva po pacijentu je bio 2. Prevalencija psihijatrijske polifarmacije je u stalnom porastu. Studije koje su rađene prije 1980. godine govore o monoterapiji u 48% pacijenata, u periodu između 1981. i 1990. taj postotak je pao na 31% dok je u razdoblju od 1991. do 2000. bio s 20% (89). Ukupna prevalencija polifarmacije u psihijatriji je od 13 do 90 % (90-92).

Ako se uzmu u obzir sve psihijatrijske dijagnoze, pokazano je da je polifarmacija najčešća kod pacijenata koji imaju dijagnozu shizofrenije, poremećaje slične shizofreniji i sumanuta stanja (93). Najčešći tip polifarmacije je polifarmacija različitih skupina lijekova koji je utvrđen u 20,9% pacijenata. Od kombinacija, najučestalija je kombinacija SIPPS-a i benzodiazepina, zatim TCA i benzodiazepina. Ako se gleda polifarmacija iste skupine, najučestalije je kombiniranje različitih benzodiazepina (94).

Brojni su razlozi zašto dolazi do polifarmacije u psihijatriji. Biološki faktori koji utječu na pojavnost su refraktorna bolest, suboptimalno liječenje ili zbrinjavanje nuspojava. Pacijentova neadherencija i sklonost samoliječenju također mogu komplicirati liječenje. S liječnikove strane, nepoznavanje karakteristika lijekova i pritisak pacijenta mogu doprinijeti polifarmaciji. U konačnici, sociološki faktori poput educiranosti pacijenta također doprinose ovom problemu (95).

U provedenom istraživanju kod pacijenata mlađe životne dobi utvrđen je statistički značajno veći broj psihotropnih lijekova u odnosu na pacijente starije životne dobi ($p=0,0275$). Epidemiološke studije pokazuju veću zastupljenost anksioznih poremećaja kod pacijenata mlađih od 50 godina. Nakon 50. godine života zastupljenost anksioznih poremećaja značajno se smanjuje (96). Navedeno može objasniti zašto je i u ovom istraživanju utvrđena visoka

potrošnja psihotropnih lijekova u pacijenata mlađe životne dobi. Također, prema izvješću Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo oko 60 % dijagnoza iz skupine mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja je registrirano za osobe u dobi 20 - 64 godine što predstavlja jedan od glavnih pobola u radno aktivnog stanovništva (97). Epidemiološko istraživanje provedeno u Europi pokazalo je da mentalni poremećaji imaju veću 12-mjesečnu prevalenciju u pacijenata mlađe životne dobi nego stariji od 65 godina. Najveća prevalencija je zabilježena u grupi 18-24 godine (16,5 %), a potom u skupini pacijenata između 35 i 49 godina (12,4 %) (98).

Nadalje, dostupni podaci iz Sjedinjenih Američkih Država (SAD-a) pokazuju kako je u 2021. godini najveći postotak odraslih osoba koje su primile bilo kakav oblik terapije mentalnih poremećaja bio u skupini pacijenata 18-44 godine (23,2%), zatim odrasli u dobi od 45 do 64 godine (21,2%) i oni u dobi 65 i više godina (18,9%) (99).

Iako je kod pacijenata mlađih od 65 godina utvrđen statistički značajno veći broj psihotropnih lijekova i kod starijih je utvrđen značajan broj psihotropnih lijekova. Ova je skupina pacijenata znatno izloženija riziku od nastanka interakcija lijekova, mogućim neželjenim reakcijama na lijek te interakcijama lijekova s postojećim bolestima. Pokazano je kako su osobe starije od 70 godina dvaput češće izložene nuspojavama lijeka u odnosu na one od 50 godina, primjerice duljoj sedaciji od hipnotika, ortostatskoj hipotenziji zbog antipsihotika i slično . Kod pacijenata starije životne dobi se preporuča najniža djelotvorna doza lijeka, a kreće se s niskom dozom uz postepeno titriranje (100). Benzodiazepini u starijoj životnoj dobi se povezuju s povećanim rizikom oštećenja pamćenja, pogoršanjem kvalitete sna, padovima, lomovima i nesrećama s motornim vozilima (101). Procjenjuje se da je ukupan trošak zbrinjavanja padova uzrokovanih benzodiazepinima oko 1,8 milijarde eura u EU (102). Antipsihotici također imaju brojne nuspojave u starijoj životnoj dobi pa se tako dovode u vezu s povećanim mortalitetom i rizikom od cerebrovaskularnih incidenata poput moždanih udara u određenoj skupini pacijenata (103). Uz navedeno, pacijenti starije životne dobi češće su izloženi ekstrapiramidalnim i

antikolinergičkim nuspojavama te hipotenziji. Kao i benzodiazepini, i oni se smatraju čimbenikom za rizik od pada zbog svojih sedativnog i antikolinergičkog djelovanja (104). Sličan rizik nose i TCA koji također predstavljaju rizik za pad i frakture (105). Uz primjenu antidepresiva u starijih osoba, veliki je rizik od elektrolitskog disbalansa, posebice hiponatremije uzrokovane sindromom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (106). Zbog svega navedenoga u pacijenata starije životne dobi potrebno je dodatno procijeniti omjer koristi i rizika pri propisivanju psihotropnih lijekova te ih propisati samo ako su neophodni. Psiholeptici i antidepresivi često su i potencijalno neprikladni lijekovi (PNL-ovi). PNL-om se smatra svaki lijek kod čije je primjene rizik od nastanka nuspojava veći od potencijalne koristi u osoba starije životne dobi, a istovremeno postoji druga terapijska opcija jednake ili bolje učinkovitosti (107). Danas su dostupni različiti alati za identificiranje PNL-ova, a u kliničkoj praksi najčešće se koriste Beers kriteriji, STOPP kriteriji i EU(7)-PIM lista. Beers kriteriji su najčešće korišteni i najcitiraniji, a prvi puta su objavljeni 1991. godine u SAD-u (108). Zadnji put su revidirani 2019. godine (109). Uključuju 5 kategorija: PNL u pacijenata starije životne dobi, PNL koje je potrebno izbjegavati kod pacijenata starije životne dobi s određenim komorbiditetima, lijekovi koji se trebaju primjenjivati s posebnim oprezom kod pacijenata starije životne dobi, kombinacije lijekova koje mogu rezultirati interakcijom lijekova te lijekovi koje je potrebno izbjegavati ili promijeniti doziranje kod oslabljene bubrežne funkcije. EU(7)-PIM lista obuhvaća 282 lijeka i prilagođena je europskom tržištu. U odnosu na druge kriterije ova lista navodi prikladniju terapijsku opciju u odnosu na PNL. Također, navedeni su i glavni razlozi navođenja PNL-a te preporuka za prilagodbu doze (110).

Dokazana je visoka dugotrajna uporaba benzodiazepina u starijih osoba. Kako su oni posebno osjetljivi na nuspojave zbog farmakokinetičkih i farmakodinamičkih promjena povezanih sa starenjem važno je ograničiti njihovu uporabu. Benzodiazepini koji prolaze oksidativni put metabolizma i s dužim poluvremenom eliminacije poput diazepama i flurazepama potencijalno

se mogu akumulirati te uzrokovati produljenu sedaciju (111). Od farmakokinetičkih, farmakodinamičke promjene su važnije. Kako s godinama dolazi do promjena u receptorima SŽS tako i oni postaju osjetljiviji na djelovanje benzodiazepina jer su sami receptori osjetljiviji što može rezultirati povećanom sedacijom, nestabilnošću i gubitkom pamćenja. Također, studije su pokazale da su stariji pacijenti s demencijom, hipoalbuminemijom i kroničnim bubrežnim zatajenjem pod povećanim rizikom od sedacije kao i oni pacijenti koji u terapiji imaju veći broj lijekova (112). Slijedom navedenog, kod pacijenata starijih od 65 godina preporučuju se benzodiazepini kraćeg poluvremena eliminacije poput oksazepam i alprazolama jer ne dolazi do njihove akumulacije, brzo se eliminiraju iz plazme i veća je fleksibilnost doziranja te je potrebno ograničiti njihovu uporabu kako ne bi prešla u kroničnu terapiju (113).

U provedenom istraživanju nije utvrđena statistički značajna razlika u prosječnom broju interakcija psiholeptika/antidepresiva između mlađih i starijih pacijenata ($p=0,5077$). Statistički značajna razlika postojala je u interakcijama s drugim lijekovima. Statistički značajna razlika u većem broju propisanih ostalih lijekova kod starijih pacijenata ($p<0,0001$) rezultirala je i statistički značajnim većim brojem interakcija ($p<0,0001$) što se može objasniti multimorbiditetom koji raste s dobi. Multimorbiditet je istovremena prisutnost barem dvije kronične bolesti u istog bolesnika i predstavlja sve veći javnozdravstveni problem. Pacijenti s multimorbiditetom imaju veću vjerojatnost od preranog umiranja, hospitalizacije i produljene hospitalizacije nego ljudi s jednom kroničnom bolešću. Također, multimorbiditet je povezan s depresijom, polifarmacijom i većim socioekonomskim troškovima. Multimorbiditet otežava upravljanje farmakoterapijom te zahtijeva specifično dizajnirane smjernice, posebno u pogledu primjene lijekova kod pacijenata starije životne dobi (114).

Najčešće interakcije stupnja značajnosti C u starijih od 65 godina su bile između escitaloprama i tramadola te alprazolama i nitrazepam (N=8). Interakcija escitaloprama i tramadola može

rezultirati povišenim rizikom za serotoninski sindrom. Istraživanje provedeno 2022. godine utvrdilo je serotoninski sindrom u 25 % pacijenata starije životne dobi koji su primjenjivali antidepressive. Najčešći zabilježeni simptomi su bili tremor i hiperrefleksija, a ozbiljniji slučajevi su zabilježeni u pacijenata starije dobi i u pacijenata s većim brojem lijekova u terapiji (115).

Interakcijom alprazolama i nitrazepama raste rizik od depresije SŽS. Potrebno je povećati praćenje pacijenata, ograničiti doze lijekove te razmotriti druge terapijske opcije. U pacijenata mlađih od 65 godina najučestalija C interakcija je bila između promazina i diazepama koja može rezultirati povećanim rizikom od depresije SŽS (N=11).

Najčešći interaktant u C interakcijama je u obje skupine pacijenata bio diazepam (N=126). Diazepam ima najdulje vrijeme polueliminacije te ga treba zamijeniti, posebno u pacijenata starije životne dobi. U pacijenata starijih od 65 godina su oksazepam (N=48), alprazolam i promazin (N=42) bili na drugom i trećem mjestu najčešćih interaktanata. Kod mlađih su najčešći interaktanti uz diazepam bili promazin (N=47) i alprazolam (N=43).

Najčešće interakcije stupnja značajnosti D u obje skupine pacijenata su rezultirale povećanim rizikom od depresije SŽS. U mlađih pacijenata je najučestalija interakcija bila između diazepama i tramadola (N=20), a u starijih između alprazolama i tramadola (N=25). Najčešći interaktant u obje skupine je bio tramadol (N=161), a od promatranih psihotropnih lijekova zolpidem (N=120), potom benzodiazepini alprazolam (N=42) i diazepam (N=36). Prethodno se smatralo da tramadol ima bolji sigurnosni profil nego ostali opioidni analgetici (116-118). Navedeno, uz činjenicu da je riječ o relativno jeftinom i dostupnom lijeku, rezultiralo je širokom primjenom. U Hrvatskoj je u 2021. tramadol bio najpropisivaniji opioidni analgetik, pojedinačno ili u kombinaciji s paracetamolom. Također, prevalencija zlouporabe i ovisnosti povezanih s tramadolom je značajna (119-122). Istodobnom primjenom tramadola s drugim lijekovima koji uzrokuju depresiju SŽS može se pojačati učinak na SŽS te može rezultati

usporenim odnosno otežanim disanjem te u konačnici smrću. Zbog toga je Američka agencija za hranu i lijekove 2016. godina izdala sigurnosno upozorenje o primjeni benzodiazepina i tramadola istovremeno. Zdravstveni djelatnici bi opioidne analgetike trebali propisivati pacijentima koji primjenjuju benzodiazepine samo ukoliko ne postoji druga terapijska opcija, a ukoliko se ovi lijekovi propisuju zajedno, potrebno je ograničiti doze i trajanje svakog lijeka na najmanju moguću mjeru uz postizanje željenog kliničkog učinka. Uz to, potrebno je upozoriti pacijente i njegovatelje o rizicima usporenog ili teškog disanje i/ili sedaciju, te povezane znakove i simptome (123).

Pokazan je značajan rast istovremene potrošnje benzodiazepina i opioida u razdoblju od 2002. do 2014. godine koji je iznosio 41 % što znači da je 2.5 milijuna ljudi više istovremeno primjenjivalo ove skupine lijekove 2014. godine nego 2002. Žene, pacijenti stariji od 65 godina i kronični korisnici opioidnih analgetika su bili pod najvećim rizikom od istodobne primjene ovih lijekova (124).

Prospektivna opservacijska kohortna studija utvrdila je 10 puta veću stopu smrti od predoziranja među pacijentima koji su istodobno primjenjivali opioidne analgetike i benzodiazepine u odnosu na pacijente koji su primjenjivali samo opioide (125).

Istraživanja pokazuju i da je istodobna primjena opioidnih analgetika i drugih depresora SŽS, poput antipsihotika, također povezana s ozbiljnim neželjenim događajima koji mogu završiti fatalno (126).

Sve navedeno govori u prilog implementacije intervencijskih programa poput edukacije, bolje kontrole propisivanja i učestalijih evaluacija terapija.

Najčešća posljedica interakcija kliničkog značaja X u pacijenata starijih od 65 godina je bio povećani rizik od produljenja QTc-intervalu. Produljenje QTc-intervalu je povezano s povećanim rizikom od nastanka ventrikularne tahikardije *Torsade de pointes* koja može

rezultirati iznenadnom smrću. Antipsihotici i antidepresivi kao nuspojavu imaju produljenje QT intervala stoga je potrebno procijeniti odnos između koristi i rizika tog lijeka te utvrditi ostale rizične čimbenike i stanja koji bi u interakciji s tim lijekovima doveli do aritmije. U dodatne rizične faktore pripada i elektrolitski disbalans, posebice hipokalemija stoga je ove pacijente potrebno pažljivo pratiti. Osim toga, pacijenti koji istovremeno primjenjuju diuretike, kao u ovom istraživanju, su pod povećanim rizikom od poremećaja elektrolita stoga je i kod njih potreban poseban oprez. Farmaceut može uvelike umanjiti rizik od ove nuspojave te utjecati na primjenu sigurnijih kombinacija lijekova, ponajviše utvrđivanjem i izbjegavanjem ili ublažavanjem visokorizičnih interakcija lijekova i prilagođavanjem doze lijekova za produljenje QTc intervala koji se eliminira bubrezima u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (127, 128).

Najučestalija X interakcija kod pacijenata mlađe životne dobi je bila između olanzapina i diazepam (N=3) koja može rezultirati hipotenzijom, depresijom respiratornog ili SŽS-a i bradikardijom. Ukoliko je potrebna primjena oba lijeka, mora se vremenski odvojiti i pojačano pratiti pacijenta (129).

Farmaceut je u obvezi i mogućnosti utjecati na sigurniju primjenu lijekova. Interakcije lijekova važan su aspekt njegovog djelovanja. Istraživanje je pokazalo da i kod mlađih i kod starijih pacijenata postoji potreba za upravljanje rizikom vezanim uz interakcije psihotropnih lijekova. Najveći broj utvrđenih interakcija zahtijeva povećano praćenje i edukaciju u pogledu potencijalnih neželjenih učinaka interakcija psihotropnih lijekova. U ovom su istraživanju benzodiazepini bili lijekovi najčešće zastupljeni u potencijalnim klinički značajnim interakcijama lijekova. Benzodiazepini često dugo i neopravdano zaostaju u terapiji. S obzirom na sigurnosni profil ovih lijekova vrlo je važno redovito re-evaluirati njihovu učinkovitost i opravdanost daljnje primjene. Depreskripcijom benzodiazepina se može značajno utjecati na pojavnost interakcija. Depreskripcija je važno načelo za sigurnost pacijenta u kojem važnu

ulogu treba imati i farmaceut (130). Interakcije X stupnja kliničke značajnosti utvrđene sa psiholepticima i antidepresivima zahtijevaju pronalaženje sigurnijih kombinacija lijekova u kojima ljekarnik treba imati proaktivnu ulogu u suradnji s propisivačem lijeka. Ljekarnik može znatno doprinijeti nižoj pojavnosti i sigurnijem propisivanju lijekova iz skupine psiholeptika i antidepresiva.

6. ZAKLJUČAK

- Značajan udio (47,6 %) u ukupno utvrđenim interakcijama lijekova čine interakcije psiholeptika i antidepresiva.
- Utvrđena je statistički značajna razlika između broja propisanih psihofarmaka, ali ne i u broju interakcija psihofarmaka kod mlađih i starijih pacijenata.
- Utvrđena visoka pojavnost i klinički značaj interakcija psiholeptika i antidepresiva i kod pacijenata mlađe životne dobi ukazuje na važnost problematike sigurne primjene ove skupine lijekova i kod pacijenata mlađe životne dobi.
- Od promatranih psihofarmaka benzodiazepini su najčešće utvrđeni u potencijalnim klinički značajnim interakcijama.
- Racionalnijom primjenom benzodiazepina značajno se može umanjiti pojavnost interakcija lijekova s psiholepticima i antidepresivima.
- Ljekarnik može znatno doprinijeti nižoj pojavnosti i sigurnijem propisivanju lijekova iz skupine psiholeptika i antidepresiva.

7. REFERENCE

1. Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Medicinska naklada; 2015, str. 832-833.
2. Moura C, Prado N, Acurcio F. Potential drug-drug interactions associated with prolonged stays in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *Clin Drug Investig* 2011;31(5):309-316.
3. Arnold RJG, Tang J, Schrecker J, Hild C. Impact of Definitive Drug-Drug Interaction Testing on Medication Management and Patient Care. *Drugs Real World Outcomes* 2018;5(4):217-224.
4. Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Böger RH. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000;38(11):504-513.
5. Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C i sur. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci* 2013;18(7):601-610.
6. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23(5):489-497.
7. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, Visser LE, Leufkens HG, Stricker BH. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(6):641-651.
8. Olivier P, Bertrand L, Tubery M, Lauque D, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Hospitalizations because of adverse drug reactions in elderly patients admitted through the emergency department: a prospective survey. *Drugs Aging* 2009;26(6):475-482.
9. Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Pérault-Pochat MC, Noize P, Haramburu F; EMIR Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres.

- Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol* 2015;29(1):106-111.
10. European Commission: Proposal for a regulation amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use. Regulation (EC) No 726/2004. Impact assessment. 2008. Available at: http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance-ia-vol1_en.pdf. Pristupljeno 30.09.2022.
 11. Mirošević Skvrce N, Macolić Šarinić V, Mucalo I, Krnić D, Božina N, Tomić S. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study. *Croat Med J* 2011;52(5):604-614.
 12. Tavassoli N, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H, Montrastruc JL. Drug interactions with cholinesterase inhibitors: an analysis of the French pharmacovigilance database and a comparison of two national drug formularies (Vidal, British National Formulary). *Drug Saf* 2007;30(11):1063-1071.
 13. Magro L, Arzenton E, Leone R i sur. Identifying and Characterizing Serious Adverse Drug Reactions Associated With Drug-Drug Interactions in a Spontaneous Reporting Database. *Front Pharmacol* 2021;11:622862.
 14. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* 2007;370(9582):185-191.
 15. Patel PS, Rana DA, Suthar JV, Malhotra SD, Patel VJ. A study of potential adverse drug-drug interactions among prescribed drugs in medicine outpatient department of a tertiary care teaching hospital. *J Basic Clin Pharm* 2014;5(2):44-48.
 16. Cascorbi I. Drug interactions--principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109(33-34):546-556.

17. Walker R, Edwards C. Klinička farmacija i terapija. Školska knjiga; 2004. str. 23-33.
18. Horn JR. Važne interakcije lijekova i njihovi mehanizmi. U: Katzung BG, Masters BS, Trevor JA. ur. Temeljna i klinička farmakologija. Medicinska naklada; 2020, str. 1151-1166.
19. Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* 1997;32(3):210-258.
20. Desmarais JE, Looper KJ. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychiatry* 2009;70(12):1688-1697.
21. Krynetski EY, Tai HL, Yates CR i sur. Genetic polymorphism of thiopurine S-methyltransferase: clinical importance and molecular mechanisms. *Pharmacogenetics* 1996;6(4):279-290.
22. Oselin K, Anier K. Inhibition of human thiopurine S-methyltransferase by various nonsteroidal anti-inflammatory drugs in vitro: a mechanism for possible drug interactions. *Drug Metab Dispos* 2007;35(9):1452-1454.
23. Maeda K, Tian Y, Fujita T i sur. Inhibitory effects of p-aminohippurate and probenecid on the renal clearance of adefovir and benzylpenicillin as probe drugs for organic anion transporter (OAT) 1 and OAT3 in humans. *Eur J Pharm Sci* 2014; 59:94–103.
24. Khosla S, Kunjummen B, Khaleel R i sur. Safety of therapeutic beta-blockade in patients with coexisting bronchospastic airway disease and coronary artery disease. *Am J Ther* 2003;10(1):48-50.
25. Dalton SO, Johansen C, Mellekjaer L, Nørgård B, Sørensen HT, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2003;163(1):59-64.

26. Tata LJ, Fortun PJ, Hubbard RB i sur. Does concurrent prescription of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs substantially increase the risk of upper gastrointestinal bleeding? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(3):175-181.
27. Mort JR, Aparasu RR, Baer RK. Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory drugs: review of the literature. *Pharmacotherapy* 2006;26(9):1307-1313.
28. Weinrieb RM, Auriacombe M, Lynch KG, Lewis JD. Selective serotonin re-uptake inhibitors and the risk of bleeding. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4(2):337-344.
29. Warner-Schmidt JL, Vanover KE, Chen EY, Marshall JJ, Greengard P. Antidepressant effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are attenuated by antiinflammatory drugs in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(22):9262-9267.
30. Jazbar J, Locatelli I, Horvat N, Kos M. Clinically relevant potential drug-drug interactions among outpatients: A nationwide database study. *Res Social Adm Pharm* 2018;14(6):572-580.
31. Marušić S, Bačić-Vrca V, Obreli Neto PR, Franić M, Erdeljić V, Gojo-Tomić N. Actual drug-drug interactions in elderly patients discharged from internal medicine clinic: a prospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(9):1717-1724.
32. Obreli-Neto PR, Nobili A, de Oliveira Baldoni A i sur. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(12):1667-1676.
33. Sánchez-Fidalgo S, Guzmán-Ramos MI, Galván-Banqueri M, Bernabeu-Wittel M, Santos-Ramos B. Prevalence of drug interactions in elderly patients with multimorbidity in primary care. *Int J Clin Pharm* 2017;39(2):343-353.

34. de Oliveira LM, Diel JDAC, Nunes A, da Silva Dal Pizzol T. Prevalence of drug interactions in hospitalised elderly patients: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm* 2021;28(1):4-9.
35. Samardžić I, Marinović I, Kuča N, Vrca VB. Potential clinically significant drug-drug interactions in prescribed pharmacotherapy in an outpatient setting. *Pharmazie* 2021;76(8):390-395.
36. Holm J, Eiermann B, Eliasson E, Mannheimer B. A limited number of prescribed drugs account for the great majority of drug-drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70(11):1375-1383.
37. Nobili A, Pasina L, Tettamanti M i sur. Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. *J Clin Pharm Ther* 2009;34(4):377-386.
38. Al-Zaabi MSR, Sridhar SB, Tadross TM, Shariff A. Frequency and Predictors of Potential Drug Interactions among Psychiatry Outpatients on Treatment with Antidepressant Medications. *Biomed Pharmacol J* 2021;14(3)
39. DeBattista C. Antipsihotici i litij. U: Katzung BG, Masters BS, Trevor JA. ur. *Temeljna i klinička farmakologija*. Medicinska naklada; 2020, str. 511-531.
40. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. *Udruga poslodavaca u zdravstvu Hrvatske*; 2022, str. 449-451.
41. Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Uzun S, Rušinović M. Benzodiazepini : za i protiv. *Medicus* 2002;11(2):183-188.
42. DeBattista C. Antidepresivi. U: Katzung BG, Masters BS, Trevor JA. ur. *Temeljna i klinička farmakologija*. Medicinska naklada; 2020, str. 532-552.
43. Ravyn D, Ravyn V, Lowney R, Nasrallah HA. CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence. *Schizophr Res* 2013;149(1-3):1-14.

44. Meyer JM. Pharmacotherapy of Psychosis and Mania. U: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. ur. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw Hill; 2018, str. 290-293.
45. Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A i sur. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1222–28.
46. Berman BD. Neuroleptic malignant syndrome: a review for neurohospitalists. *Neurohospitalist* 2011;1(1):41-47
47. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N. Nuspojave antipsihotika i antidepresiva. U: Mimica N, Uzun S i Kozumplik O. ur. Nuspojave psihofarmaka - odabrana poglavlja. Medicinska naklada; 2018, str. 30-38.
48. The Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB): Benzodiazepine Pathway, Pharmacokinetics. Dostupno na: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA165111375>. Pristupljeno 10.10.2022.
49. Díaz-Gutiérrez MJ, Martínez-Cengotitabengoa M, Sáez de Adana E i sur. Relationship between the use of benzodiazepines and falls in older adults: A systematic review. *Maturitas* 2017; 101:17-22.
50. Owen RT, Tyrer P. Benzodiazepine dependence. A review of the evidence. *Drugs* 1983;25(4):385–398.
51. Brett J, Murnion B. Management of benzodiazepine misuse and dependence. *Aust Prescr* 2015;38(5):152-155.
52. Johnson B, Streltzer J. Risks associated with long-term benzodiazepine use. *Am Fam Physician* 2013;88(4):224-226.
53. George CF. Pyrazolopyrimidines. *Lancet* 2001;358(9293):1623–1626.

54. Drover DR. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotics: zaleplon, zolpidem and zopiclone. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(4):227–238.
55. Greenblatt DJ, Legangneux E, Harmatz JS i sur. Dynamics and kinetics of a modified-release formulation of zolpidem: comparison with immediate-release standard zolpidem and placebo. *J Clin Pharmacol* 2006;46(12):1469–1480.
56. Halas CJ. Eszopiclone. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(1):41–48.
57. Najib J. Eszopiclone, a nonbenzodiazepine sedative-hypnotic agent for the treatment of transient and chronic insomnia. *Clin Ther* 2006;28(4):491–516.
58. Olson L. Hypnotic hazards: adverse effects of zolpidem and other z-drugs. *Aust Prescr* 2008;31:146-149.
59. Food and Drug Administration (FDA): FDA adds Boxed Warning for risk of serious injuries caused by sleepwalking with certain prescription insomnia medicines. 2019. Dostupno na: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-risk-serious-injuries-caused-sleepwalking-certain-prescription-insomnia>. Pristupljeno 15.10.2022.
60. Zemanova N, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. The role of cytochromes P450 in the metabolism of selected antidepressants and anxiolytics under psychological stress. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2022;166(2):140-149.
61. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1112–1120.
62. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: A brief review. *CMAJ* 2003;168(11):1439-1442.
63. Bodner RA, Lynch T, Lewis L, Kahn D. Serotonin syndrome. *Neurology* 1995;45(2):219–223.

64. Sokoro AA, Zivot J, Ariano RE. Neuroleptic malignant syndrome versus serotonin syndrome: the search for a diagnostic tool. *Annals of Pharmacotherapy* 2011;45: e50.
65. Bienvenu OJ, Neufeld KJ, Needham DM. Treatment of four psychiatric emergencies in the intensive care unit. *Critical Care Medicine* 2012;40:2662-2670.
66. Medical Directors Council and State Medicaid Directors: Technical Report on Psychiatric Polypharmacy. Dostupno na: <https://www.nasmhpd.org/sites/default/files/Polypharmacy.pdf>. Pristupljeno 15.10.2022.
67. Kingsbury SJ, Yi D, Simpson GM. Psychopharmacology: rational and irrational polypharmacy. *Psychiatr Serv* 2001;52:1033–1036.
68. Barrons R. Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61(4):380–385.
69. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD): Elderly population. Dostupno na: <https://data.oecd.org/pop/elderly-population.htm>. Pristupljeno 19.12.2022.
70. Državni zavod za statistiku: Popis stanovništva. Dostupno na: <https://podaci.dzs.hr/hr/podaci/stanovnistvo/popis-stanovnistva/>. Pristupljeno 20.12.2022.
71. EUROSTAT: Population structure and ageing. Dostupno na: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing. Pristupljeno 20.12.2022.
72. EUROSTAT: Ageing Europe. Dostupno na: <https://ec.europa.eu/eurostat/cache/digpub/ageing/>. Pristupljeno 20.12.2022.
73. Boyd A, Van de Velde S, Pivette M i sur. Gender differences in psychotropic use across Europe: Results from a large cross-sectional, population-based study. *Eur Psychiatry* 2015;30(6):778-788.

74. World Health Organization (WHO): Mental disorders. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>. Pristupljeno 15.01.2023.
75. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2017;19(2):93-107.
76. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S i sur. 12-Month comorbidity patterns and associated factors in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004;420:28–37.
77. Agencija za lijekove i medicinske proizvode – HALMED: Izvešće 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/#Tablica_1. Pristupljeno 20.10.2022.
78. Agencija za lijekove i medicinske proizvode – HALMED: Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2016. – 2020. Dostupno na <https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-Hrvatskoj-2016-2020.pdf>. Pristupljeno 20.10.2022.
79. BELUPO lijekovi i kozmetika d.d: Normabel 5 mg filmom obložene tablete: sažetak opisa svojstava lijeka. 2015. Dostupno na: <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-14-02-223.pdf>. Pristupljeno 02.12.2022
80. Starcevic V. The reappraisal of benzodiazepines in the treatment of anxiety and related disorders. *Expert Rev Neurother* 2014;14(11):1275–1286.
81. Furbish SML, Kroehl ME, Loeb DF i sur. A Pharmacist-Physician Collaboration to Optimize Benzodiazepine Use for Anxiety and Sleep Symptom Control in Primary Care. *J Pharm Pract* 2017;30(4):425-433.

82. Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S, Tannenbaum C. Effect of a Pharmacist-Led Educational Intervention on Inappropriate Medication Prescriptions in Older Adults: The D-PRESCRIBE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320(18):1889-1898.
83. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD): Pharmaceutical market. Dostupno na: https://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=HEALTH_PHMC#. Pristupljeno 03.12.2022.
84. Morin CM, Jarrin DC. Epidemiology of Insomnia: Prevalence, Course, Risk Factors, and Public Health Burden. *Sleep Med Clin* 2022;17(2):173-191.
85. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017;26(6):675-700.
86. Sandoz d.o.o.: Sanval 5 mg filmom obložene tablete: sažetak opisa svojstava lijeka. 2021. Dostupno na: https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Sanval-SPC_1.pdf. Pristupljeno 03.12.2022.
87. Gautam S, Jain A, Gautam M, Vahia VN, Grover S. Clinical Practice Guidelines for the management of Depression. *Indian J Psychiatry* 2017;59(1):S34-S50.
88. Begemann MJH, Thompson IA, Veling W i sur. To continue or not to continue? Antipsychotic medication maintenance versus dose-reduction/discontinuation in first episode psychosis: HAMLETT, a pragmatic multicenter single-blind randomized controlled trial. *Trials* 2020;21(1):147.
89. Rittmannsberger H. The use of drug monotherapy in psychiatric inpatient treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:547–551.
90. David T. Antipsychotic prescribing - time to review practice. *Psychiatric Bulletin* 2002;26:401–402.
91. De las Cuevas C, Sanz EJ. Polypharmacy in psychiatric practice in the Canary Islands. *BMC Psychiatry* 2004;4:18.

92. Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy: Evidence based or eminence based? *Acta Psychiatr Scand* 2002a;106:321–322.
93. Chong SA, Ravichandran N, Poon LY, Soo KL, Verma S. Reducing polypharmacy through the introduction of a treatment algorithm: Use of a treatment algorithm on the impact on polypharmacy. *Ann Acad Med Singapore* 2006;35:457–460.
94. De las Cuevas C, Sanz EJ. Polypharmacy in psychiatric practice in the Canary Islands. *BMC Psychiatry* 2004;4:18.
95. Freudenreich O, Kontos N, Querques J. Psychiatric polypharmacy: A clinical approach based on etiology and differential diagnosis. *Harv Rev Psychiatry* 2012;20:79–85.
96. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):593–602.
97. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ): Mentalni poremećaji u Republici Hrvatskoj. 2018. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/03/Bilten-mentalne.pdf>. Pristupljeno 15.04.2023.
98. Alonso J, Lépine JP; ESEMeD/MHEDEA 2000 Scientific Committee. Overview of key data from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD). *J Clin Psychiatry* 2007;68
99. Terlizzi EP, Schiller JS. Mental health treatment among adults Aged 18–44:United States, 2019–2021. Dostupno na: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/120293>. Pristupljeno 15.04.2023.
100. Kozarić-Kovačić D, Kocijan-Hercigonja D, Bajš M. Psihofarmakoterapija u starijoj životnoj dobi. *Medicus* 2002;11(2): 249-258.

101. Centre for Effective Practice (CEP): Managing Benzodiazepine Use in Older Adults. 2019. Dostupno na: https://cep.health/media/uploaded/CEP_Benzodiazapine_2019.pdf. Pristupljeno 17.04.2023.
102. Panneman MJM, Goettsch WG, Kramarz P, Herings RMC. The costs of benzodiazepine-associated hospital-treated fall Injuries in the EU: a Pharmo study. *Drugs Aging* 2003;20(11):833–839.
103. Madhusoodanan S, Shah P, Brenner R, Gupta S. Pharmacological treatment of the psychosis of Alzheimer's disease: What is the best approach? *CNS Drugs* 2007;21:101–115.
104. Pouwels S, van Staa TP, Egberts AC, Leufkens HG, Cooper C, de Vries F. Antipsychotic use and the risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *Osteoporos Int* 2009;20(9):1499-1506.
105. Wu Q, Xu Y, Bao Y, Alvarez J, Gonzales ML. Tricyclic Antidepressant Use and Risk of Fractures: A Meta-Analysis of Cohort Studies through the Use of Both Frequentist and Bayesian Approaches. *J Clin Med* 2020;9(8):2584.
106. Sahoo S, Grover S. Hyponatremia and psychotropics. *J Geriatr Ment Health* 2016;3:108.
107. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: A French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:725–731.
108. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents. *Arch Intern Med* 1991;151:1825–1832.
109. American Geriatrics Society 2019 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.

110. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: A list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:861–875.
111. Cook PJ. Benzodiazepine hypnotics in the elderly. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1986;332:149-158.
112. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly. Therapeutic considerations (Part I). *Clin Pharmacokinet* 1991;21(3):165-177
113. Bogunovic OJ, Greenfield SF. Practical geriatrics: Use of benzodiazepines among elderly patients. *Psychiatr Serv* 2004;55(3):233-235.
114. Skou ST, Mair FS, Fortin M i sur. Multimorbidity. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8(1):48.
115. Erken N, Kaya D, Dost FS, Ates Bulut E, Isik AT. Antidepressant-induced serotonin syndrome in older patients: a cross-sectional study. *Psychogeriatrics* 2022;22(4):502-508.
116. Schug SA. The role of tramadol in current treatment strategies for musculoskeletal pain. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3(5):717-723.
117. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM i sur; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166(7):514-530.
118. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC i sur. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(2):220-233.
119. United Nations Office on Drugs and Crime: World Drug Report 2019. 2019. Dostupno na: <https://wdr.unodc.org/wdr2019/>. Pristupljeno 01.05.2023.

120. Nazarzadeh M, Bidel Z, Carson KV. The association between tramadol hydrochloride misuse and other substances use in an adolescent population: Phase I of a prospective survey. *Addict Behav* 2014;39(1):333-337
121. Winstock A, Borschmann R, Bell J. The non-medical use of tramadol in the UK: Findings from a large community sample. *Int J Clin Pract* 2014;68(9):1147-1151.
122. M. Barati. Prevalence and Factors Associated With Tramadol Abuse Among College Students in West of Iran: An Application of the Theory of Planned Behavior *Avicenna Journal of Neuro Psych Physiology* 2014; 1(1): e20314
123. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about serious risks and death when combining opioid pain or cough medicines with benzodiazepines; requires its strongest warning. Dostupno na: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-about-serious-risks-and-death-when-combining-opioid-pain-or>
124. Hwang CS, Kang EM, Kornegay CJ, Staffa JA, Jones CM, McAninch JK. Trends in the concomitant prescribing of opioids and benzodiazepines, 2002-2014. *Am J Prev Med* 2016;51:151-160.
125. Dasgupta N, Funk MJ, Proescholdbell S, Hirsch A, Ribisl KM, Marshall S. Cohort Study of the Impact of High-dose Opioid Analgesics on Overdose Mortality. *Pain Med* 2016;17:85-98.
126. Jones CM, Mack KA, Paulozzi LJ. Pharmaceutical overdose deaths, United States, 2010. *JAMA* 2013;309:657-659.
127. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf* 2012;3(5):241-253.

128. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J (Ott)* 2016;149(3):139-152.
129. Eli Lilly Nederland B.V.: Zyprexa coated tablets. Summary of product characteristics. 2006. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zyprexa-epar-product-information_en.pdf. Pristupljeno 10.05.2023.
130. Holmes HM, Todd A. The Role of Patient Preferences in Deprescribing. *Clin Geriatr Med* 2017;33(2):165-175.

Popis oznaka, kratica i simbola

ATK - Anatomsko-terapijsko-kemijska

CYP – citokrom P450

DDD/TSD - definirana dnevna doza na tisuću stanovnika na dan

EU – Europska Unija

EU(7)-PIM - engl. *The European Union Potentially Inappropriate Medications*

GST - glutation-S-transferaza

HALMED - Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

MKB - Međunarodna klasifikacija bolesti

MNS - maligni neuroleptički sindrom

NSAID - eng. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*

PNL – potencijalno neprikladni lijek

RH – Republika Hrvatska

SAD – Sjedinjene Američke Države

SIPPS - selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina

SmPC - engl. *Summary of Product Characteristics*

SNRI - engl. *Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor*

STOPP/START - engl. *Screening Tool of Older Person's Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*

SULT - sulfotransferaza

SŽS – središnji živčani sustav

TCA - triciklički antidepresiv

TPMT - tiopurin metiltransferaza

UGT - UDP-glukuronozil transferaza

8. ŽIVOTOPIS

Iva Vlak rođena je 04. srpnja 1993. godine u Zagrebu, Republika Hrvatska. Prvu gimnaziju je završila u Zagrebu 2012. te iste godine upisala studij farmacije na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Diplomirala je 2018. godine.

2018. godine se zapošljava u Mandis-Pharm Ljekarnama na mjesto magistra farmacije. Od 2019. do danas zaposlena je u Centralnoj bolničkoj ljekarni Kliničke bolnice Dubrava. Specijalistički ispit iz Kliničke farmacije – bolničko ljekarništvo položila je 2023. godine.

Član je Hrvatske ljekarničke komore.