

Trendovi u propisivanju benzodiazepina u Republici Hrvatskoj

Šižgorić, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:092955>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-01**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Luka Šižgorić

**Trendovi u propisivanju benzodiazepina u Republici
Hrvatskoj**

Diplomski rad



Zagreb, 2023

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Roberta Likića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Mentor rada: prof. dr. sc. Robert Likić

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ACZ – acetolzamid

ATK – anatomsko-terapijsko-kemijski sustav

BZD – benzodiazepini

CBZ – karbamazepin

CLB – klobazam

CZP – klonazepam

DDD – definirana dnevna doza

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

ES – epileptički status

ESL – eslikarbazepin

ESM – etosuksimid

EU – Europska unija

EVR – everolimus

GABA – gama-amino maslačna kiselina

GAP – generalizirani anksiozni poremećaj

GBP – gabapentin

HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

KV – kardiovaskularni sustav

LCM – lakoamid

LEV – levetiracetam

LTG – lamotrigin

MZ – Ministarstvo zdravstva

NMDA – N-metil-D-aspartat receptori

OECD – Organizacija za ekonomsku suradnju i razvoj (engl. *Organisation for Economic Cooperation and Development*)

OXC – okskarbazepin

PDV – porez na dodanu vrijednost

PGB – pregabalin

PHB – fenobarbiton

PHT – fenitoin

PP – panični poremećaj

PZZ – primarna zdravstvena zaštita

RFM – rufinamid

RH – Republika Hrvatska

STM – sultiam

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

SŽS – središnji živčani sustav

TGB – tiagabin

TPM – topiramat

VGB – vigabatrin

VPA – valproatna kiselina

ZNS - zonisamid

SADRŽAJ

SAŽETAK	i.
SUMMARY	ii.
UVOD.....	1
BENZODIAZEPINI	2
Povijest benzodiazepina.....	2
Kemija benzodiazepina	2
Podjela benzodiazepina	3
Farmakodinamika benzodiazepina	5
Farmakokinetika benzodiazepina	6
Indikacije za upotrebu benzodiazepina	7
Kontraindikacije benzodiazepina	14
Nuspojave benzodiazepina	15
Interakcije benzodiazepina s drugim lijekovima.....	17
ZDRAVSTVENI SUSTAV U REPUBLICI HRVATSKOJ.....	20
Pregled zdravstvenog sustava.....	20
Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZZO).....	22
HALMED.....	23
Racionalna farmakoterapija	24
ATK/DDD sustav klasifikacije lijekova	24
TRENDOVI PROPISIVANJA U REPUBLICI HRVATSKOJ.....	26
Noviji trendovi	26
Potrošnja u posljednih 15 godina	30

Usporedba trendova propisivanja RH i svijeta	33
ZAKLJUČAK.....	38
ZAHVALE	39
LITERATURA	40
POPIS TABLICA	46
ŽIVOTOPIS	47

SAŽETAK

Trendovi u propisivanju benzodiazepina u Republici Hrvatskoj

Luka Šižgorić

Benzodiazepini su lijekovi koji se često propisuju, osobito među starijom populacijom, bez obzira na činjenicu kako su poznati rizici koji su povezani s njihovom upotrebom te unatoč smjernicama koje preporučuju njihovu kratkotrajnu primjenu. Uočava se rastući trend potrošnje benzodiazepina u Hrvatskoj. Benzodiazepini spadaju u terapijsku skupinu N05-Psiholeptici prema ATK klasifikaciji, koja se u posljednjih 15 godina nalazi uvijek unutar prve tri skupine prema ukupnoj godišnjoj potrošnji lijekova u Hrvatskoj. Zbog svojeg amnestičkog, hipnotičkog i sedativnog učinka najčešće se koriste za liječenje anksioznosti i srodnih psihijatrijskih poremećaja, kao i medicinskih stanja povezanih s patologijom mozga poput epileptičkih napadaja. Benzodiazepini su korisni i učinkoviti, ali s njima dolaze i određeni rizici, uključujući: potencijal za zloupotrebu, potencijal za razvoj ovisnosti, razne nuspojave i potencijal za opasnu interakciju s drugim lijekovima.

Najčešće propisivani benzodiazepini u RH su diazepam i alprazolam, njih slijede još ne tako česti oksazepam, lorazepam i nitrazepam. U RH postoji gorući javnozdravstveni problem za racionalizacijom farmakoterapije i redovitim praćenjem potrošnje lijekova. Hrvatska se nalazi u samom vrhu u Europi po potrošnji benzodiazepina i posjeduje najgori trend rasta potrošnje iz godine u godinu od svih OECD zemalja. Na razini jedinica lokalne samouprave Koprivničko-križevačka, Vukovarsko-srijemska i Osječko-baranjska županija prednjače po vrijednostima DDD/TSD, dok Istarska, Zagrebačka i Međimurska županija imaju najniže vrijednosti posljednjih 15 godina. Sukladno dobno-spolnoj analizi istraživanja provedena u Europi uključujući i ona provedena u Hrvatskoj pokazuju da vjerojatnost korištenja benzodiazepina raste s dobi, veća je u osoba ženskog spola i u osoba koje već koriste i neke druge lijekove.

Ključne riječi: benzodiazepini, Hrvatska, racionalna farmakoterapija, diazepam

SUMMARY

Prescribing trends of benzodiazepines in the Republic of Croatia

Luka Šižgorić

Benzodiazepines are medications that are frequently prescribed, especially among the elderly population, regardless of the known risks associated with their use and despite guidelines recommending their short-term application. There is an observed increasing trend of benzodiazepine consumption in Croatia. Benzodiazepines belong to the therapeutic group N05-Psycholeptics according to the ATC classification, which for the past 15 years has consistently been within the top three groups in terms of total annual drug consumption in Croatia. Due to their amnestic, hypnotic, and sedative effects, they are most commonly used for treating anxiety and related psychiatric disorders, as well as medical conditions associated with brain pathology, such as epileptic seizures. Benzodiazepines are beneficial and effective, but they come with certain risks, including: the potential for misuse, the potential for developing addiction, various side effects, and the potential for dangerous interactions with other medications.

The most frequently prescribed benzodiazepines in Croatia are diazepam and alprazolam, followed by the less common oxazepam, lorazepam, and nitrazepam. In Croatia, there is an urgent public health issue concerning the rationalization of pharmacotherapy and regular monitoring of drug consumption. Croatia ranks among the top in Europe in benzodiazepine consumption and has the worst year-on-year growth trend of all OECD countries. At the local government unit level, Koprivnica-Križevci, Vukovar-Srijem, and Osijek-Baranja counties lead in terms of DDD/TSD values, while Istria, Zagreb, and Međimurje counties have had the lowest values for the past 15 years. According to age and gender analysis, studies conducted in Europe, including those in Croatia, show that the likelihood of using benzodiazepines increases with age, is higher in females, and in individuals who are already using other medications.

Key words: benzodiazepines, Croatia, rational pharmacotherapy, diazepam

UVOD

Benzodiazepini (BZD) spadaju u skupinu lijekova koji djeluju na središnji živčani sustav (SŽS) i predstavljaju jedne od najpropisivanijih i najkorištenijih lijekova u svijetu od svog otkrića do današnjeg dana. Njihovo primarno ciljno mjesto djelovanja je GABA_A receptor. Ovaj receptor funkcionira kao kloridni kanal koji se aktivira vezanjem GABA neurotransmitora, uzrokujući inhibiciju na postsinaptičkom neuronu. Važno je napomenuti da BZD-i sami po sebi ne mogu otvoriti kloridni kanal, ali potenciraju djelovanje GABA-e, povećavajući tako učestalost otvaranja kanala. Prema podacima Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) iz 2021. godine, dva BZD-a, diazepam i alprazolam, našla su se među deset lijekova s najvećom potrošnjom u Hrvatskoj, pri čemu je diazepam na petom, a alprazolam na devetom mjestu (1).

Učinci BZD-a, miorelaksacija, sedacija i hipnoza, antikonvulzivni učinak, doveli su do toga da se primjenjuju u više grana medicine. Dobro se podnose, zbog čega su omiljeni kod pacijenta.

Zbog svoje velike terapijske širine rijetko dovode do predoziranja. U slučaju da ipak dođe do predoziranja kao antidot se daje flumazenil. Ako se primjenjuju dugoročno, bez obzira na dobru podnošljivost, mogu dovesti do pojave ovisnosti što predstavlja problem kod njihovog ukidanja (2).

Racionalna farmakoterapija ključ je dobrog funkcioniranja zdravstvenog sustava svake zemlje. Kako bi se donijele nacionalne smjernice za propisivanje, poboljšala kontrola upotrebe i propisivanja BZD-a, kako bi se smanjio broj nepotrebnih troškova u zemlji i time unaprijedila dobrobit pacijenata, nužno je dobiti jasnu sliku o trendovima u propisivanju samih lijekova (3).

BENZODIAZEPINI

Povijest benzodiazepina

Prvi benzodiazepin, klordiazepoksid, poznat pod tvorničkim imenom Librium, patentiran je davne 1959. godine (4). Zanimljivo je da je otkriven gotovo slučajno. Leo Sternach, znanstvenik koji je radio u Hoffman-LaRoche u Nutleyu, New Jersey, SAD, bio je inspiriran otkrićem tricikličkog neuroleptika klorpromazina. Stoga je 1954. godine odlučio ponovno istražiti tricikličke spojeve koje je sintetizirao 20 godina ranije tijekom svojih poslijedoktorskih istraživanja boja u Krakovu. Tijekom tog razdoblja, Sternach je sintetizirao oko 40 novih spojeva, a njihova mišićno-relaksacijska i sedativna svojstva ispitao je Lowell Randall (5). Iako su istraživanja prekinuta jer ispitivani spojevi nisu pokazivali zanimljiva farmakološka svojstva, gotovo godinu dana kasnije, posljednji od sintetiziranih spojeva je ispitan. Neočekivano, otkriveno je da taj spoj ima svojstva koja su usporediva ili čak povoljnija od ranije sintetiziranih nebenzodiazepinskih sedativa (5).

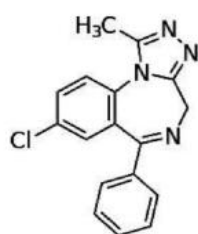
Godine 1963., nakon sustavnog istraživanja srodnih supstanci, otkriven je diazepam, poznat pod tvorničkim imenom Valium. Ovaj anksiolitik je 3-10 puta potentniji od svog prethodnika, klordiazepoksida (4). Osim veće potentnosti, diazepam se odlikuje širim spektrom djelovanja, uključujući antikonvulzivna i jača miorelaksirajuća svojstva. Danas se diazepam u rektalnom obliku koristi za prekidanje epileptičkih napadaja. Slično tome, midazolam, koji je paralela diazepamu, koristi se u oralnom i intranazalnom obliku. Kroz desetljeća, istraživanje derivata benzodiazepina rezultiralo je razvojem više od 40 različitih lijekova iz ove skupine (4).

Kemija benzodiazepina

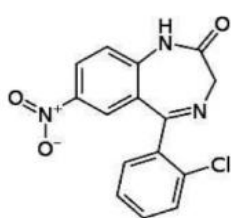
BZD-i su biciklički spojevi koji se sastoje od benzenskog prstena povezanog s heterocikličkim sedmočlanim prstenom. Ovisno o položaju dva atoma dušika unutar ovog prstena, mogu se klasificirati kao 1,4-benzodiazepini ili 1,5-benzodiazepini. Dodatno, većina BZD-a posjeduje 5-aril supstituentni prsten koji se nalazi na 5. položaju diazepinskog prstena (5). Zamjenom tog prstena mogu se dobiti benzodiazepinski antagonisti. Benzodiazepinski spojevi se međusobno razlikuju i u supstituentima na R_1 (CH_3 , H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-}/\text{C}_2\text{H}_5/2$), R_2 (O, H_2), R_3 (H, OH), R_4 (H, F, Cl), R_5 (Cl, NO_2) koji su veoma važni za njihova farmakokinetika i terapijska svojstva.

R₁, R₂ i R₃ se nalaze na diazepinskom prstenu, R₄ na poziciji 2 5-aril supstituentnog prstena, a R₅ na poziciji 7 benzenskog prstena (Tablica 1.) (5).

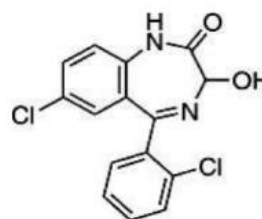
Tablica 1. Molekularna struktura nekih benzodiazepina. Preuređena prema Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Uzun S, Rušinović M. Benzodiazepini: za i protiv. Medicus [Internet]. 2002 Sep 25 [cited 2023 Sep 1];11(2_Psihofarmakologija):183-8. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/19970> (4)



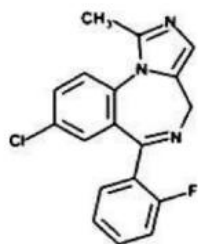
(a) alprazolam



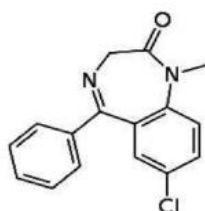
(b) klonazepam



(c) lorazepam



(d) midazolam



(e) diazepam

Podjela benzodiazepina

Iako svi BZD-i imaju zajednički mehanizam djelovanja i obuhvaćaju sličan raspon kliničkih učinaka, mogu se klasificirati u različite skupine temeljem njihove kemijske strukture i farmakokinetičkih svojstava. Prema ATK klasifikaciji, BZD-i se dijele na sljedeće kemijske terapijske podskupine (6) (Tablica 2.):

- N05BA (anksiolitici – derivati BZD-a)

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

Odluka o izboru određenog BZD-a za specifičnu indikaciju trebala bi se temeljiti na njegovim farmakokinetičkim značajkama (7). Iako svi BZD-i imaju sličan mehanizam djelovanja, razlikuju se po potentnosti i trajanju učinka. Dok neki zahtijevaju višekratno dnevno doziranje kako bi postigli željeni klinički učinak, drugi su dovoljno potentni da se doziraju samo jednom dnevno.

Tablica 2. Podjela najčešćih benzodiazepina i indikacije za njihovu primjenu (8)

ATK šifra	Generički naziv	Indikacija za primjenu (HALMED)
N05BA01	Diazepam	<ul style="list-style-type: none"> - anksiozna stanja - teži slučajevi nesanice, apstinencija od alkohola - spazmi skeletne muskulature - akutne konvulzije/dodatak liječenju epilepsije - sedacija prije operativnog zahvata/premedikacija
N05BA04	Oksazepam	<ul style="list-style-type: none"> - anksioznost - apstinencija od alkohola
N05BA06	Lorazepam	<ul style="list-style-type: none"> - anksiozni poremećaj - nesanica povezana s tjeskobom - sedacija prije operativnog zahvata/premedikacija
N05BA12	Alprazolam	<ul style="list-style-type: none"> - anksiozna stanja - generalizirani anksiozni poremećaj - anksioznost povezana s velikim depresivnim poremećajem

ATK šifra	Generički naziv	Indikacija za primjenu (HALMED)
		- napadaj panike
N05BA08	Bromazepam	- teška anksiozna stanja
N05CD01	Flurazepam	- sve vrste nesanica
N05CD02	Nitrazepam	- teški poremećaj spavanja
N05CD08	Midazolam	- bazalna sedacija - anestezija - sedacija u jedinicama intenzivnog liječenja

Izvor: tablicu pripremio i prilagodio autor iz podataka: Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED, Hrvatska), dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>

Farmakodinamika benzodiazepina

Gama-amino maslačna kiselina (GABA) je najvažniji i najzastupljeniji inhibitorni neurotransmitor u središnjem živčanom sustavu (SŽS) (9). Kao aminokiselinske strukture, GABA posreduje presinaptičku i postsinaptičku inhibiciju u svim regijama SŽS-a. Ravnoteža između inhibitorne aktivnosti GABA-e i ekscitatornih neurotransmitora, poput glutamata, ključna je za regulaciju živčane aktivnosti SŽS-a (9). Kada je ravnoteža nagnuta prema GABA-i, dolazi do smanjene podražljivosti živčanih stanica, što rezultira simptomima poput sedacije, ataksije i amnezije (9).

BZD-i ostvaruju svoj farmakološki učinak potencirajući inhibicijski učinak GABA-e putem alosteričke modulacije GABA_A receptora (9). Postoji nekoliko vrsta GABA receptora, tip A i tip B, a poznat je i GABA_C receptor (5). BZD specifično pojačavaju aktivnost GABA_A receptora, što dovodi do kliničkih simptoma inhibicije, sedacije, hipnotskog učinka i miorelaksacije (10,11). Oni se vežu na specifične BZD receptore na GABA-kloridnom ionskom kanalu, potičući aktivnost GABA inhibicijskog neurotransmitora. Ova aktivnost smanjuje aktivaciju različitih

neurotransmitora, uključujući one koji su uključeni u emocionalno izražavanje, poput noradrenalina i serotonina. Kroz ovaj mehanizam, BZD-i ostvaruju anksiolitičke, hipnotske, miorelaksantne i antikonvulzivne učinke (9).

Farmakokinetika benzodiazepina

BZD-i predstavljaju široku skupinu lijekova, a unutar te skupine postoje značajne razlike u farmakokinetičkim svojstvima pojedinih podskupina. Te razlike uključuju brzinu apsorpcije, dužinu djelovanja, poluvrijeme eliminacije, način biotransformacije te prisutnost ili odsutnost psihotropno aktivnih metabolita (10). Kada je riječ o metabolizmu, većina BZD-a prolazi kroz dvije faze. U prvoj fazi, metaboliziraju se putem enzimskog sustava citokroma P450. Nakon toga, u drugoj fazi, konjugiraju se s glukuronidima. Kao rezultat ovih procesa, BZD-i se gotovo u potpunosti izlučuju iz tijela kao hidrofilni metaboliti putem urina (10).

BZD-i pokazuju značajne razlike kada je riječ o lipofilnosti. Diazepam se ističe kao najlipofilniji među njima. Zbog svoje visoke lipofilnosti, njegov učinak nastupa vrlo brzo – već pola sata nakon oralne primjene. Maksimalni učinak diazepama očituje se nakon otprilike jednog sata (10).

Brzina apsorpcije BZD-a može biti pod utjecajem drugih tvari koje se uzimaju istovremeno. Na primjer, alkohol može skratiti vrijeme potrebno da se postigne vršna koncentracija diazepama u tijelu. S druge strane, hrana može u određenoj mjeri usporiti apsorpciju BZD-a. Zbog svoje liposolubilnosti, diazepam ima tendenciju nakupljanja u masnom tkivu. Kako se ukupna masa masnog tkiva povećava, tako se povećava i volumen distribucije diazepama, što utječe na njegovo poluvrijeme eliminacije (10). Zanimljivo je napomenuti da nakon prekida liječenja diazepamom, nuspojave kod pretilih osoba mogu trajati dvostruko duže u usporedbi s osobama normalne tjelesne težine.

BZD-i se općenito dobro apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta kada se uzimaju oralno. Međutim, kada se primjenjuju intramuskularno, njihova apsorpcija varira ovisno o lipofilnosti i molekulskoj masi (10). Na primjer, lorazepam i midazolam se brzo i potpuno apsorbiraju, dok apsorpcija diazepama može biti spora i nepredvidiva.

U posljednjem desetljeću svjedočimo sve većoj svijesti i razumijevanju rizika i koristi povezanih s upotrebom BZD-a. Stručna društva preporučuju da se prilikom propisivanja ovih lijekova pažljivo

razmotri njihov potencijal za razvoj ovisnosti, kao i drugi štetni učinci koji mogu proizaći iz dugotrajne upotrebe (11). Važno je procijeniti potencijalne koristi i rizike povezane s upotrebom BZD-a. Postizanje ravnoteže između tih koristi i rizika može biti izazovno i zahtijeva pažljivu kliničku prosudbu.

Indikacije za upotrebu benzodiazepina

BZD-i imaju širok spektar primjena, pri čemu su najvažnije indikacije anksiozni poremećaji i poremećaji spavanja. Također se koriste i u anesteziji (12). Specifično, BZD-i su često propisani za liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja (GAP) i paničnog poremećaja (PP) (12). Zanimljivo je da, iako svi BZD-i imaju anksiolitičke i hipnotske učinke, neki od njih mogu biti bolji u pružanju jednog učinka u odnosu na drugi. Ovo se može pripisati različitoj distribuciji benzodiazepinskih receptora u mozgu. U osnovi, doza određuje učinak: manje doze BZD-a pružaju anksiolitički učinak, dok veće doze imaju hipnotski učinak (12). U Republici Hrvatskoj, na tržištu su dostupni različiti BZD-i koji se koriste kao anksiolitici, uključujući diazepam, lorazepam, oksazepam, bromazepam i alprazolam (1).

Oksazepam je anksiolitik koji se odlikuje izvrsnom podnošljivošću zbog svoje specifične farmakokinetike. Posebno je prikladan za liječenje kontinuirane anksioznosti kod starijih osoba i pacijenata s oštećenom jetrom (13). S druge strane, visokopotentni BZD-i poput alprazolama, klonazepama i lorazepama prepoznati su kao dobar izbor za liječenje paničnog poremećaja (PP) (4).

Postoje različite preporuke o načinu primjene BZD-a u liječenju anksioznih poremećaja. Dok neki izvori sugeriraju povremenu primjenu BZD-a kad god je to moguće, drugi preporučuju kontinuiranu upotrebu kroz ograničeni vremenski period dok se ne postigne željeni terapijski učinak, nakon čega bi se trebali postepeno ukidati (14). Važno je napomenuti da se BZD ne bi smjeli koristiti duže od četiri tjedna zbog rizika od razvoja tolerancije i ovisnosti. Nažalost, u kliničkoj praksi, liječnici često propisuju BZD-e bez kritičke procjene, dok pacijenti preferiraju njihovu upotrebu zbog manjka nuspojava na početku liječenja (14).

Važno je naglasiti potencijalne rizike povezane s terapijom BZD-ima. Ako se terapija BZD-ima naglo prekine ili se doza značajno smanji, pacijenti mogu doživjeti sindrom sustezanja (12). Osim

toga, postoji i rizik od paradoksalnog učinka, koji se javlja kod svega 1 % pacijenata. Ovaj učinak je češći kod određenih skupina, poput djece, starijih osoba i alkoholičara koji koriste BZD-e. Paradoksalni učinak manifestira se simptomima kao što su pretjerano uzbuđenje, iritabilnost i pogoršanje anksioznosti (15). Iako točan mehanizam koji dovodi do ovog paradoksalnog djelovanja nije potpuno razjašnjen, smatra se da određene skupine pacijenata mogu imati poremećaj u farmakodinamskom odgovoru na BZD-e.

Nesanica, koja se manifestira kao smanjena kvaliteta i količina spavanja, jedna je od glavnih indikacija za propisivanje BZD-a (15). To je poremećaj koji karakterizira smanjena kvaliteta i količina spavanja. Dijeli se prema vrsti poremećaja spavanja i trajanju na teškoće uspavlivanja (nesanica na početku spavanja, usnivanje traje više od 45 minuta), učestalo i stalno buđenje (teškoće održavanja spavanja, osoba se budi četiri ili više puta), trajnu pospanost unatoč odgovarajućoj duljini spavanja (neodmarajuće spavanje) (16). Posebna je vrsta nesanica ona kod koje nema kvantitativnih pokazatelja nesanice (osoba nema latenciju spavanja, ne budi se za vrijeme spavanja, spava dulje od 6 sati), a pojavljuju se kvalitativni (u jutro se osjeća neispavano i umorno). Kada nefarmakološke metode, kao što su higijena spavanja i psihoterapija, ne pruže očekivane rezultate, BZD-i postaju važna opcija. Ovi lijekovi pružaju olakšanje skraćujući vrijeme potrebno za usnivanje, smanjujući broj buđenja tijekom noći i produljujući ukupno trajanje sna. Za pacijente koji imaju problema s usnivanjem, BZD-i s brzim nastupom djelovanja i kratkim poluvijekom eliminacije, kao što su triazolam i midazolam, mogu biti najučinkovitiji (15,16). S druge strane, za one koji se često bude tijekom noći, preporučuju se BZD-i srednjeg trajanja djelovanja poput temazepam, lorazepam i oksazepam. Ako je problem preuranjeno buđenje, BZD s produljenim djelovanjem, kao što su nitrazepam i flurazepam, mogu biti najkorisniji. Međutim, važno je napomenuti da se BZD-i ne bi smjeli koristiti duže od tri tjedna u liječenju nesanice. Prema preporukama, povremena upotreba je bolja od kontinuirane (17). Također, kada se terapija BZD-ima prekine, može se javiti *rebound* nesanica, posebno kod onih koji su uzimali lijekove duže vrijeme i u većim dozama (7,18). Kada se propisuju BZD-i, važno je također razmotriti postoji li neka druga osnovna bolest koja može ometati san pacijenta.

Jedna od indikacija za primjenu BZD-a je i anestezija u operacijskim salama, njihovi anksiolitički, hipnotički, sedacijski, miorelaksantni i antikonvulzivni učinci čine ih izuzetno poželjnima. Najčešće korišteni BZD-i u anesteziji su midazolam, diazepam, lorazepam i temazepam (19,20).

U premedikaciji, BZD-i pomažu pacijentima da se oslobode stresa koji može uzrokovati kirurški zahvat. Imaju prednost nad drugim sedativima i hipnoticima jer manje često uzrokuju respiratornu depresiju i hemodinamsku nestabilnost (19). Posebno je značajno njihovo vezanje na GABA_A receptore s $\alpha 1$ podjedinicom, što uzrokuje anterogradnu amneziju, zbog čega se pacijenti ne sjećaju samog zahvata. Midazolam, diazepam i lorazepam mogu se dati intravenski i peroralno kao dio premedikacije (19). Kod djece postoji i opcija intranazalne primjene midazolama, što je posebno korisno prilikom zaustavljanja epileptičkih napadaja. Midazolam se ističe među BZD-ima zbog brzog nastupa djelovanja, veće potentnosti u odnosu na diazepam i nedostatka stvaranja aktivnih metabolita, što rezultira kraćim poluvijekom eliminacije (19). Kada se kombinira sa slatkim sirupom za pedijatrijske pacijente, midazolam postiže željeni anksiolitički učinak bez negativnog utjecaja na respiraciju i hemodinamiku u većine djece (19,20).

Epileptički napadaji predstavljaju još jednu važnu indikaciju za primjenu BZD-a. Djelovanje BZD-a na epileptičke napadaje temelji se na njihovoj sposobnosti da se vežu na GABA receptore. Kroz ovu interakciju, BZD-i potenciraju aktivnost GABA-e, koji je inhibitorni neurotransmiter. Ovo potenciranje sprječava širenje epileptiformne električne aktivnosti u mozgu, čime se suzbijaju epileptički napadaji (21). Među BZD-e koji se najčešće koriste za liječenje epileptičkih napadaja su klobazam, klonazepam, lorazepam, diazepam i klorazepat. Podjela antiepileptika s obzirom na spektar djelovanja prikazana je u Tablici 3.

Tablica 3. Antiepileptici širokog i užeg spektra djelovanja (21)

Antiepileptici širokog spektra djelovanja	Antiepileptici užeg spektra djelovanja
Učinkoviti u liječenju žarišnih i većine generaliziranih napadaja	Najbolja učinkovitost u liječenju žarišnih napadaja s prelaskom u bilateralne toničko-kloničke napadaje ili bez njih
• Natrijev valproat	• Karbamazepin
• Levetiracetam	• Fenitoin

Antiepileptici širokog spektra djelovanja	Antiepileptici užeg spektra djelovanja
• Zonisamid	• Gabapentin
• Topiramata	• Lakozamid
• Fenobarbital	• Okskarbazepin
• Primidon	• Eslikarbazepin acetat
• Benzodiazepini	• Pregabalin
• Lamotrigin *	• Tiagabin
• Rufinamid *	• Vigabatrin
• Flebamat *	• Retigabin
-	• Preampanel
-	• Brivaracetam
-	• Lamotrigin *
-	• Rufinamid *
-	• Flebamat *

*Prema nekim autorima lamotrigin, rufinamid te flebamat se svrstavaju u antiepileptike užeg spektra djelovanja (najbolje djeluju na žarišne napadaje s prelaskom u bilateralne toničko-kloničke napadaje ili bez njih)

Izvor: tablicu prilagodio i preuredio autor iz podataka: Smjernice za farmakološko liječenje epilepsije, dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/405865>

Klobazam se najčešće primjenjuje kao dodatna terapija kod tzv. medikamentozno rezistentnih epilepsija, posebno kod žarišnih epilepsija s ishodištem u temporalnom i frontalnom režnju mozga, a jedan je od prvi lijekova izbora kod epileptičkih encefalopatija s kontinuiranim šiljak-valom u sporovalnom spavanju (Tablica 4.) (21,22).

Tablica 4. Antiepileptički lijekovi prvog izbora, drugog izbora/dodatna terapija recidivirajućih napadaja te antiepileptici s rizikom pogoršanja napadaja (22)

Tip recidivirajućih napadaja	Lijekovi prvog izbora	Lijekovi drugog izbora/dodatna terapija	Izbjegavati (moguće pogoršanje)
Napadaji sa žarišnim početkom	OXC, CBZ	LEV, LCM, TPM, ZNS, CLB, LTG, VPA, PHT, TGB, ESL, PHB	-
Napadaji s generaliziranim početkom – nemotorički (apsansi)	ESM ¹ , LTG, VPA	CLZ, LEV, ZNS, TPM	CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB
Napadaji s generaliziranim početkom – motorički (toničko-klonički i ostali motorički)	LEV ^{1,2} , VPA Za epileptičke spazme – VGB	ZNS, LTG ² , TPM, CLB, CZPESM, RFM	ako su uz toničko-kloničke napadaje i apsansi ili miokloni napadaji CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB

Napomene:

- ¹prvi lijek izbora za djevojčice i djevojke, uslijed teratogenog potencijala VPA
- ²oprez, jer LEV i LTG mogu agravirati mioklone napadaje

Izvor: tablicu prilagodio i preuredio autor iz podataka: Smjernice za farmakoterapiju epilepsija u djece i adolescenata Hrvatskog društva za dječju neurologiju HLZ-a, dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/225748>

Primjena BZD-a u terapiji epileptičkog statusa (ES) ovisit će o fazi samog napadaja u kojoj se pacijent nalazi, odnosno je li se lijek primjenjuje ambulantno ili u bolničkim uvjetima.

Epileptički status predstavlja ozbiljno i hitno medicinsko stanje koje zahtijeva brzu intervenciju. Kada govorimo o epileptičkom statusu, mislimo na situaciju u kojoj se epileptički napadaji javljaju kontinuirano, trajući duže od 5 minuta, ili kada se dva ili više napadaja javlja jedan za drugim bez povratka svijesti između njih, ukupno trajući duže od 5 minuta (23).

Postoje različite vrste epileptičkog statusa, a one se mogu klasificirati kao konvulzivne ili nekonvulzivne (23):

1. Konvulzivni epileptički status:

- Generaliziran (najčešće), što znači da utječe na cijeli mozak. Može se manifestirati kroz različite tipove konvulzija, uključujući toničko-kloničke, kloničke, toničke, miokloničke konvulzije ili konvulzije tipa absansa.

Međutim, konvulzivni status može biti i žarišni, poznat i kao fokalni ili parcijalni. Ovisno o specifičnostima, može biti:

- Jednostavni žarišni status: Ovdje su napadaji specifično motorički i mogu biti popraćeni simptomima poput afazije, devijacije bulbusa, somatosenzornih, vidnih ili autonomnih simptoma.
- Kompleksni žarišni status: U ovom slučaju, žarišni napadaji se ponavljaju, ali su popraćeni smanjenom svijesću ili konfuzijom.

2. Nekonvulzivni epileptički status: Ova vrsta statusa ne uključuje vidljive konvulzije, ali može biti jednako ozbiljna i zahtijeva medicinsku intervenciju.

Važno je prepoznati i pravilno liječiti epileptički status kako bi se spriječile potencijalne komplikacije i oštećenja mozga (23).

Na terenu, odnosno izvan bolnice, prva linija tretmana za epileptički status su diazepam i midazolam. Diazepam se obično administrira kao rektalna mikrokлизма. Doziranje se temelji na tjelesnoj masi pacijenta, s dozama od 5 mg za one težine do 20 kg i 10 mg za one težine više od 20

kg. S druge strane, midazolam, zbog svog brzog nastupa djelovanja ima prednost u terapiji, može se dati bukalno u obliku solucije, a doza se određuje prema dobi djeteta (23).

Ako pacijent ima uspostavljen venski put, potrebno je dati diazepam intravenski (0,15-0,2 mg/ kg), a ako nema, tada će dobiti midazolam intramuskularno (0,2 mg/kg=5mg do 40 kg , 10 mg i.m. za >40 kg) ili bukalno (0,3-0,5 mg/kg , za dob > 3 mj-11 mj. 2,5 mg , za 1-4 god. 5 mg, za 5-9 god. 7,5 mg, 10-17 god., max doza 10 mg), ili diazepam rektalno (0,5 mg/kg). Terapija se može ponoviti još jednom nakon 5 min ukoliko napadaj nije prestao (23).

Novija istraživanja koja uspoređuju neintravenski midazolam s rektalnim ili intravenskim diazepamom zaključuju da midazolam ima jednaku učinkovitost u prekidanju epileptičkog statusa (24). Međutim, prilikom primjene midazolama potrebno je biti oprezan zbog moguće depresije respiracije. U slučaju predoziranja, antidot je flumazenil, koji se može primijeniti u dozi od 0,3 mg i po potrebi ponoviti nakon jedne minute (24).

Osim u tretmanu epileptičkog statusa, BZD-i se također koriste u liječenju ozljeda kralježnične moždine i različitih neuroloških stanja, poput postinzultnih stanja, koja uzrokuju spastičnost mišića. Djeluju kao miorelaksansi inhibirajući prijenos impulsa u interneuronima kralježnične moždine. U višim dozama, mogu čak smanjiti i prijenos signala u neuromišićnoj spojnici (25).

Sindrom sustezanja od alkohola predstavlja ozbiljnu komplikaciju koja se javlja kod osoba ovisnih o alkoholu kada prestanu konzumirati alkohol. Alkoholizam je, prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), bolest koja se razvija zbog dugotrajne i prekomjerne konzumacije alkohola, uzrokujući psihičku i fizičku ovisnost. Kada alkoholičar prekine s konzumacijom alkohola, zbog promjena koje su se dogodile u mozgu uslijed kroničnog djelovanja alkohola, pojavljuje se sindrom sustezanja (26). Simptomi uključuju tremor, nemir, anksioznost i agitaciju, no mogu se javiti i halucinacije, epileptički napadaji i *delirium tremens* (15,27).

Alkohol u mozgu djeluje tako što se veže za GABA receptore, pojačavajući djelovanje GABA-e, inhibitornog neurotransmitora. Kao rezultat, aktivnost neurona se smanjuje. Kako bi se prilagodio ovom stalnom djelovanju alkohola, organizam smanjuje razinu GABA-e i osjetljivost GABA receptora. Ovo dovodi do razvoja tolerancije na alkohol, što znači da su potrebne sve veće količine alkohola kako bi se postigao isti učinak (10,18). Zbog toga se razvija tolerancija na alkohol, odnosno potrebne su veće količine alkohola kako bi se postigao isti učinak. Osim toga, alkohol

inhibira ekscitaciju neurona putem N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora, djelujući kao njegov antagonist. Ovo rezultira povećanjem razine ekscitatornog neurotransmitora glutamata. Dopamin, još jedan važan neurotransmitor, također ima povećane koncentracije kod kroničnih alkoholičara, što dovodi do pojačane aktivnosti autonomnog sustava i pojave halucinacija (27). Kada osoba prestane konzumirati alkohol, ove neurološke promjene ostaju prisutne. Zbog smanjenog odgovora GABA receptora i povećane aktivnosti glutamata, dolazi do pojačane ekscitacije neurona. Simptomi koji se mogu manifestirati uključuju tremor, iritabilnost, nesanicu, paroksizmalno znojenje, tahikardiju i hipertenziju. Moguće su i različite vrste halucinacija, uključujući vizualne (osobito mikrohalucinacije), auditivne i taktilne (27). Zbog sličnog mehanizma djelovanja alkohola i BZD-a, postoji ukrižena tolerancija. Stoga su BZD-i prvi izbor u liječenju sindroma sustezanja od alkohola.

Kontraindikacije benzodiazepina

Kontraindikacije za primjenu BZD-a obuhvaćaju različite situacije i stanja u kojima upotreba ovih lijekova može biti štetna ili nepoželjna. Jedna od primarnih kontraindikacija je prethodna alergijska reakcija na sam lijek ili na neku od pomoćnih tvari koje se nalaze u pripravku. Osim toga, osobe koje imaju oštećenje jetre trebale bi izbjegavati upotrebu BZD-a. Razlog tome je što se metabolizam ovih lijekova većinom odvija u jetri (28). Također, zbog miorelaksirajućeg učinka BZD-a, oni nisu preporučljivi za osobe koje boluju od miastenije gravis. Ovu bolest karakterizira slabost i brzo umaranje mišića. Slično tome, osobe s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB), bronhitisom, sindromom apneje u spavanju ili drugim bolestima koje dovode do teške respiratorne insuficijencije također bi trebale izbjegavati BZD-e zbog mogućeg pogoršanja simptoma (29).

Posebnu pažnju treba obratiti kod propisivanja BZD-a starijim osobama i djeci. U ovim populacijama postoji povećani rizik od paradoksalnih reakcija, poput povećane agitacije ili agresivnosti, nakon uzimanja lijeka. Slično tome, osobe s određenim poremećajima ličnosti mogu biti osjetljivije na ove nuspojave i stoga se preporučuje oprez prilikom propisivanja BZD-a (18,29).

Istodobna upotreba BZD-a s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava, poput opioida, alkohola ili barbiturata, može dovesti do ozbiljnih interakcija koje mogu biti fatalne. Kombinacija

ovih tvari može pojačati sedativne učinke svake od njih, što može dovesti do respiratorne depresije, smetnji svijesti i, u najgorem slučaju, smrti (29).

BZD-i također imaju teratogeni potencijal, što znači da mogu uzrokovati oštećenje fetusa ako se uzimaju tijekom trudnoće. Iako se ne preporučuje njihova upotreba tijekom trudnoće, u nekim slučajevima, kada postoji jasna klinička indikacija i kada potencijalna korist za majku nadmašuje rizik za fetus, može se razmotriti njihova upotreba. Međutim, ova odluka treba biti donesena u suradnji s nadležnim liječnikom (30).

Neki BZD-i, poput flurazepama, triazolama i temazepama, posebno su zabrinjavajući kada je riječ o upotrebi tijekom trudnoće. Istraživanja su pokazala da su ovi lijekovi povezani s povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija, prijevremenog poroda, niske porođajne težine i razvoja respiratornog distres sindroma kod novorođenčadi. Stoga je njihova upotreba apsolutno kontraindicirana tijekom trudnoće (30).

Nuspojave benzodiazepina

Pri upotrebi BZD-a može doći do različitih nuspojava. Njihova pojava često ovisi o dozi koja se uzima, kao i o specifičnim karakteristikama svakog pojedinog BZD-a. Među najčešćim nuspojavama koje se pojavljuju kod korištenja ovih lijekova su pospanost, letargija, umor, omamljenost i mišićna slabost (31). Osim toga, kod uzimanja većih doza može doći do vrtoglavice. Također, motorna koordinacija može biti narušena, što može predstavljati problem, posebno kod starijih osoba ili onih koji se bave aktivnostima koje zahtijevaju preciznost (31). Pospanost uzrokovana upotrebom BZD-a može negativno utjecati na sposobnost osobe da upravlja motornim vozilima i strojevima. Osim toga, konzumacija alkohola dok se uzimaju BZD-i može dodatno pojačati navedene nuspojave, čineći situaciju potencijalno opasnijom (26,31).

Korištenje BZD-a može dovesti do različitih poremećaja raspoloženja. Depresija je jedna od češćih nuspojava, dok je euforija rjeđa, ali i dalje moguća (32). Seksualne nuspojave također su moguće; BZD-i mogu smanjiti libido i uzrokovati probleme s erekcijom. Međutim, u nekim slučajevima, libido može biti i povećan. Ostale nuspojave uključuju promjene apetita, konfuziju, poremećaje vida, noćne more i depersonalizaciju. Iako je rjeđe, oštećenje jetre može se javiti kao posljedica upotrebe BZD-a (18).

Učinci BZD-a na kardiorespiratorni sustav ovise o različitim faktorima, uključujući dozu lijeka, prisutnost drugih bolesti kod pacijenta i način primjene (33). Terapijske doze BZD hipnotika mogu dovesti do respiratorne depresije kod osoba s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) i drugim plućnim bolestima, što može biti fatalno (33). Zbog toga su BZD-i kontraindicirani za osobe s ovim stanjima. Što se tiče srca i cirkulacije, BZD mogu utjecati na srčani ritam, krvni tlak i protok krvi, posebno kod pacijenata s postojećim kardiovaskularnim bolestima (33). BZD generalno imaju malen utjecaj na kardiovaskularni sustav (KV) kod zdravih osoba. Međutim, kod pacijenata s prethodno oslabljenom funkcijom kardiovaskularnog sustava, čak i terapijske doze BZD-a mogu izazvati depresiju tog sustava. Ovo djelovanje je posljedica utjecaja BZD na vazomotorički centar smješten u produljenoj moždini (33). Kada se BZD-i daju intravenski, njihovi učinci na kardiorespiratorni sustav postaju izraženiji. Iako su paradoksalne reakcije na BZD-e rijetke, pojavljujući se u otprilike 1 % bolesnika, određene skupine ljudi su sklonije ovim reakcijama (18). To uključuje djecu, starije osobe, alkoholičare, one s genetskom predispozicijom i osobe s neurološkim poremećajima. Ove paradoksalne reakcije mogu se manifestirati kao agresija, impulzivnost, iritabilnost, pogoršanje konvulzivnih napadaja kod epileptičara, pa čak i suicidalne tendencije (18).

Tijekom posljednjeg trimestra trudnoće, izlaganje BZDima može imati posljedice na novorođenče. Djeca rođena od majki koje su uzimale BZD-e u tom razdoblju mogu pokazivati simptome sindroma mlohavog djeteta ili simptome sustezanja (27,34). Sindrom mlohavog djeteta manifestira se kroz niz simptoma, uključujući odsutnost spontanih pokreta, hipotoniju ili smanjeni mišićni tonus, ograničenu sposobnost i otpornost na pasivne pokrete te povećanu fleksibilnost zglobova. Ovi simptomi ukazuju na potrebu za oprezom prilikom propisivanja BZD-a trudnicama, posebno u kasnijim fazama trudnoće (34,35). Novorođenče majki koje su tijekom trudnoće uzimale BZD može razviti i sindrom sustezanja koji se prezentira kao sedacija, hipotonija, slabost sisanja (30). Ako majka uzima BZD-e tijekom dojenja treba obratiti pažnju na upravo ranije navedene simptome. Osobe starije životne dobi koje koriste BZD-e mogu iskusiti nuspojave poput pretjerane sedacije, problema s motoričkom koordinacijom i kognitivnih teškoća (29). Često ove nuspojave dovode i do dodatnih komplikacija u smislu pada zbog nestabilnosti, te nastavka ozbiljnih trauma. Postupno pogoršanje kognitivne sposobnosti može dovesti do razvoja demencije (29). Kod starijih osoba preporučuje se upotreba kratkodjelujućih ili srednje i dugodjelujućih BZD-a u kratkotrajnoj

terapiji. Dugodjelujuće i visokopotentne BZD-e trebalo bi izbjegavati zbog povećanog rizika od nuspojava.

Interakcije benzodiazepina s drugim lijekovima

Kada se dva ili više lijekova koristi istovremeno, može doći do međusobnog djelovanja, poznatog kao interakcija. Ova interakcija može rezultirati promjenama u farmakokinetičkim, farmakodinamskim ili toksičnim učincima jednog od korištenih lijekova. Interakcije se mogu klasificirati kao farmakokinetičke ili farmakodinamske. Osim toga, postoje i kemijske i farmaceutske interakcije (36).

Kemijske i farmaceutske interakcije događaju se izvan organizma pacijenta, utječući na aktivnost i toksičnost lijeka, kao i na njegovu disoluciju. U farmaceutskim pripravcima, interakcije mogu biti rezultat upotrebe sirovina koje međusobno reagiraju. Ove interakcije mogu donijeti određena svojstva lijeku, bilo poželjna ili nepoželjna (36).

Farmakokinetičke interakcije uključuju promjene koje se događaju s lijekom unutar tijela pacijenta dok prolazi kroz faze apsorpcije, distribucije, biotransformacije i eliminacije, posebno kada se drugi lijek primjenjuje istodobno (36). Ključne interakcije u ovoj kategoriji su one koje se javljaju zbog CYP izoenzima u jetri tijekom procesa biotransformacije lijeka.

Apsorpcija lijeka iz probavnog trakta može biti izmijenjena pod utjecajem drugog lijeka. Mehanizmi kojima se odvijaju interakcije jesu (36):

- promjene pH vrijednosti želuca
- stvaranje netopljivih soli, kompleksa i kelata s ionima
- vezanje za lijekove s velikom apsorptivnom površinom
- promjena funkcije probavnog trakta
- promjena aktivnosti transportnih proteina.

Kada lijekovi uđu u krvotok, prenose se do mjesta djelovanja uz pomoć proteina, poput albumina ili kiselog α 1-glikoproteina (36). Distribucija lijekova može biti podložna promjenama zbog konkurencije među lijekovima za isto vezno mjesto na nosivom proteinu, istiskivanja s veznih mjesta u tkivima te promjena u integritetu tkivnih barijera. Interakcije koje se javljaju tijekom biotransformacije lijeka mogu varirati od onih koje su neznatne do onih koje mogu biti fatalne. Interakcije koje su najvažnije često se javljaju zbog promjena u strukturi lijekova uzrokovanih djelovanjem citokroma P450, koji je ključan za reakcije I faze biotransformacije. S druge strane, manji broj interakcija proizlazi iz djelovanja enzima koji su uključeni u II fazu biotransformacije (36). Procesi indukcije i inhibicije aktivnosti enzima, kao i transportnih sustava, mogu značajno utjecati na učinak lijeka.

Velik se broj lijekova iz organizma izlučuje preko bubrega. Nastanak interakcije može nastupiti djelovanjem na (36):

- glomerularnu filtraciju koja ima manji značaj kod lijekova,
- aktivnu tubularnu sekreciju, čijom se inhibicijom smanjuje izlučivanje lijekova i
- tubularnu resorpciju gdje se učinak iskazuje promjenom pH vrijednosti urina.

Farmakodinamske interakcije nastaju kada jedan lijek mijenja farmakodinamski učinak drugog lijeka, hrane ili kemijske tvari. Ove interakcije se najčešće javljaju na receptorima, gdje lijekovi mogu imati aditivni, antagonistički ili sinergistički učinak. Aditivni učinak znači da kombinacija dvaju lijekova daje ukupni učinak koji je zbroj njihovih pojedinačnih učinaka. Antagonistički učinak znači da jedan lijek smanjuje učinak drugog. Sinergistički učinak znači da kombinacija dvaju lijekova daje veći učinak nego zbroj njihovih pojedinačnih učinaka. Kao rezultat ovih interakcija, može doći do smanjenja ili pojačanja očekivanog terapijskog učinka lijeka (36).

Ako želimo pregledati točne i recentne interakcije BZD-a s drugim lijekovima možemo se poslužiti besplatnim javno dostupnim pretraživačem interakcija Interactions Checker na internetskoj stranici Drugs.com (<https://www.drugs.com/>).

Na samoj stranici važnost interakcije dijeli se na veliku, umjerenu i malu, kao i stupanj kliničke značajnosti. Ako interakcija nosi oznaku velike kliničke značajnosti tada tu kombinaciju treba

izbjegavati, jer rizik od štetnih učinaka nadvladava korist. Ako se radi o umjerenj kliničkoj značajnosti tada kombinaciju lijekova treba koristiti samo ako korist uporabe lijeka nadvladava štetne učinke. Mala klinička značajnost nosi najmanji rizik istovremene primjene lijekova (37).

Diazepam, alprazolam i lorazepam kao najpropisivaniji BZD-i u Hrvatskoj dijele veliku većinu lijekova s kojima interakcija nosi oznaku velike kliničke značajnosti i kao takve ih treba izbjegavati. To su buprenorfin, droperidol, klozapin, levometadil acetat, natrijev oksibat, propoksifen, paracetamol + propoksifen, aspirin + kofein + propoksifen, buprenorfin + nalokson, droperidol + fentanil (37). Također postoje i određene specifičnosti za svaki BZD pa se tako diazepam posebno ne smije koristiti u kombinaciji s olanzapinom i fluvoksaminom, alprazolam s flukonazolom i vorikonazolom, a lorazepam s fluoksetinom (37).

ZDRAVSTVENI SUSTAV U REPUBLICI HRVATSKOJ

Pregled zdravstvenog sustava

Pravni okvir za hrvatski zdravstveni sustav uglavnom je definiran Zakonom o zdravstvenoj zaštiti iz 2018. godine (38) i dopunom iz 2023. godine (39). Upravitelj zdravstvenog sustava je Ministarstvo zdravstva, odgovorno za zdravstvenu politiku, planiranje i evaluaciju, programe javnog zdravstva te regulaciju kapitalnih ulaganja za javne pružatelje zdravstvene zaštite. Javno financirane zdravstvene usluge temelje se na načelima sveobuhvatnosti, kontinuiteta, dostupnosti i univerzalnosti u primarnoj skrbi i skrbi na temelju uputnica u sekundarnoj i bolničkoj skrbi. Dostupnost je regulirana s ciljem osiguranja da svaka osoba ima jednak pristup zdravstvenim uslugama, na primjer kroz odgovarajuću raspodjelu zdravstvenih ustanova i zdravstvenih radnika. Načelo sveobuhvatnosti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti adresira se mjerama usmjerenim na poboljšanje zdravlja, prevenciju bolesti te pružanje liječenja, rehabilitacije i palijativne skrbi. Općenito, županije, kao regionalne vlasti, odgovorne su za organizaciju, koordinaciju i upravljanje primarnom zdravstvenom zaštitom (zdravstveni centri, javne zdravstvene službe i javne ljekarne) i sekundarnom zdravstvenom zaštitom (opće i specijalizirane bolnice). Većina praksi primarne skrbi privatizirana je, a preostale su u javnom vlasništvu kao zdravstveni centri. Nacionalne vlasti (Ministarstvo zdravstva i Vlada) odgovorne su za tercijarnu skrb (40).

Na središnjoj razini, Ministarstvo zdravstva odgovorno je za (41) :

- zdravstvenu politiku, planiranje i evaluaciju, izradu zakonodavstva, regulaciju standarda za zdravstvene usluge te obuku zdravstvenih radnika
- programe javnog zdravstva, uključujući praćenje i nadzor
- regulaciju kapitalnih ulaganja javnih pružatelja zdravstvene zaštite.

Posebno, ministarstvo izrađuje zakone za razmatranje u Saboru, izrađuje strateške dokumente vezane za zdravstvo, prati zdravstveno stanje stanovništva i potrebe za zdravstvenom skrbi, regulira standarde u zdravstvenim ustanovama i nadzire profesionalne aktivnosti poput specijalističke obuke. Ministarstvo zdravstva također upravlja aktivnostima javnog zdravstva, uključujući sanitarne inspekcije, nadzor kvalitete hrane i lijekova te aktivnosti promicanja zdravlja. Također

predlaže predsjednike upravnih vijeća i imenuje većinu članova odbora u državnim zdravstvenim ustanovama (40).

U rujnu 2012. Vlada RH usvojila je Nacionalnu strategiju razvoja zdravstva od 2012. do 2020. (42). Nacionalna strategija razvoja zdravstva Republike Hrvatske predstavlja ključni dokument koji određuje smjernice i ciljeve razvoja zdravstvenog sektora u sljedećem desetljeću. Ovaj dokument nije samo važan za unutarnje reforme i unaprjeđenje zdravstvenog sustava, već i u kontekstu integracije Hrvatske u Europsku uniju. Naime, posjedovanje takve strategije je esencijalno za pridobivanje financijske potpore iz EU fondova namijenjenih zdravstvu. Kroz operativne planove, koji će biti izrađeni na temelju ove strategije, cilj je optimizirati financijske tokove unutar zdravstvenog sektora. To bi trebalo rezultirati stvaranjem zdravstvenog sustava koji je ne samo učinkovitiji, već i pravedniji prema svim građanima (41).

U Hrvatskoj, zdravstveni sustav financira se iz više izvora. Jedan od glavnih izvora financiranja su doprinosi za zdravstveno osiguranje. Ovi doprinosi su obavezni i moraju ih plaćati svi zaposleni građani, kao i njihovi poslodavci. U Hrvatskoj, članovi obitelji koji nisu zaposleni, ali su ovisni o radno aktivnom članu obitelji, imaju pravo na zdravstvene usluge koje se financiraju iz doprinosa koje plaća taj radno aktivni član. To znači da, iako uzdržavani članovi obitelji sami ne uplaćuju doprinose, njihovo zdravstveno osiguranje je osigurano kroz doprinose radno aktivnih članova. Osobe koje su samozaposlene u Hrvatskoj također imaju obvezu uplate doprinosa za zdravstveno osiguranje. To osigurava da samozaposleni, kao i njihove obitelji, imaju pristup zdravstvenim uslugama (41).

Postoje određene skupine građana koje su prepoznate kao socijalno osjetljive i stoga su oslobođene obveze plaćanja doprinosa za zdravstveno osiguranje. Među njima su umirovljenici i osobe s niskim primanjima. Unatoč tome što ne plaćaju doprinose, ove skupine građana zadržavaju pravo na pristup zdravstvenim uslugama u državnim zdravstvenim ustanovama (41).

U Hrvatskoj, građani koji nisu osigurani kroz dopunsko zdravstveno osiguranje, što trenutno čini oko 600.000 ljudi, suočavaju se s dodatnim troškovima prilikom korištenja zdravstvenih usluga. Bilo da se radi o bolničkom liječenju, posjetu obiteljskom liječniku ili stomatologu, oni su obvezni pokriti 20 % ukupnih troškova zdravstvene zaštite. To znači da, iako imaju osnovno zdravstveno osiguranje, moraju iz vlastitog džepa platiti određeni postotak troškova prilikom korištenja zdravstvenih usluga (41).

Ako građani Hrvatske nemaju dopunsko zdravstveno osiguranje, prilikom bolničkog liječenja moraju sami snositi troškove do 20 % od ukupne cijene zdravstvene usluge. Maksimalni iznos koji moraju platiti za jedan pregled iznosi 265,45 eura, odnosno 2000 kuna (41). Kada posjećuju obiteljskog liječnika ili preuzimaju lijekove na recept, plaćaju fiksni iznos od 1,33 eura, što je ekvivalent 10 kuna (41). Međutim, važno je istaknuti da većina građana Hrvatske ne mora plaćati ovu participaciju jer imaju dopunsko zdravstveno osiguranje.

U Hrvatskoj, primarna zdravstvena zaštita (PZZ) pruža se kroz domove zdravlja, ustanove namijenjene hitnoj medicinskoj pomoći te ljekarne. Svaka općina posjeduje dom zdravlja koji osigurava usluge PZZ. Pacijenti imaju pristup zdravstvenim uslugama kroz mrežu općih liječničkih pregleda koje provode liječnici opće medicine. Domovi zdravlja imaju obvezu pružanja hitne medicinske pomoći, kao i dijagnostičkih usluga, uključujući laboratorijske i radiološke pretrage, te javnozdravstvene usluge. U područjima koja su ruralna ili udaljena, domovi zdravlja često surađuju s bolnicama kako bi osigurali specijalističku vanbolničku skrb. Međutim, u tim područjima mogu postojati određena ograničenja kada je riječ o pružanju bolničke skrbi i skrbi vezane uz materinstvo (41).

Dok većina zdravstvenih ustanova i dalje ostaje pod javnim okriljem, primjećuje se porast broja privatnih pružatelja usluga. Ovaj trend je posebno izražen u sektoru primarne zdravstvene zaštite, stomatologiji i specijaliziranim klinikama. Uz to, postoji i manje, ali stalno rastuće tržište privatnih zdravstvenih osiguranja koje nude kako dopunsko, tako i dodatno zdravstveno osiguranje (40).

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

Osnovan 1993. godine, Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO) je jedini kupac zdravstvenih usluga pruženih u sklopu obveznog zdravstvenog osiguranja (40). Također može nuditi dopunsko dobrovoljno zdravstveno osiguranje osobama osiguranim u sklopu obveznog zdravstvenog osiguranja. Ministarstvo zdravstva definira osnovne pogodnosti pokrivena zakonskim osiguravajućim planom, dok HZZO ima ključnu ulogu u uspostavi standarda izvedbe i određivanju cijena za usluge pokrivena obveznim zdravstvenim osiguranjem. HZZO je također odgovoran za distribuciju naknade za bolovanje, naknade za porodiljni dopust i druge dodatke kako je regulirano Zakonom o obveznom zdravstvenom osiguranju (43,44). Godine 2002. HZZO je konsolidiran pod računom Državne riznice, ali od 1. siječnja 2015. djeluje odvojeno (40).

HZZO donosi odluku o cijenama i naknadi lijekova i medicinskih uređaja. 2006. godine HZZO uvodi dvije liste lijekova: osnovnu i dopunsku. Osnovna lista sadrži sve kako medicinski pa tako i ekonomski najracionalnije lijekove koji su pokriveni obveznim zdravstvenim osiguranjem i čije troškove izdavanja HZZO nadoknađuje u potpunosti. Dopunska lista lijekova sadrži one lijekove koji su cijenom viši u odnosu na one iz osnovne liste i na njih se primjenjuje doplata od strane bolesnika, a drugi dio troška pokriven je obveznim zdravstvenim osiguranjem (45). HZZO kontinuirano ažurira osnovnu i dopunsku listu lijekova, ali i dalje ne postoje ograničenja trajanja specifične upotrebe lijeka ili njegove doze.

HALMED

Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), osnovana je kao neovisna agencija krajem 2003. godine i pod nadzorom je Ministarstva zdravstva (40). Odgovorna je za izdavanje odobrenja za stavljanje farmaceutskih proizvoda na tržište. Od pristupanja zemlje u EU, sva odobrenja za stavljanje na tržište koja slijede centralizirani postupak EU automatski se primjenjuju i na Hrvatsku. HALMED je također odgovoran za nadzor kvalitete, učinkovitosti i sigurnosti farmaceutskih proizvoda te za praćenje nuspojava lijekova i kvalitativnih nedostataka (gotovih proizvoda i proizvoda u kliničkim ispitivanjima). Ako je potrebno, može provesti hitne postupke povlačenja.

Ključni zakon koji regulira farmaceutske proizvode je Zakon o lijekovima iz 2013. godine (46). Regulira pitanja poput proizvodnje lijekova, registracije i plasmana na tržište, označavanja, klasifikacije, nadzora i farmakovigilancije. Sukladno odredbama Zakona o lijekovima iz 2013. godine (46), dužnost nadzora nad sigurnošću lijekova, farmakovigilancija, povjerena je agenciji HALMED. Oni koji posjeduju odobrenja za stavljanje lijekova na tržište imaju zakonsku obvezu kontinuirano pratiti sigurnost svojih medicinskih proizvoda i o tome redovito izvještavati HALMED. Svaki liječnik koji u svom radu uoči nuspojave određenog lijeka kod pacijenata ima zakonsku dužnost takve slučajeve prijaviti HALMED-u.(40)

Racionalna farmakoterapija

Sukladno tumačenju Svjetske zdravstvene organizacije, racionalna farmakoterapija označava stručno i ekonomski opravdano korištenje lijekova od strane stručnjaka i korisnika (3). Osim toga, svrhovito korištenje lijekova uključuje pravilno propisivanje, izdavanje i uporabu lijekova s namjenom dijagnostike, prevencije, olakšavanja i liječenja bolesti (47). Kako bi se postigla racionalnost, pacijent bi trebao dobiti lijekove koji su u skladu s njegovim zdravstvenim potrebama, u optimalnim dozama i trajanju, po cijeni koju si mogu priuštiti i pojedinac i društvo, s minimalnim troškovima (48).

Najozbiljnije neželjene posljedice neprimjerene farmakoterapije su štete nastale kao posljedica pogrešnog odabira lijekova i pružanja nedovoljnih i/ili neadekvatnih informacija pacijentu o terapiji (48). Postoji nekoliko razloga za neprimjerenu farmakoterapiju, uključujući obrazovne i sociokulturne probleme, ekonomske uvjete te administrativne i regulatorne mehanizme (49). Većina ovih razloga međusobno je povezana, što situaciju čini složenijom. Neprimjerena farmakoterapija je globalni problem i pokazuje razlike specifične za pojedinu zemlju.

SZO procjenjuje da se više od polovice svih lijekova propisuje, izdaje ili prodaje neprimjereno, te da polovica svih pacijenata ne uzima lijekove ispravno (3). Prekomjerna upotreba, nedovoljna upotreba ili zloupotreba lijekova rezultira rasipanjem dragocjenih resursa i široko rasprostranjenim zdravstvenim rizicima (50). Primjeri neracionalne upotrebe lijekova uključuju: upotrebu previše lijekova po pacijentu („polifarmacija“); neprimjerenu upotrebu antimikrobnih sredstava, često u nedovoljnoj dozi, za nebakterijske infekcije; prekomjernu upotrebu injekcija kada bi oralne formulacije bile prikladnije; neuspjeh u propisivanju u skladu s kliničkim smjernicama; neprimjerenu samomedikaciju, često lijekovima koji se izdaju samo na recept; nepridržavanje režima doziranja (3,48). Iako su pacijenti, liječnici i ostalo zdravstveno osoblje, regulatorne vlasti i farmaceutske tvrtke glavni akteri u ovom pitanju, problemi vezani uz navike propisivanja lijekova od strane liječnika čine se od najveće važnosti (51).

ATK/DDD sustav klasifikacije lijekova

SZO 1996. godine označava ATK/DDD sustav klasifikacije lijekova kao međunarodni zlatni standard praćenja potrošnje lijekova s glavnim ciljem unaprjeđenja upotrebe lijekova (52). Ovi alati pružaju standardiziranu metodologiju za procjenu i usporedbu upotrebe lijekova u različitim

okruženjima i populacijama. ATK sustav klasificira lijekove u skupine, prema organu ili organskom sustavu u kojima se izražava kemijsko, terapijsko ili farmakološko djelovanje lijeka (52,53). Skupine lijekova su prema ATK sustavu razvrstane na 5 razina. Lijekovi su na prvoj razini razvrstani u 14 glavnih anatomskih skupina, druga razina označava glavnu terapijsku skupinu, treća razina je terapijska podskupina, četvrta razina je kemijsko-terapijska podskupina, a peta generički naziv lijeka odnosno internacionalni nezaštićeni naziv (53). Primarna svrha ATK sustava je služiti kao alat za istraživanje upotrebe lijekova, omogućujući sustavnu analizu obrazaca potrošnje lijekova (52).

Kako bi se upotreba lijekova mogla pratiti i mjeriti uz postojanje odgovarajućeg klasifikacijskog sustava prijeko potrebna je i odgovarajuća mjerna jedinica. DDD odnosno Definirana dnevna doza indikator je praćenja potrošnje lijekova (54). To je prosječna dnevna doza lijeka pri primjeni za glavnu indikaciju kod odrasle osobe, neovisna je o cijeni i pakiranju lijeka i pogodna je za praćenje trendova i usporedbe potrošnje lijekova među različitim populacijskim skupinama i sredinama (54). Također se definira Standardna stopa za praćenje potrošnje lijekova kao broj DDD na 1000 stanovnika po danu (za izvanbolničku potrošnju) ili kao broj DDD na 1000 bolnoopskrbnih dana (za bolničku potrošnju) kako bi se uspoređivali navedeni sustavi u različitim zemljama (55).

Zajedno, ATK i DDD sustavi nude sveobuhvatan okvir za studije o upotrebi lijekova. Klasificirajući lijekove na temelju njihove terapijske upotrebe i kvantificirajući njihovu potrošnju pomoću standardne jedinice, istraživači mogu dobiti uvid u obrasce propisivanja, identificirati potencijalna područja prekomjerne ili nedovoljne upotrebe te procijeniti utjecaj intervencija usmjerenih na promicanje racionalne upotrebe lijekova (56).

TRENDOVI PROPISIVANJA U REPUBLICI HRVATSKOJ

Noviji trendovi

Bez obzira na veoma nisku cijenu BZD-a, oni su jedni od najprofitabilnijih lijekova u svijetu. Troškovi razvoja i proizvodnje izrazito su mali, a ovi lijekovi se prodaju u ogromnim količinama (57).

Prema dostupnim podacima iz Arhive liste lijekova za 2021. godinu (58) u RH je bilo 54 registriranih BZD-a. Od toga bilo je 13 diazepama, 4 oksazepama, 3 lorazepama, 5 bromazepama, 19 alprazolama, 2 flurazepama, 2 nitrozepama i 6 midazolama. Na osnovnoj listi lijekova koja je u potpunosti pokrivena od strane HZZO-a u 2019. godini bilo je dostupno 27 različitih BZD-a s rasponom cijena od 0,06 eura (0,43 kune, alprazolam) do 4,82 eura (36,30 kuna, lorazepam) izraženih kao definirana dnevna doza s uključenim porezom na dodanu vrijednost. Dopunska je lista pak uključivala također 27 različitih BZD-a kod kojih je najmanja dodatna naknada djelomično pokrivena od HZZO-a iznosila 0,07 eura (0,54 kune, diazepam i alprazolam), a najveća dodatna naknada djelomično pokrivena od strane HZZO-a iznosila je 0,44 eura (3,29 kuna, bromazepam), dakako iskazana kao DDD s PDV-om (58).

HALMED pak svake godine izdaje izvješće o potrošnji lijekova u RH, u toj bazi podataka lijekovi su svrstani u 14 skupina ATK sustava klasifikacije lijekova SZO-a (40,59). Iz podataka o broju izdanih originalnih pakiranja lijeka u ljekarnama, bolničkim ljekarnama, specijaliziranim prodavaonicama za promet lijekovima na malo i veleprodajama izračunate su definirane dnevne doze na 1000 stanovnika na dan (DDD/1000/dan), a potrošnja je za svaki lijek iskazana i financijski, ukupnim iznosom u kunama (59). Za izračunavanje DDD/1000/dan uzet je broj stanovnika u Republici Hrvatskoj u 2021. godini prema službenim podacima Državnog zavoda za statistiku Republike Hrvatske. Za izračunavanje DDD/1000/dan po županijama uzet je broj stanovnika u pojedinoj županiji u 2021. godini prema službenim podacima Državnog zavoda za statistiku Republike Hrvatske (60).

Navedeni podaci, prema kojima je ukupna potrošnja lijekova u Republici Hrvatskoj u 2021. godini iznosila 1.388,33 DDD/1000/dan, odnosno 1.310.877.372,09 eura (9.876.805.560 kuna), pokazuju da ukupno povećanje potrošnje lijekova u 2021. godini u DDD/1000/dan iznosi 5,1 % u odnosu na

2020. godinu (1). Ovaj porast potrošnje niži je u odnosu na prosječni porast potrošnje tijekom posljednjih pet godina, od 2017. do 2021. godine, koji iznosi 7,1 % (59). Povećanje potrošnje slijedi trend povećanja potrošnje lijekova kroz navedeno razdoblje, iako je povećanje u 2021. godini manje u odnosu na prosječno godišnje povećanje (1,59). Potrošnja lijekova u 2021. godini prema financijskim pokazateljima bilježi porast od 17,5 % u odnosu na 2020. godinu te je zamjetno viša od prosječnog porasta potrošnje za razdoblje od 2017. do 2021. godine, koji iznosi 12,7 % godišnje (59).

U 2021. godini lijekovi koji djeluju na živčani sustav (N) imali su treću najveću potrošnju prema DDD/1000/dan po glavnim skupinama ATK klasifikacije (Tablica 5.) koja je iznosila 208,63 DDD/1000/dan što je porast u odnosu na 2020. godinu kada je iznosila 202,70 (61). Također, kombinirani lijekovi po potrošnji u DDD/1000/dan nalaze se, poglavito, u skupini C, skupini R, skupini G, skupini N i skupini A, a potrošnja svih kombiniranih lijekova čini približno 13 % ukupne potrošnje lijekova (1). Terapijska skupina lijekova N05 – Psiholeptici u 2021. godini imala je drugu najveću potrošnju prema DDD/1000/dan koja je iznosila 118,39 (1), u odnosu na 2020. godinu kada je iznosila 113,86 (61).

Tablica 5. Ukupna potrošnja lijekova u 2021. godini prema DDD/1000 stanovnika/dan po glavnim skupinama ATK klasifikacije (1)

ATK	Nazivi glavnih ATK skupina	DDD/1000/dan
C	LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA KARDIOVASKULARNI SUSTAV	541,76
A	LIJEKOVI S UČINKOM NA PROBAVNI SUSTAV I MIJENU TVARI	263,04
N	LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA ŽIVČANI SUSTAV	208,63
B	LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA KRV I KRVOTVORNE ORGANE	115,96
R	LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA RESPIRATORNI SUSTAV	73,93
M	LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA KOŠTANO-MIŠIĆNI SUSTAV	70,40
H	SUSTAVNI HORMONSKI LIJEKOVI, IZUZEV SPOLNIH HORMONA	43,21

ATK	Nazivi glavnih ATK skupina	DDD/1000/dan
G	LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA UROGENITALNI SUSTAV I SPOLNI HORMONI	38,13
J	LIJEKOVI ZA LIJEČENJE SUSTAVNIH INFEKCIJA	18,21
L	LIJEKOVI ZA LIJEČENJE ZLOĆUDNIH BOLESTI I IMUNOMODULATORI	11,33
S	LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA OSJETILA	2,18
P	LIJEKOVI ZA LIJEČENJE INFEKCIJA IZAZVANIH PARAZITIMA	0,69
D	LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA KOŽU - DERMATICI	0,49
V	RAZLIČITO	0,37
	UKUPNO:	1.388,33

Kada govorimo o ukupnoj potrošnji lijekova u 2021. godini izraženoj financijski, po glavnim skupinama ATK klasifikacije lijekovi iz skupine N nalaze se na trećem mjestu s ukupnim iznosom od 123.386.196,03 eura (929.653.294 kuna) što je porast od 0,65 % u odnosu na godinu prije (1,61). Ukupna potrošnja lijekova u 2021. godini izražena financijski, po terapijskim skupinama ATK klasifikacije za skupinu N05 iznosi 521.464.02,28 (392.897.068 kuna) i time se nalaze na šestom mjestu što je bez obzira na povećanje troška pad od dva mjesta u odnosu na 2020. godinu kada su bili četvrti po potrošnji (1,61).

Ako je riječ o 50 najkorištenijih lijekova po DDD/1000/dan u 2021. godini diazepam i alprazolam se nalaze na visokom šestom odnosno desetom mjestu s vrijednostima DDD/1000/dan od 42,34 i 29,39, što je porast u odnosu na 2020. godinu kada su isti iznosili 40,76 i 28,33 (1,61). Najveći dio otpada na izvanbolničku potrošnju gdje je vrijednost diazepama 40,89 DDD/1000/dan, a alprazolama 29,12 DDD/1000/dan (1).

Tablica 6. Potrošnja lijekova iz ATK skupine N po pojedinim županijama u 2021. godini

Županija	DDD/1000/dan	Cijena (EUR)	Cijena (HRK)
Vukovarsko-srijemska	267,62	4.491.056	33.432.920
Koprivničko-križevačka	264,73	3.421.015	25.457.559
Virovitičko-podravska	263,63	2.233.316	16.599.878
Sisačko-moslavačka	253,26	4.077.642	30.312.314
Bjelovarsko-bilogorska	248,54	3.403.896	25.279.218
Osječko-baranjska	241,68	7.538.704	56.040.777
Šibensko-kninska	228,21	3.660.382	27.202.844
Zadarska	216,94	5.349.721	39.780.411
Brodsko-posavska	213,96	3.447.133	25.608.494
Krapinsko- zagorska	212,83	3.581.007	26.607.483
Varaždinska	206,39	4.881.482	36.261.115
Primorsko-goranska	206,44	7.514.853	55.861.397
Međimurska	204,70	3.086.002	22.915.013
Karlovačka	180,73	2.941.043	21.837.826
Dubrovačko-neretvanska	181,78	3.329.396	24.730.474
Grad Zagreb	180,92	21.457.670	159.432.523
Ličko-senjskoj	190,01	1.051.930	7.814.473

Županija	DDD/1000/dan	Cijena (EUR)	Cijena (HRK)
Požeško-slavonska	196,45	1.460.599	10.844.474
Istarska županija	171,40	5.558.586	41.293.647
Zagrebačka	172,07	7.517.910	55.884.327
Splitsko-dalmatinska	167,15	12.025.311	89.394.832

Izvor: tablicu pripremio i prilagodio autor iz podataka: Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2021. godini, dostupno na: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/>

Prema podacima o potrošnji lijekova iz ATK skupine N po pojedinim županijama jasno je da Vukovarsko-srijemska, Koprivničko-križevačka i Virovitičko-podravska županija prednjače po broju DDD/1000/dan s vrijednostima od 267,62, 264,73 i 263,63. Naprotiv, Splitsko-dalmatinska, Zagrebačka i Istarska županija imaju najmanje vrijednosti DDD/1000/dan odnosno 167,15, 172,07 i 171,40 (1) (Tablica 6.). Kada bi uspoređivali vrijednosti s 2020. godinom dobivene vrijednosti za pojedine županije su slične (61).

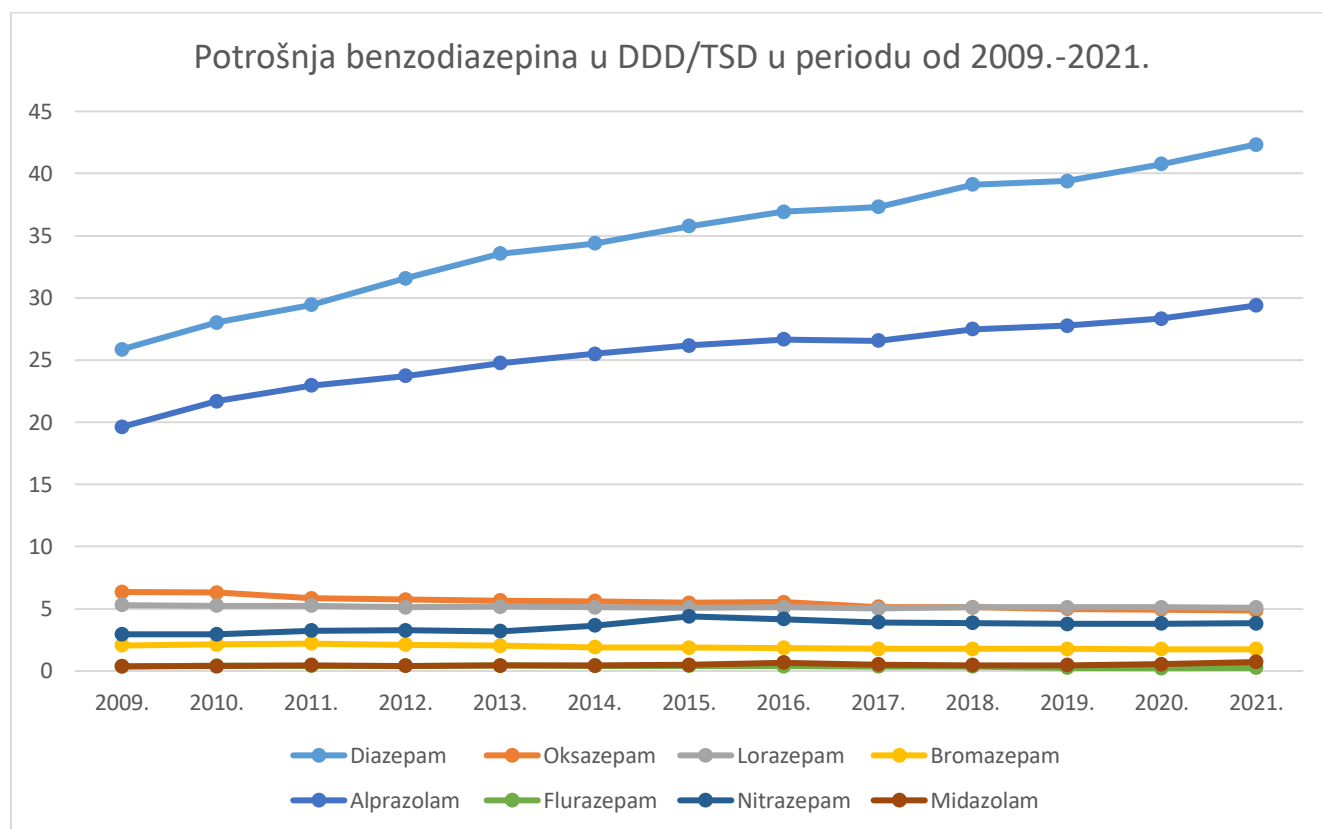
Potrošnja u posljednih 15 godina

Tijekom promatranog razdoblja od 2017. do 2021. godine prosječan rast potrošnje lijekova iz skupine N u DDD/TSD iznosi 2,98 % godišnje i nalaze se na 2. mjestu po potrošnji terapijskih skupina, osim 2018. kad su na 1. mjestu (59). Prosječan rast prema financijskoj potrošnji je 3,9 % godišnje i nalaze se na 4. mjestu po potrošnji terapijskih skupina osim 2021. godine kad su bili na 6. mjestu (59). Psihotropici su s potrošnjom od 105,3 DDD/TSD druga, te s 44,66 milijuna eura (336,5 milijuna kuna) prema financijskoj potrošnji četvrta terapijska skupina u cjelokupnoj potrošnji lijekova 2017. godine (62). Tijekom promatranog razdoblja od 2013. do 2017. godine prosječan porast potrošnje ovih lijekova u DDD/TSD iznosi 2,6 % godišnje, a 0,6 % prema

financijskoj potrošnji. Kada promatramo razlike u petogodišnjim promjenama između razdoblja od 2017. do 2021. i razdoblja od 2013. do 2017. vidljivo je porast potrošnje ovih lijekova u DDD/TSD, s 2,6 % na 3,9 % godišnje (59,62). Isto tako ako bi se vratili ranije u prošlost i usporedili s periodom promatranog razdoblja od 2009. do 2013. godine primjećuje se trend rasta potrošnje ovih lijekova od 3,2 % godišnje u DDD/TSD te 4,3 % prema financijskoj potrošnji za taj petogodišnji period (63).

Ako usporedimo potrošnju BZD od 2009.-2021. godine (Tablica 7.) po DDD/TSD onda je jasno da postoji ogroman porast potrošnje diazepama i alprazolama, od vrijednosti 25,87 i 19,63 DDD/TSD u 2009. do vrijednosti 42,34 i 29,39 DDD/TSD. Ti rezultati pokazuju jasnu potrebu za reevaluacijom upotrebe istih lijekova i potrebu za racionalizacijom njihovog propisivanja. Ostali BZD prikazani u Tablici 7. nemaju velike promjene u trendovima propisivanja osim oksazepama koji pokazuje tendenciju blagog padanja, odnosno smanjenja potrošnje za naredni period. Također ako pratimo podatke iz baze HALMED-a za potrošnju lijekova iz skupine N05B (anksiolitici) vidljivo je da je 2009. preko 60 stanovnika od 1000 svaki dan uzimalo barem jednu definiranu dnevnu dozu anksiolitika (63). Taj broj s godinama raste pa je 2013. godine on iznosio 71, 2017. godine 76 i 2018. godine 84 DDD/TSD (59,62,63). To jasno prikazuje porast potrošnje BZD-a za taj period.

Tablica 7. Potrošnja pojedinih benzodiazepina u DDD/TSD u periodu od 2009.-2021. (59,62,63)



Izvor: tablicu pripremio i prilagodio autor iz podataka: Potrošnja lijekova u Hrvatskoj od 2009. do 2013. godine https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-RH_2009-2013.pdf, Potrošnja lijekova u Hrvatskoj od 2013. do 2017. godine <https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-Hrvatskoj-2013-2017.pdf> i Potrošnja lijekova u Hrvatskoj od 2017. do 2021. godine <https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-Hrvatskoj-2017-2021.pdf>

Uspoređujući navike propisivanja BZD-a među pojedinim županijama za vremenski period od 2009. do 2021. godine većina županija pokazuje porast u DDD/TSD vrijednostima tijekom ovog razdoblja. Tri županije dominiraju u broju najčešće propisanih BZD-a, a to su Koprivničko-križevačka županija, Osječko-baranjska županija i Vukovarsko-srijemska županija (11,59,62,63). One se tijekom navedenog razdoblja konstantno nalaze u vrhu po DDD/TSD. Brodsko-posavska

županija bilježi i najveći porast vrijednosti DDD/TSD, dok Požeško-slavonska bilježi najveći pad i to s prvog mjesta 2013. godine po broju propisanih BZD-a prema DDD/TSD na šesto mjesto 2021. godine. Najniže vrijednosti propisivanja pokazuju Istarska, Zagrebačka i Međimurska županija. Štimac i suradnici (64) u svojem istraživanju ove rezultate pripisuju kao moguću posljedicu visoke prevalencije mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja (F00 – F99) i bolesti SŽS (G00 – G99) u navedenim županijama, uključujući poremećaj spavanja (G47). Također indikativno je da županije koje su prema indeksu razvijenosti okarakterizirane kao potpomognuta područja odnosno slabije razvijene županije imaju visoke vrijednosti DDD/TSD u usporedbi s razvijenim županijama (65).

Delaš Aždajić i suradnici (66) u svojem istraživanju govore o izvanbolničkoj potrošnji BZD-a u 2015. i 2016. godini. Iz njihovih rezultata vidljivo je da je u odnosu na spol, potrošnja BZD-a bila veća među ženskim pacijentima u svim dobnim skupinama (ukupno 64,19 % žena koristilo je BZD-e u 2015. godini, a 64,32 % žena u 2016. godini), osim u dobi od 0-19 godina (66). Starije dobne skupine imale su veću prevalenciju upotrebe BZD-a od mlađih dobnih skupina, s najvećom prevalencijom u dobi od 60-69 godina (66). Broj propisanih recepata za BZD po pacijentu bio je najveći u najstarijoj dobnoj skupini (80+ godina), odnosno 7 recepata po pacijentu u 12 mjeseci (66). Također, najčešće su BZD propisani bolesnicima s dijagnozom anksioznog poremećaja (F41), zatim depresivne epizode (F32), a potom pod dijagnozom ostalih neurotskih poremećaja (F48) (11).

Usporedba trendova propisivanja RH i svijeta

Poznato je da propisivanje terapije od strane liječnika ovisi o različitim individualnim čimbenicima, uključujući dob, spol, kulturološku pozadinu, potrebe i zahtjeve pacijenata, utjecaj farmaceutske industrije te mnoge druge faktore (67).

Prema podacima trendova izvanbolničkog propisivanja BZD-a u različitim zemljama Europske unije uspoređenih prema vrijednostima DDD/TSD u periodu od 2011.-2021. godine jasno je da Portugal, Hrvatska i Španjolska prednjače po broju propisanih BZD-a za taj period (Tablica 8.). Kod Portugala je za razliku od Hrvatske i Španjolske vidljiva tendencija smanjena vrijednosti DDD/TSD gdje 2011. ona iznosi 93 i raste do 2013. godine kada iznosi 97,7 DDD/TSD, da bi nakon toga uslijedio pad vrijednosti sve do 2021. godine kada ona iznosi 85,9 (Tablica 8.).

Hrvatska i Španjolska osim što se nalaze u samom vrhu po broju propisanih BZD-a pokazuju i stalan rast vrijednosti DDD/TSD (Tablica 8.). Ono što zabrinjava je činjenica da osim što se Hrvatska nalazi u vrhu po broju propisanih BZD-a, ona također ima i najveći porast vrijednosti DDD/TSD za dani period od 2011.-2021. što daje naslutiti da je ovo trend koji će se nastaviti i u budućnosti ako se ovom problemu ne pristupi s ciljem racionalizacije farmakoterapije.

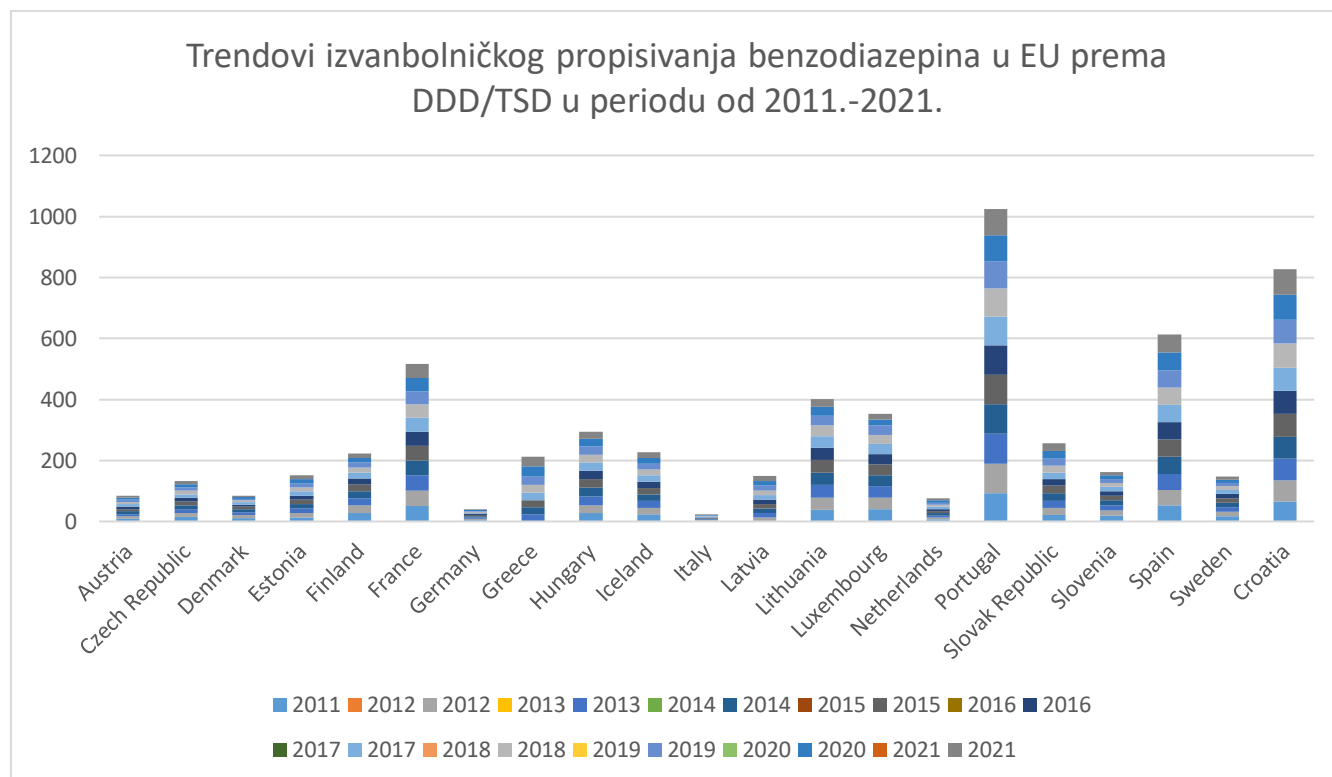
Iz podataka u Tablici 8. možemo izračunati i ukupni postotni prirast tijekom cijelog razdoblja, kao i prosječnu godišnju stopu rasta za Hrvatsku. Tijekom razdoblja od 2011. do 2021. postoji pozitivan trend s ukupnim prirastom od 27,09 % i prosječnom godišnjom stopom rasta od 2,41 %. (Tablica 8.). Ovi podatci nažalost idu u prilog negativnom trendu porasta izvanbolničkog propisivanja BZD-a u Hrvatskoj. Osim Hrvatske ukupni postotni prirast i pozitivnu godišnju stopu rasta imaju i Španjolska i Slovačka. Španjolska ima ukupni postotni prirast od 15,77 % i prosječnu godišnju stopu rasta od 1,47 %, dok Slovačka ima ukupni postotni prirast od 15,32 % i prosječnu godišnju stopu od 1,44% (Tablica 8.).

Nasuprot njima prema podacima trendova izvanbolničkog propisivanja BZD u različitim zemljama Europske unije uspoređenih prema vrijednostima DDD/TSD u periodu od 2011.-2021. godine Njemačka, Nizozemska i Italija imaju najniže vrijednosti DDD/TSD, s medijanama vrijednosti 3,6 za Njemačku, 2 za Italiju i 7 za Nizozemsku (Tablica 8.). Također ako govorimo o trendovima smanjenja broja propisanih BZD za taj period svakako se ističu Danska, Finska i Luksemburg s ukupnim postotnim smanjenjem vrijednosti DDD/TSD od 54,63 % za Dansku, 45,69 % za Finsku i 53,87 % za Luksemburg (Tablica 8.).

Postavlja se pitanje kako su te zemlje postigle tako dobre rezultate za taj period i što bi druge zemlje mogle napraviti kako bi pratile pozitivan trend racionalizacije propisivanja lijekova. Odgovor možda leži u činjenici da je jedna od tih država, Finska, u sklopu reforme socijalne skrbi i zdravstva donijela akcijski plan racionalizacije farmakoterapije (68). Poučeni pozitivnim rezultatima razvijaju Akcijski plan za razdoblje 2018.-2022. (69). Taj plan ima cilj postići uštede u troškovima za pacijente i društvo optimizacijom upotrebe lijekova. Cilj je da ljudi uzimaju isključivo lijekove koji su im potrebni, prema uputama (70). To se može postići razvijanjem procesa upotrebe lijekova i praksi temeljenih na dokazima. Akcijski plan naglašava bolju koordinaciju procesa upotrebe lijekova uz pomoć elektroničkih zdravstvenih kartona i popisa lijekova, partnerstva u provedbi

farmakoterapija te sekundarnu upotrebu podataka o pacijentima kako bi se informiralo donošenje odluka na svim razinama skrbi (69,70).

Tablica 8. Trendovi izvanbolničkog propisivanja benzodiazepina u EU prema DDD/TSD u periodu od 2011.-2021. (71)



Izvor: tablicu pripremio i prilagodio autor iz podataka: Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), dostupno na:

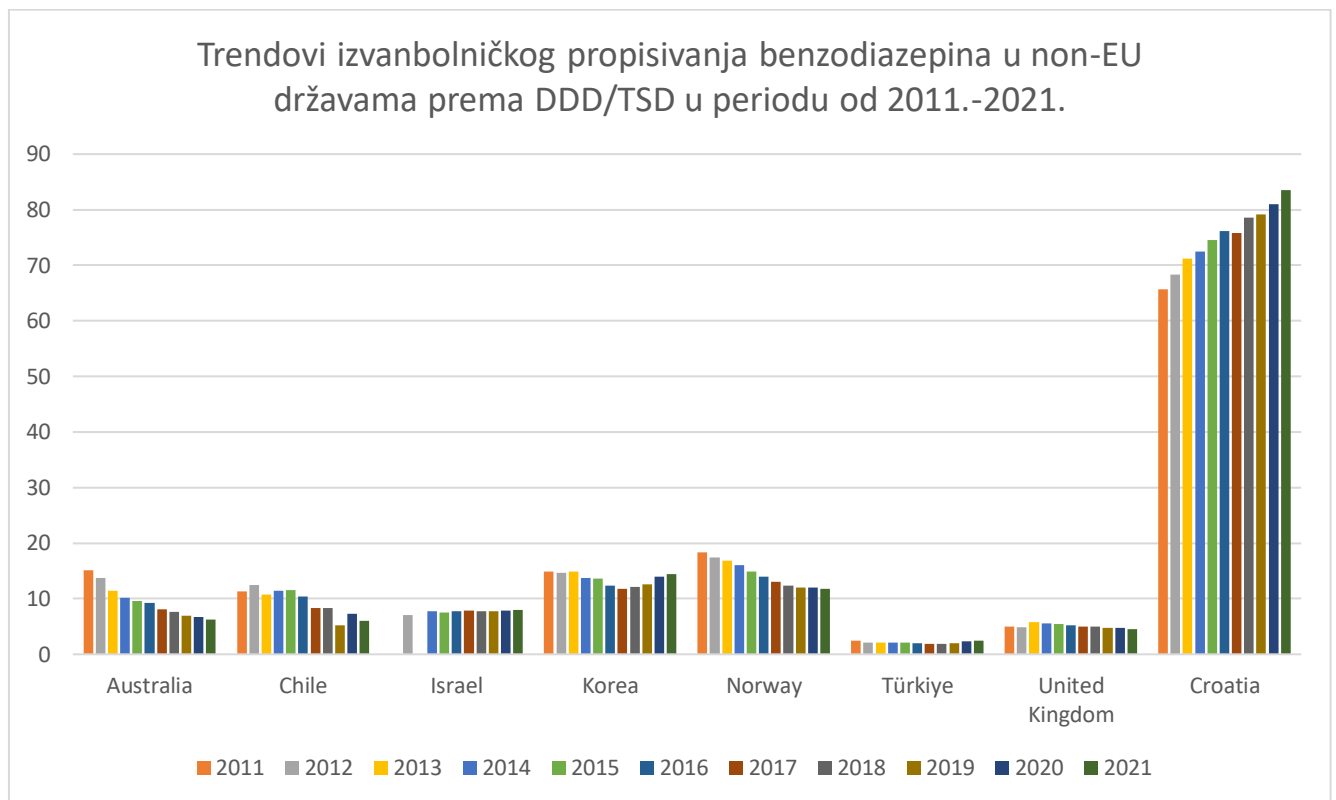
https://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT#

U SAD-u između 1996. i 2013. godine, broj odraslih osoba kojima je propisan recept za BZD-e porastao je za 67 %, s 8,1 milijuna na 13,5 milijuna, osim toga, postotak odraslih kojima je propisan recept za BZD-e porastao je s 4,1 % na 5,6 %, s godišnjom stopom promjene od 2,5 % (72–74). Također, u SAD-u, oko 2,2 % populacije zlorabljava BZD-e, a zanimljivo je napomenuti da žene češće zlorabljavaju ove lijekove u odnosu na muškarce (73,74). Zloropaba je veliki problem u cijelom svijetu, a ne isključivo u SAD-u. Njemačka, osim što prednjači u Europi po

jednom od najmanjih vrijednosti propisivanja BZD-a pokazuje i trend smanjenja zlouporabe istih (75) (Tablica 8.). Verthein i suradnici (75) u svojoj analizi prikazuju da je 65,3 % populacije kojoj su propisani BZD-i ženskog roda i da je više od polovice starije od 60 godina. Ovdje se možemo referirati na podatke Delaš Aždajić i suradnika (66) spomenute ranije gdje je također prikazano da 64,19 % populacije kojoj su propisani BZD-i čine žene. Stangeland i suradnici (76) u svome radu analiziraju trendove propisivanja anksiolitika u Norveškoj u periodu od 2004. do 2019. i njihovu zloupotrebu. Rezultati pokazuju da su BZD-i bili češće korišteni u usporedbi s drugim anksioliticima, rezultati su isto tako pokazali i nisku upotrebu anksiolitika među djecom i adolescentima do 14 godina. Postojalo je dosljedno, postupno povećanje prevalencije upotrebe s godinama, počevši od 15 godina za anksiolitike s nižim potencijalom zloupotrebe i od 19 godina za BZD-e (76). Ovaj trend specifičan za dob bio je posebno izražen kod žena. Tijekom vremena, i stope prevalencije i količine BZD-a smanjivale su se među mladim odraslim osobama, ali su ostale relativno stabilne za mlađe dobne skupine (76). Sukladno dobno-spolna analiza istraživanja provedenog u Francuskoj i Švedskoj pokazuje da vjerojatnost korištenja BZD-a raste s dobi, veća je u osoba ženskog spola i u osoba koje već koriste i neke druge lijekove (77,78).

Uspoređujući trendove iz Tablice 9. jasno je vidljivo da Hrvatska osim što se nalazi u samom vrhu u Europi, nalazi se i ispred drugih zemalja svijeta prema podacima Organizacije za ekonomsku suradnju i razvoj (*Organisation for Economic Cooperation and Development*, OECD). Ostale zemlje za razliku od Hrvatske imaju silazan trend vrijednosti DDD/TSD, odnosno vrijednosti propisivanja BZD padaju ili trend nema promjena. Hrvatska također pokazuje i ogromnu razliku u samim vrijednostima DDD/TSD gdje je Hrvatskoj zapravo najbliža Norveška čija je vrijednost DDD/TSD 2011. godine bila 18,3. Vrijednost DDD/TSD za Australiju smanjila se za ukupno 58,94 % tijekom razdoblja od 2011. do 2021., s prosječnom godišnjom stopom pada od 8,95 % (Tablica 9.). Usporedimo li podatke s podacima iz Tablice 7. uočavamo da Australija ima najveći ukupni pad vrijednosti propisivanja BZDa od svih zemalja koje pripadaju OECD.

Tablica 9. Trendovi izvanbolničkog propisivanja benzodiazepina u non-EU državama prema DDD/TSD u periodu od 2011.-2021.



Izvor: tablicu pripremio i prilagodio autor iz podataka: Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), dostupno na:

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

ZAKLJUČAK

Trendovi u propisivanju benzodiazepina u Republici Hrvatskoj moraju biti tema kojoj svakako treba obratiti više pažnje i o kojoj je potrebno diskutirati s oprezom. U Republici Hrvatskoj do danas ne postoje nacionalne smjernice u vezi s propisivanjem benzodiazepina, a čak ni službena literatura koja se koristi u svakodnevnoj zdravstvenoj praksi ne nudi jasan odgovor. Sve to rezultira činjenicom da je Hrvatska uz Portugal daleko iznad ostalih članica Europske unije po vrijednostima DDD/TSD. Osim toga, Hrvatska ima i najgori trend porasta broja potrošnje benzodiazepina u posljednjih 10 godina. Također, ako se uspoređi i s drugim državama koje pripadaju u OECD rezultati su nažalost isti. Rezultati ovog preglednog rada 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. Povećana upotreba i negativni trendovi porasta propisivanja benzodiazepina predstavljaju ozbiljan izazov za zdravstveni sustav u Hrvatskoj. Nacionalne smjernice za propisivanje, poboljšana kontrola upotrebe i propisivanja benzodiazepina, zajedno s ograničenim popisima lijekova za izdavanje, trebali bi se razmotriti kao potencijalne mjere za racionalizaciju propisivanja benzodiazepina, kontrolu nepotrebnih troškova u zemlji i poboljšanje dobrobiti pacijenata.

ZAHVALE

Od srca se zahvaljujem svome mentoru, prof. dr. sc. Robertu Likiću na strpljivosti i vremenu koji je uložio u mene, ne samo kroz ovaj rad već i kroz druge radove koje sam imao čast s njim pisati. Zahvaljujem mu se na svim savjetima i na stalnoj dostupnosti i brzini odgovora na sva moja pitanja i zahtjeve.

Zahvaljujem se svojim prijateljima i kolegama koji su mi pomogli tijekom studiranja i uljepšali ovih šest nezaboravnih godina.

Najveća hvala mojoj obitelji koja mi je bila glavna potpora u svemu i bez kojih ništa od ovoga ne bi bilo moguće.

Posebna hvala baki na svim skuhanim kavama!

LITERATURA

1. HALMED. .: HALMED. [cited 2023 Aug 29]. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2021. - Izvješća o potrošnji lijekova | Publikacije i izvješća | Novosti i edukacije .: HALMED. Available from: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/>
2. Vlastelica M, Jelaska M. Zašto su benzodiazepini još uvijek u širokoj primjeni? *Acta Medica Croat Časopis Akad Med Znan Hrvat.* 2012;66(2):137–9.
3. Promoting rational use of medicines [Internet]. [cited 2023 Aug 26]. Available from: <https://www.who.int/activities/promoting-rational-use-of-medicines>
4. Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Uzun S, Rušinović M. Benzodiazepini: za i protiv. *Medicus.* 2002 Sep 25;11(2_Psihofarmakologija):183–8.
5. Jakovljević M. Benzodiazepini u suvremenoj medicini. (Biblioteka Suvremena farmakoterapija). Zagreb: Medicinska naklada.; 2001. VI, 269 str. : ilustr.; 24 cm.
6. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cited 2023 Aug 28]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
7. Francetić I, Vitezić D. *Klinička farmakologija.* 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
8. HALMED. .: HALMED. [cited 2023 Sep 1]. Baza lijekova | Lijekovi .: HALMED. Available from: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>
9. Zhu S, Noviello CM, Teng J, Walsh RM, Kim JJ, Hibbs RE. Structure of a human synaptic GABAA receptor. *Nature.* 2018 Jul;559(7712):67–72.
10. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System–Mediated Effects. *Ochsner J.* 2013;13(2):214–23.
11. Delaš Aždajić M. Ocjena racionalnosti izvanbolničkoga propisivanja benzodiazepina u Republici Hrvatskoj [Internet] [info:eu-repo/semantics/doctoralThesis]. University of Zagreb. School of Medicine; 2021 [cited 2023 Aug 23]. Available from: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:799786>
12. Nielsen S. Benzodiazepines. *Curr Top Behav Neurosci.* 2017;34:141–59.
13. Singh R, Abdijadid S. Oxazepam. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Sep 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544349/>
14. Balon R, Chouinard G, Cosci F, Dubovsky SL, Fava GA, Freire RC, et al. International Task Force on Benzodiazepines. *Psychother Psychosom.* 2018;87(4):193–4.
15. Desai C. Meyler’s side effects of drugs: The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. *Indian J Pharmacol.* 2016;48(2):224.

16. Perlis ML, Posner D, Riemann D, Bastien CH, Teel J, Thase M. Insomnia. *Lancet Lond Engl*. 2022 Sep 24;400(10357):1047–60.
17. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017 Dec;26(6):675–700.
18. Mancuso CE, Tanzi MG, Gabay M. Paradoxical reactions to benzodiazepines: literature review and treatment options. *Pharmacotherapy*. 2004 Sep;24(9):1177–85.
19. Miller's Anesthesia, 2-Volume Set - 9th Edition [Internet]. [cited 2023 Sep 1]. Available from: <https://shop.elsevier.com/books/millers-anesthesia-2-volume-set/gropper/978-0-323-59604-6>
20. Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set - 21st Edition [Internet]. [cited 2023 Sep 1]. Available from: <https://shop.elsevier.com/books/nelson-textbook-of-pediatrics-2-volume-set/kliegman/978-0-323-52950-1>
21. Guidelines for pharmacological treatment of epilepsy. *Liječnički Vjesn* [Internet]. 2021 Dec 28 [cited 2023 Sep 1];143(11–12). Available from: <https://hrcak.srce.hr/269398>
22. Gjergja Juraški R, Barišić N, Kovač Šižgorić M, Prpić I. Smjernice za farmakoterapiju epilepsija u djece i adolescenata Hrvatskog društva za dječju neurologiju HLZ-a. *Liječnički Vjesn*. 2019 Sep 27;141(7–8):181–181.
23. Barišić N, Rubić F. Epileptički status u pedijatriji – dijagnostički i terapijski postupci. *Liječnički Vjesn*. 2023 Apr 17;145(Supp 1):184–98.
24. Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinka E. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: A systematic review with meta-analysis. *Epilepsy Behav EB*. 2015 Aug;49:325–36.
25. Medicinska naklada [Internet]. [cited 2023 Sep 1]. Temeljna i klinička farmakologija 14. izdanje. Available from: <https://www.medicinskanaklada.hr/temeljna-i-klini%C4%8Dka-farmakologija-4>
26. Alcohol [Internet]. [cited 2023 Sep 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
27. Sachdeva A, Choudhary M, Chandra M. Alcohol Withdrawal Syndrome: Benzodiazepines and Beyond. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2015 Sep;9(9):VE01–7.
28. Antipsychotic Safety in Liver Disease: A Narrative Review and Practical Guide for the Clinician - PubMed [Internet]. [cited 2023 Sep 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36180017/>
29. Airagnes G, Pelissolo A, Lavallée M, Flament M, Limosin F. Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. *Curr Psychiatry Rep*. 2016 Oct;18(10):89.

30. Shyken JM, Babbar S, Babbar S, Forinash A. Benzodiazepines in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2019 Mar;62(1):156–67.
31. Peng L, Morford KL, Levander XA. Benzodiazepines and Related Sedatives. *Med Clin North Am.* 2022 Jan;106(1):113–29.
32. Tiller JWG. Depression and anxiety. *Med J Aust.* 2013 Sep 16;199(S6):S28-31.
33. Lader M. Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Feb;77(2):295–301.
34. Mary P, Servais L, Vialle R. Neuromuscular diseases: Diagnosis and management. *Orthop Traumatol Surg Res OTSR.* 2018 Feb;104(1S):S89–95.
35. 1.Hipotonija D, Bolesti N. SINDROM HIPOTONOG DJETETA. *Paediatr Croat* [Internet]. 2007 [cited 2023 Sep 7];51:135–43. Available from: <http://hpps.kbsplit.hr/hpps-2007/pdf/dok28.pdf>
36. Rendić S. Metabolizam lijekova i odabranih ksenobiotika. (Biblioteka Sveučilišni udžbenici). Zagreb: Medicinska naklada.; 2013. XVI, 407 str.
37. Drugs.com [Internet]. [cited 2023 Sep 1]. Drugs.com – Prescription Drug Information. Available from: <https://www.drugs.com/>
38. Zakon o zdravstvenoj zaštiti [Internet]. [cited 2023 Aug 23]. Available from: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2018_11_100_1929.html
39. Zakon o izmjenama i dopunama Zakona o zdravstvenoj zaštiti [Internet]. [cited 2023 Aug 23]. Available from: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2023_03_33_582.html
40. Dzakula A, Vočanec D, Banadinovic M, Vajagic M, Lončarek K, Lukačević Lovrenčić I, et al. Croatia: Health System Review. *Health Syst Transit.* 2021 Nov;23(2):1–146.
41. Opis zdravstvenog sustava | HZZO [Internet]. [cited 2023 Aug 23]. Available from: <http://hzzo.hr/pravni-akti/opis-zdravstvenog-sustava>
42. Nacionalna strategija razvoja zdravstva 2012. - 2020. [Internet]. [cited 2023 Aug 23]. Available from: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2012_10_116_2519.html
43. Zakon o obveznom zdravstvenom osiguranju [Internet]. [cited 2023 Aug 23]. Available from: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_80_1666.html
44. Zakon o izmjenama i dopunama Zakona o obveznom zdravstvenom osiguranju [Internet]. [cited 2023 Aug 23]. Available from: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2023_03_33_583.html
45. Polić-Vižintin M, Stimac D, Sostar 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 Aug 15;14:343.

46. Zakon o lijekovima [Internet]. [cited 2023 Aug 24]. Available from: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html
47. 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 Feb 23;17(1):161.
48. Akici A, Oktay S. Rational Pharmacotherapy and Pharmacovigilance. *Curr DRUG Saf.* 2007;2(1):65–9.
49. De Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA, Drugs WAP on E, Policy WHOED and M. Guide to good prescribing : a practical manual [Internet]. World Health Organization; 1994 [cited 2023 Aug 26]. Report No.: WHO/DAP/94.11. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/59001>
50. World Health Organization. Teacher’s guide to good prescribing Hans V. Hogerzeil (editor) ... [et al.] [Internet]. World Health Organization; 2001 [cited 2023 Aug 26]. Report No.: WHO/EDM/PAR/2001.2. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67010>
51. Hassan N, Abdulla AA, Bakathir HA, Al-Amoodi AA, Aklan AM, de Vries T. The impact of problem-based pharmacotherapy training on the competence of rational prescribing of Yemen undergraduate students. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 Mar;55(11–12):873–6.
52. The ATC/DDD Methodology [Internet]. [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/methodology>
53. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification [Internet]. [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>
54. Defined Daily Dose (DDD) [Internet]. [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>
55. DDD Indicators [Internet]. [cited 2023 Aug 27]. Available from: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/indicators>
56. Baiju A, Jacob R, Krishnakumar K. The Relevance of Defined Daily Dose concept in Drug Utilisation Research: A Review. *J Drug Deliv Ther.* 2021 Aug 15;11(4-S):162–5.
57. Lyons JS, Larson DB, Hromco J. Clinical and economic evaluation of benzodiazepines: a value analysis. *PharmacoEconomics.* 1992 Nov;2(5):397–407.
58. Arhiva liste lijekova | HZZO [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: <http://hzzo.hr/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova/arhiva-liste-lijekova>
59. Draganić P, Oštarčević S, Škribulja M. Agencija za lijekove i medicinske proizvode – HALMED.

60. template.gov.hr [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Objavljeni konačni rezultati Popisa 2021. Available from: <https://dzs.gov.hr/vijesti/objavljeni-konacni-rezultati-popisa-2021/1270>
61. HALMED. .: HALMED. [cited 2023 Aug 30]. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2020. - Izvješća o potrošnji lijekova | Publikacije i izvješća | Novosti i edukacije .: HALMED. Available from: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2020/>
62. Draganić P, Škribulja M, Oštarčević S. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2017.-2021. Agencija za lijekove i medicinske proizvode – HALMED .
63. Draganić P, Žeželić S, Šarinić VM. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2009.-2013. Agencija za lijekove i medicinske proizvode – HALMED.
64. 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 Dec 1;33(4):1197–204.
65. razvoj.gov.hr [Internet]. [cited 2023 Aug 30]. Vrijednosti indeksa razvijenosti i pokazatelja za izračun indeksa razvijenosti 2018. Available from: <https://razvoj.gov.hr/o-ministarstvu/djelokrug-1939/regionalni-razvoj/indeks-razvijenosti/vrijednosti-indeksa-razvijenosti-i-pokazatelj-za-izracun-indeksa-razvijenosti-2018/3740>
66. Delaš Aždajić M, Likić R, Aždajić S, Šitum M, Lovrić I, Štimac Grbić D. Outpatient benzodiazepine utilization in Croatia: drug use or misuse. *Int J Clin Pharm.* 2019 Dec;41(6):1526–35.
67. Jakovljević M. New generation vs. first generation antipsychotics debate: pragmatic clinical trials and practice-based evidence. *Psychiatr Danub.* 2009 Aug 25;21(4):446–52.
68. Toivo T, Dimitrow M, Puustinen J, Savela E, Pelkonen K, Kiuru V, et al. Coordinating resources for prospective medication risk management of older home care clients in primary care: procedure development and RCT study design for demonstrating its effectiveness. *BMC Geriatr.* 2018 Mar 16;18(1):74.
69. Hämeen-Anttila K, Närhi U, Tahvanainen H. Rational Pharmacotherapy Action Plan. Final report [Internet]. Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö; 2018 [cited 2023 Aug 31]. Available from: <https://julkaisut.valtioneuvosto.fi/handle/10024/160824>
70. Airaksinen M, Toivo T, Jokinen L, Savela E, Parkkamäki S, Sandler C, et al. Policy and vision for community pharmacies in Finland: A roadmap towards enhanced integration and reduced costs. *Pharm Pract.* 2021;19(1):2288.
71. Health Status [Internet]. [cited 2023 Aug 31]. Available from: https://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT#

72. Bachhuber MA, Hennessy S, Cunningham CO, Starrels JL. Increasing Benzodiazepine Prescriptions and Overdose Mortality in the United States, 1996–2013. *Am J Public Health*. 2016 Apr;106(4):686–8.
73. Votaw VR, Geyer R, Rieselbach MM, McHugh RK. The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review*. *Drug Alcohol Depend*. 2019 Jul 1;200:95–114.
74. Maust DT, Lin LA, Blow FC. Benzodiazepine Use and Misuse Among Adults in the United States. *Psychiatr Serv Wash DC*. 2019 Feb 1;70(2):97–106.
75. Verthein U, Buth S, Holzbach R, Neumann-Runde E, Martens MS. [Benzodiazepines and Z-Drugs – Analyses of Ambulatory Prescriptions from 2006 to 2015]. *Psychiatr Prax*. 2019 Oct;46(7):399–405.
76. Stangeland H, Handal M, Skurtveit SO, Aakvaag HF, Dyb G, Wentzel-Larsen T, et al. Killing pain?: a population-based registry study of the use of prescription analgesics, anxiolytics, and hypnotics among all children, adolescents and young adults in Norway from 2004 to 2019. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022 Aug 27;1–12.
77. Johnell K, Fastbom J. The use of benzodiazepines and related drugs amongst older people in Sweden: associated factors and concomitant use of other psychotropics. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009 Jul;24(7):731–8.
78. Kurko T, Saastamoinen LK, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J, Airaksinen M, et al. Trends in the long-term use of benzodiazepine anxiolytics and hypnotics: A national register study for 2006 to 2014. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018 Jun;27(6):674–82.

POPIS TABLICA

Tablica 1. Molekularna struktura nekih benzodiazepina.....	3
Tablica 2. Podjela najčešćih benzodiazepina i indikacije za njihovu primjenu.....	4
Tablica 3. Antiepileptici širokog i užeg spektra djelovanja.....	9
Tablica 4. Preporuke za antiepileptičke lijekove prvog izbora, drugog izbora/dodatnu terapiju recidivirajućih napadaja te antiepileptici s rizikom pogoršanja napadaja.....	11
Tablica 5. Ukupna potrošnja lijekova u 2021. godini prema DDD/1000 stanovnika/dan po glavnim skupinama ATK klasifikacije.....	27
Tablica 6. Potrošnja lijekova iz ATK skupine N po pojedinim županijama u 2021. godini.....	29
Tablica 7. Potrošnja pojedinih benzodiazepina u DDD/TSD u periodu od 2009.-2021.	32
Tablica 8. Trendovi izvanbolničkog propisivanja benzodiazepina u EU prema DDD/TSD u periodu od 2011.-2021.	35
Tablica 9. Trendovi izvanbolničkog propisivanja benzodiazepina u non-EU državama prema DDD/TSD u periodu od 2011.-2021.	37

ŽIVOTOPIS

Rođen sam 2. ožujka 1998. godine u Zagrebu. Završio sam Osnovnu školu Zapruđe i Gimnaziju Tituša Brezovačkog u Zagrebu s odličnim uspjehom. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja sudjelovao sam na županijskim natjecanjima iz biologije. Također sam bio član Plivačkog kluba Medveščak, tijekom četiri godine kategorizirani sportaš od strane Olimpijskog Odbora te višestruki rekorder i prvak Hrvatske u plivanju. Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam 2017. godine. Tijekom studiranja sudjelovao sam kao aktivni sudionik na brojnim znanstvenim i stručnim sastancima i kongresima. Redovito sam sudjelovao u nastavi Medicinskog fakulteta kao demonstrator. Sudjelovao sam u brojnim stručnim projektima tijekom studiranja kao suradnik i kao koordinator. Za vrijeme studiranja bio sam i član vijeća Studentske sekcije za ortopediju i traumatologiju. Osim na Medicinskom fakultetu paralelno sam studirao i na Zagrebačkoj školi ekonomije i managementa (ZSEM) gdje sam dobitnik Dekanove nagrade za akademsku izvrsnost. Aktivno govorim i pišem engleski (C1) i njemački jezik (B2). Tijekom studiranja objavio sam više radova koji su izdani u časopisima. Također sam prevoditelj i redaktor knjige AI Revolution in Medicine.