Ocjena racionalnosti izvanbolničkoga propisivanja benzodiazepina u Republici Hrvatskoj

Delaš Aždajić, Marija

Doctoral thesis / Disertacija

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:799786

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marija Delaš Aždajić

Ocjena racionalnosti izvanbolničkoga propisivanja benzodiazepina u Republici Hrvatskoj

DISERTACIJA

Zagreb, 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marija Delaš Aždajić

Ocjena racionalnosti izvanbolničkoga propisivanja benzodiazepina u Republici Hrvatskoj

DISERTACIJA

Zagreb, 2021.

Disertacija je izrađena pri Školi narodnog zdravlja "Andrija Štampar" Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Podatke korištene u izradi ove disertacije ustupio je Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje.

Voditelj rada: izv. prof. dr. sc. Danijela Štimac Grbić, dr. med.

Zahvale: Od srca hvala mentorici, izv. prof. dr. sc. Danijeli Štimac Grbić, dr. med. na stručnom vodstvu i ustrajnoj podršci prilikom izrade disertacije.

Veliko hvala akademkinji Mirni Šitum i svim mojim kolegama s Klinike za kožne i spolne bolesti KBC-a Sestre milosrdnice koji me svakodnevno podržavaju u stručnom i znanstvenom napretku.

Hvala i svim mojim prijateljima i kolegama koji su nesebično doprinijeli unapređenju kvalitete ovog doktorskog rada. Od srca hvala dragim kolegama iz Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje na ustupljenim podacima koji predstavljaju temelj ovog istraživanja.

Svojim roditeljima i sestri Margareti zahvaljujem na podršci koju su mi pružili tijekom studija te na nepokolebljivoj vjeri i bezuvjetnoj ljubavi kojom mi svakodnevno potvrđuju koliko iskreno vjeruju u moj uspjeh.

Posebno hvala suprugu Stjepanu što je uvijek uz mene, pruža mi bezgranično razumijevanje i motivira me u težnji za znanjem i osobnim napretkom.

SADRŽAJ

1 UVOD 1

1.1 Potrošnja lijekova 1

1.2 Racionalna upotreba lijekova 2

1.3 Zdravstveni sustav u Republici Hrvatskoj 3

1.4 Demografska slika Republike Hrvatske 5

1.5 Mentalni poremećaji 5

1.6 Psihofarmaci 6

1.6.1 Anksiolitici 7

1.6.1.1 Razvoj anksiolitika 8

1.6.1.2 Farmakodinamika anksiolitika 9

1.6.1.3 Farmakokinetika anksiolitika 9

1.6.1.4 Podjela anksiolitika 10

1.6.1.5 Povoljni učinci anksiolitika 10

1.6.1.5.1 Liječenje anksioznih poremećaja 15

1.6.1.5.2 Indukcija sna 15

1.6.1.5.3 Ostali povoljni učinci 16

1.6.1.6 Kontraindikacije za primjenu anksiolitika 16

1.6.1.7 Rizici i nuspojave korištenja anksiolitika 19

1.6.1.7.1 Kognitivni učinci 19

1.6.1.7.2 Psihomotorni učinci 19

1.6.1.7.3 Tolerancija i ovisnost 20

1.6.1.8 Zloupotreba anksiolitika 21

2 HIPOTEZA 22

3 CILJEVI ISTRAŽIVANJA 23

3.1 Osnovni cilj 23

3.2 Specifični ciljevi 23

4 METODE 24

4.1 Izvor podataka 24

4.2 Zaštita podataka 24

4.3 Metode za procjenu potrošnje 25
4.4 Prikupljanje podataka 25
4.5 Etičko odobrenje 26
4.6 Statistička analiza 26
5 REZULTATI 27
6 RASPRAVA 47
6.1 Smjernice u propisivanju anksiolitika 48
6.2 Racionalna upotreba anksiolitika 49
6.2.1 Indikacije za primjenu anksiolitika 51
6.3 Isključivanje anksiolitika iz terapije 52
6.4 Navike u propisivanju anksiolitika 53
6.4.1 Propisivanje anksiolitika u svijetu 53
6.4.2 Propisivanje anksiolitika u Republici Hrvatskoj 54
6.4.3 Propisivanje anksiolitika u kombinaciji s lijekovima iste ili različite skupine sustava anatomske i terapijske klasifikacije lijekova 56
6.5 Primjena lijekova u starijih osoba 57
6.5.1 Primjena anksiolitika u starijih osoba 58
7 ZAKLJUČCI 60
8 SAŽETAK 62
9 SUMMARY 63
10 POPIS LITERATURE 65
11 ŽIVOTOPIS 80

Popis oznaka i kratica

ATK	Sustav anatomske i terapijske klasifikacije lijekova
BZD	benzodiazepini
DALY	godine "zdravog" života izgubljene zbog nesposobnosti (engl. *Disability Adjusted Life Years*)
DDD/TSD	definirana dnevna doza na tisuću stanovnika na dan (engl. *Defined Daily Doses per thousand inhabitants per day*)
EU	Europska unija
GABA	gama-aminomaslačna kiselina (engl. *gamma-aminobutyric acid*)
HALMED	Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode
HZZO	Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje
MKB-10	Međunarodna klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema, 10. revizija
OECD	Organizacija za ekonomsku suradnju i razvoj (engl. *Organisation for Economic Cooperation and Development*)
OTC	lijekovi bez recepta (engl. *over the counter*)
RH	Republika Hrvatska
S-DDD	definirana dnevna doza za statističke potrebe (engl. *Defined Daily Doses for statistical purposes*)
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
SŽS	središnji živčani sustav
UNFPA	Populacijski fond Ujedinjenih naroda (engl. *United Nations Population Fund*)

1 UVOD

1.1 Potrošnja lijekova

Potrošnja lijekova predstavlja rastući javnozdravstveni problem, a ispravno i redovito praćenje potrošnje lijekova jedan je od temeljnih pokazatelja zdravstvenog stanja države. Dosadašnja su istraživanja pokazala kontinuirani porast potrošnje lijekova u svijetu, a predviđanja su da će takav trend biti nastavljen i u budućnosti (1). Globalna potrošnja lijekova iznosila je 1,2 trilijuna američkih dolara, a predviđanja navode kako će troškovi globalnog farmaceutskog tržišta do 2023. godine premašiti 1,5 bilijuna američkih dolara (2).

Prisutan je trend starenja stanovništva, očekuje se da će broj osoba u dobi od 60 i više godina dosegnuti 1,4 milijarde u 2030. godini, odnosno, 2,1 milijardu do 2050. godine (3). Uzimajući u obzir unapređenje kvalitete života i posljedično produljen životni vijek, a time i veliku zastupljenost kroničnih nezaraznih bolesti uvjetovanih starenjem populacije i životnim navikama, te pojavu novih, pametnih, u pravilu skupljih lijekova, neizostavni je porast troškova koje pojedina država treba izdvojiti za lijekove (4,5).

Vodeći se za potrebom osiguranja kvalitete zdravstvene zaštite, ali i njezine ekonomske učinkovitosti, nužna je težnja racionalnoj primjeni lijekova. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) pojam racionalne farmakoterapije podrazumijeva primjenu pravog lijeka u pravoj dozi, za pravog bolesnika, u nužnom trajanju te uz najmanji trošak za pojedinca i zajednicu (6,7). Pri tome cilj racionalne farmakoterapije treba biti optimalna skrb za bolesnika, koja obuhvaća maksimalnu djelotvornost, minimalne štetne učinke, aktivno sudjelovanje bolesnika u odabiru lijeka, uz minimalne troškove za zdravstveni sustav (8). Brojni su čimbenici koji dovode do neracionalnog korištenja lijekova (7), a u bolnicama su to najčešće nedostatak informacija i nedovoljna osposobljenost zdravstvenih radnika (9). Odluka o propisivanju lijeka zahtijeva temeljito poznavanje bolesti i farmakološka svojstva lijekova, a edukacija o teorijskoj pozadini i praktičnoj primjeni lijeka treba biti provedena rano, na prvim godinama studija medicine (7).

Vodeći problem u zdravstvenoj politici većine država svijeta svakako je usklađivanje neprestanog porasta potrošnje lijekova s financijskim mogućnostima same države. Stoga su odluke donesene s ciljem racionalnije potrošnje lijekova sastavnica zdravstvene politike svake zemlje, a trebale bi se temeljiti na znanstvenim i stručnim medicinskim pokazateljima, kao i

ekonomskim. Farmakoekonomika predstavlja granu zdravstvene ekonomije koja utvrđuje, mjeri i uspoređuje nastale troškove i rezultate terapije lijekovima za zdravstveni sustav i društvo (10–12). Cilj je farmakoekonomike pridonijeti racionalnoj upotrebi lijekova istraživanjem odnosa između troškova i rezultata liječenja s ciljem postizanja bolje sigurnosti i učinkovitosti zdravstvenog sustava (13).

Iako je njihova cijena po jedinici niska, benzodiazepini (BZD-i) igraju značajnu ulogu u dobiti tvrtki koje ih proizvode i distribuiraju. Lijekovi iz ove skupine prodaju se u velikim količinama, jeftini su za proizvodnju te imaju malo ili nikakvih troškova istraživanja i razvoja (14). Prema literaturi u 2016. godini proizvedeno je 37,8 milijardi definiranih dnevnih doza za statističke potrebe (engl. *Defined Daily Doses for statistical purposes,* S-DDD-a) svih BZD-a, što je 11 % manje u odnosu na 2015. godinu. Proizvodnja BZD-a u 2016. godini prijavljena je u 21 zemlji, ponajviše u Italiji (12,8 milijardi S-DDD-a), Indiji (8 milijardi S-DDD-a) i Njemačkoj (3,7 milijardi S-DDD-a), te su najčešće proizvedeni lijekovi alprazolam (12,1 milijardi S-DDD-a), lorazepam (4,8 milijardi S-DDD-a) i diazepam (4,8 milijardi S-DDD-a). BZD-i su u 2016. godini bili najviše proizvedene psihotropne tvari, s ukupnom prijavljenom potrošnjom od 20,8 milijardi S-DDD-a (15).

1.2 Racionalna upotreba lijekova

Prema definiciji SZO-a racionalna farmakoterapija podrazumijeva terapeutski ispravnu i isplativu upotrebu lijekova profesionalaca i potrošača (16). Dodatno, racionalna upotreba lijekova obuhvaća odgovarajuće propisivanje, izdavanje i primjenu lijekova s ciljem postavljanja dijagnoze, prevencije, ublažavanja i liječenja bolesti (17). Da bi se racionalnost osigurala, bolesnik bi trebao primati lijekove primjerene svojem zdravstvenom stanju, u optimalnim dozama i optimalnom trajanju, po cijeni koju si pojedinac i zajednica mogu priuštiti, odnosno uz najmanji mogući trošak (18). Navedena definicija ne podrazumijeva uvijek lijek niske tržišne cijene, već optimalan pristup liječenju s najmanjim brojem nuspojava.

SZO procjenjuje da je više od polovine svih ostvarenih lijekova neracionalno propisano ili izdano, a više od polovine bolesnika ne drži se propisanih uputa (19). Uobičajeni razlozi neracionalne upotrebe lijekova uključuju: nedostatak odgovarajućih informacija o propisanim

lijekovima, neispravnu i nedostatnu edukaciju zdravstvenih djelatnika, manjkavu komunikaciju između pružatelja zdravstvenih usluga i bolesnika, nedostatak dijagnostičkih sredstava, neopravdane zahtjeve bolesnika i neispravan sustav opskrbe lijekovima (20).

Neracionalna upotreba lijekova može imati značajan štetni učinak na ukupne troškove zdravstvene skrbi, kvalitetu opskrbe lijekovima i pojavu antimikrobne rezistencije. Ostali negativni učinci jesu povećani rizik od štetnih reakcija na lijekove, međusobne interakcije lijekova i mnoge druge nuspojave, posebice u starijoj životnoj dobi (21,22). Stručne projekcije tvrde kako će globalna potrošnja na lijekove dostići 1,4 bilijuna američkih dolara do 2020. godine, što je povećanje od 29 do 32 % u odnosu na 2015. godinu, a preko 50 % svjetske populacije uzimat će više od 1 doze lijeka po osobi dnevno (22).

Velik udio zdravstvenih izdataka odnosi se upravo na lijekove, što ukazuje na slabu učinkovitost zemlje. Republika Hrvatska (RH) među članicama Europske unije (EU) država je s najvećim izdacima za medicinsku robu (uglavnom lijekove) – 28,5 % ukupnih zdravstvenih troškova države u 2015., u usporedbi s prosjekom EU-a (18,5 %) (23). Također, u RH prisutan je značajan nesrazmjer između dostupnih financijskih sredstava namijenjenih za lijekove te stvarne potrebe za lijekovima (18).

1.3 Zdravstveni sustav u Republici Hrvatskoj

Hrvatski sustav socijalnog zdravstvenog osiguranja temelji se na načelima solidarnosti i reciprociteta, od kojeg se očekuje da građani financijski doprinose u skladu sa svojom sposobnošću plaćanja te da svaki građanin ima mogućnost primanja osnovnih zdravstvenih usluga u skladu s osobnim potrebama. Premda je ukupna učinkovitost zdravstvenog sustava prividno dobra, obzirom na raspoloživa sredstva, malo je istraživanja o političkim procesima reformi zdravstva u RH. Navedenim reformama često nedostaju strateški temelji i projekcije te evaluacija rezultata (24).

Ključni dokument koji nadzire tržište lijekova u RH jest Zakon o lijekovima iz 2013. godine. Njime se uređuju pitanja poput proizvodnje lijekova, registracije i stavljanja u promet, označavanja, klasifikacije, nadzora, farmakovigilancije i slično (25–27). Odluku o cijenama i naknadi lijekova i medicinskih uređaja donosi Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO).

Osnovan 1993. godine, HZZO jedini je osiguravatelj u sustavu obveznog zdravstvenog osiguranja koji pruža univerzalnu zdravstvenu pokrivenost cijele populacije (28). Kao hrvatska zdravstvena osiguravajuća kuća HZZO je državna agencija odgovorna za sastavljanje popisa lijekova te je 2006. godine uveo dvije liste lijekova: i) osnovna lista koja sadrži sve medikoekonomski najsvrsishodnije lijekove koji su obuhvaćeni osnovnim (obaveznim) zdravstvenim osiguranjem, a čije troškove izdavanja nadoknađuje u cijelosti; ii) dopunska lista lijekova koja sadrži lijekove s višom cijenom u odnosu na one iz osnovne liste, te se primjenjuje doplata za bolesnika, a ostatak troška pokriven je obaveznim zdravstvenim osiguranjem (29). Svi lijekovi koji se primjenjuju u bolničkom liječenju besplatni su za bolesnika (24).

Iako HZZO kontinuirano ažurira osnovnu i dopunsku listu lijekova, nema ograničenja trajanja specifične upotrebe lijeka ili njegove doze. Većinu ambulantnih recepata financijski pokriva HZZO (87 %). BZD-i su skupina lijekova koja se nalazi na osnovnoj listi lijekova u RH što znači da bolesnici financijski ne sudjeluju u trošku korištenja lijeka. Uz to postoji mogućnost dobivanja privatnog recepta za bilo koju skupinu lijekova u RH, uključujući BZD-e. Procjena ambulantne upotrebe lijekova privatnim receptom u RH iznosi 4 % od ukupnog broja lijekova upotrijebljenih u 2015. i 2016. godini.

Kao jedan od rezultata informatizacije sustava primarne zdravstvene zaštite jest propisivanje lijekova s osnovne i dopunske liste lijekova HZZO-a elektroničkim receptima, dok papirnati recepti ostaju samo za izvanredne situacije. Na ovaj način osigurana osoba HZZO-a kojoj je lijek propisan može ga podići uz zdravstvenu iskaznicu u bilo kojoj ljekarni u RH (30).

Prema načinu izdavanja lijekovi se razvrstavaju na lijekove koji se izdaju na recept i lijekove koji se izdaju bez recepta. Prema načinu propisivanja recepti se svrstavaju u sljedeće kategorije: ponovljivi recept, neponovljivi recept, poseban recept, ograničeni recept (uključujući lijekove na recept koji sadrže opojne ili psihotropne tvari). Lijekovi bez recepta (engl. *over the counter*, OTC) klasificirani su u one koji se mogu prodavati isključivo u ljekarnama (nisu odobreni za opće tržište) i one koji su odobreni za opću prodaju (npr. u trgovini mješovitom robom) (24,31).

Prodaja lijekova na recept ograničena je na ljekarne i izdavanje može obavljati samo ljekarnik. OTC lijekovi izdaju se uglavnom u ljekarnama, ali se neki bezreceptni lijekovi mogu prodavati i u specijaliziranim maloprodajnim trgovinama uz posebno dopuštenje Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) (24).

U pogledu politike propisivanja lijekova na teret HZZO-a pravila ograničavaju propisivanje lijekova na recept na način da je dopušteno propisati samo jedan lijek na jedan recept u količini koja pokriva najduže razdoblje od 30 dana i to najviše dva pakovanja istog lijeka na jedan recept (31).

1.4 Demografska slika Republike Hrvatske

Prema posljednjem Popisu stanovništva, kućanstava i stanova iz 2011. godine provedenom na temelju Zakona o Popisu stanovništva, kućanstava i stanova u RH 2011. godine (32) ukupan broj stanovnika RH iznosio je 4 284 889 s prosječnom životnom dobi od 41,7 godina (33) i uz godišnju stopu negativnog trenda rasta stanovništva od –0,4 % (34).

U skrbi timova primarne zdravstvene zaštite u 2015. godini zabilježeno je 4 516 949 osiguranika, dok je u 2016. godini zabilježeno 4 540 362 osiguranika (35,36). Posljednji podaci o zdravstvenom profilu RH iz 2017. godine (23) pokazuju da je udio stanovništva starijeg od 65 godina iznosio 19,6 %. Očekivani životni vijek pri rođenju u 2017. godini iznosio je 78 godina, pri čemu žene žive 6,1 godina dulje u odnosu na muškarce. S druge strane, žene se nakon navršene 65. godine života češće suočavaju sa zdravstvenim poteškoćama. Čak 60 % osoba starijih od 65 godina u RH boluje od barem jedne kronične nezarazne bolesti, a izdaci za zdravstvo u 2017. godini iznosili su 1 272 eura po osobi (23).

1.5 Mentalni poremećaji

Prema definiciji SZO-a mentalno zdravlje sastavnica je cjelokupnog zdravlja i dobrobiti pojedinca. U proteklim desetljećima mentalni poremećaji su prepoznati i vrlo rašireni pogađajući ljude u svim dijelovima svijeta (37). Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja uzork su 4 % svih smrti u EU-u u 2015. godini (38). Također, postoji rastući trend upotrebe psihotropnih lijekova u starijoj populaciji, obično bez potvrđenog mentalnog poremećaja (39,40).

U skladu s ciljevima održivog razvoja koje je predložio Populacijski fond Ujedinjenih naroda (engl. *United Nations Population Fund*, UNFPA) starije osobe imaju pravo na pristup

informacijama i uslugama zdravstvene njege prilagođene svojoj dobi radi postizanja najvećeg mogućeg standarda tjelesnog i mentalnog zdravlja (41). Slijedom navedenog troškovi za medicinsku skrb veći su u starijoj populaciji (42).

Prema Zdravstveno-statističkim ljetopisima za 2015. i 2016. godinu skupina mentalnih bolesti i poremećaja bila je na šestom mjestu ljestvice uzroka hospitalizacija u RH, s udjelom od 6,8 % 2015. godine, odnosno 6,7 % u 2016. godini (35,36). Sedmi vodeći uzrok smrti te peti uzrok hospitalizacije među hrvatskim braniteljima iz Domovinskog rata u 2016. godini bili su mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja (36).

1.6 Psihofarmaci

Prema definiciji SZO-a psihofarmaci, odnosno psihoaktivni lijekovi, predstavljaju lijekove koji u terapijskoj dozi djeluju na središnji živčani sustav (SŽS) i na različite psihičke funkcije te se stoga koriste u liječenju mentalnih poremećaja (43).

Sustav anatomske i terapijske klasifikacije lijekova (ATK) međunarodno je prihvaćen klasifikacijski sustav koji je razvio SZO, a koji sve medicinske proizvode dijeli na 14 anatomskih cjelina prema kojima se očituje glavni učinak lijeka, te svaku na dvije terapijske podskupine i dvije kemijske podskupine (44):

- I. razina: glavna anatomska skupina
- II. razina: glavna terapijska skupina
- III. razina: terapijska podskupina
- IV. razina: kemijsko-terapijska podskupina
- V. razina: internacionalni nezaštićeni naziv – generički naziv lijeka.

U I. razinu pod oznakom N (živčani sustav) ubrajaju se sljedeće skupine II. razine (44):

- N01 Anestetici
- N02 Analgetici
- N03 Antiepileptici
- N04 Antiparkinsonici
- N05 Psiholeptici

- N06 Psihoanaleptici
- N07 Ostali

Premda je navedena podjela napravljena prema indikaciji za koju je taj lijek prvotno pokazao učinkovitost, danas se sve veći broj psihofarmaka upotrebljava u više terapijskih indikacija te ova podjela nije u potpunosti dosljedna (45).

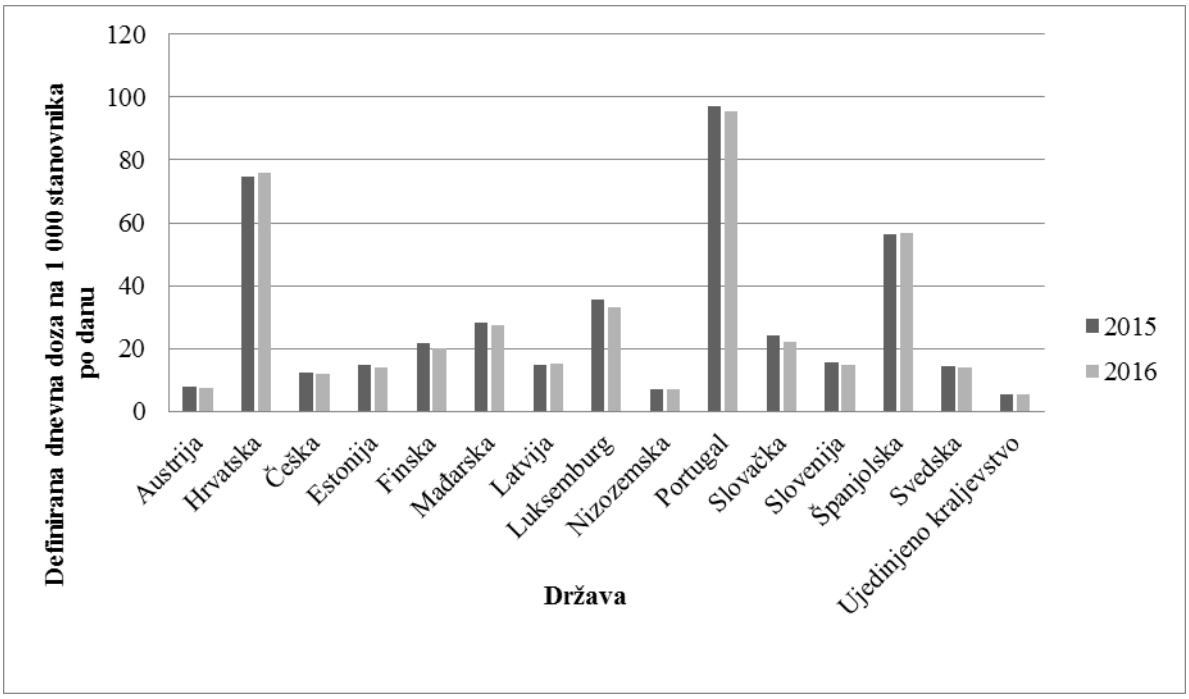
1.6.1 Anksiolitici

Anksiolitici (prethodno poznati pod nazivom trankvilizatori) skupina su psiholeptika (N05) koji se zbog svog učinka smanjenja ili uklanjanja simptoma uznemirenosti, napetosti, tjeskobe, panike i straha često odabiru u liječenju anksioznih poremećaja i pojave anksioznosti u drugim poremećajima i bolestima (43).

Uzimajući u obzir činjenicu da se BZD-i primjenjuju u gotovo svim granama medicine, a bolesnici ih često uzimaju i samoinicijativno, bez liječničke preporuke, neophodno je poznavanje osnovnih načela racionalne primjene ovih lijekova.

Brojni su pozitivni učinci BZD-a poput velike terapijske širine, učinkovitosti, brzog početka djelovanja, subjektivno dobrog podnošenja u bolesnika. No ne treba zanemariti negativne značajke ove skupine lijekova, poput mogućeg brzog razvoja tolerancije (tzv. *rebound* fenomen) i ovisnosti, neselektivnog djelovanja te činjenice da se liječenjem jednog poremećaja izaziva drugi, novi poremećaj (18,46). Stoga primjena BZD-a zaista treba biti indicirana, u što manjoj dozi i kratkom intervalu. BZD-e je poželjno koristiti povremeno, a ne trajno, te ih treba izbjegavati u bolesnika s pozitivnim anamnestičkim podatkom na zloupotrebu alkohola ili lijekova (46).

Podaci Organizacije za ekonomsku suradnju i razvoj (engl. *Organisation for Economic Cooperation and Development*, OECD) ukazuju na činjenicu da su Portugal, Španjolska i RH zemlje s najvećom potrošnjom BZD-a u Europi (Slika 1). Samo su Latvija, Nizozemska, Španjolska i RH imale povećanje potrošnje BZD-a tijekom analiziranog razdoblja, dok su preostale zemlje u promatranom razdoblju (2015. – 2016. godina) imale smanjenje u potrošnji BZD-a (47).



Slika 1. Korištenje benzodiazepina među državama članicama Europske Unije u 2015. i 2016. godini (definirana dnevna doza /1 000 stanovnika/dan)

Izvor: tablicu pripremila i prilagodila autorica iz podataka:

Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), dostupno na: https://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT# te

Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED, Hrvatska), dostupno na: http://halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Tablica_16-Ukupna_potrosnja_lijekova_u_2016_godini.pdf i http://halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Tablica_16-Ukupna_potrosnja_lijekova_u_2015_godini.pdf

1.6.1.1 Razvoj anksiolitika

Prvi BZD patentiran prije više od 60 godina bio je klordiazepoksid. Nekoliko godina kasnije uslijedilo je otkriće diazepama, najpropisivanijeg lijeka na svijetu, a potom i razvoj 40-ak drugih lijekova iz ove skupine. Anksiolitici 1. generacije (bromidi i barbiturati) izazivali su brojne nuspojave, primarno visoku toksičnost, te su ubrzo zamijenjeni gore navedenim

anksioliticima 2. generacije (diazepam, oksazepam, lorazepam, alprazolam, klonazepam) (45).

Ta, danas vrlo često korištena 2. generacija anksiolitika djeluje putem receptora gama-aminomaslačne kiseline (engl. *gamma-aminobutyricacid,* GABA) te je u širokoj terapijskoj primjeni, premda se zbog mogućeg razvoja ovisnosti sve češće koriste anksiolitici 3. generacije (buspiron i sl.) koji djeluju na serotoninergičke receptore (43).

1.6.1.2 Farmakodinamika anksiolitika

GABA predstavlja najvažniji inhibitorni neurotransmiter u SŽS-u. Postoji nekoliko vrsta GABA receptora, tip A i tip B, a poznat je i GABA-C receptor (48). BZD-i djeluju pojačavajući aktivnost GABA-A receptora, te njihova aktivacija dovodi do kliničke slike inhibicije, sedacije, hipnotskog učinka i miorelaksacije (43,49). Njihova je osobina povezivanje na specifične BZD receptore na GABA-kloridnom ionskom kanalu, potičući aktivnost GABA inhibicijskog neurotransmitera (50). Navedena aktivnost smanjuje aktivaciju nekoliko neurotransmitera, a i one koji su uključeni u emocionalno izražavanje kao što su noradrenalin i serotonin (51). Djelujući preko BZD receptora ovi lijekovi ostvaruju anksiolitički, hipnotski, miorelaksantni i antikonvulzivni učinak (52).

1.6.1.3 Farmakokinetika anksiolitika

BZD-i se dobro apsorbiraju oralnom primjenom. Dostupan je širok raspon BZD-a, uglavnom kao anksiolitika ili kao hipnotika. Navedene podskupine imaju vrlo slične učinke, a razlike u djelovanju povezane su s trajanjem učinka koji ovisi o metaboličkom poluživotu lijeka i prisutnosti ili neprisutnosti psihotropno aktivnih metabolita (51).

Tijekom posljednjeg desetljeća došlo je do značajnog napretka u znanju i spoznajama o rizicima i koristima BZD-a. Prema smjernicama stručnih društava kad god se propisuju BZD-i, mora se uzeti u obzir potencijal razvoja ovisnosti ili drugi štetni učinci. Stav je stručnih društava kako su rizici za razvoj ovisnosti povezani s dugoročnom upotrebom navedenih lijekova te je potrebno procijeniti potencijalnu korist i štetu korištenja BZD-a (53). Naime,

brojne su koristi ovih lijekova koje u mnogim slučajevima slijede iz kraćih ili isprekidanih upotreba BZD-a. Ponekad je prilikom upotrebe BZD-a teško postići ravnotežu rizika i koristi, a odluka je u konačnici stvar kliničke prosudbe.

1.6.1.4 Podjela anksiolitika

Anksiolitici se mogu podijeliti u različite skupine na temelju njihove kemijske strukture i farmakokinetičkih svojstava, iako svi imaju zajednički mehanizam djelovanja i obuhvaćaju sličan raspon kliničkih učinaka. Stoga se prema ATK klasifikaciji dijele na sljedeće kemijske terapijske podskupine (44):

- N05BA (anksiolitici – derivati BZD-a)
- N05CD (hipnotici i sedativi – derivati BZD-a)
- N05CF (hipnotici i sedativi – lijekovi srodni BZD-ima).

Farmakokinetička značajka BZD-a trebala bi predstavljati temelj odluke o izboru lijeka za pojedinu indikaciju (54). BZD-i se razlikuju u svojoj potentnosti, trajanju učinka, pri čemu je kod pojedinih potrebno višekratno dnevno doziranje, dok je kod drugih dovoljno doziranje jednom dnevno kako bi se postigli željeni klinički učinci.

Mnogi BZD-i (na primjer diazepam) imaju aktivne metabolite duljeg trajanja koji se prilikom opetovanog uzimanja lijeka mogu nakupljati u organizmu, posebno u starijih bolesnika i onih sa zdravstvenim problemima ili u pojedinaca s genetskim varijantama koje dovode do slabe ili odsutne aktivnosti relevantnih enzima citokroma P450 (48).

1.6.1.5 Povoljni učinci anksiolitika

Pozitivni učinci BZD-a uključuju smanjenje anksioznosti, indukciju i održavanje sna, opuštanje mišića te liječenje epileptičkih napada (55,56). Navedena svojstva ima većina trenutačno odobrenih BZD-a s različitim stupnjem učinkovitosti, ovisno o njihovoj potenciji i farmakokinetičkim svojstvima (57). Glavni subjektivni osjećaj koji bolesnici navode kao pozitivan učinak svakako je osjećaj sedacije (51).

Najčešće indikacije za uvođenje BZD-a u terapiju, kao i osnovni učinak pojedinog anksiolitika navedeni su u Tablici 1. Preporuke za primjenu BZD-a u liječenju pojedinih stanja te dugotrajnost liječenja BZD-ima navedeni su u Tablici 2.

Tablica 1. Osnovni učinak i indikacije za primjenu pojedinih benzodiazepina (Modificirano prema: Francetić i sur. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Medicinska naklada; 2015).

Generičko ime	**Osnovni učinak**		**Indikacija**
	Anksiolitički	Hipnotički	
Diazepam	+	+	- anksioznost - nesanica - alkoholni apstinencijski sindrom - epileptički status i druga spastično-konvulzivna stanja - anesteziološka premedikacija dijagnostičkih i terapijskih intervencija
Alprazolam	+	–	- anksiozna stanja sa znakovima depresije ili bez njih - neurotska ili reaktivna depresija i mješovita anksiozno-depresivna stanja što prate organsku bolest i kroničnu fazu alkoholne apstinencije - panični poremećaji
Bromazepam	+	+	- stanja psihičke napetosti s osjećajem straha, nesigurnosti, tjeskobe, poremećaja sna - psihogene tegobe
Lorazepam	+	+	- stanja psihičke napetosti s osjećajem straha i tjeskobe, nesigurnosti i nesposobnosti - anksioznost pri depresiji i shizofreni strah kao komplicirajući čimbenik organskih bolesti - psihosomatske tegobe - poremećaji spavanja - anesteziološka premedikacija dijagnostičkih i terapijskih intervencija - akutni alkoholni apstinencijski sindrom
Oksazepam	+	+	- anksiozni poremećaji ili za kratko uklanjanje simptoma anksioznosti, posebice u starijih bolesnika - anksioznost povezana s depresijom, apstinencijskim sindromom alkoholičara - psihosomatske i vegetativne smetnje

Tablica 2. Indikacije za primjenu i preporučena dugotrajnost primjene benzodiazepina

ATK7	Generičko ime	Indikacija (HALMED)	Indikacija (HZZO)	Dugotrajnost primjene (HALMED)
N05BA01	Diazepam	- anksiozna stanja - teži slučajevi nesanice, apstinencija od alkohola - spazmi skeletne muskulature - akutne konvulzije/dodatak liječenju epilepsije - sedacija prije operativnog zahvata/premedikacija		- do 4 tjedna (nesanica) - od 8 do 12 tjedana (anksioznost)
N05BA04	Oksazepam	- anksioznost - apstinencija od alkohola		- do 4 tjedna
N05BA06	Lorazepam	- anksiozni poremećaj - nesanica povezana s tjeskobom - sedacija prije operativnog zahvata/premedikacija		/
N05BA08	Bromazepam	- teška anksiozna stanja		- od 8 do 12 tjedana
N05BA12	Alprazolam	- anksiozna stanja - generalizirani anksiozni poremećaj - anksioznost povezana s velikim depresivnim poremećajem - napadaj panike		- do 4 tjedna, ne dulje od 8 do 12 tjedana (anksioznost)
N05BC01	Meprobamat	/	- liječenje alkoholizma (delirantna i predelirantna stanja)	/
N05CD02	Nitrazepam	- teški poremećaj sna		/
N05CF02	Zolpidem	- nesanica		- nekoliko dana do 2 tjedna, ne dulje od 4 tjedna
N05CF03	Zaleplon	/		/

Izvor: tablicu pripremila i prilagodila autorica iz podataka: Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED, Hrvatska), dostupno na: https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/ te Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO, Hrvatska), dostupno na: https://www.hzzo.hr/trazilica-za-lijekove/

1.6.1.5.1 Liječenje anksioznih poremećaja

S obzirom na poznatu brzinu djelovanja BZD-i imaju veliku ulogu u akutnoj fazi liječenja anksioznih poremećaja (54). Prije početka primjene anksiolitika indicirano je utvrditi tip bolesnikove anksioznosti – normalnu ili patološku anksioznost. U slučaju normalne anksioznosti koja predstavlja prirodnu zaštitnu funkciju organizma, nije indicirana primjena BZD-a.

BZD-e prije svega treba propisati za kratkotrajno ublažavanje teških simptoma anksioznosti, ili gdje su anksiozni poremećaji ozbiljni i onesposobljavaju bolesnika u ostvarivanju svakodnevnih aktivnosti. U svim ostalim slučajevima liječenje simptoma anksioznosti treba se temeljiti na nefarmakološkom pristupu ili farmakološki s pomoću lijekova koji omogućuju dugotrajnu primjenu u odnosu na BZD-e (58). Radi smanjenja rizika ovisnosti o BZD-ima ti se lijekovi općenito ne smiju propisivati kao redovita farmakološka terapija u trajanju duljem od četiri tjedna (59). U idealnom slučaju BZD-e bi trebalo dati prema potrebi i povremeno svakih nekoliko dana tijekom navedenog razdoblja. BZD-i su svoju popularnost među bolesnicima i liječnicima stekli na temelju brzog učinka. Naime ovi lijekovi mogu imati povoljne učinke u roku od nekoliko sati ili dana od početka liječenja, a moguća je i primjena BZD-a s ciljem ublažavanja simptoma sve dok drugi tretmani poput kognitivno-bihevioralne terapije ili antidepresiva ne postignu svoj učinak (60). Dugotrajna primjena BZD-a u liječenju anksioznih poremećaja upitna je i zbog mogućih komplikacija.

Postoje kliničke okolnosti u kojima dugoročno propisivanje BZD-a može biti opravdano, poput rezistentnih anksioznih poremećaja ili u bolesnika koji su razvili ovisnost o BZD-ima te nisu spremni prekinuti terapiju navedenim lijekom, premda je i u navedenim situacijama nužno s vremenom smanjiti dozu lijeka u zaključno isključivanje iz terapije, kad god je to moguće (61,62).

1.6.1.5.2 Indukcija sna

Primjereno i učinkovito liječenje nesanice često predstavlja izazov za liječnika i bolesnika, a ovisi o mnogo čimbenika kao što su dob, prisutnost tjelesne bolesti, prisutnost boli, istodobna primjena više različitih lijekova i anamnestički podatak o prethodnoj zloupotrebi droga ili

alkohola. BZD-i su se pokazali vrlo učinkovitima u kratkotrajnom liječenju teške nesanice, a navedeni se učinak posebice odnosi na BZD-e s relativno kratkim vremenom poluživota (63). U bolesnika s kroničnom nesanicom BZD-e treba upotrebljavati samo kratkoročno, dok se ne postigne učinak dugoročnih tretmana (63). Posebnu pažnju treba posvetiti starijoj populaciji koja često ima visok komorbiditet i već se suočava s problemom polifarmacije.

1.6.1.5.3 Ostali povoljni učinci

BZD-i imaju antikonvulzivne i mišićno-relaksirajuće učinke koji mogu biti korisni kao dio indukcijskog postupka u anesteziju, u hitnom liječenju napadaja (engl. *seizure*) ili kontroli mišićnog spazma (64,65). Uzimajući u obzir moguć razvoj tolerancije kod dugotrajnog korištenja, BZD-i se ne preporučuju za profilaktičku primjenu kod epilepsije.

Diazepam se pokazao učinkovit u bolesnika koji se liječe od ovisnosti o alkoholu, posebice u prevenciji epileptičnih napada i razvoja *delirium tremens*, dok su ograničeni rezultati o učinkovitosti primjene BZD-a u liječenju sustezanja od alkohola (66,67).

1.6.1.6 Kontraindikacije za primjenu anksiolitika

Vodeće kontraindikacije najčešće primjenjivanih BZD-a koje treba uzeti u obzir prilikom donošenja odluke o uvođenju ove skupine lijekova u terapiju navedene su u Tablici 3. BZD-i su uglavnom kontraindicirani u bolesnika s miastenijom gravis, prethodno poznatom preosjetljivošću na BZD-e, teškom respiratornom insuficijencijom, sindromom apneje u snu, teškom jetrenom insuficijencijom, a ne preporučuju se ni za primarno liječenje psihoze (68).

Primjenu BZD-a trebalo bi izbjegavati u trudnoći (54,69). Premda Američko društvo porodničara i ginekologa (engl. *American College of Obstetricians and Gynecologists Executive Board*) smatra primjenu BZD-a prilikom dojenja sigurnom (70), rezultati nedavne studije izazivaju zabrinutost zbog potencijalnog nakupljanja BZD-a i posljedične smanjene glukuronidacije u novorođenčadi (71). Stoga bi se u slučaju potrebe za primjenom ovih lijekova trebalo usmjeriti na kratkodjelujuće BZD-e te njihovu kratkotrajnu primjenu (72), ili pak odlučiti se na ablaktaciju i prehranu dojenačkim pripravcima (48). Također, istraživanja

su pokazala kako se u djece rođene majkama koje su kronično uzimale BZD-e u kasnijim fazama trudnoće razvila moguća tjelesna ovisnost te su takva djeca potencijalno izložena pojavi sindroma sustezanja u postnatalnom razdoblju (68).

Također, prilikom istovremene primjene BZD-a i alkohola moguće je produljeno djelovanje BZD-a (54).

Tablica 3. Kontraindikacije za primjenu pojedinih benzodiazepina (Modificirano prema: Francetić i sur. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Medicinska naklada; 2015).

Generičko ime	**Kontraindikacija**				
	Zajednička				**Specifična**
	Preosjetljivost na BZD-e	Glaukom	Miastenia gravis	Dojenje	
Diazepam	+	+	+	+	- akutna alkoholna intoksikacija praćena depresijom vitalnih funkcija - koma - šok - kronična opstruktivna bolest pluća - ovisnost o drogama
Alprazolam	+	+	+		
Bromazepam	+	+	+	+	- teška oštećenja funkcije jetre i bubrega - trudnoća
Lorazepam	+	+	+	+	- dob mlađa od 12 godina
Oksazepam	+	+	+	+	- dob mlađa od 6 godina - prvi trimestar trudnoće

1.6.1.7 Rizici i nuspojave korištenja anksiolitika

Smatra se kako su BZD-i relativno sigurni lijekovi ako se primjenjuju u terapijskim dozama. Ipak, BZD-i imaju niz štetnih učinaka koji često mogu nadjačati one pozitivne, stoga je nužno ograničiti primjenu ove skupine lijekova (73).

Također, nužno je izbjegavati istovremenu primjenu BZD-a i konzumaciju alkohola jer se zbog njihovog sličnog farmakološkog učinka mogu javiti oštećenja na mozgu (66).

1.6.1.7.1 Kognitivni učinci

Dosadašnja su istraživanja pokazala kako primjena BZD-a, ovisno o dozi, može rezultirati sedacijom i pospanošću (74). Također, u bolesnika koji su uzimali BZD-e uočeni su otežan govor, učenje i pamćenje (75). Dio navedenih štetnih kognitivnih učinaka smanjuje se kontinuiranom primjenom, dok problemi s pamćenjem često mogu biti trajnije prisutni (51). Anterogradna amnezija obično se pojavljuje nekoliko sati nakon uzimanja lijeka (76). Kako bi se smanjio rizik, bolesnici koji uzimaju BZD-e kao hipnotike trebali bi imati omogućen kontinuitet od 7 do 8 sati sna (68).

1.6.1.7.2 Psihomotorni učinci

Primjena BZD-a može utjecati na vozačku sposobnost pojedinca te je zamijećen povećan rizik od prometnih nesreća (46,77,78) pa su pojedine zemlje zabranile korištenje motornih vozila u slučaju uzimanja ove skupine lijekova (na primjer Velika Britanija, Norveška) (51,79). BZD-i ometaju sposobnost izvršavanja jednostavnih ponavljajućih zadataka bilo da se izvode samostalno ili kao sastavnica više složenih zadataka (51). Stariji bolesnici osjetljiviji su na kognitivne i psihomotorne učinke BZD-a te je izlučivanje BZD-a u starijih osoba produljeno (80).

1.6.1.7.3 Tolerancija i ovisnost

Pojedinci s dugotrajnom upotrebom izloženi su većem riziku za razvoj tolerancije na lijek (67,81). Simptomi sindroma sustezanja mogu se javiti u bilo kojem trenutku po prestanku uzimanja BZD-a i obuhvaćaju znojenje, tremor, gubitak apetita, nesanicu, anksioznost, poremećaj percepcije i tinitus (46). Moguća je pojava tolerancije na učinke BZD-a, posebice na antikonvulzivni i sedativni učinak lijeka, premda je moguća i pojava tolerancije na hipnotičke i anksiolitičke učinke (65). Navedeni simptom češći je u bolesnika s prethodnom poviješću ovisnosti o alkoholu ili druge zloupotrebe tvari (82).

Ovisnost se u literaturi navodi kao neuropsihijatrijski poremećaj opisan kao snažna želja ili osjećaj potrebe da osoba kontinuirano uzima neku tvar unatoč štetnom učinku za pojedinca i/ili okolinu, prisutnost fiziološkog stanja sustezanja te tolerancija na upotrebu tvari (83). Ovisnost o lijekovima izravno je prouzročila 20,0 milijuna DALY-ja u 2010. godini (godine "zdravog" života izgubljene zbog nesposobnosti, engl. *Disability Adjusted Life Years*, DALY), što je činilo 0,8 % globalnih DALY-a za sve uzroke, pri čemu je najveći procijenjeni globalni teret bolesti pripisan ovisnosti o opioidima (9,2 milijuna DALY-a) (84).

Ovisnost o BZD-u česta je komplikacija redovitog uzimanja lijeka tijekom 4 tjedna ili duže, a javlja se u gotovo jedne trećine bolesnika (85). Moguća ovisnost o BZD-ima obično se očituje pojavom sindroma sustezanja s tegobama koje mogu biti fizičke (nalik gripi, mišićni grčevi) ili psihološke (poput razdražljivosti, nesanice, noćnih mora, opažajnih promjena, depersonalizacije ili derealizacije) (51,65). Simptomi kod sindroma sustezanja obično su kratkotrajni, traju kraće od mjesec dana, iako na trajanje utječu pojedini farmakokinetički čimbenici (86). Međutim, simptomi mogu biti dugotrajni i ponekad ih je teško razlikovati od onih koji su osnovni simptomi u anksioznim poremećajima (85). Učestalost i ozbiljnost sindroma sustezanja ovisna je o brzini smanjenja doze, vremenu polueliminacije BZD-a, trajanju terapije i dnevnoj dozi (87). Sindrom se najbolje može izbjeći propisivanjem BZD-a srednjeg ili dugog vremena polueliminacije, u trajanju kraćem od 4 tjedna, te postupnim smanjivanjem doze od trenutka donošenja odluke o prekidu liječenja (68).

Najblaži je oblik sindroma sustezanja *rebound* fenomen koji se često javlja naglim prekidom uzimanja BZD-a, u obliku anksioznosti ili nesanice (52,88,89).

Tijekom terapijske upotrebe BZD-a rizik od razvoja ovisnosti povećava se s dozom i trajanjem liječenja, prirodom bolesti, ozbiljnošću simptoma, očekivanjem korisnog učinka i intenzitetom čimbenika stresa (68).

Razvijena ovisnost o BZD-u liječi se nefarmakološki (savjetovanjem), farmakološkom optimizacijom lijeka ili nadomještanjem, postupnim ukidanjem lijeka i psihološkom podrškom (90). U nekih bolesnika navedene mjere imaju ograničenu korist te u donošenju odluke o nastavku primjene BZD-a treba uzeti u obzir čimbenike rizika poput prethodno poznate povijesti o zloupotrebi tvari, depresije kao komorbiditeta, poremećaja ličnosti i poremećaja ponašanja i narušenog tjelesnog zdravlja (91). Također, ponekad farmakološka i psihološka potpora mogu imati samo ograničenu korist u liječenju ovisnosti, a mnogi bolesnici nisu u stanju prekinuti uzimanje lijekova ili kontinuirano razvijaju sindrom sustezanja (91,92). U bolesnika s trajnim simptomima potrebno je donijeti odluku je li za njih bolje biti s lijekovima ili bez njih, a tu odluku treba donijeti u suradnji s bolesnikom (68).

BZD-i s kratkim vremenom polueliminacije poput alprazolama, lorazepama i oksazepama imaju najveći rizik za razvoj ovisnosti, stoga treba težiti primjeni BZD-a s dugim vremenom polueliminacije (npr. diazepam) (54).

U slučaju predoziranja BZD-ima klinička slika obuhvaća simptome zbunjenosti, letargiju, hipotermiju, hipotenziju, respiratornu depresiju i komu, a flumazenil je specifični antagonist BZD receptora (18,46).

1.6.1.8 Zloupotreba anksiolitika

Neki pojedinci zloupotrebljavaju BZD-e (posebice temazepam, flunitrazepam i diazepam) i/ili srodne lijekove kao dio šireg problema povezanog s korištenjem droga (npr. heroin, kokain) ili alkoholom (93). BZD-i se često uzimaju u velikim količinama kako bi se postiglo izmijenjeno stanje svijesti i učinak euforije što je često povezano s dezinhibicijom koja može dovesti do agresivnog i neodgovornog ponašanja (68). U kombinaciji s metadonom, diazepam i flunitrazepam izazivaju pojačanu sedaciju, smanjenu psihomotornu učinkovitost i pažnju (94–96). Stoga se propisivanje BZD-a u kombinaciji s metadonom više ne smatra dobrom kliničkom praksom (95).

2 HIPOTEZA

Racionalnost izvanbolničkog propisivanja benzodiazepina u Republici Hrvatskoj tijekom 2015. i 2016. godine u skladu je s postojećim stručnim smjernicama.

3 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

3.1 Osnovni cilj

Istražiti racionalnost izvanbolničkoga propisivanja benzodiazepina u Republici Hrvatskoj u 2015. i 2016. godini

3.2 Specifični ciljevi

1. Istražiti najčešće uzroke (dijagnoze) propisivanja benzodiazepina.

2. Istražiti epidemiološke karakteristike bolesnika kojima su benzodiazepini propisani: spolna i dobna struktura.

3. Ocijeniti racionalnost propisivanja benzodiazepina sukladno stručnim smjernicama s obzirom na dijagnoze i trajanje korištenja lijeka.

4 METODE

4.1 Izvor podataka

Za potrebe ovog istraživanja odobreno je korištenje baze podataka HZZO-a, jedine osiguravajuće kuće u RH koja organizira i provodi poslove obaveznog zdravstvenog osiguranja. HZZO je digitalno umrežen sa svim ordinacijama izabranih liječnika obiteljske medicine koji samostalno i/ili na temelju preporuke liječnika specijalista psihijatrije mogu propisivati anksiolitike. Ako te recepte propisuju na teret HZZO-a, svaki takav recept se propisuje elektroničkim receptom. U ovom su istraživanju obuhvaćeni samo recepti propisani od strane ugovornih liječnika obiteljske medicine.

Korištena baza podataka obuhvatila je spolnu i dobnu strukturu bolesnika koji su s pomoću elektroničkog recepta podigli svoj lijek (BZD) te dodatne medicinske i socijalne podatke koji čine obavezni sadržaj recepta bez korištenja podataka prema kojima se može ustvrditi identitet bolesnika i izabranog liječnika obiteljske medicine koji je recept propisao.

Prema podacima Agencije za lijekove i medicinske proizvode u 2016. godini potrošnja lijekova na recept iznosila je financijski 90,6 % sredstava od ukupne financijske potrošnje lijekova pa su u ovom istraživanju u analizu bili uključeni samo podaci o ostvarenim receptima na teret HZZO-a koji su realizirani elektroničkim receptom propisanim od strane ugovornih ordinacija obiteljske medicine, dok privatni recepti nisu uzeti u obzir.

4.2 Zaštita podataka

Sustav anatomske i terapijske klasifikacije lijekova (ATK) međunarodno je prihvaćen klasifikacijski sustav koji sve medicinske proizvode dijeli na 14 anatomskih glavnih skupina, svaku s dvije terapijske podskupine i dvije kemijske podskupine (44). Podaci su obrađeni na razini kemijske terapijske podskupine (N05BA, N05CD, N05CF), bez saznanja o tvorničkom nazivu lijeka.

Osobni podaci svakog bolesnika bili su zaštićeni (ime, prezime, OIB, matični broj osiguranika), a u analizu su uključeni sljedeći podaci: godina rođenja, spol, županija prebivališta bolesnika, datum izdavanja liječničkog recepta koji je kodiran prema ATK

klasifikaciji (44), količina pakiranja BZD-a po izdanom receptu, dijagnoza prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema 10. revizije (MKB-10) (97) i šifra liječnika (podaci o povezanosti šifre liječnika i osobnih podataka liječnika dostupni su samo HZZO-u, te nisu bili dostupni istraživačima).

4.3 Metode za procjenu potrošnje

Racionalnost propisivanja BZD-a procijenjena je prema sljedećim indikatorima: broj recepata propisanih sukladno postojećim smjernicama u odnosu na dijagnozu, trajanje uzimanja lijeka u kontinuitetu te opetovano propisivanje lijeka u istog bolesnika. Dijagnoza koja je uzeta u obzir prilikom obrade podataka bila je prva i jedina dijagnoza koja je navedena na elektroničkom receptu.

Radi se o retrospektivnom istraživanju gdje su podaci o propisivanju BZD-a prikupljani na temelju ostvarenih recepata u 2015. i 2016. godini te su obrađivani anonimno, odnosno bez korištenja osobnih podataka bolesnika i liječnika.

4.4 Prikupljanje podataka

Podaci korišteni u ovoj studiji prikupljeni su iz baze podataka HZZO-a. Ukupan broj osiguranika koji su koristili zdravstvenu zaštitu tijekom godine dostupan je u Hrvatskom zdravstveno-statističkom ljetopisu. Stoga je dio analiziranih podataka usklađen s Hrvatskim zdravstveno-statističkim ljetopisom za 2015. i 2016. godinu (35,36) te s Popisom stanovništva, kućanstava i stanova iz 2011. godine koji je objavio Državni zavod za statistiku (33), dok je prosječna potrošnja BZD-a po bolesniku računata prema broju osiguranika kojima je propisan BZD.

HZZO prikuplja zapise o receptima izravno iz ljekarni. Ta populacijska baza podataka ažurna je i sadrži podatke o propisanim lijekovima (koristeći ATK klasifikaciju) (44), dijagnozu (koristeći MKB-10 klasifikaciju) (97), datum propisivanja, identifikacijski broj liječnika i identifikacijski broj bolesnika. U RH samo izabrani liječnici obiteljske medicine mogu propisati lijekove bolesnicima elektroničkim receptom. Za ovu studiju korišteni su samo

recepti izdani u izvanbolničkim ugovornim ustanovama HZZO-a od strane liječnika obiteljske medicine, a u svrhu istraživanja pretpostavljalo se da su bolesnici zaista uzeli broj tableta kako im je propisano.

Lijekovi na recept u RH izdaju se najviše na 30 dana bez obzira na količinu propisanih dnevnih jedinica lijeka (31).

4.5 Etičko odobrenje

Studiju je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu dana 11. srpnja 2019. godine pod oznakama 380-59-10106-19-111/184, 641-01/19-02/01.

4.6 Statistička analiza

Statistička analiza obuhvaća opisnu statistiku, dok su razlike među grupama analizirane Studentovim T-testom i Wilcoxonovim Signed Rank testom. Opisna statistika korištena je za analizu kategorijskih i kontinuiranih varijabli, a Mann Whitney U test i Pearson's χ^2 korišteni su za usporedbu razlika među grupama u studiji. Vrijednost $P < 0,05$ smatrala se statistički značajnom. Dio analiziranih podataka usklađen je sa podacima o broju osiguranika po godini dostupnim u Hrvatskom zdravstveno-statističkom ljetopisu za 2015. odnosno 2016. godinu koji je objavio Hrvatski zavod za javno zdravstvo (35,36) te s Popisom stanovništva, kućanstava i stanova iz 2011. godine koji je objavio Državni zavod za statistiku (33).

Za obradu podataka je korišten programski jezik R verzija 3.5.1 (2018-07-02) - "Feather Spray", 2018 The R Foundation for Statistical Computing. Platforma: x86_64-w64-mingw32/x64 (64-bit).

5 REZULTATI

Ambulantna primjena BZD-a u Hrvatskoj za 2015. godinu prikazana je u Tablici 4, dok je ambulantna primjena BZD-a za 2016. godinu prikazana u Tablici 5. Ukupan broj izdanih recepata iznosio je 5 085 695 u 2015. i 5 294 075 u 2016. godini. Udio BZD-a u ukupnoj potrošnji lijekova u 2015. godini iznosio je 8,67 % (Tablica 4), odnosno 8,76 % u 2016. godini (Tablica 5).

Prosječni godišnji broj recepata BZD-a po stanovniku iznosio je 5,51 u 2015. godini i 6,04 u 2016. godini. Lorazepam je bio najčešće propisivani BZD u 2015. i 2016. godini s više od 8 recepata u 12 mjeseci (Tablica 4 i Tablica 5).

Lijekovi koji pokazuju porast potrošnje bili su diazepam, lorazepam, alprazolam, zolpidem i bromazepam, dok oksazepam, nitrazepam i zaleplon pokazuju smanjenje (Tablica 6). Najveće povećanje pokazalo se u primjeni diazepama koji je bio najviše propisivani lijek u analiziranom razdoblju (41,90 % svih BZD-a u objema godinama), a slijedi ga alprazolam (28,65 % u 2015. i 27,98 % u 2016. godini). Prilikom usporedbe skupine lijekova prema ATK7 klasifikaciji pronađena je statistički značajna razlika između svih analiziranih skupina lijekova (χ^2; $P < 0,0001$, Tablica 6).

Prema Zdravstveno-statističkom ljetopisu za 2015. godinu ukupan broj osiguranika u skrbi ugovornih liječnika obiteljske medicine iznosio je 4 516 949, pri čemu je 860 664 osiguranika koristilo BZD-e (19,05 %), dok je u 2016. godini prema Zdravstveno-statističkom ljetopisu bilo 4 540 362 osiguranika, od čega je njih 876 046 koristilo BZD-e (19,29 %).

Tablica 4. Izvanbolničko korištenje benzodiazepina (BZD) u 2015. godini, izraženo kao ukupan broj ostvarenih recepata benzodiazepina, kao udio i kao prosjek.

ATK7	Generičko ime	2015.		
		Ukupan broj propisanih BZD-a	Udio od propisanih BZD-a (%)	Prosječan broj propisanih BZD-a po bolesniku
N05BA01	Diazepam	2 129 830	41,88	4,18
N05BA04	Oksazepam	589 263	11,59	5,53
N05BA06	Lorazepam	230 312	4,53	8,23
N05BA08	Bromazepam	22 216	0,44	2,48
N05BA12	Alprazolam	1 457 074	28,65	5,62
N05BC01	Meprobamat	1	0,00	1,00
N05CD02	Nitrazepam	199 002	3,91	4,39
N05CF02	Zolpidem	454 184	8,93	4,00
N05CF03	Zaleplon	3 813	0,07	2,96
Ukupan broj propisanih BZD-a		**5 085 695**	**100,00**	**5,51**
Broj bolesnika koji su koristili BZD		**860 664**	**x**	
Ukupan broj ostvarenih recepata u RH		**58 658 535**	**x**	
Udio BZD-a u ukupnom broju propisanih recepata		**8,67 %**	**x**	

Tablica 5. Izvanbolničko korištenje benzodiazepina (BZD) u 2016. godini, izraženo kao ukupan broj ostvarenih recepata benzodiazepina, kao udio i kao prosjek.

ATK7	**Generičko ime**	**2016.**		
		Ukupan broj propisanih BZD-a	**Udio od propisanih BZD-a (%)**	**Prosječan broj propisanih BZD-a po bolesniku**
N05BA01	Diazepam	2 216 570	41,87	4,22
N05BA04	Oksazepam	581 769	10,99	5,70
N05BA06	Lorazepam	234 270	4,43	8,45
N05BA08	Bromazepam	56 698	1,07	3,50
N05BA12	Alprazolam	1 481 148	27,98	5,76
N05BC01	Meprobamat	1	0,00	1,00
N05CD02	Nitrazepam	186 261	3,52	4,82
N05CF02	Zolpidem	535 762	10,12	4,44
N05CF03	Zaleplon	1 596	0,03	2,40
Ukupan broj propisanih BZD-a		**5 294 075**	**100,00**	**6,04**
Broj bolesnika koji su koristili BZD		**876 046**	**x**	
Ukupan broj ostvarenih recepata u RH		**60 434 646**	**x**	
Udio BZD-a u ukupnom broju propisanih recepata		**8,76 %**	**x**	

Tablica 6. Izvanbolničko korištenje benzodiazepina (BZD) u 2015. i 2016. godini, izraženo kao ukupan broj ostvarenih recepata benzodiazepina i kao prosjek.

ATK7	Generičko ime	2015.		2016.		Statistička značajnost
		Ukupan broj propisanih BZD-a	Prosječan broj propisanih BZD-a po bolesniku	Ukupan broj propisanih BZD-a	Prosječan broj propisanih BZD-a po bolesniku	
N05BA01	Diazepam	2 129 830	4,18	2 216 570	4,22	P < 0,0001
N05BA04	Oksazepam	589 263	5,53	581 769	5,70	P = 4,355^-12
N05BA06	Lorazepam	230 312	8,23	234 270	8,45	P = 6,364^-09
N05BA08	Bromazepam	22 216	2,48	56 698	3,50	P < 0,0001
N05BA12	Alprazolam	1 457 074	5,62	1 481 148	5,76	P < 0,0001
N05BC01	Meprobamat	1	1,00	1	1,00	P < 0,0001
N05CD02	Nitrazepam	199 002	4,39	186 261	4,82	P < 0,0001
N05CF02	Zolpidem	454 184	4,00	535 762	4,44	P < 0,0001
N05CF03	Zaleplon	3 813	2,96	1 596	2,40	P < 0,0001
Ukupan broj propisanih BZD-a		**5 085 695**	**5,51**	**5 294 075**	**6,04**	**P < 0,0001**
Broj bolesnika koji su koristili BZD		**860 664**	**x**	**876 046**	**x**	**P < 0,0001**

Izvanbolnička primjena BZD-a prema dobi i spolu za 2015. godinu prikazana je u Tablici 7, dok je 2016. godinu prikazana u Tablici 8. U odnosu na spol potrošnja BZD-a bila je veća među bolesnicama u svim dobnim skupinama osim u dobnoj skupini 0 – 19 godina (ukupno 64,19 % žena koristilo je BZD-e u 2015. godini, odnosno 64,32 % žena u 2016. godini). Statistička značajnost u odnosu na spol prilikom usporedbe 2015. i 2016. godine nije postignuta (95 % CI 4,70-20,23).

Starije dobne skupine bolesnika češće su koristile BZD-e u odnosu na mlađe bolesnike, a najveća zastupljenost korištenja BZD-a bila je u dobnoj skupini 60 – 69 godina (Tablica 7 i Tablica 8). Nisu uočene statistički značajne razlike u odnosu na dob prilikom usporedbe 2015. i 2016. godine (95 % CI 5,17-19,82).

Broj korištenih recepata BZD-a po bolesniku bio je najveći u najstarijoj dobnoj skupini (80 +), odnosno otprilike 7 recepata po bolesniku u 12 mjeseci, dok je najmanji broj ostvarenih recepata po bolesniku bio u najmlađoj dobnoj skupini (0 – 19 godina), 2 recepta po bolesniku u 12 mjeseci (Tablica 7 i Tablica 8).

Prilikom usporedbe dobnih skupina bolesnika koji su koristili BZD-e pronađena je statistički značajna razlika između svih analiziranih dobnih skupina (χ^2; $P < 0,0001$, Tablica 9), osim u dobnim skupinama 0-19 i 20-29 godina.

Tablica 7. Izvanbolničko korištenje benzodiazepina (BZD) prema dobi i spolu za 2015. godinu, izraženo kao broj bolesnika koji su koristili benzodiazepine i kao broj propisanih recepata benzodiazepina.

Dob (godine)	**2015.**			
	Muškarci		**Žene**	
	Broj bolesnika	**Broj propisanih BZD-a**	**Broj bolesnika**	**Broj propisanih BZD-a**
0 – 19	3 317	8 461	3 873	8 360
%	1,10	0,46	0,69	0,26
20 – 29	10 772	45 811	15 711	50 102
%	3,59	2,52	2,81	1,53
30 – 39	26 935	163 760	40 695	172 745
%	8,96	8,99	7,27	5,29
40 – 49	48 156	305 581	69 598	346 195
%	16,02	16,78	12,43	10,61
50 – 59	68 413	428 235	112 291	627 518
%	22,77	23,51	20,05	19,22
60 – 69	68 412	418 653	123 111	728 243
%	22,77	22,99	22,00	22,31
70 – 79	46 681	279 629	109 680	717 197
%	15,53	15,35	19,59	21,97
80 +	27 829	171 275	84 920	613 930
%	9,26	9,40	15,16	18,81
Ukupno	**300 515**	**1 821 405**	**560 149**	**3 264 290**
%	**100,00**			

Tablica 8. Izvanbolničko korištenje benzodiazepina (BZD) prema dobi i spolu za 2016. godinu, izraženo kao broj bolesnika koji su koristili benzodiazepine i kao broj propisanih recepata benzodiazepina.

Dob (godine)	**2016.**			
	Muškarci		**Žene**	
	Broj bolesnika	**Broj propisanih BZD-a**	**Broj bolesnika**	**Broj propisanih BZD-a**
0 – 19	3 456	8 658	3 867	8 366
%	1,13	0,46	0,68	0,25
20 – 29	10 737	45 625	15 760	49 848
%	3,52	2,42	2,76	1,46
30 – 39	26 964	164 312	41 181	175 358
%	8,83	8,70	7,22	5,15
40 – 49	47 407	303 574	69 882	353 186
%	15,52	16,07	12,25	10,37
50 – 59	68 660	439 890	112 481	640 330
%	22,48	23,29	19,71	18,80
60 – 69	71 589	449 663	128 447	780 405
%	23,44	23,81	22,51	22,92
70 – 79	47 478	291 586	110 552	737 214
%	15,54	15,44	19,37	21,65
80 +	29 153	185 456	88 432	660 604
%	9,54	9,82	15,50	19,40
Ukupno	**305 444**	**1 888 764**	**570 602**	**3 405 311**
%	**100,00**			

Tablica 9. Izvanbolničko korištenje benzodiazepina (BZD) prema dobi za 2015. i 2016. godinu, izraženo kao ukupan broj propisanih recepata benzodiazepina i kao prosjek propisanih benzodiazepina po bolesniku.

Dob (godine)	**2015.**		**2016.**		**Statistička značajnost**
	Ukupan broj propisanih BZD-a (M+Ž)	**Prosječan broj propisanih BZD-a po bolesniku**	**Ukupan broj propisanih BZD-a (M+Ž)**	**Prosječan broj propisanih BZD-a po bolesniku**	
0 – 19	16 821	2,34	17 024	2,32	P = 0,2698
20 – 29	95 913	3,62	95 473	3,60	P = 0,3145
30 – 39	336 505	4,96	339 670	4,98	P = 0,0001186
40 – 49	651 776	5,54	656 760	5,60	P = 1,319^-05
50 – 59	1 055 753	5,84	1 080 220	5,96	P < 0,0001
60 – 69	1 146 896	5,99	1 230 068	6,15	P < 0,0001
70 – 79	996 826	6,38	1 028 800	6,51	P < 0,0001
80 +	785 205	6,96	846 060	7,20	P < 0,0001
Ukupno	**5 085 695**	**5,91**	**5 294 075**	**6,04**	**P < 0,0001**

Podaci o propisivanju BZD-a među 20 najčešćih dijagnoza prikazani su u Tablici 10. Izabrani liječnici obiteljske medicine u RH najčešće su propisali BZD-e bolesnicima pod dijagnozom anksioznih poremećaja, depresivnih epizoda i drugih neurotskih poremećaja (Tablica 10). Najčešće su BZD-i propisani bolesnicima s dijagnozom anksioznog poremećaja (F41), zatim depresivne epizode (F32), a potom pod dijagnozom ostalih neurotskih poremećaja (F48).

Tablica 10. Prvih 20 dijagnoza prema broju recepata benzodiazepina (BZD) za 2015. i 2016. godinu, izraženo kao broj propisanih recepata benzodiazepina i kao udio u ukupnom broju propisanih benzodiazepina.

		2015.		2016.	
MKB-10 šifra	**Dijagnoza**	**Broj recepata BZD-a**	**% u ukupnom broju recepata BZD-a**	**Broj recepata BZD-a**	**% u ukupnom broju recepata BZD-a**
F41	Ostali anksiozni poremećaji	872 484	17,16	895 297	16,91
F32	Depresivne epizode	419 782	8,25	414 093	7,82
F48	Ostali neurotski poremećaji	409 508	8,05	406 430	7,68
F41.2	Miješana anksioznost i depresivni poremećaj	375 764	7,39	394 223	7,45
F51	Neorganski poremećaji spavanja	286 517	5,63	321 166	6,07
F43.1	Posttraumatski stresni poremećaj	162 980	3,20	160 345	3,03
I10	Esencijalna (primarna) hipertenzija	157 537	3,10	164 665	3,11
F40	Fobični anksiozni poremećaji	101 177	1,99	99 638	1,88
F20	Shizofrenija	93 490	1,84	92 160	1,76
F43	Reakcije na teški stres i poremećaji prilagodbe	92 443	1,82	91 918	1,74
M54	Bol u leđima (dorzalgija)	80 406	1,58	90 926	1,72
F41.1	Opći anksiozni poremećaj	81 599	1,60	87 399	1,65
F33	Povratni depresivni poremećaj	78 648	1,55	78 312	1,48
F51.0	Neorganska nesanica	59 597	1,17	72 372	1,37
F11.2	Duševni poremećaji i poremećaji ponašanja uzrokovani uzimanjem opioida, sindrom ovisnosti	63 121	1,24	67 016	1,27
F33.2	Povratni depresivni poremećaj, sadašnja epizoda teška, bez simptoma psihoze	56 348	1,11	60 366	1,14
F43.2	Poremećaji prilagodbe	48 518	0,95	55 065	1,04
F32.1	Srednje teška depresivna epizoda	51 677	1,02	53 077	1,00
F43.0	Akutna reakcija na stres	45 359	0,89	48 908	0,92
F32.2	Teška depresivna epizoda bez psihotič. simptoma	44 425	0,87	45 683	0,86

Tablica 11. Izvanbolničko korištenje benzodiazeina (BZD) među bolesnicima starijim od 60 godina prema županijama u 2015. godini, izraženo kao broj ostvarenih recepata benzodiazepina i kao prosjek propisanih benzodiazepina po broju stanovnika u pojedinoj županiji.

Županija	**2015.**			
	Muškarci	**Žene**	**Ukupno**	**Prosječan broj propisanih BZD-a po bolesniku**
Bjelovarsko-bilogorska	47 397	86 842	**134 239**	4,53
Međimurska	32 693	70 481	**103 174**	4,29
Dubrovačko-neretvanska	36 161	59 816	**95 977**	3,21
Ličko-senjska	12 265	18 827	**31 092**	1,97
Karlovačka	36 480	64 432	**100 912**	2,87
Koprivničko-križevačka	44 407	88 536	**132 943**	4,83
Krapinsko-zagorska	39 413	77 551	**116 964**	3,74
Osječko-baranjska	121 067	221 842	**342 909**	4,92
Istarska	45 194	73 190	**118 384**	2,29
Požeško-slavonska	25 949	46 273	**72 222**	3,92
Primorsko-goranska	90 512	174 770	**265 282**	3,37
Sisačka	66 068	111 723	**177 791**	3,93
Brodsko-posavska	63 183	100 265	**163 448**	4,46
Splitsko-dalmatinska	110 865	172 879	**283 744**	2,71
Varaždinska	56 773	107 793	**164 566**	4,11
Vukovarsko-srijemska	71 460	126 026	**197 486**	4,77
Virovitičko-podravska	30 522	53 716	**84 238**	4,31
Zadarska	46 654	69 759	**116 413**	2,69
Grad Zagreb	294 606	534 306	**828 912**	3,23
Šibensko-kninska	33 803	49 698	**83 501**	2,63

Tablica 12. Izvanbolničko korištenje benzodiazeina (BZD) među bolesnicima starijim od 60 godina prema županijama u 2016. godini, izraženo kao broj ostvarenih recepata benzodiazepina i kao prosjek propisanih benzodiazepina po broju stanovnika u pojedinoj županiji.

Županija	**2016.**			
	Muškarci	**Žene**	**Ukupno**	**Prosječan broj propisanih BZD-a po bolesniku**
Bjelovarsko-bilogorska	49 969	92 880	**142 849**	4,82
Međimurska	34 873	73 948	**108 821**	4,52
Dubrovačko-neretvanska	37 959	62 715	**100 674**	3,37
Ličko-senjska	13 127	20 037	**33 164**	2,10
Karlovačka	37 409	66 836	**104 245**	2,96
Koprivničko-križevačka	48 553	96 544	**145 097**	5,27
Krapinsko-zagorska	42 398	83 305	**125703**	4,02
Osječko-baranjska	124 733	234 206	**358 939**	5,15
Istarska	47 284	78 298	**125 582**	2,43
Požeško-slavonska	26 883	47 911	**74 794**	4,06
Primorsko-goranska	95 012	180 588	**275 600**	3,50
Sisačka	68 954	117 485	**186 439**	4,12
Brodsko-posavska	64 474	103 803	**168 277**	4,60
Splitsko-dalmatinska	114 477	184 192	**298 669**	2,85
Varaždinska	62 705	119 193	**181 898**	4,54
Vukovarsko-srijemska	74 850	130 953	**205 803**	4,97
Virovitičko-podravska	32 505	56 339	**88 844**	4,54
Zadarska	50 037	74 510	**124 547**	2,87
Grad Zagreb	312 820	568 026	**880 846**	3,43
Šibensko-kninska	35 960	54 014	**89 974**	2,84

Uočene se u razlike u izvanbolničkom korištenju BZD-a među bolesnicima starijim od 60 godina prilikom usporedbe prema broju stanovnika u pojedinoj županiji (podaci usklađeni prema Popisu stanovništva, kućanstava i stanova iz 2011. godine) (33) (Tablica 11 i Tablica 12). BZD-i su u 2015. i 2016. godini najčešće propisivani u Osječko-baranjskoj županiji, a zatim u Koprivničko-križevačkoj i Vukovarsko-srijemskoj županiji (Tablica 11 i Tablica 12). Županija s najmanjim brojem ostvarenih recepata BZD-a po bolesniku bila je Ličko-senjska, a slijede Istarska, Zadarska i Šibensko-kninska županija (Tablica 11 i Tablica 12).

Tablica 13. Distribucija benzodiazepina prema dobnim skupinama u 2015. godini (više od 5 propisanih recepata u godini dana).

Dob (godine)	2015.		
	Muškarci	Žene	Udio (%)
< 60	681 714	796 266	40,90
60 – 69	302 749	516 040	22,65
70 – 79	199 284	526 352	20,08
80 +	121 725	470 067	16,37
Ukupno muškarci i žene	**3 614 197**		**100,00**

Tablica 14. Distribucija benzodiazepina prema dobnim skupinama u 2016. godini (više od 5 propisanih recepata u godini dana).

Dob (godine)	2016.		
	Muškarci	Žene	Udio (%)
< 60	699 402	821 600	39,81
60 – 69	329 769	562 470	23,35
70 – 79	211 050	547 543	19,85
80 +	134 761	514 170	16,99
Ukupno muškarci i žene	**3 820 765**		**100,00**

Usporedbom distribucije BZD-a prema dobnim skupinama (među bolesnicima koji su u 2015. i 2016. godini koristili BZD-e u količini većoj od 5 recepata godišnje) uočeno je kako je 59,10 % BZD-a u 2015. godini, odnosno 60,19 % BZD-a u 2016. godini propisano bolesnicima starijim od 60 godina (Tablica 13 i Tablica 14). Gledano prema spolu, gotovo dvostruko više BZD-a je propisano ženama starijim od 60 godina u odnosu na žene mlađe od 60 godina u 2015. i 2016. godini (Tablica 13 i Tablica 14). Statistički značajna razlika na podacima o broju propisanih recepata (bez obzira na broj recepata po bolesniku) po spolu i godinama nije uočena ($P > 0,05$, Tablica 13 i Tablica 14).

Tablica 15. Bolesnici prema dobnoj skupini koji su u 2015. godini koristili benzodiazepine u kontinuitetu 3 mjeseca ili dulje tijekom jedne godine, izraženo kao apsolutni broj bolesnika i kao udio u ukupnom broju bolesnika koji su koristili benzodiazepine.

Broj recepata	**2015.**			
	Muškarci	**Žene**	**Udio (%)**	**Statistička značajnost**
< 60	40 086	51 856	10,68	P < 0,0001
60 – 69	20 239	34 849	6,40	P < 0,0001
70 – 79	14 185	36 614	5,90	P < 0,0001
80 +	8 906	33 297	4,90	P < 0,0001
Ukupno M+Ž	**241 032**		**x**	

Tablica 16. Bolesnici koji su u 2016. godini koristili benzodiazepine u kontinuitetu 3 mjeseca ili dulje tijekom jedne godine, izraženo kao apsolutni broj bolesnika i kao udio u ukupnom broju bolesnika koji su koristili benzodiazepine.

Broj recepata	**2016.**			
	Muškarci	**Žene**	**Udio (%)**	**Statistička značajnost**
< 60	40 232	52 262	10,56	P < 0,0001
60 – 69	21 562	37 227	6,71	P < 0,0001
70 – 79	14 889	37 437	5,97	P < 0,0001
80 +	9 847	35 704	5,20	P < 0,0001
Ukupno M+Ž	**249 160**		**x**	

Rezultati pokazuju da je postojala velika učestalost kontinuirane upotrebe (> 3 mjeseca zaredom) BZD-a među muškom i ženskom populacijom (Tablica 15 i Tablica 16). Ukupan broj bolesnika starijih od 60 godina koji su u kontinuitetu duljem od 3 mjeseca koristili BZD-e u 2015. godini iznosio je 148 090 (14,36 % populacije starije od 60 godina), odnosno 156 666 (15,19 % populacije starije od 60 godina) u 2016. godini (prema broju stanovnika za 2011. godinu, Popis stanovništva, kućanstava i stanova) (33). Uz to, najveća učestalost kontinuirane primjene BZD-a nađena je u bolesnika u dobi od 80 godina i starijih, 37,43 % svih bolesnika starijih od 80 godina u 2015. godini, odnosno 38,74 % bolesnika starijih od 80 godina u 2016. godini koristilo je BZD-e dulje od 3 mjeseca. Gotovo svaki treći bolesnik u RH koristio je BZD-e dulje od 3 mjeseca (27,88 % bolesnika u 2015. godini, odnosno 28,44 % bolesnika u 2016. godini) (Tablica 15 i Tablica 16). Uočena je statistički značajna razlika

na podacima o broju bolesnika koji su uzimali BZD-e dulje od 3 mjeseca izraženo po spolu i godinama (χ^2; $P < 0,0001$, Tablica 15 i Tablica 16).

Tablica 17. Bolesnici stariji od 60 godina koji su u 2015. godini istovremeno koristili benzodiazepine (BZD-e) iste ili različite ATK skupine, izraženo kao broj bolesnika i kao udio (više od 5 propisanih recepata u godini dana).

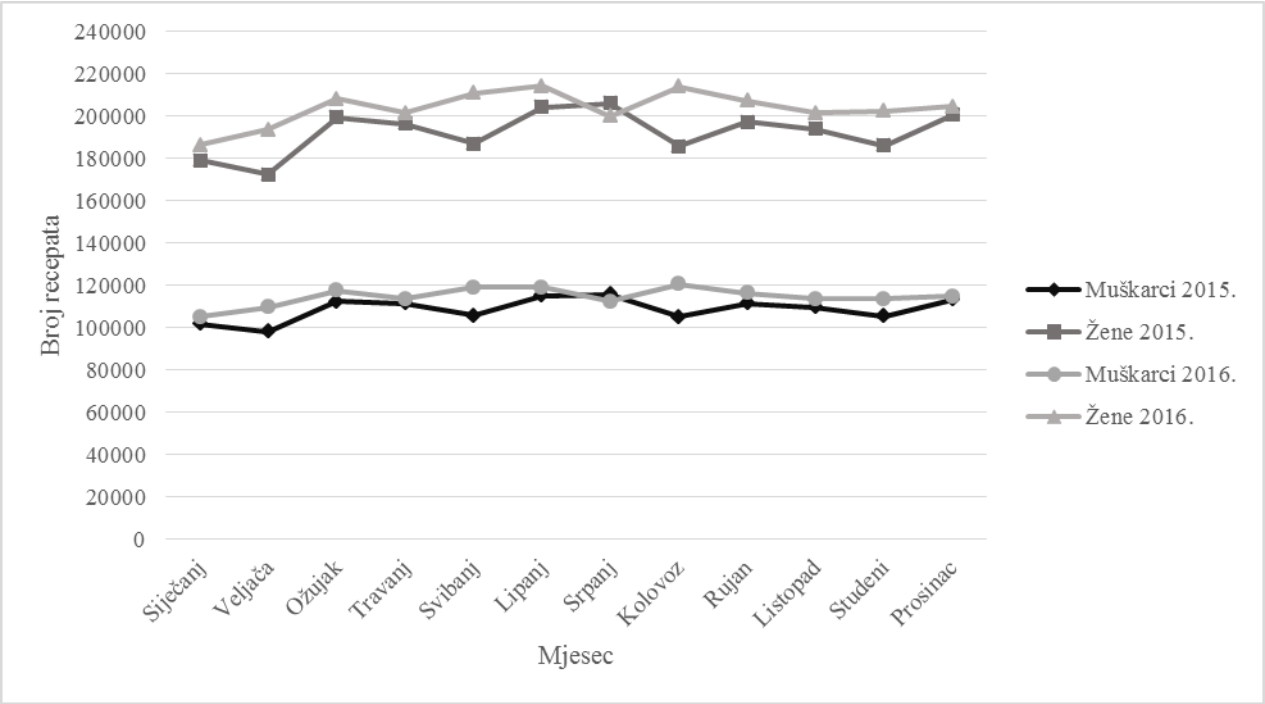
Broj korištenih vrsta BZD-a	**2015.**			
	Muškarci	**Žene**	**Udio (%)**	**Statistička značajnost**
1	44 211	108 948	78,23	P < 0,0001
2	10 857	25 895	18,77	P < 0,0001
3	1 282	3 141	2,26	P < 0,0001
4	441	909	0,69	P < 0,0001
5	34	74	0,05	P = 0,0001186
Ukupno (≥ 2)	**12 614**	**30 019**	**x**	**P < 0,0001**
Ukupno (≥ 2 M+Ž)	**42 633**		**x**	**x**
Ukupno	**195 792**		**100,00**	**x**

Tablica 18. Bolesnici stariji od 60 godina koji su u 2016. godini istovremeno koristili benzodiazepine (BZD-e) iste ili različite ATK skupine, izraženo kao broj bolesnika i kao udio (više od 5 propisanih recepata u godini dana).

Broj korištenih vrsta BZD-a	**2016.**			
	Muškarci	**Žene**	**Udio (%)**	**Statistička značajnost**
1	46 420	113 128	77,37	P < 0,0001
2	11 891	28 007	19,35	P < 0,0001
3	1 515	3 580	2,47	P < 0,0001
4	474	1 053	0,74	P < 0,0001
5	43	112	0,07	P = 2.987^-08
Ukupno (≥ 2)	**13 923**	**32 752**	**x**	**P < 0,0001**
Ukupno (≥ 2 M+Ž)	**46 675**		**x**	**x**
Ukupno	**206 223**		**100,00**	**x**

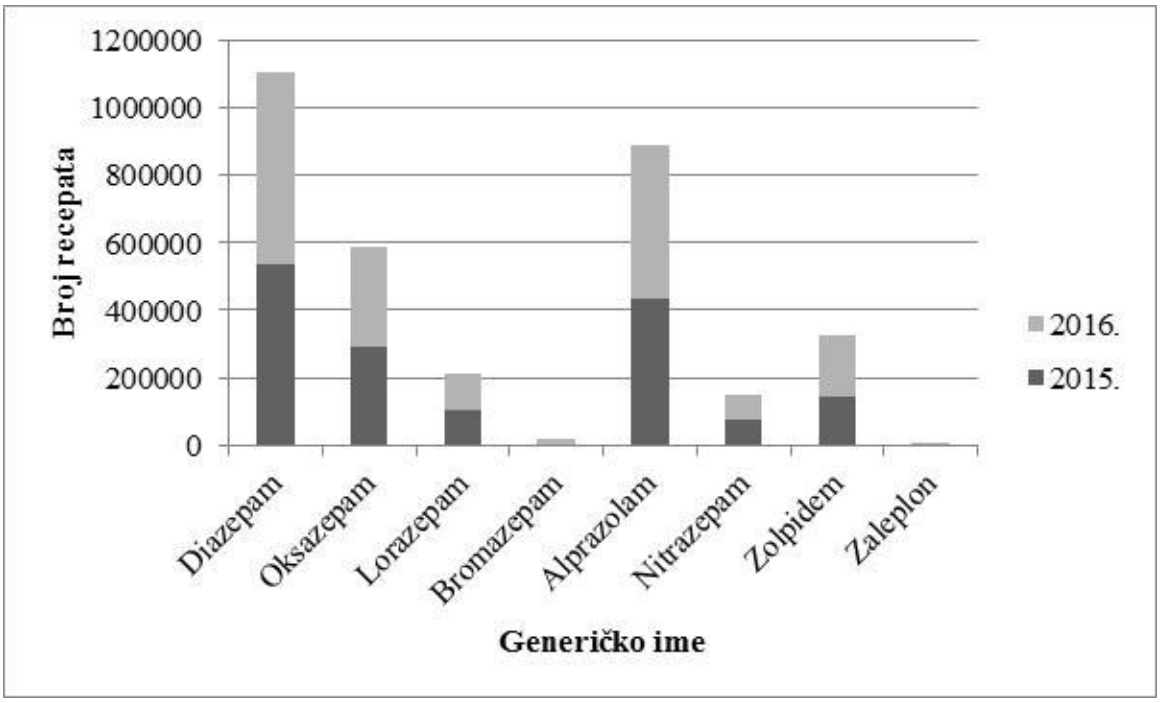
Znatan je broj bolesnika starijih od 60 godina koji su koristili više od jednog lijeka iz iste ATK skupine (N05BA, N05CD, N05CF). U 2015. godini više od 12 000 muškaraca i 30 000 žena istodobno je koristilo najmanje dva različita BZD-a, dok je u 2016. godini taj broj porastao na više od 13 000 bolesnika i 32 000 bolesnica (Tablica 17 i Tablica 18). Udio bolesnika koji su koristili samo 1 BZD se smanjio (sa 78,23 % u 2015. godini na 77,37 % u 2016. godini), a udio bolesnika koji su istovremeno uzimali 2 ili više BZD-a se povećao u

analiziranom razdoblju. Bolesnica mlađa od 60 godina s istovremeno propisanih 12 recepata BZD-a u 2015. godini, odnosno bolesnik mlađi od 60 godina s istovremeno propisanih 13 recepata BZD-a u 2016. godini imali su najveći broj istovremeno propisanih BZD-a u analiziranom razdoblju.Uočena je statistički značajna razlika na podacima o broju bolesnika starijim od 60 godina koji su istovremeno koristili 2 ili više BZD-a izraženo po spolu (χ^2; P < 0,0001, Tablica 17 i Tablica 18).



Slika 2. Mjesečne varijacije u korištenju benzodiazepina u 2015. i 2016. godini u bolesnika starijih od 60 godina, izraženo prema spolu.

Promatrajući sezonske navike korištenja BZD-a, uočava se kako je najveći broj propisanih recepata za BZD-e u muškaraca starijih od 60 godina bio u srpnju (za 2015. i 2016. godinu), dok su u žena BZD-i najčešće korišteni u svibnju (2015. godina) odnosno lipnju (2016. godina). Najniža stopa propisivanja BZD-a bila je tijekom zimskih mjeseci, u siječnju za žene, odnosno u veljači za muškarce (Slika 2).



Slika 3. Izvanbolnička primjena benzodiazepina u bolesnika starijih od 60 godina, za 2015. i 2016. godinu izraženo prema generičkom nazivu lijeka.

Među bolesnicima starijim od 60 godina najčešće propisivan BZD u 2015. i 2016. godini bio je diazepam, a zatim alprazolam, oksazepam i zolpidem, za oba spola (Slika 3).

6 RASPRAVA

Mentalni su poremećaji jedan od vodećih javnozdravstvenih problema u svijetu. Predviđanja su da će do 2020. godine globalno opterećenje neuropsihijatrijskim bolestima iznositi čak 14,7 % (98). Izravne i neizravne posljedice mentalnih poremećaja dovode do brojnih zdravstvenih i socijalnih problema, uključivo s negativnim ekonomskim učinkom (99). Naime, neodgovarajuća zdravstvena skrb i neracionalno propisivanje lijekova predstavljaju čimbenik rizika opterećenja zdravstvenog sustava države (13).

Troškovi zdravstvene zaštite povećavaju se u svijetu s osobito brzim rastom farmaceutskih troškova (100). Procjenjuje se da će korištenje lijekova u 2020. godini u svijetu biti i do 24 % veće u odnosu na 2015. godinu (3). Ukupan trošak zdravstvenog sustava za psihofarmakološke lijekove u RH povećao se za 20,1 % u razdoblju između 2001. i 2010. godine (29).

Prema dostupnim podacima o učestalosti propisivanja lijekova u RH lijekovi koji djeluju na SŽS nalaze se prema ukupnoj potrošnji u 2016. godini na drugom mjestu, u iznosu od 849 milijuna kuna (101).

BZD-i pripadaju drugoj generaciji anksiolitika, koji su svojom pojavom 60-ih godina prošlog stoljeća omogućili široku neuropsihijatrijsku primjenu. Prema ATK klasifikaciji BZD-i obuhvaćaju sljedeće skupine: N05BA, N05CD te N05CF (44). Međutim, 80-ih godina prošlog stoljeća pojavile su se kontroverzije oko propisivanja BZD-a zbog mogućnosti zloupotrebe, štetnog djelovanja, intoksikacije i razvoja ovisnosti (67). Naime, iako BZD-i imaju vrlo veliku učinkovitost i korisnost, neracionalnom primjenom ovih lijekova moguće su katastrofalne posljedice za bolesnika pri čemu prvenstveno treba voditi računa kako se kod dugotrajne primjene BZD-a razvija tolerancija, gubi terapijski učinak i razvija ovisnost (51).

BZD-i u ukupnom broju ostvarenih recepata zauzimaju 8,67 % u 2015. godini, odnosno 8,76 % u 2016. godini. Ovim je istraživanjem u 2016. godini zamijećen porast broja recepata BZD-a za 208 380 što je 3,94 % više u odnosu na prethodnu godinu. Povećao se i broj bolesnika koji su koristili BZD-e, 860 664 (8,67 %) bolesnika u 2015.godini odnosno 876 046 (8,76 %) bolesnika u 2016. godini. Sličan je trend potvrđen i u drugim dostupnim publikacijama (102,103).

6.1 Smjernice u propisivanju anksiolitika

Beersovi kriteriji razvijeni su 90-ih godina prošlog stoljeća s ciljem sprečavanja neprimjerene primjene lijekova u starijih osoba. Zbog mogućeg sedativnog učinka u Beersove kriterije uključen je određen broj psihotropnih lijekova: BZD-i dugog djelovanja, BZD-i kratkog djelovanja u većim dozama, amitriptilin i doksepin (104). Svakom narednom revizijom kriterija popis psihotropnih lijekova se povećavao, s temeljem u rastućem broju pridruženih rizika, a posljednja revizija kriterija iz 2015. godine uključuje gotovo sve kategorije psihotropnih lijekova (105).

U ovom trenutku ne postoje službene i jedinstvene nacionalne smjernice u pogledu propisivanja BZD-a, a čak ni službena stručna literatura koja se koristi u svakodnevnom radu s bolesnicima ne nudi jednoznačan odgovor. Jakovljević i suradnici nude različite preporuke za trajanje upotrebe BZD-a, ovisno o doziranju, vrsti anksiolitika i dijagnozi (48). Ove preporuke variraju od četiri tjedna do četiri mjeseca, pa čak i jedne godine. Međutim, Jakovljević i suradnici tvrde da BZD-e treba koristiti samo nekoliko tjedana (48). Francetić i suradnici (46) imaju slične preporuke. Trajanje upotrebe BZD-a ne bi smjelo biti duže od dva do četiri tjedna, s maksimalnim trajanjem od četiri mjeseca (46), ali gotovo nikada godinama (18). Iznimno, primjena visokopotentnog BZD-a (alprazolam, lorazepam, klonazepam) u liječenju paničnog poremećaja traje u prosjeku šest mjeseci, u kombinaciji s antidepresivom (54). Također, bitno je naglasiti kako BZD-e iz terapije treba isključivati postupnim smanjivanjem doze, posebice ako se radi o visokopotentnim BZD-ima (18,106). Upute o dugotrajnosti primjene lijeka dostupne su na službenim internetskim stranicama HALMED-a te se razlikuju se ovisno o vrsti BZD-a temeljenoj na ATK7 klasifikaciji. Prema navedenim uputama dugotrajnost primjene BZD-a ograničena je na četiri tjedna, odnosno dvanaest tjedana u slučaju liječenja anksioznosti (Tablica 2).

Kada je riječ o specifičnim dijagnozama, ako bolesnik pati od anksioznosti, prosječna je upotreba BZD-a šest mjeseci, dok bi za generaliziranu terapiju poremećaja anksioznosti trebala trajati između četiri i osam tjedana (54).

Također, ne postoji ni međunarodni sporazum o duljini korištenja BZD-a (107). Neke smjernice za liječenje preporučuju da se BZD-i povremeno primjenjuju kraće od dva tjedna u liječenju nesanice, kao i da se ne smiju koristiti dulje od šest tjedana za liječenje anksioznosti

(108–110). Rezultati ovog istraživanja pokazuju kako svaki treći bolesnik koristi BZD-e dulje od 3 mjeseca, ponajviše oni stariji od 80 godina.

Uz sve navedeno kliničke preporuke na nacionalnoj i međunarodnoj razini najčešće nisu usklađene, a ponekad čak i pod utjecajem negativne propagande što je potvrđeno nedavnim mišljenjem koje je objavila Međunarodna radna skupina o benzodiazepinima (engl. *The International Task Force on Benzodiazepines*) (53).

U 2013. godini predstavnici Posebne interesne skupine za psihofarmakologiju Kraljevskog psihijatrijskog koledža (engl. *Psychopharmacology Special Interest Group of the Royal College of Psychiatrists*) i Britanskog psihofarmakološkog udruženja (engl. *British Association for Psychopharmacology*) organizirali su radnu skupinu koja je dala zajedničku izjavu o korištenju BZD-a u kliničkoj praksi. Ovi stručnjaci smatraju da kad god se propisuju BZD-i potrebno je uzeti u obzir mogućnost razvoja ovisnosti ili pojavu drugih štetnih učinaka lijeka. Zdravstveni bi radnici trebali biti svjesni rizika ovisnosti koji je povezan s dugotrajnom upotrebom (dulje od jednog mjeseca) (57). Također, potrebno je poticati tvorce državne politike da ojačaju zakonodavne mjere racionalnog propisivanja lijekova temeljene na najnovijim kliničkim preporukama (111).

6.2 Racionalna upotreba anksiolitika

Proces odluke o propisivanju BZD-a trebao bi biti rezultat uspješne komunikacije zdravstvenog radnika i bolesnika uz odgovarajuće praćenje prilikom smanjivanja doze i nakon ukidanja lijeka. Ovi koraci pokazali su se učinkovitima u smanjenju štetnih reakcija povlačenja lijeka iz terapije (112).

Međunarodne smjernice obrasca propisivanja BZD-a upućuju na korištenje BZD-a kratkog poluživota (113), te je na temelju ovih preporuka alprazolam prvi ili drugi najčešće propisani BZD u brojnim europskim zemljama (114–118). Rezultati našeg istraživanja pokazali su sličan obrazac propisivanja. Najčešće propisivan BZD u analiziranom razdoblju (2015. i 2016. godina) bio je diazepam, a slijede ga alprazolam, oksazepam i zolpidem. Istovjetni su rezultati i u podskupini bolesnika starije dobi (60 godina i stariji). Ovaj je rezultat u skladu s prethodnim studijama provedenim u RH gdje je najčešći neprimjereno propisani lijek na

recept bio diazepam (56 % svih neodgovarajućih lijekova na recept, s ukupnom prevalencijom od 1,2 %) (119).

Lijekovi treće generacije anksiolitika (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina) predstavljaju alternativu BZD-ima, ali se zbog sporijeg učinka i težih nuspojava još uvijek ne smatraju opravdanom zamjenom u terapiji (67,120).

Iako nisu u potpunosti usuglašene, trenutačno dostupne preporuke savjetuju upotrebu BZD-a ograničiti na dva do četiri tjedna kod paničnog i generaliziranog anksioznog poremećaja (121). Nažalost, u kliničkoj su praksi smjernice najčešće zanemarene te je produljena primjena BZD-a vrlo uobičajena (122).

Detaljnija analiza navike propisivanja BZD-a usmjerena je na bolesnike koji su u jednoj godini ostvarili barem pet recepata BZD-a (u 2015. i 2016. godini), odnosno dulje od dostupnih smjernica koje preporučuju uzimanje kraće od četiri tjedna nakon kojih se BZD-i nisu pokazali učinkovitima, a uz povećan rizik razvoja ovisnosti (86,110,123–125). Čak 2 136 217 bolesnika u 2015. godini, odnosno 2 299 763 bolesnika u 2016. godini koristilo je pet ili više recepata BZD-a tijekom jedne godine, što čini porast od 7,12 %. U ukupnoj brojci žene su činile gotovo dvostruko veći udio od muškaraca.

Nadalje, čak 14,36 % populacije starije od 60 godina (2015. godina), odnosno 15,19 % populacije starije od 60 godina (2016. godina) kontinuirano je koristilo BZD-e dulje od 3 mjeseca, s najvećim udjelom bolesnika starijih od 80 godina.

Unatoč trenutno važećim smjernicama, mnogi liječnici smatraju BZD-e prihvatljivim mogućnostima liječenja, kako u akutnoj, tako i u kroničnoj fazi liječenja anksioznih poremećaja, zbog njihove brze djelotvornosti s niskim profilom nuspojava, a ponekad i zbog nedovoljnog terapijskog odgovora drugih skupina lijekova (126,127). Također, moguća je upotreba kod rezistentnih slučajeva posttraumatskog stresnog poremećaja i anksioznog, obuzeto-prisilnog poremećaja u slučaju da bolesnik nema sklonost zloupotrebi (121,128).

6.2.1 Indikacije za primjenu anksiolitika

Brojne su indikacije za primjenu BZD-a, od kojih su najčešće navedene u Tablici 1. Također, upute o lijeku (indikacija i dugotrajnost primjene) dostupne su na službenim internetskim stranicama HALMED-a te se razlikuju se ovisno o vrsti BZD-a temeljenoj na ATK7 klasifikaciji. Prema navedenim uputama spominju se sljedeće indikacije za primjenu BZD-a: anksiozna stanja, teži slučajevi nesanice i nesanica povezana s tjeskobom, apstinencija od alkohola, spazmi skeletne muskulature, akutne konvulzije odnosno kao dodatak liječenju epilepsije te kao sedacija prije operativnog zahvata, odnosno kao premedikacija prije dijagnostičkih postupaka (Tablica 2). Prema dokumentima dostupnim na službenim internetskim stranicama HZZO-a, jedina indikacija za primjenu anksiolitika navedena unutar Liste lijekova odnosi se na meprobamat i njegovu primjenu liječenju alkoholizma (delirantna i predelirantna stanja) (Tablica 2).

Prema zastupljenosti dijagnoza klasificiranih prema MKB-10 na prvom su mjestu zabilježeni ostali anksiozni poremećaji (F41), zatim depresivne epizode (F32), a potom ostali neurotski poremećaji (F48). Također, iz ovog je istraživanja vidljivo kako su BZD-i u RH u 2015. i 2016. godini uglavnom bili propisani bolesnicima sa psihijatrijskim bolestima, ali i kardiovaskularnim bolestima, posebice hipertenzijom, što je u skladu s podacima iz literature (129). Razlog propisivanja BZD-a za dijagnoze iz ove skupine mogao bi biti povezan s drugim popratnim bolestima poput anksioznosti i/ili nesanice (130). Uz navedene dijagnoze iz skupine F00-F99 (mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja) uočene su i brojne druge dijagnoze na temelju kojih je ostvarena mogućnost korištenja BZD-a (npr. vrtoglavica i omaglica, R42; glavobolja, R51; fibrilacija atrija i undulacija, I48; dijabetes neovisan o inzulinu; E11; *angina pectoris*, I20; gastritis i duodenitis, K29; itd.).

Međutim, tumačenju ovih rezultata treba pristupiti s oprezom jer je pouzdanost podataka upitna. Naime, prilikom propisivanja e-recepta samo se prva dijagnoza bilježi na receptu, a opće je poznato kako bolesnici obično imaju nekoliko popratnih bolesti, posebice u starijoj životnoj dobi.

Ipak, ovo je istraživanje pokazalo kako je bolesnicima BZD propisan i na temelju brojnih drugih dijagnoza koje prema smjernicama i preporukama stručnih društava nisu navedene kao indikacija za primjenu ovih lijekova. S obzirom na to da su podaci iz ovog istraživanja

prikupljeni iz digitalne baze HZZO-a gdje se prilikom propisivanja recepta za pojedinog bolesnika odabire samo jedna od dijagnoza, moguće su neispravnosti u povezivanju dijagnoze s lijekom, posebice ako se uzme u obzir kako većina bolesnika starije dobi ima visok stupanj komorbiditeta. Strožom kontrolom indikacija za koje se pojedini anksiolitik propisuje u ordinacijama obiteljske medicine kroz digitalne i klasične recepte vjerojatno bi se značajno smanjio trend primjene BZD-a, a posljedično bi se poboljšala kvaliteta zdravstvene skrbi.

Prethodna su istraživanja pokazala kako je primjena BZD-a povezana s razvojem depresije (131). Stoga su zabrinjavajući podaci kako je prema zastupljenosti primjene BZD-a ovisno o dijagnozi u RH na drugom mjestu depresivna epizoda, na četvrtom mjestu miješana anksioznost i depresivni poremećaj, na 13. mjestu povratni depresivni poremećaj te na 20. mjestu teška depresivna epizoda bez psihotičnih simptoma.

Također, do danas objavljeni rezultati istraživanja ukazuju na to da su BZD-i lijekovi SŽS-a koji se najčešće kombiniraju s antidepresivima (132). Na početku liječenja depresije BZD se može upotrijebiti kao adjuvantna terapija jer antianksiozni učinak nekih antidepresiva može postići svoj učinak tek za dva do četiri tjedna (133). Međutim, kako bi se izbjegla kronična upotreba, ova bi se dvostruka terapija trebala skratiti (126).

Moglo bi se očekivati da će BZD-i češće biti primijenjeni u liječenju anksioznosti nego depresije, premda je teško povući oštru granicu, jer se u kliničkoj slici poremećaji raspoloženja javljaju u oba poremećaja (134). Također, nužno je razmišljati kako se prilikom isključivanja BZD-a iz liječenja može javiti sindrom sustezanja koji karakteriziraju prolazna anksioznost i depresija (135).

6.3 Isključivanje anksiolitika iz terapije

Općenito, BZD-i trebaju biti propisani u što manjim dozama kad god je to moguće, a da je pri tom postignut njihov primarni cilj rješavanja tegoba bolesnika (86,122). Neophodno je voditi računa o tome da BZD-i veće potencije i kraćeg poluživota predstavljaju veći rizik razvoja ovisnosti (48,85). Bolesnike bi trebalo poticati na postupno isključivanje BZD-a iz terapije nakon dugotrajne upotrebe, osim u slučaju postojanja jasnih rizika nastanka ozbiljnijeg problema kao posljedice isključenja lijeka (86). Uz sustavno smanjenje doze neophodno je

bolesnicima koji su dugotrajno na terapiji BZD-ima pružiti i nefarmakološke mjere liječenja te po potrebi BZD-e zamijeniti lijekovima druge skupine (57).

Čak i prilikom kratkotrajnog uzimanja BZD-a, preporučuje se provesti sustavno smanjivanje doze u trajanju od barem dva tjedna s ciljem smanjenja mogućnosti nastanka *rebound* fenomena (57). U slučaju dugotrajnijeg uzimanja lijeka iz ove skupine razdoblje smanjivanja doze ponekad može potrajati i nekoliko mjeseci, posebice ako je bolesnik godinama kontinuirano uzimao BZD-e, te je u slučaju uzimanja dužeg od četiri do šest tjedana veća mogućnost pojave sindroma sustezanja (136).

6.4 Navike u propisivanju anksiolitika

Premda je njihova cijena po jedinici lijeka niska, BZD-i igraju značajnu ulogu u profitabilnosti farmaceutskih kuća koje ih proizvode i distribuiraju. Lijekovi iz ove skupine prodaju se u jako velikim količinama, jeftini su za proizvodnju i imaju malo preostalih troškova istraživanja i razvoja (14).

6.4.1 Propisivanje anksiolitika u svijetu

BZD-i su učinkoviti lijekovi s brojnim pozitivnim kliničkim učincima, koji se široko primjenjuju u liječenju anksioznosti, nesanice i paničnog poremećaja (137). Opće je poznato kako liječničko propisivanje terapije podliježe individualnim čimbenicima poput dobi, spola, kulturološke pozadine, bolesnikovih potreba i zahtjeva, farmaceutske industrije te brojnih drugih (138). BZD-i su među najčešće propisivanim anksioliticima u brojnim europskim zemljama (139). Istraživanja provedena u Francuskoj i Italiji pokazala su kako je upotreba BZD-a veća od 13 % (137,140), slično kao u Nizozemskoj i Brazilu gdje je prevalencija varirala između 10 % i 25 % (74,81), te u Ujedinjenom Kraljevstvu gdje je 26,1 % ispitanika izvijestilo da je uzimalo BZD ili Z-lijek (psihoaktivni lijek s učinkom nalik BZD-u) (141). Brojne su zemlje izvijestile o neprimjerenoj potrošnji BZD-a, primjerice u Pakistanu (75,3 %) (142), na Kosovu (58 %) (143) i u Albaniji (76 %) (144). Slične varijacije pronađene su u Sjedinjenim Američkim Državama, Kanadi i Nizozemskoj, a BZD su najčešće propisali

liječnici primarne njege (145–147). S druge strane učestalost dugotrajne upotrebe BZD-a među odraslim Fincima pokazala je opadajući trend u razdoblju od 2006. do 2014. godine (148).

Prema istraživanju provedenom u Švedskoj vjerojatnost korištenja BZD-a raste s dobi, veća je u osoba ženskog spola, osoba koje žive u urbanim područjima i koje već koriste neke druge lijekove (149). U Francuskoj je trend uzimanja anksiolitika u porastu, prevalencija korištenja anksiolitika u 2013. godini porasla je za 13,8 % značajnije u ženskog spola i s povećanjem dobi (150). U Sjedinjenim Američkim Državama učestalost korištenja BZD-a između 2001. i 2010. godine nije se značajnije mijenjala, iako je zamjetan porast uzimanja BZD-a u osoba starijih od 85 godina (s 8,9 % na 19,3 % u ambulantama, odnosno s 10,1 % na 17,2 % u hitnoj službi) koje su zbog svoje dobi pod povećanim rizikom od razvoja nuspojava lijeka (151). U Njemačkoj je u 2014. godini zamijećen porast broja bolesnika koji koriste BZD-e, 3,2 % bolesnika u dobi od 65 i 69 godina te 8,6 % bolesnika u dobi između 90 i 100 godina. BZD-e su uglavnom koristili bolesnici koji imaju probleme sa spavanjem te koji boluju od depresije ili anksioznosti (152).

6.4.2 Propisivanje anksiolitika u Republici Hrvatskoj

U 2015. i 2016. godini u RH je bilo 64 registriranih BZD-a uključujući: 17 diazepama, 24 alprazolama, 8 bromazepama, 4 oksazepama, 2 lorazepama, 6 midazolama, 2 flurazepama, 1 nitrazepam. Ukupni broj od 39 BZD-a bio je dostupan na osnovnoj listi lijekova (u potpunosti pokriveno od HZZO-a) u 2015. godini, dok su 33 različita BZD-a bila dostupna u 2016. godini s rasponom cijena od 0,5 kn (diazepam) do 12,85 kn (midazolam) izraženo kao definirana dnevna doza s uključenim porezom. Dopunska lista lijekova uključivala je 23 BZD-a u 2015. godini odnosno 24 u 2016. godini. Najveća dodatna naknada (djelomično pokrivena od HZZO-a) iznosila je 3,38 kn (bromazepam), dok je najmanja dodatna naknada iznosila 0,54 kn (alprazolam), izražena kao DDD s porezom (153).

Ova skupina lijekova u RH jako je zastupljena, BZD-i su među najpropisivanijim i najprodavanijim preparatima na hrvatskom tržištu (154,155). Podaci koje je nedavno objavio HALMED pokazali su da su lijekovi skupine N prema ATK klasifikaciji bili drugi najpropisivaniji lijekovi u RH u 2016. godini s izdacima od 849 milijuna kuna (101).

Standardna mjera potrošnje lijekova izražena kao definirana dnevna doza na tisuću stanovnika na dan (DDD/TSD, engl. *Defined Daily Doses per thousand inhabitants per day*) korištena je u godišnjem izvješću HALMED-a, i pokazala je kako su se u 2015. i 2016. godini među deset najpropisivanijih lijekova u RH nalazila čak dva BZD-a. Na četvrtom se mjestu nalazio diazepam (35,76 DDD/TSD-a u 2015., odnosno 36,92 DDD/TSD-a u 2016. godini), a na osmom mjestu alprazolam (26,17 DDD/TSD-a u 2015., odnosno 26,65 DDD/TSD-a u 2016. godini) (101,156). Istraživanje provedeno u gradu Zagrebu pokazalo je da BZD-i čine više od 50 % ambulantne upotrebe psihofarmaka (157). Liječnici primarne zdravstvene zaštite teže propisivanju BZD-a zbog njihove dobre učinkovitosti i brze reakcije s malim brojem početnih nuspojava (67). Čulig i suradnici (158) također su istaknuli činjenicu da je 33,9 % trudnica u gradu Zagrebu tijekom trudnoće koristilo diazepam. Dodatno, Štimac i suradnici (104) su pokazali da se omjer anksiolitici/antidepresivi u RH smanjio.

Nažalost, u RH je prisutan trend dugotrajnog uzimanja BZD-a, djelomično zbog tradicije propisivanja, a djelomično zbog brzog djelovanja i dobre učinkovitosti s vrlo malo početnih nuspojava. Rezultati istraživanja provedenog u Zagrebu pokazuju kako se učestalost propisivanja anksiolitika smanjila 2,1 % u razdoblju između 2008. i 2010. godine (29). Usporedbom RH i Bosne i Hercegovine, zamijećen je trend propisivanja lijekova u skladu sa zapadnim zemljama pri čemu je u porastu učestalost korištenja antidepresiva i opadanje korištenja anksiolitika (29).

Prema Popisu stanovništva, kućanstava i stanova koji je objavio Državni zavod za statistiku broj stanovnika u RH u posljednjem izvješću s podacima iz 2011. godine iznosio je 4 284 889, prosječne dobi 41,7 godina (33). Podaci koje je objavio Državni zavod za statistiku pokazali su da je prosječni broj osiguranika u 2015. godini (obvezno zdravstveno osiguranje) bio 4 325 852 (159). Iste godine ukupan broj recepata za lijekove bio je 3 116 165 185 (159). Slijedom navedenog prosječni godišnji broj recepata BZD-a po stanovniku iznosio je 5,51 u 2015. godini, odnosno 6,04 u 2016. godini.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju rastući trend korištenja BZD-a među hrvatskim stanovništvom tijekom 2015. i 2016. godine, kako za muškarce, tako i za žene, ponajviše u dobnoj skupini 60 – 69 godina. Ženske osobe koriste više BZD-a u odnosu na muškarce, osim u dobnoj skupini 0 – 19. Ti su rezultati slični nedavnim europskim podacima. Tournier i suradnici (160) potvrdili su da se upotreba BZD-a u Francuskoj povećava s godinama i češća je u žena nego u muškaraca.

Uspoređujući navike propisivanja BZD-a među liječnicima obiteljske medicine po županijama, ti su lijekovi u 2015. i 2016. godini najčešće propisivani u Osječko-baranjskoj, a zatim u Koprivničko-križevačkoj i Vukovarsko-srijemskoj županiji. Istraživanje koje su proveli Štimac i suradnici (161) pokazalo je slične rezultate pri čemu su psihofarmaci najčešće propisivani u Osječko-baranjskoj i Dubrovačko-neretvanskoj županiji, a slijedile su Vukovarsko-srijemska, Koprivničko-križevačka i Virovitičko-Podravska županija. Autori su razmatrali kako su navedeni rezultati moguća posljedica visoke prevalencije mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja (F00 – F99) i bolesti SŽS (G00 – G99) u navedenim županijama, uključujući poremećaj spavanja (G47).

Županija s najnižim brojem ostvarenih recepata BZD-a po bolesniku u promatranim godinama (2015. i 2016. godina) bila je Ličko-senjska, a slijede Istarska, Zadarska i Šibensko-kninska županija.

Unatoč metodološkoj razlici (DDD/1 000 stanovnika dnevno), podaci OECD-a stavljaju RH u skupinu zemalja s najvećom potrošnjom BZD-a u cijeloj Europi (Slika 1). RH je u analiziranom razdoblju, odnosno u 2015. i 2016. godini prema potrošnji BZD-a smještena na treće mjesto, nakon Portugala i Španjolske. Uz RH, samo su Latvija, Nizozemska i Španjolska imale porast potrošnje BZD-a u analiziranom razdoblju (Slika 1).

6.4.3 Propisivanje anksiolitika u kombinaciji s lijekovima iste ili različite skupine sustava anatomske i terapijske klasifikacije lijekova

U slučaju polifarmacije SŽS-a, BZD-i su drugi najpropisivaniji lijekovi, odmah nakon opioida; polifarmacija SŽS-a koja je uključivala BZD-e u 66,0 % pojedinaca istovremeno je uz BZD koristila i opioid (40). Ženski spol, polifarmacija i razina komorbiditeta vodeći su čimbenici rizika za razvoj depresije u starijih osoba. Neprimjerena primjena BZD-a, posebice u starijih bolesnika, može dovesti do ozbiljnih komplikacija poput padova, kognitivne disfunkcije i sindroma sustezanja (131).

S druge strane, malobrojna su istraživanja o istovremenom uzimanju više BZD-a različite kemijske terapijske podskupine. Prema podacima u literaturi broj bolesnika kojima su istodobno izdana dva različita BZD-a ili više njih iznosio je 7,3 % ako ih je propisao liječnik

obiteljske medicine. Većina bolesnika kojima su istovremeno propisani BZD-i bile su žene, s prosječnom dobi od 68 godina (162).

Podaci iz ovog istraživanja pokazuju kako u dobi starijoj od 60 godina više od 40 000 bolesnika istovremeno koristi dva ili više BZD-a. Ukupno gledajući, 21,77 % ukupnog broja korisnika BZD-a starijih od 60 godina u 2015. godini, odnosno 22,63% bolesnika u 2016. godini istovremeno je koristilo barem 2 BZD-a.

S obzirom na to da su noviji antidepresivi pokazali učinkovitost u liječenju anksioznih poremećaja, nužno je razmisliti o postupnom ukidanju BZD-a i zamjeni primjerenim antidepresivom. Ipak, zbog odgođenog terapijskog učinka antidepresiva u prvih nekoliko tjedana uzimanja, istovremena upotreba BZD-a može povoljno djelovati na intenzivne anksiozne simptome (54,163). Također, česta je pogreška zamjena anksiolitika s antidepresivima. Premda se depresija i anksioznost kao entiteti često zajedno javljaju, primjena BZD-a u liječenju depresije nije opravdana jer su anksiolitici depresori SŽS i mogu pogoršati sliku depresije (54).

Omjer anksiolitika prema antidepresivima koristi se kao pokazatelj kvalitete psihofarmaceutskog propisivanja, pri čemu antidepresivi kao etiološka terapija trebaju prevladavati (104,129) te je nužno procijeniti u kojim se indikacijama navedene skupine lijekova nepravilno propisuju (164,165). Prethodna studija pokazala je nepovoljan omjer u kojem prevladava korištenje BZD-a u RH (anksiolitici : antidepresivi = 3,06) u odnosu na skandinavske zemlje gdje postoji navika češće primjene antidepresiva u odnosu na anksiolitike (Danska 0,24; Norveška 0,20; Finska 0,50) (99).

6.5 Primjena lijekova u starijih osoba

Posljednjih desetljeća došlo je do značajnog porasta broja osoba starijih od 60 godina, a studije su pokazale povećanje učestalosti potencijalno neprimjerene upotrebe lijekova u ovoj dobnoj skupini (166,167).

Osobe iz starije dobne skupine znatno češće boluju od kroničnih nezaraznih bolesti, stoga pristup liječenju uglavnom zahtijeva primjenu većeg broja lijekova (168). Starenjem dolazi do promjene farmakokinetike i farmakodinamike u organizmu što utječe na izbor i doziranje

lijekova (163). Zato je prilikom propisivanja lijekova starijoj osobi nužan multidisciplinarni pristup i timski rad većeg broja zdravstvenih stručnjaka, od liječnika obiteljske medicine, medicinskih sestara, patronažnih sestara do ljekarnika, kliničkih farmakologa i liječnika drugih specijalnosti (54).

Propisivanje lijeka starijoj osobi zahtjeva objektivnu procjenu koristi i potencijalnog rizika primjene lijeka, a mogućnost razvoja nuspojava raste s brojem korištenih lijekova (politerapija) (169). Istraživanja su pokazala kako starija osoba prosječno dnevno uzima četiri do pet lijekova propisanih na recept, uz još jedan do dva lijeka koje dodatno kupi u slobodnoj prodaji (54). Nedostatak znanja i svijesti o racionalnoj upotrebi lijekova može štetno utjecati na zdravstveni ishod bolesnika i rezultirati višim stopama hospitalizacija i smrtnosti, posebice u starijih bolesnika (170,171).

Stoga se prilikom donošenja odluke o propisivanju lijeka starijoj osobi treba voditi sljedećim načelima racionalne farmakoterapije: način, učestalost i trajanje primjene lijeka, nužnost primjene, metabolizam i izlučivanje lijeka, moguće nuspojave i interakcije s drugim tvarima koje osoba unosi u organizam (54,169). Bitan dio racionalne farmakoterapije svakako je i procjena suradljivosti osobe starije dobi (163).

6.5.1 Primjena anksiolitika u starijih osoba

Iako su BZD-i sigurni za korištenje, prethodne studije pokazale su da treba biti oprezan prilikom propisivanja starijim osobama (172). Rezultati ove studije pokazuju da su češći korisnici BZD-a starije žene, što je u skladu s podacima ranije objavljenim u literaturi (173,174).

Rezultati prethodnih istraživanja pokazali su BZD-i i dalje među najčešće prepisivanim lijekovima među starijom populacijom, unatoč preporukama o racionalnoj primjeni ovih lijekova u starijih odraslih osoba (151), te je prevalencija primjene BZD-a u bolesnika starijih od 65 godina između 10 i 42 % (175). Rezultati ovog istraživanja pokazuju da stariji ambulantni bolesnici u RH koriste više BZD-a nego mlađi bolesnici, što je u skladu s drugim istraživanjima (176). Također, udio bolesnika koji koriste BZD-e raste s dobi što je također u skladu s dosadašnjim podacima iz literature (74). Od ukupnog broja bolesnika koji su koristili

BZD-e, čak 47,56 % muškaraca i 56,75 % žena u 2015. godini, odnosno 48,52 % muškaraca i 57,38 % žena u 2016. godini bili su stariji od 60 godina.

Starije osobe s dugotrajnom upotrebom BZD-a izložene su većem riziku od razvoja tolerancije i ovisnosti kao i drugih nuspojava, uključujući rizik od nesreća i padova, pojave vrtoglavice, psihomotornih nuspojava, umora i kognitivne disfunkcije (106,149). Također, nedavna su istraživanja pokazala veći rizik razvoja Alzheimerove bolesti među kroničnim korisnicima BZD-a što predstavlja važno javnozdravstveno pitanje, posebno u razvijenim zemljama (167,177). Rezultati ovog istraživanja pokazali su kako gotovo svaki treći bolesnik stariji od 60 godina u RH koristi BZD-e dulje od 3 mjeseca.

BZD-i s dugim poluživotom mogu se akumulirati u organizmu čime se ostvaruje njihov produljen učinak, osobito zbog produljenog vremena polueliminacije, te se preporučuje u starijoj životnoj dobi koristiti BZD-e s kraćim poluživotom (lorazepam, oksazepam, temazepam) (54).

U posljednje se vrijeme postavlja pitanje može li korištenje BZD-a povećati rizik od samoubojstva bolesnika, te su nedavne studije izvijestile o pozitivnoj povezanosti između propisanog BZD-a i (pokušaja) samoubojstva (178,179). Također, stopa ostvarenih samoubojstva dosegla je vrhunac u mjesecima s većom izloženošću suncu (mjeseci kao što su lipanj i srpanj) (180).

Rezultati ove analize pokazuju da je upotreba BZD-a u RH posebno velika u ljetnim mjesecima što može doprinijeti riziku samoubojstva, dok su BZD-i najmanje korišteni u siječnju (muškarci) i veljači (žene). Razmišljajući o svim mogućim kliničkim komplikacijama te uzimajući u obzir ograničenu korist prilikom njihove upotrebe, BZD-e treba izbjegavati u starijih osoba (180–183) te razmisliti o primjeni kognitivno-bihevioralne terapije ili prema potrebi u terapiju uvesti lijekove druge skupine poput antidepresiva.

7 ZAKLJUČCI

1) U Republici Hrvatskoj postoji veći broj bolesnika koji koriste benzodiazepine u odnosu na ostale zemlje. Republika Hrvatska se u 2015. i 2016. godini nalazi na trećem mjestu prema primjeni benzodiazepina u odnosu na ostale Europske zemlje.

2) U Republici Hrvatskoj je u 2015. godini ukupan broj izdanih BZD-skih recepata iznosio 5 085 695 (8,67 % od ukupne potrošnje lijekova), odnosno 5 294 075 recepata u 2016. godini (8,76 % od ukupne potrošnje lijekova u 2016. godini).

3) Žene su češće koristile benzodiazepine od muškaraca u svim dobnim skupinama osim u dobi 0 – 19 godina.

4) Najčešće propisani benzodiazepin u 2015. i 2016. godini bio je diazepam, a slijede ga alprazolam i oksazepam.

5) Uočeno je učestalo propisivanje benzodiazepina za psihijatrijske i kardiovaskularne bolesti, ali i za brojne druge bolesti koje nisu uključene u smjernice za primjenu benzodiazepina.

6) Prosječni godišnji broj recepata benzodiazepina po stanovniku bio je u porastu (5,51 recept u 2015. i 6,04 recepata u 2016. godini).

7) Bolesnici stariji od 60 godina najveći su korisnici benzodiazepina te su ovi rezultati u skladu sa svjetskim podacima. Najveća učestalost kontinuirane primjene benzodiazepina pronađena je u bolesnika u dobi od 80 godina i starijih.

8) Više od 20 % ukupnog broja korisnika benzodiazepina starijih od 60 godina istovremeno je koristilo dva ili više njih.

9) Osobe starije od 60 godina najviše su koristile benzodiazepine u ljetnim mjesecima (svibanj – lipanj – srpanj), a najmanje u zimskim mjesecima (siječanj – veljača).

10) Gotovo svaki treći bolesnik stariji od 60 godina u Republici Hrvatskoj koristio je benzodiazepine dulje od 3 mjeseca.

11) Najveća zastupljenost korištenja benzodiazepina u osoba starijih od 60 godina uočena je u Osječko-baranjskoj županiji, Koprivničko-križevačkoj i Vukovarsko-srijemskoj županiji.

12) Na osnovi ovog istraživanja može se zaključiti kako navike izvanbolničkog propisivanja benzodiazepina nisu usuglašene s postojećim smjernicama, posebice u starijih bolesnika.

13) Rezultati ovog istraživanja ukazuju na potrebu boljeg poznavanja farmakoepidemiološkog stanja o primjeni benzodiazepina u Republici Hrvatskoj i osiguravaju potencijal za unaprjeđenje kvalitete zdravstvene skrbi, poboljšanje dobrobiti bolesnika i racionalizaciju troškova u zdravstvenom sustavu. Nadalje, povezivanjem s međunarodnim istraživanjima, rezultati daju doprinos unaprjeđenju kvalitete života, racionalizaciji potrošnje lijekova i smanjenju troškova na globalnoj razini.

14) Uočena je potreba daljnjeg istraživanja slične metodologije na nacionalom i međunarodnom planu kao i potreba za usuglašenim stručnim smjernicama temeljenim na utvrđenoj zakonskoj regulativi o propisivanju benzodiazepina.

8 SAŽETAK

Benzodiazepini su jedni od najčešće propisivanih lijekova na svijetu. Iako su lijekovi iz skupine anksiolitika cjenovno veoma prihvatljivi, posljedice koje se javljaju zbog dugotrajnog uzimanja značajno opterećuju zdravstveni sustav. U skladu s time opravdana je potreba za procjenom postojećeg stanja radi daljnje racionalizacije liječničkog propisivanja lijekova.

U Republici Hrvatskoj uočen je uzlazni trend propisivanja benzodiazepina, udio benzodiazepinskih recepata iznosio je 8,67 % ukupne potrošnje lijekova u 2015., odnosno 8,76 % u ukupnoj potrošnji lijekova u 2016. godini. Dijagnoze pod kojima su najčešće propisivani benzodiazepini bile su anksiozni poremećaj, depresivna epizoda i ostali neurotski poremećaji. Gotovo svaki četvrti osiguranik u Republici Hrvatskoj koristio je benzodiazepine u 2015. (19,05 %) i 2016. godini (19,29 %), pri čemu starije dobne skupine češće nego mlađe, a najveća zastupljenost korištenja benzodiazepina bila je u dobnoj skupini 60 – 69 godina. Među bolesnicima starijim od 60 godina najčešće propisivan anksiolitik u 2015. i 2016. godini bio je diazepam, a slijede alprazolam i oksazepam, za oba spola. Ovo istraživanje naglašava, na nacionalnoj razini, da se velikom postotku bolesnika u dobi od 60 godina i starijih obično produljeno propisuju benzodiazepini, unatoč tomu što je prilikom duljeg korištenja njihova klinička korisnost upitna te potencijalno povezana s povećanim rizikom od pojave štetnih učinaka. Među starijom dobnom skupinom (60 godina i stariji), benzodiazepini su najčešće propisani u Osječko-baranjskoj, a zatim u Koprivničko-križevačkoj i Vukovarsko-srijemskoj županiji, dok su županije s najmanjim brojem ostvarenih recepata po bolesniku bile Ličko-senjska, Istarska i Zadarska županija. Podaci predstavljeni u ovom istraživanju upućuju na to da prilikom propisivanja benzodiazepina treba biti oprezan te da prilikom duljeg propisivanja tih lijekova treba uzeti u obzir lijekove iz drugih skupina sa sličnim učinkom ili nefarmakološki način liječenja, posebice u starijoj populaciji koja je izložena većem riziku od razvoja tolerancije, ovisnosti i drugih nuspojava.

Uzimajući u obzir kako je u Republici Hrvatskoj osnovno zdravstveno osiguranje obvezno, neophodna su istraživanja gdje se na transparentan i znanstveno utemeljen način prikazuju podaci o korištenju lijekova s ciljem postizanja racionalne farmakoterapije. Također, farmakoepidemiološkom procjenom stanja ostvaren je prvi korak u definiranju strategije za racionalizaciju propisivanja benzodiazepina na razini izabranog liječnika obiteljske medicine, radi ostvarivanja farmakoekonomske koristi za društvo, ne samo nacionalno, već i globalno.

9 SUMMARY

Rationality assessment of the outpatient prescription of benzodiazepines in Republic of Croatia

Marija Delaš Aždajić

Zagreb, 2021

Benzodiazepines are one of the most frequently prescribed drugs in the world. Although anxiolytics are part of a cost-effective medicine group, long-term administration significantly affects the health system. Due to this, there is a need to evaluate and potentially rationalize physician's prescription habits.

In the Republic of Croatia, the number of utilized benzodiazepines showed an increasing pattern from 8.67 % in 2015 to 8.76 % in 2016. Benzodiazepines were most commonly prescribed for diagnoses of anxiety disorder, depressive episode and other neurotic disorders. Almost every fourth insured person in the Republic of Croatia utilized benzodiazepines in 2015 (19.05 %) and 2016 (19.29 %), with older age groups more frequent than younger population, while the highest prevalence of benzodiazepine use was noted in the age group 60-69 years. In 2015 and 2016 the most commonly prescribed benzodiazepine among elderly was diazepam, followed by alprazolam and oxazepam, for both sexes. This study highlight, at a national level, that large proportion of patients aged 60 years or older are commonly prescribed with benzodiazepines, even though their prolonged clinical benefit is questionable, and their utilization is related to increased risk of adverse drug effects. Among the older age group (60 years and older), benzodiazepines were most commonly prescribed in Osijek-Baranja, followed by Koprivnica-Križevci and Vukovar-Srijem counties, while the counties with the lowest number of benzodiazepine prescriptions per patient were Lika-Senj, Istria and Zadar counties. The data presented in this study suggests that caution should be taken when prescribing benzodiazepines. Also, it should be taken into consideration when these types of medications are prescribed through a longer period of time to either substitute them with other drugs from groups with similar effects or even decide for a non-pharmacological approach, especially among the older population. This age group has a higher risk of numerous side effects, including tolerance and dependence development.

The Republic of Croatia has compulsory health insurance which is the reason why there is an urgent need for up-to-date data regarding drug utilization, presented transparently and scientifically based, in order to obtain rational pharmacotherapy use. In addition, pharmacoepidemiological assessment represents the first step in defining a strategy for improving the rationalization of benzodiazepine prescription among family medicine doctors, with the aim of pharmacoeconomic benefit for society, not only nationally but also globally.

10 POPIS LITERATURE

1. Schumock GT, Stubbings J, Hoffman JM, Wiest MD, Suda KJ, Rim MH, i sur. National trends in prescription drug expenditures and projections for 2019. Am J Health Syst Pharm. 2019;76(15):1105–21.
2. IQVIA. The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023. Forecasts and Areas to Watch [Internet]. 2019 [Pristupljeno 23.2.2020.].
Dostupno na: https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023
3. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. Trends in International Migrant Stock: The 2015 Revision [Internet]. UN; 2015 [Pristupljeno 23.2.2020.]. Dostupno na: https://www.un.org/en/development/desa/population/migration/data/estimates2/docs/MigrationStockDocumentation_2015.pdf
4. Vukušić I, Čulig J. Izvori podataka o uporabi lijekova u Hrvatskoj i Europi. Acta Med Croatica. 2005;59:277–82.
5. Smith G. Drugs prescribers and pharmaceutical carers in integrated health care. Pharm J. 2003;271:380–3.
6. Le Grand A, Hogerzeil HV, Haaijer-Ruskamp FM. Intervention research in rational use of drugs: a review. Health Policy Plan. 1999;14(2):89–102.
7. Gelal A, Gumustekin M, Arici MA, Gidener S. Rational pharmacotherapy training for fourth-year medical students. 2013;45(1):4–8.
8. Štimac D. Odnos izvanbolničke potrošnje lijekova u gradu Zagrebu od 2001. – 2005. godine i regulatornih mjera [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2008.
9. Maxwell SR, Cascorbi I, Orme M, Webb DJ; Joint BPS/EACPT Working Group on Safe Prescribing. Educating European (junior) doctors for safe prescribing. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2007;101(6):395–400.
10. Sanchez LA. Pharmacoeconomics: Principles, Methods and Application. U: DiPiro JT, ur. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. New York: McGraw-Hill; 2011. Str. 1–15.
11. Rascati KL. Essentials of Pharmacoeconomics. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins; 2014.

12. Wertheimer A. Definitions and basic concepts. U: Pradelli L, ur. Pharmacoeconomics: Principles and Practice. Torino: SEED srl.; 2012. Str. 19–26.

13. Turčić P, Benković V, Brborović O, Valent A. Farmakoekonomika - izazovi za zdravstvene djelatnike. Acta Med Croatica. 2016;70(2):117–23.

14. Lyons JS, Larson DB, Hromco J. Clinical and economic evaluation of benzodiazepines: a value analysis. Pharmacoeconomics. 1992;2:397–407.

15. International Narcotics Control Board in 2017. Psychotropic Substances 2017-Statistics for 2016. Assessments of Annual Medical and Scientific Requirements [Internet]. United Nations; 2018 [Pristupljeno 23.2.2020.]. Dostupno na: https://www.un-ilibrary.org/drugs-crime-and-terrorism/psychotropic-substances-2017_ecbd33db-en-fr-es

16. World Health Organisation. Drug and therapeutics committees - a practical guide [Internet]. World Health Organisation; 2003 [Pristupljeno 23.2.2020.].
Dostupno na: https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4882e/

17. Sisay M, Mengistu G, Molla B, Amare F, Gabriel T. Evaluation of rational drug use based on World Health Organization core drug use indicators in selected public hospitals of eastern Ethiopia: a cross sectional study. BMC Health Serv Res. 2017;(17):161.

18. Francetić I. Racionalna primjena lijekova. U: Francetić I, Degoricija V, ur. Racionalna primjena lijekova. 3. izd. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2005.

19. Ofori-Asenso R, Adom Agyeman A. Irrational Use Of Medicines—A Summary of Key Concepts. Pharmacy. 2016;4(4):35.

20. World Health Organisation. The world medicines situations: chapter 8-rational use of medicines [Internet]. 2010 [Pristupljeno 23.2.2020.].
Dostupno na: http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js6160e/10.html

21. Md Rezal RS, Hassali MA, Alrasheedy AA, Saleem F, Md Yusof FA, Godman B. Physicians' knowledge, perceptions and behaviour towards antibiotic prescribing: a systematic review of the literature. Expert Rev Anti-Infect Ther. 2015;13(5):665–80.

22. Institute for Healthcare Informatics. Global Medicines Use in 2020 - Outlook and Implications [Internet]. 2015 [Pristupljeno 23.2.2020.]. Dostupno na: https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-medicines-use-in-2020

23. OECD and European Observatory on Health Systems and Policies. State of Health in the EU - Croatia - Country Health Profile 2017. [Internet]. 2018 [Pristupljeno 23.2.2020.]. Dostupno na: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/state/docs/chp_hr_english.pdf

24. Džakula A, Sagan A, Pavić N, Lončarek K, Sekelj-Kauzlarić K. Croatia Health system review. European Observatory on Health Systems and Policies. Health Systems in Transition. 2014;16(3):1–162.

25. Hrvatski Sabor. Zakon o lijekovima NN 76/13 [Internet]. Narodne novine; 2013 [Pristupljeno 23.2.2020.].
Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html

26. Hrvatski Sabor. Zakon o izmjeni Zakona o lijekovima NN 90/14 [Internet]. Narodne novine; 2014 [Pristupljeno 23.2.2020.].
Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2014_07_90_1809.html

27. Hrvatski Sabor. Zakon o izmjenama i dopunama Zakona o lijekovima NN 100/18 [Internet]. 2018 [Pristupljeno 23.2.2020.]. Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2018_11_100_1931.html

28. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Statut Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje NN 18/09 [Internet]. 2009 [Pristupljeno 23.2.2020.].
Dostupno na: http://www.hzzo.hr/wp-content/uploads/2016/10/Statut_18_09.pdf

29. Polić-Vižintin M, Štimac D, Šostar Z, Tripković I. Distribution and trends in outpatient utilization of generic versus brand name psychopharmaceuticals during a ten-year period in Croatia. BMC Health Serv Res. 2014;14:343.

30. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Pravo na korištenje lijekova [Internet]. 2020 [Pristupljeno 23.2.2020.].
Dostupno na: https://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/pravo-na-koristenje-lijekova/

31. Ministarstvo zdravstva. Pravilnik o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept, NN 86/2013, NN 90/2013 [Internet]. Narodne novine; 2013 [Pristupljeno 23.2.2020.].
Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_86_1937.html.

32. Hrvatski Sabor. Zakon o Popisu stanovništva, kućanstava i stanova u Republici Hrvatskoj 2011. godine. NN 92/10 [Internet]. Narodne novine; 2010 [Pristupljeno 23.2.2020.]. Dostupno na: https://www.zakon.hr/z/348/Zakon-o-popisu-stanovni%C5%A1tva,-ku%C4%87anstava-i-stanova-u-Republici-Hrvatskoj-2011.g.

33. Državni zavod za statistiku. Popis stanovništva, kućanstava i stanova u Republici Hrvatskoj 2011 [Internet]. 2020 [Pristupljeno 23.2.2020.]. Dostupno na: http://www.dzs.hr

34. World Health Organisation. World Health Statistics 2008 [Internet]. World Health Organisation; 2008 [Pristupljeno 23.2.2020.].
Dostupno na: https://www.who.int/whosis/whostat/2008/en/

35. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2015. godinu [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2016 [Pristupljeno 23.2.2020.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/09/Ljetopis_2015_IX.pdf

36. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2016. godinu [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2017 [Pristupljeno 23.2.2020.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/05/Ljetopis_2016_IX.pdf

37. World Health Organization. Mental health action plan 2013-2020 [Internet]. World Health Organization; 2013 [Pristupljeno 23.2.2020.]. Dostupno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/89966/9789241506021_eng.pdf?sequence=1

38. Eurostat. Mental health and related issues statistics [Internet]. 2019 [Pristupljeno 23.2.2020.]. Dostupno na: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Mental_health_and_related_issues_statistics

39. Mojtabai R, Olfson M. Proportion of antidepressants prescribed without a psychiatric diagnosis is growing. Health Aff (Millwood). 2011;30:1434–42.

40. Gerlach LB, Olfson M, Kales HC, Maust DT. Opioids and Other Central Nervous System-Active Polypharmacy in Older Adults in the United States. J Am Geriatr Soc. 2017;65(9):2052–6.

41. United Nations Population Fund, HelpAge International. Ageing in the Twenty-First Century: A Celebration and A Challenge [Internet]. 2012 [Pristupljeno 23.2.2020.]. Dostupno na: https://www.unfpa.org/publications/ageing-twenty-first-century

42. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Ageing [Internet]. United Nations; 2015 [Pristupljeno 23.2.2020.]. Dostupno na: https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf

43. Begić D, ur. Psihopatologija. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2016.

44. World Health Organisation. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System [Internet]. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2012 [Pristupljeno 23.2.2020.]. Dostupno na: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

45. Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Psihofarmaci. Medicinar. 2002;1:19–25.

46. Francetić I, Anić B, Belev B, Herceg M, Krznarić Ž, Likić R i sur., ur. Farmakoterapijski priručnik. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.

47. Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD/EU database [Internet]. 2019 [Pristupljeno 23.2.2020.].

Dostupno na: https://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT#

48. Jakovljević M, Lacković Z, Hotujac Lj, Relja M, Šagud M. Benzodiazepini u suvremenoj medicini. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2001.

49. Zhu S, Noviello CM, Teng J, Walsh RM Jr, Kim JJ, Hibbs RE. Structure of a human synaptic GABAA receptor. Nature. 2018;559(7712):67–72.

50. Carter CR, Kozuska JL, Dunn SM. Insights into the structure and pharmacology of GABA(A) receptors. Future Med Chem. 2010;2:859–75.

51. Lader M. Benzodiazepines revisited-will we ever learn? Addiction. 2011;106(12):2086–109.

52. Jakovljević M. Biologijske metode u terapiji. U: Hotujac, ur. Psihijatrija. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. Str. 274–6.

53. Balon R, Chouinard G, Cosci F, Dubovsky SL, Fava GA, Freire RC, i sur. International Task Force on Benzodiazepines. Psychother Psychosom. 2018;87:193–4.

54. Francetić I, Vitezić D, ur. Klinička farmakologija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.

55. De Toffol B, Trimble M, Hesdorffer DC, Taylor L, Sachdev P, Clancy M, i sur. Pharmacotherapy in patients with epilepsy and psychosis. Epilepsy Behav. 2018;88:54–60.

56. Votaw VR, Geyer R, Rieselbach MM, McHugh RK. The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review. Drug Alcohol Depend. 2019;200:95–114.

57. Baldwin DS, Aitchison K, Bateson A, Curran HV, Davies S, Leonard B, i sur. Benzodiazepines: risks and benefits. A reconsideration. J Psychopharmacol. 2013;27:967–71.

58. Locke AB, Kirst N, Shultz CG. Diagnosis and management of generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. Am Fam Physician. 2015;91(9):617–24.

59. Joint Formulary Committee. British National Formulary. 65. izd. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press; 2013.

60. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. Dialogues Clin Neurosci. 2017;19(2):93–107.

61. Kolar D. Addictive potential of novel treatments for refractory depression and anxiety. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018;14:1513–9.

62. Nalpas B, Perney P; INSERM Alcohol Working Group. Use of Psychoactive Medication in Short- and Long-term Abstainers from Alcohol. Alcohol Alcohol. 2017;52(4):447–52.

63. Wilt TJ, MacDonald R, Brasure M, Olson CM, Carlyle M, Fuchs E, i sur. Pharmacologic Treatment of Insomnia Disorder: An Evidence Report for a Clinical Practice Guideline by the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2016;165(2):103–12.
64. Poon K, Wong S. New and developing anesthesia drugs. Expert Opin Pharmacother. 2017;18(2):195–204.
65. Lalive AL, Rudolph U, Lüscher C, Tan KR. Is there a way to curb benzodiazepine addiction? Swiss Med Wkly. 2011;141:w13277.
66. Weintraub SJ. Diazepam in the Treatment of Moderate to Severe Alcohol Withdrawal. 2017;31(2):87–95.
67. Vlastelica M, Jelaska M. Zašto su benzodiazepini još uvijek u širokoj primjeni? Acta Med Croatica. 2012;66:137–40.
68. Benzodiazepine Committee. Benzodiazepines: Good Practice Guidelines for Clinicians. [Internet]. Dublin: Department of Health and Children; 2002 [Pristupljeno 23.2.2020.]. Dostupno na: https://www.drugsandalcohol.ie/5349/
69. Shyken JM, Babbar S, Babbar S, Forinash A. Benzodiazepines in Pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2019;62(1):156–67.
70. American College of Obstetricians and Gynecologists Executive Board. ACOG guidelines on psychiatric medication use during pregnancy and lactation. Am Fam Physician. 2008;78:772–8.
71. Nelson MA, Bradshaw WT. Use of benzodiazepines as anxiolytics in neonates: are we there yet? Adv Neonatal Care. 2014;14:78–85.
72. Kronenfeld N, Berlin M, Shaniv D, Berkovitch M. Use of Psychotropic Medications in Breastfeeding Women. Birth Defects Res. 2017;109(12):957–97.
73. Puustinen J, Lähteenmäki R, Polo-Kantola P, Salo P, Vahlberg T, Lyles A, i sur. Effect of withdrawal from long-term use of temazepam, zopiclone or zolpidem as hypnotic agents on cognition in older adults. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(3):319–29.
74. Alvarenga JM, Loyola Filho AI, Firmo JO, Lima-Costa MF, Uchoa E. Prevalence and sociodemographic characteristics associated with benzodiazepines use among community dwelling older adults: the Bambuí Health and Aging Study (BHAS). Rev Bras Psiquiatr. 2008;30(1):7–11.
75. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Social Anxiety Disorder: Recognition, Assessment and Treatment. British Psychological Society; 2013.

76. Liebrenz M, Schneider M, Buadze A, Gehring MT, Dube A, Caflisch C. High-Dose Benzodiazepine Users' Perceptions and Experiences of Anterograde Amnesia. J Am Acad Psychiatry Law. 2016;44(3):328–37.

77. Rudisill TM, Zhu M, Kelley GA, Pilkerton C, Rudisill BR. Medication use and the risk of motor vehicle collisions among licensed drivers: A systematic review. Accid Anal Prev. 2016;96:255–70.

78. Dassanayake T, Michie P, Carter G, Jones A. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. Drug Saf. 2011;34:125–56.

79. Norwegian Health Information. New guidelines regarding use of medicines and drugs when driving [Internet]. 2011 [Pristupljeno 23.2.2020.]. Dostupno na: http://nhi.no/livsstil/helsetjenesten/diverse/forerkort-og-b-preparater-35928.html

80. Bartlett G, Abrahamowicz M, Grad R, Sylvestre MP, Tamblyn R. Association between risk factors for injurious falls and new benzodiazepine prescribing in elderly persons. BMC Fam Pract. 2009;10:1–8.

81. van Eijk JTM, Bosma H, Jonkers CCM, Lamers F, Muijrers PEM. Prescribing Antidepressants and Benzodiazepines in the Netherlands: Is Chronic Physical Illness Involved? 2010;8:105931.

82. Neiman J. Alcohol as a risk factor for brain damage:neurologic aspects. Alcohol Clin Exp Res. 1998;(2):346S–51S.

83. Zou Z, Wang H, d'Oleire Uquillas F, Wang X, Ding J, Chen H. Definition of Substance and Non-substance Addiction. Adv Exp Med Biol. 2017;1010:21–41.

84. Degenhardt L, Whiteford HA, Ferrari AJ, Baxter AJ, Charlson FJ, Hall WD, i sur. Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2013;382(9904):1564–74.

85. Marriott S, Tyrer P. Benzodiazepine dependence. Avoidance and withdrawal. Drug Saf. 1993;9:93–103.

86. Urru SA, Pasina L, Minghetti P, Giua C. Role of community pharmacists in the detection of potentially inappropriate benzodiazepines prescriptions for insomnia. 2015;37(6):1004–8.

87. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine withdrawal. Curr Opin Psychiatry. 2005;18:249–55.

88. Salzan C. Addiction to benzodiazepines. Psychiatr Q. 1998;69:251–61.

89. Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Kales JD. Rebound insomnia and rebound anxiety: a review. Pharmacology. 1983;26:121–37.

90. Heberlein A, Bleich S, Kornhuber J, Hillemacher T. Benzodiazepin-Abhängigkeit: Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten. Fortschr Neurol Psychiatr. 2009;77(1):7–15.

91. Aguiluz J, Álvarez M, Pimentel E, Abarca C, Moore P. How to face a patient with benzodiazepine dependence in primary health care? Strategies for withdrawal. Medwave. 2018;18(1):e7159.

92. O'brien CP. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. J Clin Psychiatry. 2005;66(2):28–33.

93. Licata SC, Rowlett JK. Abuse and dependence liability of benzodiazepine-type drugs: GABAA receptor modulation and beyond. Pharmacol Biochem Behav. 2008;90:74–89.

94. Lintzeris N, Mitchell TB, Bond AJ, Nestor L, Strang J. Interactions on mixing diazepam with methadone or buprenorphine in maintenance patients. J Clin Psychopharmacol. 2006;26:274–83.

95. Abrahamsson T, Berge J, Öjehagen A, Håkansson A. Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment-A nation-wide register-based open cohort study. Drug Alcohol Depend. 2017;174:58–64.

96. Farre M, Teran M, Roset P, Mas M. Abuse liability of flunitrazepam among methadone-maintained patients. Psychopharmacology. 1998;140:486–95.

97. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema - Deseta revizija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.

98. World Health Organisation. Neurology and public health-facts [Internet]. World Health Organisation; 2006 [Pristupljeno 23.2.2020.].
Dostupno na: http://www.who.int/mental_health/neurology/en/

99. Marković-Peković V, Stoisavljević-Šatara S, Škrbić R. Outpatient utilization of drugs acting on nervous system: a study from the Republic of Srpska, Bosnia & Herzegovina. Eur J Clin Pharmacol. 2010;66:177–86.

100. Vojvodić Ž, Nelken-Bestvina D, Kurc- Bionda A, Štimac D. Trends in prescribing in primary care in Croatia, 2000 - 2012: prescribing volume, costs and regulatory measures. Coll Antropol. 2014;38(S2):67–72.

101. Agencija za lijekove i medicinske proizvode – HALMED. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2012. – 2016. [Internet]. 2018 [Pristupljeno 23.2.2020.]. Dostupno na: http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Publikacije/Potrosnja-lijekova-u-Hrvatskoj-od-2012-do-2016-godine/13

102. Štimac D, Vukušić I, Čulig J, Šostar Z. Comparison of outpatient utilization of psychopharmaceuticals between Croatia and Scandinavian countries (2001-2003). Med Glas. 2009;4:14–20.
103. Štimac D, Polić-Vižintin M, Škes M, Cattunar A, Cerović R, Stojanović D. Utilization of cardiovascular drugs in Zagreb 2001-2005. Acta Cardiol. 2010;65:193–201.
104. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: An update. Arch Intern Med. 1997;157:1531–6.
105. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2015;63:2227–46.
106. Mimica N, Uzun S, Kozumplik O. Nuspojave psihofarmaka-odabrana poglavlja. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
107. Croatian Association of Research-based Pharmaceutical Companies. Innovative Pharmaceutical Initiative: Drug policy in Croatia. Attitudes toward drug expenditure rationalization [Internet]. 2013 [Pristupljeno 23.2.2020.]. Dostupno na: http://ifi.hr/wp-content/uploads/2017/09/carpc-ifi-drug-policy-in-croatia.pdf
108. Brett J, Murnion B. Management of benzodiazepine misuse and dependence. Aust Prescr. 2015;38(5):152–5.
109. Millar A, Hughes C, Ryan C. Evaluating the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults in intermediate care facilities: a cross-sectional observational study. Int J Clin Pharm. 2017;39:527–35.
110. Siriwardena AN, Qureshi Z, Gibson S, Collier S, Latham M. GPs' attitudes to benzodiazepine and "Z-drug" prescribing: a barrier to implementation of evidence and guidance on hypnotics. 2006;56:964–7.
111. Paulozzi LJ, Mack KA, Hockenberry JM. Variation among states in prescribing of opioid pain relievers and benzodiazepines-United States, 2012. J Safety Res. 2014;51:125–9.
112. Reeve E, Ong M, Wu A, Jansen J, Petrovic M, Gnjidic D. A systematic review of interventions to deprescribe benzodiazepines and other hypnotics among older people. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73:927–35.
113. Deacon RM, Nielsen S, Leung S, Rivas G, Cubitt T, Monds LA, i sur. Alprazolam use and related harm among opioid substitution treatment clients – 12 months follow up after regulatory rescheduling. Int J Drug Policy. 2016;36:104–11.

114. Jouanjus E, Guernec G, Lapeyre-Mestre M; French Addictovigilance Network. Medical prescriptions falsified by the patients: a 12-year national monitoring to assess prescription drug diversion. Fundam Clin Pharmacol. 2018;32(3):306–22.

115. Cadogan CA, Ryan C, Cahir C, Bradley CP, Bennett K. Benzodiazepine and Z-drug prescribing in Ireland: analysis of national prescribing trends from 2005 to 2015. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(6):1354–63.

116. Bénard-Laribière A, Noize P, Pambrun E, Bazin F, Verdoux H, Tournier M. Trends in incident use of benzodiazepines and Z-drugs in France from 2006 to 2012: a population-based study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017;26(2):162–9.

117. Lyphout C, Yates C, Margolin ZR, Dargan PI, Dines AM, Heyerdahl F. Presentations to the emergency department with non-medical use of benzodiazepines and Z-drugs: profiling and relation to sales data. Eur J Clin Pharmacol. 2019;75(1):77–85.

118. Tähkäpää SM, Saastamoinen L, Airaksinen M, Tuulio-Henriksson A, Aalto-Setälä T, Kurko T. Decreasing Trend in the Use and Long-Term Use of Benzodiazepines Among Young Adults. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2018;28(4):279–84.

119. Vlahović-Palcevski V, Bergman U. Quality of prescribing for the elderly in Croatia-computerized pharmacy data can be used to screen for potentially inappropriate prescribing. Eur J Clin Pharmacol. 2004;60:217–20.

120. Thibaut F. Anxiety disorders: a review of current literature. Dialogues Clin Neurosci. 2017;19(2):87–8.

121. British Association for Psychopharmacology. Evidence based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorder. J Psychopharmacol. 2005;19:567–96.

122. Nielsen S. Benzodiazepines. Curr Top Behav Neurosci. 2017;34:141–59.

123. Martin JL, Sainz-Pardo M, Furukawa TA, Martin-Sanchez E, Seoane T, Galan C. Benzodiazepines in generalized anxiety disorder: heterogeneity of outcomes based on a systematic review and meta-analysis of clinical trials. . J Psychopharmacol. 2007;21(7):774–82.

124. Beland SG, Preville M, Dubois MF, Lorrain D, Voyer P, Bosse C, i sur. The association between length of benzodiazepine use and sleep quality in older population. Int J Geriatr Psychiatr. 2011;26(9):908–15.

125. Clay E, Falissard B, Moore N, Toumi M. Contribution of prolonged-release melatonin and anti-benzodiazepine campaigns to the reduction of benzodiazepine and z-drugs consumption in nine European countries. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(4):1–10.

126. Cloos JM, Ferreira V. Current use of benzodiazepines in anxiety disorders. Curr Opin Psychiatry. 2009;22(1):90–5.
127. Veronese A, Garatti M, Cipriani A, Barbui C. Benzodiazepine use in the real world of psychiatric practice: lowdose, long-term drug taking and low rates of treatment discontinuation. Eur J Clin Pharmacol. 2007;63:867–73.
128. World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders: first revision. World J Biol Psychiatry. 2008;9:248–312.
129. Divac N. Kvalitativna i kvantitativna farmakoepidemiološka analiza propisivanja lekova u psihijatrijskoj praksi u Srbiji (disertacija). Medicinski fakultet Sveučilišta u Beogradu; 2004.
130. Delaš Aždajić M, Likić R, Aždajić S, Šitum M, Lovrić I, Štimac Grbić D. Outpatient benzodiazepine utilization in Croatia: drug use or misuse. 2019;41(6):1526–35.
131. Airagnes G, Pelissolo A, Lavallée M, Flament M, Limosin F. Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. Curr Psychiatry Rep. 2016;18(10):89.
132. Agüera LF, Rojo JE, Ros S, de la Ga´ndara J, de Pedro JM. Antidepressant combinations: epidemiological considerations. Acta Psychiatr Scand. 2005;112(S428):7–10.
133. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. Nat Med. 2001;7(5):541–7.
134. Shorter E, Tyrer P. Separation of anxiety and depressive disorders: blind alley in psychopharmacology and classification of disease. BMJ. 2003;327(7407):158–60.
135. Kulka PJ, Lauven PM. Benzodiazepine antagonists. An update of their role in the emergency care of overdose patients. Drug Saf. 1992;7(5):381–6.
136. Paquin AM, Zimmerman K, Rudolph JL. Risk versus risk: a review of benzodiazepine reduction in older adults. Expert Opin Drug Saf. 2014;13(7):919–34.
137. Rouby F, Pradel V, Frauger E, Pauly V, Natali F, Reggio P, i sur. Assessment of abuse of tianeptine from a reimbursement database using “doctor-shopping” as an indicator. Fundam Clin Pharmacol. 2012;26:286–94.
138. Jakovljević M. New generation vs. first generation antipsychotics debate: pragmatic clinical trials and practice based evidence. Psychiatr Danub. 2009;4:446–52.
139. Bowers L, Callaghan P, Clark N, Evers C. Comparisons of psychotropic drug prescribing patterns in acute psychiatric wards across Europe. Eur J Clin Pharmacol. 2004;60:29–35.

140. Barbui C. Drug epidemiology in Italy: methods and ethical issues. The example of psychiatry. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2001;10:647–52.
141. Kapil V, Green JL, Le Lait C, Wood DM, Dargan PI. Misuse of benzodiazepines and Z-drugs in the UK. Br J Psychiatry. 2014;205:407–8.
142. Naqvi H, Sabzwari S, Hussain S, Islam M, Zaman M. General practitioners' awareness and management of common psychiatric disorders: a community-based survey from Karachi, Pakistan. East Mediterr Health J. 2012;18:446–53.
143. Tahiri Z, Kellici S, Mone I, Shabani D, Qazimi M, Burazeri G. Prevalence and correlates of inappropriate use of benzodiazepines in Kosovo. Int J Clin Pharm. 2017;39(4):669–73.
144. Kellici S, Hoti E, Burazeri G. Level and factors of benzodiazepines misuse in Albania. Int J Clin Pharm. 2013;35:323–6.
145. Aparasu RR, Mort JR, Brandt H. Psychotropic prescription use by community-dwelling elderly in the United States. J Am Geriatr Soc. 2003;51:671–7.
146. Voyer P, Préville M, Cohen D, Berbiche D, Béland SG. The prevalence of benzodiazepine dependence among community-dwelling older adult users in Quebec according to typical and atypical criteria. Can J Aging. 2010;29:205–13.
147. Sonnenberg CM, Bierman EJ, Deeg DJ, Comijs HC, van Tilburg W, Beekman AT. Ten-year trends in benzodiazepine use in the Dutch population. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2012;47:293–301.
148. Kurko T, Saastamoinen LK, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J, Airaksinen M, i sur. Trends in the long-term use of benzodiazepine anxiolytics and hypnotics: A national register study for 2006 to 2014. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018;27:674–82.
149. Johnell K, Fastbom J. The use of benzodiazpines and related drugs amongst older people in Sweden: Associated factors and concomitant use of other psychotropics. Int J Geriatr Psychiatry. 2009;24:731–8.
150. Bénard-Laribière A, Noize P, Pambrun E, Bazin F, Verdoux H, Tournier M, i sur. Comorbidities and concurrent medications increasing the risk of adverse drug reactions: prevalence in French benzodiazepine users. Eur J Clin Pharmacol. 2016;72(7):869–76.
151. Marra EM, Mazer-Amirshahi M, Brooks G, van den Anker J, May L, Pines JM. Benzodiazepine Prescribing in Older Adults in U.S. Ambulatory Clinics and Emergency Departments (2001-10). J Am Geriatr Soc. 2015;63(10):2074–81.

152. Mell T, Jacob L, Fuhr I, Dick S, Rapp MA, Kostev K. Patterns of benzodiazepine prescribing by neuropsychiatrists and general practitioners for elderly patients in Germany in 2014. Int J Clin Pharmacol Ther. 2017;55(6):466–71.

153. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Arhiva liste lijekova [Internet]. 2019 [Pristupljeno 23.2.2020.]. Dostupno na: https://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/arhiva-liste-lijekova/

154. Štimac D, Čulig J, Šostar Z, Bucalić M, Jambrek N. Izvanbolnička potrošnja lijekova u Gradu Zagrebu u 2005. godini. HČJZ. 2006;2(8):1991.

155. Potočnjak I, Likić R, Degoricija V, Nham E, Wettermark B. The benzodiazepine nation of Croatia: an observational, comparative study of psychotropic drug utilization between Croatia and Sweden 2014-2015. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2018;18:641–6.

156. Agencija za lijekove i medicinske proizvode – HALMED. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2011. – 2015. [Internet]. 2017 [Pristupljeno 23.2.2020.]. Dostupno na: http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Publikacije/Potrosnja-lijekova-u-Hrvatskoj-od-2011-do-2015-godine/12

157. Živković K, Zelić A, Štimac D, Ožić S, Živković N. A Study on the Quality of Outpatient Prescription of Psychopharmaceuticals in the City of Zagreb 2006 – 2009. Coll Antropol. 2014;38:717–24.

158. Čulig J, Leppee M, Štimac D, Kuvačić I, Pulanić-Klepac T, Herman R, i sur. Presječno istraživanje uporabe lijekova u trudnoći. Liječ Vjesn. 2007;129:253–9.

159. Državni zavod za statistiku. Statistički ljetopis Republike Hrvatske [Internet]. 2017 [Pristupljeno 23.2.2020.].
Dostupno na: https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/ljetopis/2017/sljh2017.pdf

160. Tournier M, Pariente A, Bégaud B, Bénard-Laribière A. Use and misuse of benzodiazepines out of France. Presse Med. 2018;47:882–5.

161. Štimac D, Čulig J, Vukušić I, Šostar Z, Tomić S, Bucalić M. Outpatient Utilization Patterns of the Six Main ATC Drug Groups in Republic of Croatia, City of Zagreb, and Croatia Counties in 2004. Coll Antropol. 2009;33(4):1197–204.

162. Sotoca J, Rovira M, Codina C, Ribas J. GRP-043 Concurrent Use of Different Benzodiazepines in Different Healthcare Levels. Eur J Hosp Pharm. 2013;20:A16.

163. Kozarić Kovačić D, Kocijan Hercigonja D, Bajs M. Psihofarmakoterapija u starijoj životnoj dobi. Medicus. 2002;11(2):249–58.

164. Simon GE, Fleck M, Lucas R, Bushnell DM; LIDO Group. Prevalence and predictors of depression treatment in an international primary care study. Am J Psychiatry. 2004;161(9):1626–34.
165. Howard M, Dolovich L, Kaczorowski J, Sellors C, Sellors J. Prescribing of potentially inappropriate medications to elderly people. Fam Pract. 2004;21(3):244–7.
166. Morin L, Laroche ML, Texier G, Johnell K. Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Living in Nursing Homes: A Systematic Review. J Am Med Dir Assoc. 2016;17(9):862.
167. Lopes LM, Figueiredo TP, Costa SC, Reis AM. Use of potentially inappropriate medications by the elderly at home. Cien Saude Colet. 2016;21(11):3429–38.
168. Ouellet GM, Ouellet JA, Tinetti ME. Principle of rational prescribing and deprescribing in older adults with multiple chronic conditions. Ther Adv Drug Saf. 2018;9(11):639–52.
169. Gujjarlamudi HB. Polytherapy and drug interactions in elderly. J Midlife Health. 2016;7(3):105–7.
170. Lau DT, Kasper JD, Potter DEB, Lyles A, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. Arch Intern Med. 2005;165:68–74.
171. Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, Topinková E, Cruz-Jentoft A, Montero Errasquín B, i sur. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. Eur J Clin Pharmacol. 2011;67:1175–88.
172. Cimolai N. Zopiclone: is it a pharmacologic agent for abuse? Can Fam Physician. 2007;53:2124–9.
173. Spanemberg L, Nogueira EL, da Silva CT, Dargél AA, Menezes FS, Cataldo Neto A. High prevalence and prescription of benzodiazepines for elderly: data from psychiatric consultation to patients from an emergency room of a general hospital. Gen Hosp Psychiatry. 2011;33:45–50.
174. Popović B, Quadranti NR, Matanović SM, Ljubotina A, Duliba DP, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate prescribing in elderly outpatients in Croatia. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70:737–44.
175. Madhusoodanan S, Bogunovic OJ. Safety of benzodiazepines in the geriatric population. Expert Opin Drug Saf. 2004;3:485–93.

176. Bijlsma MJ, Hak E, Bos J, De Jong-van den Berg LT, Janssen F. Assessing the effect of a guideline change on drug use prevalence by including the birth cohort dimension: the case of benzodiazepines. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013;22(9):933-41.

177. De Gage SB, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, i sur. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. BMJ. 2014;349:5205.

178. Dodds TJ. Prescribed Benzodiazepines and Suicide Risk: A Review of the Literature. Prim Care Companion CNS Disord. 2017;19(2):16r02037.

179. Neutel CI, Patten SB. Risk of suicide attempts after benzodiazepine and/or antidepressant use. Ann Epidemiol. 1997;7(8):568–74.

180. Aguglia A, Serafini G, Solano P, Giacomini G, Conigliaro C, Salvi V, i sur. The role of seasonality and photoperiod on the lethality of suicide attempts: A case-control study. J Affect Disord. 2019;246:895–901.

181. García MAF, Olry de Labry Lima A, Ferrer Lopez I, Bermúdez-Tamayo C. Analysis of changes in trends in the consumption rates of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs. J Pharm Policy Pract. 2018;11:1.

182. Johnson CF, Frei C, Downes N, McTaggart SA, Akram G. Benzodiazepine and z-hypnotic prescribing for older people in primary care: a cross-sectional population-based study. Br J Gen Prac. 2016;66(647):410–5.

183. Gerlach LB, Wiechers IR, Maust DT. Prescription Benzodiazepine Use Among Older Adults: A Critical Review. Harv Rev Psychiatry. 2018;26(5):264–73.

11 ŽIVOTOPIS

Marija Delaš Aždajić, dr. med. (1988., Zagreb) diplomirala je na Medicinskom fakultetu, Sveučilište u Zagrebu 2014. godine, nakon čega je od 2014. do 2018. godine radila pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo kao liječnica stažist, a potom kao specijalizantica epidemiologije. Poslijediplomski specijalistički studij "Menadžment kvalitete u zdravstvu" na Međunarodnom sveučilištu Libertas uspješno je završila 2016. godine, a 2017. godine stječe titulu sveučilišne prvostupnice nutricionizma završetkom preddiplomskog studija "Nutricionizam" na Prehrambeno-biotehnološkom fakultetu, Sveučilište u Zagrebu.

Od 2018. godine radi kao specijalizantica dermatologije i venerologije pri Klinici za kožne i spolne bolesti, KBC Sestre milosrdnice. U svom dosadašnjem znanstvenom radu aktivno je sudjelovala u nekoliko nacionalnih znanstvenih projekata i međunarodnih kliničkih studija. Objavila je 15 znanstvenih članaka, od čega 7 indeksiranih u *Current Contents* bazi podataka, (2 kao prvi autor), te je koautorica 11 poglavlja u knjigama. Istraživanja je predstavila na međunarodnim i domaćim znanstvenim skupovima s više od 30 sažetaka, te je do sada sudjelovala na brojnim domaćim i nekoliko europskih znanstvenih radionica i projektnih sastanaka. Također, tijekom školovanja je ostvarila veći broj međunarodnih studijskih i profesionalnih boravaka u inozemstvu (Francuska, Indonezija, Rusija, Švicarska, Turska). Aktivna je članica Hrvatskog dermatovenerološkog društva pri Hrvatskom liječničkom zboru i Europske akademije za dermatologiju i venerologiju.