

# Liječenje benzodiazepinima i potencijalno ovisničko ponašanje - uloga medicinske sestre/tehničara

---

**Kelek, Marko**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2016**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Technical College in Bjelovar / Visoka tehnička škola u Bjelovaru**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:144:256391>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-20**



*Repository / Repozitorij:*

[Digital Repository of Bjelovar University of Applied Sciences](#)



**VISOKA TEHNIČKA ŠKOLA U BJELOVARU  
STRUČNI STUDIJ SESTRINSTVA**

ZAVRŠNI RAD br.17/SES/2016

**LIJEČENJE BENZODIAZEPINIMA I  
POTENCIJALNO OVISNIČKO PONAŠANJE –  
ULOGA MEDICINSKE SESTRE/TEHNIČARA**

Marko Kelek

Bjelovar, srpanj 2016.



**Visoka tehnička škola u Bjelovaru**

**Trg E. Kvaternika 4, Bjelovar**

## 1. DEFINIRANJE TEME ZAVRŠNOG RADA I POVJERENSTVA

Kandidat: **Kelek Marko**

Datum: 02.03.2016.

Matični broj:000819

JMBAG: 0231044225

Kolegij: **KLINIČKA MEDICINA IV - Psihijatrija**

Naslov rada (tema): **Liječenje benzodiazepinima i potencijalno ovisničko ponašanje – uloga medicinske sestre/tehničara**

Mentor: **dr.sc. Marija Kudumija Slijepčević**

zvanje:**viši predavač**

Članovi Povjerenstva za završni rad:

1. **dr.sc. Zrinka Puharić, predsjednik**
2. **dr.sc. Marija Kudumija Slijepčević, mentor**
3. **mr.sc. Ina Stašević, član**

## 2. ZADATAK ZAVRŠNOG RADA BROJ: 17/SES/2016

U radu je potrebno istražiti propisivanost benzodiazepina u ambulanti opće medicine, dugotrajnost liječenja istima te znanja bolesnika o potencijalnim opasnostima uzimanja takovih lijekova. Istraživanje će biti provedeno u ambulanti opće medicine prikupljanjem podataka o propisivanosti benzodiazepina te dugotrajnosti uzimanja kod pojedinih bolesnika. U drugom dijelu rada istražiti će se znanja bolesnika o potencijalnim opasnostima navedenih lijekova te raspraviti o ulozi medicinskih sestara/tehničara u prevenciji i edukaciji bolesnika u navedenoj problematici. Benzodiazepini pripadaju skupini najpropisivanijih lijekova te bolesnici vrlo često iste koriste bez nadzora liječnika i redovitih kontrola unatoč vrlo opasnim posljedicama dugotrajnog uzimanja istih. Medicinske sestre/tehničari imaju važnu ulogu u edukaciji bolesnika samim tim i prevenciji stvaranja ovisnosti o benzodiazepinima kao sve važnijem javnozdravstvenom problemu u Republici Hrvatskoj.

Zadatak uručen: 02.03.2016.

Mentor: **dr.sc. Marija Kudumija Slijepčević**



## ZAHVALA

Zahvaljujem svim profesorima i predavačima Stručnog studija sestrinstva na prenesenom znanju, posebno svojoj mentorici dr.sc. Mariji Kudumiji Slijepčević, dr.med. na stručnoj pomoći tijekom izrade ovog rada kao i na izrazitoj motivaciji te doktorici PZZ Štefici Margeti na omogućavanju istraživanja.

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Općenito o benzodiazepinima .....	2
1.1.1. Mehanizam djelovanja .....	5
1.1.2. Farmakokinetika benzodiazepina.....	8
1.1.3. Indikacijska područja za primjenu benzodiazepina .....	10
1.2. Prednosti i nedostaci benzodiazepina .....	11
1.2.1. Prednosti benzodiazepina anksiolitika .....	12
1.2.2. Nedostaci benzodiazepinskih anksiolitika .....	12
1.2.3. Prednosti benzodiazepinskih hipnotika .....	13
1.2.4. Nedostaci benzodiazepinskih hipnotika .....	14
1.3. Nuspojave benzodiazepina.....	14
1.4. Zloupotreba i intoksikacija .....	16
1.5. Ovisnost o benzodiazepinima.....	17
1.5.1. Simptomi benzodiazepinske ovisnosti.....	18
1.5.2. Benzodiazepinski apstinencijski sindrom .....	19
1.5.3. Psihološka ovisnost o benzodiazepinima.....	21
1.5.4. Brzina nastupanja učinka lijeka i potencijal za razvoj ovisnosti.....	21
1.5.5. Benzodiazepini i anksiozni poremećaji.....	22
1.6. Zdravstvena njega bolesnika u liječenju benzodiazepinima .....	23
1.6.1. Sestrinske dijagnoze u primjeni benzodiazepina .....	24
1.6.2. Sestrinske intervencije i skrb u terapiji benzodiazepinima .....	25
1.6.3. Sestrinska edukacija pacijenta i obitelji.....	26
1.6.4. Sestrinska procjena ishoda liječenja benzodiazepinima .....	26
1.6.5. Zdravstvena njega bolesnika ovisnih o benzodiazepinima - definiranje sestrinske dijagnoze .....	27
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	29
3. ISPITANICI I METODE.....	30
4. REZULTATI .....	31
5. RASPRAVA .....	36
6. ZAKLJUČAK.....	38

7. LITERATURA .....	40
8. SAŽETAK .....	42
9. SUMMARY .....	<b>43</b>
10. PRILOG .....	44

# 1. UVOD

Prvi benzodiazepin patentiran je 1959. godine pod tvorničkim imenom Librium. Kasnije je daljnjim istraživanjem došlo do otkrića diazepama koji ima širi spektar djelovanja i jači miorelaksirajući učinak. Razvoj benzodiazepina predstavlja velik napredak, a ovi lijekovi su zbog povoljnijih učinaka u potpunosti zamijenili do tada upotrebljavane barbiturate.

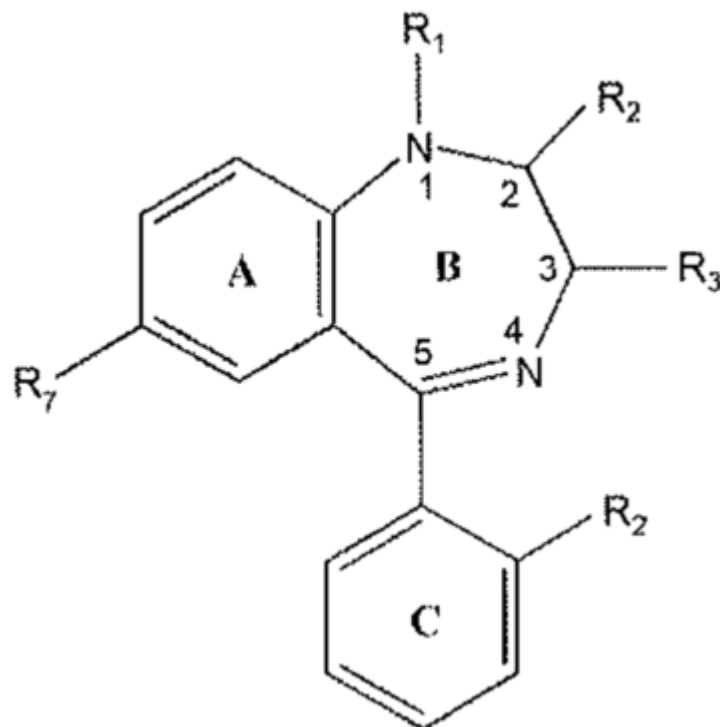
Rad se sastoji od šest povezanih poglavlja. U radu su definirani problem, svrha i ciljevi istraživanja te je objašnjena struktura rada. Drugi dio rada prikazuje najvažnije karakteristike benzodiazepina, mehanizam djelovanja, indikacijska područja za primjenu, nuspojave, prednosti i probleme kod korištenja. U trećem dijelu rada istraženo je stvaranje ovisnosti primjenom ovih lijekova, dok je u četvrtom dijelu rada objašnjena zdravstvena njega kod bolesnika koji primjenjuju benzodiazepine ili su o njima ovisni. U petom dijelu rada su na temelju provedenog anketnog upitnika prezentirani rezultati istraživanja. Zaključak predstavlja sintezu rezultata istraživanja i objedinjuje sva poglavlja u jednu cjelinu.

U današnje vrijeme benzodiazepini su najčešće propisivani lijekovi, a njihovi učinci su anksiolitički, hipnotički, antikonvulzivni i miorelaksirajući. Indikacijska područja primjene su suzbijanje anksioznosti i psihičke napetosti uz vrlo malo sedacije. Podjela benzodiazepina je na lijekove s kratkim, srednje dugim i dugim djelovanjem. Neželjeni učinci ovih lijekova su pospanost, smanjenje koncentracije, konfuzije, padovi i dr.

## 1.1. Općenito o benzodiazepinima

Kako ističu autori Trevor i Way, benzodiazepini su lijekovi koji pripadaju skupini anksiolitika, sedativa i hipnotika (1). To su zapravo lijekovi koji se upotrebljavaju za ublažavanje anksioznih poremećaja, depresija, hipnoza, itd. Kako bi pacijenti mogli normalno živjeti i obavljati svoje svakodnevne aktivnosti, uzimaju benzodiazepine. Benzodiazepini su među prvim lijekovima koji su pokazali anksiolitički učinak te sedativno-hipnotska svojstva (2). Opća struktura benzodiazepina prikazana je na sljedećoj slici.

Slika 1. Opća struktura benzodiazepina



Izvor: Quizlet. Benzodiazepines (<https://quizlet.com/20117045/chapter-12-benzodiazepines-flash-cards/>)

Kao što se iz slike može i vidjeti, benzodiazepini se sastoje od benzenskog prstena (A) koji je spojen sa diazepinskim prstenom (B). Na poziciji 5 benzodiazepinskog prstena se nalazi fenilni prsten (C) (2).

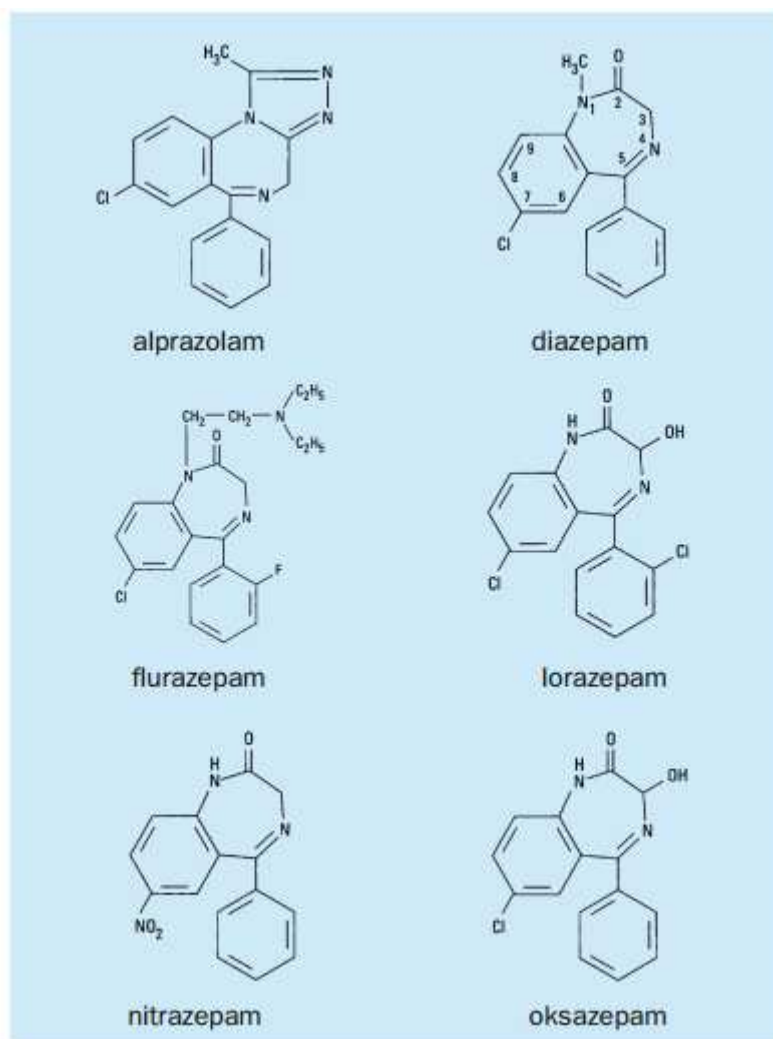
Bleakley i Baldwin navode sljedeće funkcije benzodiazepina (3):



- anksiolitička,
- sedativno-hipnotska,
- amnezijska,
- antikonvulzijska i
- miorelaksantna.

Na sljedećoj slici prikazana je molekularna struktura nekih benzodiazepina.

Slika 2. Molekularna struktura nekih benzodiazepina



Izvor: Mimica, N., etal. Benzodiazepini: za i protiv. Medicus Psihofarmakologija 2002; 11: 184.

Godine 1959. otkriven je prvi lijek iz skupine klordiazepoksida pod imenom Librium (4). Nakon toga je četiri godine kasnije otkriven diazepam s jačim djelovanjem (Valium) koji će postati jedan od najčešće propisivanih lijekova iz skupine benzodiazepina. Do danas je otkriveno i patentirano oko četrdeset lijekova iz skupine benzodiazepina (5). Otkriće benzodiazepina označilo je veliki iskorak u farmakološkom tretmanu anksioznosti, isključivo iz razloga što su oni zamijenili barbiturate koji su imali daleko više negativnih nuspojava, posebno visok stupanj toksičnosti (6).

Benzodiazepini djeluju na GABAA receptorsko vezno mjesto za benzodiazepine te povećavaju učestalost otvaranja kloridnih kanala u sklopu GABAA kanala (7). Autori Stevens i Pollack tvrde da je glavna prednost benzodiazepina u odnosu na ostale ta da anksiolitički učinak počinje odmah (8). Većinom svi benzodiazepini imaju sličan mehanizam djelovanja i učinkovitost, dok ipak farmakokinetičke razlike između lijekova iz ove skupine postoje. Ugrešić u svom članku objašnjava prednost starijih lijekova iz skupine benzodiazepina u odnosu na novije lijekove iz ove skupine. Kako Ugrešić navodi, noviji benzodiazepini su visoko potentni, djeluju kratkotrajnije, što je pokazalo prednost u učinkovitosti te bolju podnošljivost u primjeni (9).

Sljedećih nekoliko godina bilo je obilježeno velikim otkrićima drugih benzodiazepina, koji su u odnosu na barbiturate zbog poboljšanog profila sigurnosti, postali vrlo brzo popularni. Valium je u razdoblju između 1969. i 1982. godine postao najpropisivaniji lijek u SAD-u, o čemu svjedoči enormno velika brojka od 2,3 milijardi, koliko je doza Valiuma 1978. godine izdano u SAD-u (10). Kako Kovačević navodi u svojoj disertaciji, otkriće benzodiazepina seže u drugu polovicu pedesetih godina 20. stoljeća, a za njihovo otkriće je zaslužan dr. Leo Sternbach, koji je tada bio zaposlen u današnjoj poznatoj tvrtci La Roche. Za ublažavanje i uklanjanje anksioznosti prvo su se koristili barbiturati i meprobamat ali, kako je ranije u radu već spomenuto, zbog svojih neželjenih nuspojava i učinaka uključujući i mogućnost predoziranja ovu skupinu lijekova zamijenili su benzodiazepini (10). Najprije su benzodiazepini bili razvijeni kao anksiolitici, a nakon njihovog otkrića otkriven je niz ostalih korisnih učinaka (hipnotičko i miorelaksirajuće djelovanje te antiepileptički učinak) (10). Baldwin i suradnici u svom članku iznose i niz neželjenih učinaka koji su povezani s

primjenom benzodiazepina kao što su sedacija, oštećenje motorne koordinacije, kognitivni učinci, a nakon dugotrajne primjene i tolerancija na učinke benzodiazepina i ovisnost (11). O mehanizmu djelovanja prvih benzodiazepina se tada nije znalo baš puno sve do 1975. godine kada je otkriveno da diazepam potencira GABA-om posredovanu inhibitornu neurotransmisiju u mozgu (10). Godine 1977. publicirani su dokazi o prisutnosti visoko-afinitetnog i specifičnog veznog mjesta za benzodiazepine u mozgu, za što su bili zaslužni Möhler i Okada(10). Barnard i suradnici u svom članku otkrivaju da se daljnjim naprednijim istraživanjima dokazalo da se vezno mjesto za benzodiazepine ipak nalazi u transmembranskom makromolekularnom dijelu, uključujući i vezno mjesto za neurotransmiter GABA-u i kloridni kanal (12). Tako Barnard i suradnici spominju GABAbenzodiazepinski receptor, što znači da se benzodiazepini vežu za benzodiazepinsko vezno mjesto i tako povećavaju učestalost otvaranja kloridnog kanala. U članku Barnarda i suradnika dalje se navode dva tipa „GABA-BZ receptora“: BZ1 i BZ2, do čijeg je razvoja došlo vezanjem liganada ne-benzodiazepinske strukture za benzodiazepinska mjesta vezivanja u cerebelumu i drugim strukturama. Danas se termin „GABA-BZ receptor“ više ne koristi jer je benzodiazepinsko vezno mjesto samo jedno od nekoliko veznih mjesta na GABAA receptoru (10). Daljnjim razvojem je 80-tih i 90-tih godina 20. stoljeća otkriveno više podtipova GABAA receptora.

### **1.1.1. Mehanizam djelovanja**

Mimica i suradnici u svom članku detaljno pojašnjavaju i opisuju mehanizam djelovanja benzodiazepina. Oni navode: „Benzodiazepini pojačavaju GABA-ergičku aktivnost. Gama-aminomaslačna kiselina (GABA) pripada u glavne inhibitorne neurotransmitere u SŽS-u, nalazi se u 30-40% svih sinapsa, a djelovanje ostvaruje putem triju specifičnih receptora:  $GABA_A$ ,  $GABA_B$  i  $GABA_C$ “(6). Ono što Mimica i suradnici ističu je da „benzodiazepini povećavaju učestalost otvorenog stanja receptorskog kanala, ali ne mijenjaju niti njegovu vodljivost niti duljinu otvorenosti kanala“ (6). Mehanizam djelovanja svih benzodiazepina je približno isti, samo su prisutne razlike u njihovoj farmakokinetici (6).

Mehanizam djelovanja benzodiazepina je u svom članku obradio i Ugrešić, samo je on to objasnio na malo drugačiji način u odnosu na Mimicu i suradnike. Tako Ugrešić navodi da su „benzodiazepini agonisti benzodiazepinskog receptora smještenog na jonotropnim receptorima za najzastupljeniji inhibični neurotransmiter - aminobuternu kiselinu (GABAA receptori)“ (9). Ugrešić naglašava da benzodiazepini ne djeluju na GABA<sub>B</sub> receptore, a GABA<sub>A</sub> receptore opisuje kao „heteropentamerne transmembranske proteine koji formiraju jonski kanal selektivno permeabilan za kloridni anion (Cl<sup>-</sup>)“ (9).

Mehanizam djelovanja benzodiazepina zasniva se na pojačanju djelovanja inhibičnih neurotransmitera u mozgu. Prije svega, oni pojačavaju učinak gama-aminobutirenska kiselina (GABA), time što olakšavaju njezin efekt na receptore. Oni se na receptorima za GABA-u ne vezuju za isto mjesto gdje i ova aminokiselina, već svoj facilitatorni efekt provode mijenjajući tercijarnu strukturu receptora čineći ga osjetljivim za djelovanje GABA-e.

Benzodiazepinski sedativi i hipnotici u svojoj strukturnoj formuli imaju benzodiazepinski prsten (benzenski prsten spojen sa sedmočlanim diazepinskim prstenom) i vezuju se svi za isto mjesto na receptoru za GABA-u, koje se naziva benzodiazepinski receptor. Kada se oni vežu za svoj receptor, ista količina GABA-e izaziva učestaliju aktivaciju receptora. Kako je receptor za GABA-u ustvari kanal za ione klora, učestalija aktivacija će značiti učestalije otvaranje kanala u membrani neurona, tj. veći ulazak iona klora u neurone i hiperpolarizaciju njihove membrane. Hiperpolarizirani neuroni se nalaze u stanju inhibicije, čime se ostvaruje inhibično, tj. sedativno djelovanje benzodiazepina (13). U sljedećoj tablici prikazane su karakteristike najčešće propisivanih benzodiazepina u Republici Hrvatskoj.

Tablica 1. Karakteristike najčešće propisvanih benzodiazepina u RH

Lijek	Približne ekvivalentne doze (mg)	Brzina djelovanja	Aktivni metaboliti	Prosječno vrijeme poluživota (sati)	Dužina djelovanja	Uobičajene doza za odrasle (mg/dan)
alprazolam (Helex, Xanax, Xanax SR)	0,5	srednje	da	12	kratko	0,5 - 6
bromazepam (Lekotam, Lexaurin, Lexillum)	2,25	brzo	da	17	kratko	3 - 36
diazepam (Apaurin, Diazepam, DiazepamDesitin, Normabel, Valium)	5	brzo	da	100	dugo	2 - 40
Flurazepam (Fluzepam)	5	brzo	da	100	dugo	15 - 30
klonazepam (Rivotril)	0,25	brzo	ne	34	dugo	1,5 - 6
Lorazepam (Lorsilan)	1	srednje	ne	15	kratko	2 - 6
medazepam (Ansilan)	5	brzo	da	8	kratko	20 - 50
midazolam (Dormicum)	1,25 - 1,7	brzo	da	2,5	kratko	7,5 - 15
nitrazepam (Cerson)	5	brzo	ne	15	kratko	5 - 10
oksazepam (Oksazepam,	15	polako	ne	8	kratko	30 - 90

Izvor: Mimica, N., etal. Benzodiazepini: za i protiv. Medicus Psihofarmakologija 2002; 11: 184.

Iz tablice se može vidjeti mehanizam djelovanja najčešće propisivanih benzodiazepina. Tako od svih navedenih benzodiazepina u prethodnoj tablici, samo oksapezam ima najsporiju brzinu djelovanja, dok alprazolam i lorazepam imaju srednje djelovanje. Svi ostali navedeni benzodiazepini imaju brzo djelovanje. Što se tiče dužine djelovanja, najduže djeluju diazepam, flurazepam i klonazepam, dok ostali imaju kratkotrajno djelovanje.

Benzodiazepini, osim do smanjenja uznemirenosti (anksioznosti), dovode i do usporenja procesa mišljenja, gubitka anterogradna memorije (ne može se upamtiti sadržaj koji osoba prima dok je pod djelovanjem lijeka), slabljenja psihomotorne koordinacije (otežano je upravljanje vozilima i strojevima uopće) i emocionalne otupjelosti. Veće doze izazivaju pospanost. Zbog ovakvog profila učinaka, benzodiazepini ne mogu izliječiti anksioznost i nisu pogodni za dužu primjenu od 7-10 dana. Oni se, prije svega, koriste za zbrinjavanje akutno nastale anksioznosti ili kao pomoćno sredstvo kod kroničnih stanja kod kojih je anksioznost osnovni poremećaj (14).

Djelovanje benzodiazepina na san sastoji se od produžavanja ukupnog vremena sna i skraćivanja latentnog razdoblja za ulazak u san. Mijenja se i struktura sna, tako što se produžuje faza 2, a skraćuju faze 1, 3 i 4. Skraćuje se i REM faza, ali se povećava ukupan broj ciklusa s REM fazom. Sveukupno, benzodiazepini izazivaju san koji nije isti kao san koji nastaje fiziološki. Jedno od povoljnih slučajnih djelovanja benzodiazepina je antisekretorni efekt, tj. smanjenje noćne sekrecije klorovodične kiseline u želucu. To može biti od koristi u određenim situacijama, ali benzodiazepini ne mogu zamijeniti antisekretornu terapiju.

### 1.1.2. Farmakokinetika benzodiazepina

Početak i trajanje djelovanja benzodiazepina određuju fizikalno-kemijska svojstva i metabolizam svakog od njih. Benzodiazepini su skupina lijekova koji se relativno brzo apsorbiraju i pojavljuju u krvi nakon peroralne primjene. Kroz gastrointestinalnu sluznicu najbrže prolaze diazepam i klorazepam, dok se alprazolam, lorazepam, klordiazepoksidi oksazepam apsorbiraju sporije (9). Benzodiazepini, koji se uzimaju intravenski, vrlo brzo počinju djelovati zbog osobine lipofilnosti za prolaz kroz krvno-moždanu barijeru (9). Lipofilniji lijekovi iz skupine benzodiazepina, zbog brže redistribucije iz krvi i mozga u periferno masno tkivo, imaju kraće psihofarmakološko djelovanje (diazepam) u odnosu na one manje lipofilne lijekove (lorazepam) (9). Posljedica navedenog je kraći poluživot lipofilnijih nego manje lipofilnih lijekova, iako lipofilniji lijekovi imaju duži metabolički poluživot (9). Kod ponavljanih doza brzina djelovanja lijeka i aktivnih metabolita ovisi o dužini poluživota lijeka. Kako Ugrešić dalje navodi, „akumulacija benzodiazepina s dugim poluživotom je velika i dostiže se dinamička ravnoteža već poslije približno pet poluživota“ (9). Kod lijekova s dužim djelovanjem češće su prisutni pospanost, konfuzije i psihomotorni poremećaji (9). Ugrešić dalje ističe da kod benzodiazepina sa sporijim djelovanjem treba voditi računa o opasnosti od povećanja neželjenih učinaka (9). Većina benzodiazepina se u visokom postotku veže za plazma-proteine, čija je posljedica smanjen učinak dijalize u slučaju trovanja benzodiazepinima (9). U procesu metabolizacije benzodiazepini stvaraju aktivne metabolite, a neki ne. Diazepam, klordiazepoksid, klonazepam metaboliziraju se oksidacijom u jetrite zbog tog sporog procesa imaju relativno dugi poluživot. Ovi lijekovi također formiraju aktivne metabolite koji još više produžavaju poluvrijeme eliminacije. S druge strane, oksazepam i lorazepam se metaboliziraju konjugacijom s glukuronidnim radikalom te zbog tog bržeg procesa ne stvaraju aktivne metabolite pa samim tim imaju i kratak poluživot (9). S obzirom na to da se benzodiazepini većinom izlučuju preko bubrega, oboljenja jetre i bubrega, starost, istovremeno davanje nekih lijekova (estrogena, disulfirama, izoniazida) mogu produžiti poluživot lijeka te povećati neželjene učinke i toksičnost (9)

Svi benzodiazepini su lipofilne tvari koje se dobro apsorbiraju iz probavnog trakta, prodiru u sva tkiva i podliježu metabolizmu u jetri. S praktičnog aspekta, značajno je svrstati ove lijekove u grupe prema brzini metabolizma. U skupinu onih koji se brzo metaboliziraju spadaju lorazepam, oksazepam, klonazepam i triazolam, dok u skupinu onih koji se sporo metaboliziraju ( $T_{1/2} > 24$  sata) spadaju diazepam,

kvazepam, flurazepam i drugi. Benzodiazepini s kratkim djelovanjem (tj. onih koji se brzo metaboliziraju) djeluju 4-8 sati, a zatim njihov učinak prestaje i pacijent može nesmetano psihički funkcionirati. Kod lijekova s dugim djelovanjem (tj. onih koji se sporo metaboliziraju) efekt traje čitavog dana pa je pacijent onemogućen da normalno obavlja svoje poslove. Ovaj nedostatak lijekova s dugim djelovanjem, kada je u pitanju efekt, pretvara se u prednost kada su u pitanju nuspojave. Jedan od najvećih problema s kojima se suočavaju korisnici benzodiazepina je ovisnost o ovim lijekovima, koja nastaje već nakon nekoliko tjedana primjene. Tada nagli prestanak primjene benzodiazepina rezultira apstinencijskim sindromom, koji zapravo predstavlja pogoršanje anksioznosti. Benzodiazepini s dugim djelovanjem kod naglog prestanka uzimanja izazivaju znatno blaži apstinencijski sindrom jer se dugotrajno i postupno izlučuju, dok je kod benzodiazepina s kratkim djelovanjem apstinencijski sindrom posebno jako izražen. Apstinencijalni sindrom se može izbjeći prelaskom na benzodiazepine s dugim djelovanjem, a zatim njihovim postupnim ukidanjem (15)

Prvo treba prijeći na večernje doze, a zatim smanjivati dozu za 1/8 svaka 2 tjedna, do potpunog prestanka primjene. Benzodiazepini se većinom metaboliziraju u jetri, na citokrom P450, i to izoformama CIP3A4 i CIP2C19. Neki, kao temazepam, oksazepam i lorazepam se ne metaboliziraju na citokrom, već se samo izravno konjugiraju. Eritromicin, klaritromicin, ritonavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon i sok od grejpfruta inhibiraju CIP3A4 pa mogu usporiti eliminaciju benzodiazepina koji se metaboliziraju na citokromu i pojačati njihovo djelovanje (16).

### **1.1.3. Indikacijska područja za primjenu benzodiazepina**

Benzodiazepini su efikasni u terapiji generalizirane anksioznosti, socijalne anksioznosti i paničnog poremećaja, ali ne i kod posttraumatskog stresa. Benzodiazepini se općenito dobro podnose, imaju relativno malo nuspojava, a učinkoviti su u liječenju anksioznih i njima srodnih poremećaja. Nadalje, učinkoviti su hipnotici pa se koriste u liječenju poremećaja spavanja (6).



Benzodiazepini su također djelotvorni kao miorelaksansi ili antikonvulzivi, a uvelike se koriste za ublažavanje sindroma alkoholnog sustezanja. Imaju primjenu i kao intravenski anestetici (6). Kako dalje navode Mimica i suradnici, njihova primarna indikacija su ipak anksiozni poremećaji, a posebno opći anksiozni poremećaj (i poremećaj panike) (6). Nerijetka indikacijska područja primjene benzodiazepina su i opsesivno-kompulzivni poremećaj, socijalne fobije i posttraumatski stresni poremećaj (6). „Ostale indikacije za primjenu benzodiazepina su epilepsija, motorički poremećaji, akutni psihotični poremećaji, shizofrenija, katatonija, manija, depresija odnosno bipolarni afektivni poremećaji, akatizija, agitirana stanja i dr.“ (6).

Mimica i suradnici ističu da farmakokinetička obilježja benzodiazepina određuju i indikacijska područja za primjenu (6). Lijekovi iz skupine benzodiazepina kratkog i srednje dugog djelovanja, s brzim nastupom djelovanja, koriste se kao hipnotici. Oni lijekovi koji imaju duže djelovanje i sporije upijanje djeluju kao anksiolitici (6). Kao što je već ranije spomenuto, brzina nastupa djelovanja ovisi o lipofilnosti. U benzodiazepine s najvećim lipofilnim svojstvima se ubraja diazepam, koji zahvaljujući tim svojstvima ima i najbrži nastup djelovanja, ali slabiji učinak zbog brze redistribucije u masno tkivo (6). Također, ranije je spomenuto da je lorazepam, za razliku od diazepamata, znatno manje lipofilan te stoga ima polaganiji nastup djelovanja, ali i duži učinak (6).

## **1.2. Prednosti i nedostaci benzodiazepina**

Dobra osobina svih benzodiazepina je njihova relativna sigurnost. Ma koliko se povećavala doza benzodiazepina, nikada se neće dogoditi inhibicija (smetnja) vitalnih centara u mozgu - centra za disanje i kardiovaskularnog centra. Ne-benzodiazepinski sedativi nemaju ovakvu prednost: ukoliko se doza dovoljno poveća, dolazi do inhibicije i vitalnih centara. Ovaj dio rada je podijeljen na dva dijela. U prvom dijelu prikazane su prednosti benzodiazepina anksiolitika, a drugi dio prikazuje nedostatke benzodiazepinskih anksiolitika.

### **1.2.1. Prednosti benzodiazepinskih anksiolitika**

U svom članku Buckley i suradnici kao najvažniju prednost benzodiazepinskih anksiolitika ističu njihovo brzo djelovanje koje je vidljivo odmah nakon uzimanja prve doze lijeka (17). Isti autori kao ostale prednosti navode netoksičnost i sigurnost, u odnosu na neke druge anksiolitike koji nisu benzodiazepini (17). Uz konzumiranje s alkoholom djelovanje benzodiazepina je minimalno potencirano pa stoga osobama koje nisu alkoholičari nije zabranjeno konzumiranje manjih količina alkohola dok su na terapiji benzodiazepinima, iako im svakako treba naglasiti da će alkoholni efekt biti pojačan (6).

Također, prednosti benzodiazepinskih anksiolitika je njihova uspješna primjena u terapiji općeg anksioznog poremećaja. Jakovljević i suradnici navode da se benzodiazepini s niskom potencijom (npr. oksazepam) uspješno koriste u stanjima stalne anksioznosti, dok se u stanjima epizodične anksioznosti (panični poremećaj) ipak koriste jači i djelotvorniji visoko potentni benzodiazepini (18). „Oksazepam je zbog svoje specifične farmakokinetike anksiolitik jako dobre podnošljivosti, a posebice je prikladan za liječenje kontinuirane anksioznosti u osoba starije životne dobi te u bolesnika s oštećenom jetrom“ (6).

### **1.2.2. Nedostaci benzodiazepinskih anksiolitika**

Kao glavni nedostatak u primjeni benzodiazepinskih anksiolitika ističe se neželjena dnevna sedacija. Na ovaj nedostatak bolesnika svakako treba upozoriti, a u većini slučajeva može se ublažiti titracijom i pravilnim izborom lijeka (6). Drugi nedostatak je mogućnost stvaranja ovisnosti tijekom kronične upotrebe. Kod osoba kod kojih se razvila ovisnost javlja se sindrom sustezanja kod nagle obustave ili drastičnijeg sniženja doze (6). Važno je napomenuti da se ovisnost može razviti i kod fetusa ako majka za vrijeme trudnoće uzima benzodiazepine (6). Simptomi koji se mogu javiti u sindromu sustezanja su (6):

- Prekid (ili redukcija) uzimanja sedativa, hipnotika ili anksiolitika (uzimanje je dugotrajno i u visokim dozama).

- Dva (ili više) od sljedećih znakova razvijaju se u razdoblju od nekoliko sati do nekoliko dana poslije prekida uzimanja:
  1. vegetativna hiperaktivnost (npr. znojenje ili puls veći od 100),
  2. tremor ruku,
  3. nesanica,
  4. mučnina ili povraćanje,
  5. prolazne vidne, taktilne ili slušne halucinacije ili iluzije,
  6. psihomotorička agitiranost,
  7. anksioznost,
  8. grand mal napadi.
- Prethodno navedeni simptomi uzrokuju klinički značajne smetnje ili oštećenja u socijalnom, radnom ili drugom važnom području funkcioniranja.
- Simptomi nisu uzrokovani općim zdravstvenim stanjem niti se mogu bolje objasniti u sklopu nekog drugog duševnog poremećaja.

„Katkad benzodiazepini mogu izazvati, najčešće u starijih osoba ili djece, i paradoksalni učinak, tj. pojačanu anksioznost, uzbuđenje, iritabilnost odnosno hostilnost“ (6). U nekim slučajevima kronične upotrebe benzodiazepina bilo je prisutno i suicidalno ponašanje euforija (6). Mimica i suradnici kao daljnje nedostatke navode da „benzodiazepini zbog svog dvostrukog sedativnog i miorelaksirajućeg djelovanja mogu dovesti, poglavito u starijih osoba, do padova i posljedičnih trauma“ (6). Vrlo često benzodiazepini mogu uzrokovati i oštećenja memorije (6).

### **1.2.3. Prednosti benzodiazepinskih hipnotika**

Najveća prednost benzodiazepinskih hipnotika je njihova učestala primjena zbog čega su, kako naglašavaju Mimica i suradnici, „najpropisivaniji i najbolji hipnotici“ (6). O tipu nesanice ovisi koji će se benzodiazepinski hipnotik primijeniti, a kod samog odabira važnu ulogu ima poluživot lijeka, odnosno dužina trajanja hipnotičkog učinka (6). Kod bolesnika koji imaju probleme s usnivanjem koristit će se benzodiazepin s brzim početkom djelovanja i kratkim učinkom (triazolam). S druge strane, kod bolesnika s problemima prosnivanja primijenit će se benzodiazepin sa srednjom

brzinom djelovanja (temazepam), a kod bolesnika koji se prerano bude koristit će se benzodiazepin koji djeluje 7-8 sati (nitrazepam, flurazepam) (6).

#### **1.2.4. Nedostaci benzodiazepinskih hipnotika**

Mimica i suradnici u svom članku kao glavni nedostatak benzodiazepinskih hipnotika ističu brzi razvoj tolerancije u odnosu na benzodiazepinske anksiolitike (6). „Takozvana povratna ili „rebound“ insomnija može se javiti tijekom terapije benzodiazepinima ili kod sustezanja od benzodiazepina. Zakazivanje psihomotoričkih sposobnosti i memorije tijekom dana, najčešće nakon primjene sporo eliminirajućih benzodiazepina, poglavito je izraženo u starijoj populaciji“ (6).

Važan nedostatak benzodiazepinskih hipnotika koja se nikako ne smije izostaviti je i ovisnost koja se može relativno brzo razviti (nakon nekoliko tjedana kontinuirane upotrebe). Sindrom sustezanja može se javiti u slučaju naglog prekida već nakon nekoliko dana (6). Izuzetno neželjen učinak benzodiazepinskih hipnotika vidljiv je kod bolesnika koji boluju od kronične opstruktivne plućne bolesti koji zbog njihova depresivnog učinka na respiraciju moraju izbjegavati benzodiazepine(6).

#### **1.3. Nuspojave benzodiazepina**

Ugrešić navodi da benzodiazepini deprimiraju aktivnost središnjeg živčanog sustava (CNS-a), potenciraju efekte drugih depresora CNS-a kao što je alkohol, izazivaju sedaciju, vrtoglavicu i produžavaju reakcijsko vrijeme (9). Također, mogu ometati kognitivnu funkciju i sposobnost upravljanja motornim vozilom ili rukovanja strojevima (9). Rizik od zloupotrebe u općoj populaciji nije visok, ali je visok kod alkoholičara ili ovisnika o drugim opijatima (9). Kao što je već i spomenuto, kod dugotrajne primjene može se razviti psihička ovisnost, a kod naglog prekida terapije sindrom obustave koji se manifestira agitacijom, nesanicom, strahom i senzornim poremećajima (9). Rosenbaum navodi da se zbog ovih nuspojava primjena ovih lijekova mora postupno ukidati, a osobito u slučajevima primjene benzodiazepina kratkog poluvremena

eliminacije zbog jače reakcije na prestanak uzimanja lijeka (19). Vrlo je važno naglasiti da je sindrom obustave češći nego kod antidepresiva i drugih anksiolitika (9).

Kod trovanja benzodiazepinima pacijent prvo zapada u san, a zatim u komu. Međutim, ukoliko se pacijent dobro njeguje, on neće umrijeti u takvoj komi jer ona nema dovoljnu dubinu. Situacija se sasvim mijenja ako se zajedno s benzodiazepinima unese i alkohol ili neki drugi sedativ. Tada udruženo djelovanje alkohola i benzodiazepina može dovesti i do zastoja disanja i smrti. Ipak, kod bolesnika koji već imaju kompromitiranu ventilaciju i djelomičnu depresiju centra za disanje (npr. kod teške forme kronične opstruktivne bolesti pluća) primjena benzodiazepina može dodatno deprimirati centar za disanje i ugroziti život pacijenta, kao što je već ranije u radu i navedeno. Zato benzodiazepine kod ovih bolesnika treba izbjegavati ili primjenjivati vrlo oprezno, u manjim dozama.

Iako se benzodiazepini obično smatraju malo toksičnim lijekovima, oni izazivaju značajne nuspojave. Česte nuspojave su: ošamućenost, nezainteresiranost, produljeno vrijeme reakcije, slabljenje procesa mišljenja, motorna inkoordinacija, konfuzija, anterogradna amnezija, i pospanost preko dana. Znatno rjeđe se mogu javiti slabost, glavobolja, zamućen vid, vrtoglavica, gastrointestinalne tegobe, bolovi u zglobovima i prsnom košu te inkontinencija.

Flurazepam ponekad izaziva noćne more, posebno u prvom tjednu upotrebe, praćene anksioznošću, iritabilnošću, tahikardijom i znojenjem. Kod nekih pacijenata (oko 1% opće populacije, uglavnom pacijenti s graničnim poremećajem osobnosti) pri upotrebi benzodiazepina se javlja dezinhibicija (amnezija, euforija, nemir, halucinacije, hipomanično ponašanje). Moguća je čak i pojava paranoje, depresije i suicidalnih ideja. Posebno su stare osobe (starije od 65 godina) osjetljive na benzodiazepine (zbog usporene eliminacije i veće osjetljivosti mozga) pa su kod njih navedene nuspojave češće. Zbog toga kod starih osoba uvijek treba primijeniti upola nižu dozu benzodiazepina i biti na oprezu kada su u pitanju nuspojave.

Benzodiazepini imaju relativno skroman potencijal za interakcije s drugim lijekovima. Osim s inhibitorima citokroma (koji su prethodno spomenuti, i koji mogu usporiti

eliminaciju benzodiazepina), benzodiazepini mogu djelovati aditivno s drugim sedativima, posebno s alkoholom, što povećava mogućnost depresije disanja. Etanol ne samo da potencira učinak benzodiazepina na mozak, nego i povećava apsorpciju ovih lijekova iz probavnog trakta. Posebno interesantna interakcija nastaje ako se istodobno primjenjuju antiepileptik valproat i benzodiazepini: moguć je nastanak psihotičnih epizoda. Kod propisivanja benzodiazepina vrlo je važno uzeti u obzir sve ove nuspojave kako bi se one izbjegle ili ublažile.

#### **1.4. Zloupotreba i intoksikacija**

Benzodiazepini se često zlorabljavaju sami ili u kombinaciji s drugim (psihoaktivnim) tvarima. Razlog tome je i njihova relativno niska cijena kod uličnih raspačivača droge (6). Poznata ulična imena su „libbies“ za klordiazepoksid, što dolazi od Librium, odnosno „Vitamin V“ za diazepam, što dolazi od imena Valium (6).

Sedativi, hipnotici i anksiolitici uzimaju se oralno, povremeno da bi se postigao vremenski ograničen specifični učinak ili pak kontinuirano da se postigne konstantno, uglavnom blago, intoksicirajuće stanje (6). Povremena zloupotreba je zabilježena kod mlađe populacije, dok su osobe zrele životne dobi sklonije redovitoj zloupotrebi. Oni lijekove nabavljaju većinom kod obiteljskog liječnika, a kao najčešći razlog navode potrebu za regulacijom nesanice, odnosno anksioznosti (6).

„S obzirom na to da benzodiazepini spadaju među najpropisivanije lijekove uopće, njihova dostupnost doprinosi izboru i čestoj primjeni pri pokušaju samoubojstva“ (6). Kako ističu Mimica i suradnici oni se smatraju vrlo sigurnim lijekovima zbog svoje vrlo velike terapijske širine, što znači da je širok raspon između minimalne terapijske doze i minimalne toksične doze (6). Isti autori dalje navode da je „izuzetno rijetka smrt bolesnika kod ingestije samih benzodiazepina“ (6). „Opasnost raste s kombinacijama ingestiranih lijekova, s vulnerabilnom dobi (djeca i starije osobe) te u bolesnika s kroničnom plućnom opstruktivnom bolesti pluća“ (6).

Dijagnostički kriteriji za intoksikaciju benzodiazepinima su (6):

- Nedavno uzimanje sedativa, hipnotika ili anksiolitika.
- Klinički značajno neprilagođeno ponašanje ili psihološke promjene (npr. neodgovarajuće seksualno ili agresivno ponašanje, promjenjivo raspoloženje, pogrešno rasuđivanje, oštećeno socijalno ili radno funkcioniranje) koje su se razvile tijekom ili kratko nakon uzimanja sedativa, hipnotika ili anksiolitika.
- Jedan (ili više) od sljedećih znakova koji su se razvili tijekom ili kratko nakon uzimanja sedativa, hipnotika ili anksiolitika:
  1. nerazumljiv govor,
  2. nekoordiniranost,
  3. nesiguran hod,
  4. nistagmus,
  5. poremećaj pažnje i pamćenja,
  6. stupor ili koma.
- Simptomi nisu posljedica općeg zdravstvenog stanja i ne mogu se bolje objasniti u sklopu nekog drugog duševnog poremećaja.

U terapiji intoksikacije benzodiazepinima koriste se mjere kojima se pokušava smanjiti njihovo daljnje djelovanje, npr. ispiranje želuca, primjena aktivnog ugljena, laksativa, uz praćenje vitalnih funkcija (6).

## **1.5. Ovisnost o benzodiazepinima**

Autorica Kovačević u svojoj disertaciji obradila je i pitanje ovisnosti o benzodiazepinima. Tako ista autorica navodi da je potencijalna ovisnost kod benzodiazepina uočena godinu dana nakon kliničkog uvođenja prvog benzodiazepina. Tada je također uočeno da primjena visokih doza klordiazepoksida tijekom samo nekoliko mjeseci dovodi do razvoja fizičke ovisnosti, koja se manifestira sindromom obustave nakon prestanka uzimanja lijeka (10). Autorica Kovačević također navodi sljedeće nuspojave koje su se javile u razdoblju između 2. i 8. dana nakon prestanka uzimanja klordiazepoksida: depresija, psihoza, agitacija, nesаница, gubitak apetita, a kod dvoje pacijenata i konvulzivni napadi (10).

Autorica Kovačević u svojoj disertaciji prikazuje rezultate još jednog istraživanja koje je provedeno na pacijentima koji su bolovali od shizofrenije. Istraživanje je pokazalo da prekid primjene diazepama nakon primjene visokih doza dovodi do sindroma obustave kod 6 od 13 pacijenata (10). Prezentirani rezultati istraživanja pokazali su da benzodiazepini uzrokuju sindrom obustave, što je glavno obilježje fizičke ovisnosti (10). Dvadesetak godina nakon otkrića benzodiazepina javila se znatna zabrinutost oko mogućih problema zbog zloupotrebe tih lijekova te je to rezultiralo većim provjeravanjem kod propisivanja istih (10). Tako se u tom razdoblju ističe termin „Valium hearing“, odnosno ukazivanje na problem zbog porasta primjene benzodiazepina od strane američke vlade (10).

### **1.5.1. Simptomi benzodiazepinske ovisnosti**

Autori Vlastelica i Jelaska su u svom članku detaljno obradili simptome ovisnosti o benzodiazepinima. Oni tako navode da se „rebound“ fenomeni kao povratna anksioznost ili povratna insomnija sastoje u pogoršanju prvotnih simptoma (simptoma prije početka medikacije) i često se zapažaju kod naglog prekida uzimanja benzodiazepina“ (20). “Rebound” fenomeni su „neovisni, vremenski ograničeni fenomeni koji se često javljaju u odsustvu drugih simptoma benzodiazepinske ovisnosti“ ili tolerancije (20).

Simptomi ovisnosti su češći kod primjene benzodiazepina s kraćim djelovanjem, a posljedica je toga vrlo brzo ponovno uzimanje lijeka, što u konačnici rezultira dugotrajnom primjenom benzodiazepina. Važniji apstinencijski simptomi mogu se razviti kod uzimanja terapijskih doza ako je tretman naglo prekinut, stoga se preporuča uzimanje sniženih doza (20). Vlastelica i Jelaska navode dva kriterija za dijagnosticiranje benzodiazepinske ovisnosti (20):

- strategija nabave: učestali zahtjevi za receptima; simuliranje simptoma da bi se dobilo lijek; propisivanje lijeka od strane nekoliko liječnika istodobno; prikupljanje benzodiazepina od rodbine, prijatelja ili “ na crno”;
- zloupotreba: uzimanje većih doza od uobičajenih; ekstra doziranje; želja i pokušaji da se prekine; težnja povećavanju doza (porast tolerancije); uzimanje da bi se izazvala euforija.



„Benzodiazepini facilitiraju GABA-ergičku neurotransmisiju specifičnim vezivanjem za GABA(A) receptor, koju ne mogu izravno aktivirati, za razliku od barbiturata, što objašnjava sigurnost benzodiazepina kod predoziranja. Relativno više doze i produljeni tretman mogu korelirati s većim rizikom benzodiazepinske zloporabe i ovisnosti. Rizik razvoja ovisnosti može biti povećan snažnim afinitetom molekule za receptor“ (20).

Početak djelovanja benzodiazepina je također još jedan čimbenik koji povećava rizik ovisnosti jer se bržom apsorpcijom javlja i veći rizik. Također, značajan čimbenik razvoja potencijalne ovisnosti o benzodiazepinima jer dužina djelovanja, odnosno poluvrijeme raspada molekule jer, kako navode Vlastelica i Jelaska, „brza eliminacija proizvodi više “rebound” i apstinencijskih simptoma“ (20).

Ovisnost o benzodiazepinima se temelji, dakle, na fizičkim kriterijima: razvoju tolerancije i obustave (10). Kako autorica Kovačević ističe u svojoj disertaciji, „ponavljana primjena benzodiazepina dovodi do fizičke ili fiziološke ovisnosti, sa sindromom obustave kao osnovnom manifestacijom koja se javlja prilikom pokušaja smanjenja doze ili prekida primjene benzodiazepina“ (10). Sindrom obustave je prisutan kod oko 15-30% pacijenata tijekom smanjenja doze benzodiazepina ili prestanka uzimanja lijeka nakon 4 do 6 tjedana ponavljane primjene (10). On može trajati u različitim intervalima i može biti različite jačine: može varirati od blagog i kratkotrajnog do ozbiljnog i dugotrajnog (10). Autorica Kovačević navodi sljedeće simptome koji se javljaju kod sindroma obustave: anksioznost, panični napadi, nesanica, depresija, problemi sa pamćenjem i koncentracijom, epileptični napadi, suicidalne ideje, itd. (10).

### **1.5.2. Benzodiazepinski apstinencijski sindrom**

Fizička ovisnost o benzodiazepinima posljedica je metaboličkog prilagođavanja organizma na njihovo redovno unošenje. Manifestira se pojavom apstinencijskog sindroma pri smanjenju doze ili pri njihovoj potpunoj obustavi. Rizik za razvoj fizičke ovisnosti je veći ukoliko se koriste visoke doze tijekom dužeg vremenskog razdoblja, ako se primjenjuju benzodiazepini kratkog djelovanja te ako postoji ranije

uspostavljena ovisnost od druge psihoaktivne tvari (npr. opijatska ovisnost ili alkoholizam) (21).

Apstinencijski sindrom dijeli se na dvije faze: akutnu i subakutnu. Akutni apstinencijalni sindrom počinje ubrzo po obustavi ili smanjenju doze i traje do otprilike dva tjedna (21). Apstinencijski simptomi koji se javljaju po obustavi neke psihoaktivne tvari suprotni su njenom djelovanju. U slučaju benzodiazepina, oni uvijek podrazumijevaju opću uzbuđenost, anksioznost i nesanicu. Početak i trajanje apstinencijskog sindroma ovise o dužini djelovanja benzodiazepina koji se obustavlja. Kod benzodiazepina kratkog djelovanja simptomi se javljaju 1-2 dana po obustavi, a kod onih dužeg djelovanja poslije 2-4 dana (21). Težina apstinencijskog sindroma ovisi o dužini ovisnosti, prosječnih dnevnih doza i brzini obustave (21).

Lakši oblik akutnog apstinencijskog sindroma podrazumijeva: ubrzan rad srca, porast krvnog pritiska, ubrzano disanje, bolove u mišićima, ortostatsku hipotenziju, anksioznost, nesanicu, noćne more, teškoće u koncentraciji pažnje, depresivnost, malaksalost, glavobolju, znojenje. Ponekad se javlja razdražljivost, agitacija, muka, povraćanje, kao i tremor ruku, očnih kapaka i jezika (21).

Kod težeg oblika akutnog apstinencijskog sindroma, uz navedene simptome, mogu se javiti groznica, delirij, epileptični napadi grand mall tipa i psihoza, a moguć je i smrtni ishod (21). Pacijenti koji duže vrijeme koriste benzodiazepine ne smiju prekidati s terapijom bez prethodnog konzultiranja s liječnikom jer se u nekim slučajevima mogu javiti teške i za život opasne komplikacije. Obustava benzodiazepina, pod nadzorom liječnika, uključuje postupno smanjivanje dnevne doze tijekom dužeg vremenskog razdoblja. Koliko će trajati postupna obustava ovisi o tome koliko je dugo i u kojoj dnevnoj dozi pacijent koristio benzodiazepine (21). Najčešće se pacijenti prebacuju s drugih benzodiazepina na diazepam, čija se dnevna doza postupno smanjuje i to najviše za 5 mg svaka 3 dana (21). Kada pacijent uspije primjenjivati niže doze, obustava dalje treba biti još sporija.

Kod subakutnog benzodiazepinskog apstinencijskog sindroma moguće je povremeno javljanje blažih apstinencijskih tegoba kao što su anksioznost, nesanica, grčevi mišića i osjećaj strujanja, peckanja ili utrnulosti. Nakon nekog vremena navedeni

simptomi počinju slabiti (21). Subakutni apstinencijski sindrom se može javljati različitom učestalošću tijekom prve godine po obustavi (21).

### **1.5.3. Psihološka ovisnost o benzodiazepinima**

Psihološka ovisnost o benzodiazepinima podrazumijeva psihološko prilagođavanje na njihovu konstantnu primjenu. Osobama koje ih primjenjuju duže vrijeme benzodiazepini postaju oslonac i glavno rješenje problema, a često postaju i uvjet za normalno funkcioniranje. Vrlo često benzodiazepini će zadovoljavati različite psihološke potrebe, kao npr. potrebu za kontrolom, osjećaj sigurnosti i zaštitu od straha (21).

Prekid uzimanja ovih lijekova može aktivirati različite strahove kao što su: strah od vraćanja prvobitnih simptoma, strah od apstinencijske krize, strah od odvajanja, strah od gubitka kontrole. Svi ovi strahovi mogu dovesti do toga da pacijenti samoinicijativno odlažu prekid terapije i nastavljaju primjenjivati ove lijekove bez obzira na njihove štetne posljedice (21).

### **1.5.4. Brzina nastupanja učinka lijeka i potencijal za razvoj ovisnosti**

Autori Folnegović-Šmalc i Vardanavode da „poželjnost brzog nastupanja djelovanja benzodiazepina ovisi o više varijabla“ (22). Tako je, primjerice, u liječenju nesanice s vodećim tegobama usnivanja brzo nastupanje djelovanja poželjno. Što se tiče djelovanja na anksioznost, pretpostavlja se da je brz anksiolitički učinak povoljan. Ima, međutim, pacijenata koji brzi učinak benzodiazepina doživljavaju nepovoljnim. To se osobito odnosi na pacijente koji tada imaju doživljaj gubitka osobne kontrole, ili se osjećaju pospano ili prenaplo opušteno (22).

Osobe koje su sklone ovisnostima o psihoaktivnim tvarima će prije steći ovisnost o lijekovima čiji učinak nastupa brzo (npr. diazepam ili alprazolam) nego npr. o oksazepamu, barem tijekom razvijanja ovisnosti općenito (22). U jednom istraživanju

pokazano je da se ovisnost ne razvija češće primjenom kratkodjelujućih u odnosu na dugodjelujuće benzodiazepine (22). „Međutim, dodatno je pokazano da su apstinencijski simptomi češći, ali ne i teži nakon ukidanja kratkodjelujućih benzodiazepina nasuprot dugodjelujućima“ (22). Alprazolam je, glede razvoja ovisnosti, povezan s problemima kojih nema s drugim benzodiazepinima uključujući oksazepam (22). Kako navode Folnegović-Šmalc i Varda, „postoji retrospektivna studija u kojoj je 78 pacijenata uzimalo alprazolam koja je pokazala ovo: težina nuspojava izravno je povezana s dozom i trajanjem liječenja, doza se s vremenom povisivala, bilo je vrlo teško ukinuti alprazolam prema standardnim uputama o lijeku i dodatno, alprazolam može prouzročiti apstinencijske simptome dok je još u organizmu“ (22).

#### **1.5.5. Benzodiazepini i anksiozni poremećaji**

Smjernice liječenja anksioznih poremećaja bitno su se promijenile u zadnjih 20-tak godina. Prije toga oni su bili lijek izbora za panične poremećaje, generalizirane anksiozne poremećaje, fobije, poremećaje prilagodbe. Beta-blokatori su se često rabili kod socijalnih fobija, a triciklički antidepresivi kod agorafobija i opsesivnokompulzivnih poremećaja (20). Za anksiozni, obuzeto-prisilni poremećaj i posttraumatski stresni poremećaj benzodiazepini se preporučuju samo u rezistentnim slučajevima i to kod pacijenata koji nemaju sklonost zloupotrebi (20).

Međutim, klinička iskustva su malo drugačija. Mnogi pacijenti nastavljaju sa stabilnom dozom benzodiazepina, bez povišenja doza. Povremena povećana doza kod dugotrajne upotrebe propisuje se u stanjima akutnog stresa ( npr. let avionom, “dentalna” fobija), ali povremeno povećanje doze ipak treba izbjegavati zbog luktacije koncentracija u krvi, a što može vremenom pogoršavati stanje anksioznosti i reducirati anksiolitički učinak (20). Štoviše, takvo povremeno uzimanje često u konačnici vodi k svakodnevnoj konzumaciji (20). Stoga se preferira redovito vremenski ograničeno uzimanje s ciljem redukcije simptoma kada su se oni već jednom pojavili. Preporuča ih se izbjegavati kod postraumatskog stresnog poremećaja jer su neučinkoviti i mogu pogoršavati bolest, a i premalo je dokaza njihove učinkovitosti kod obuzeto-prisilnog poremećaja (20).

Općenito, benzodiazepini se često rabe u dugotrajnom tretmanu i to iz više razloga (20):

- tradicije propisivanja,
- zbog toga što ih pacijenti preferiraju,
- zbog poteškoća koje se javljaju kod prekida uzimanja čak i onda kad su uzimane niske doze,
- zbog brzog djelovanja i dobre učinkovitosti, a s vrlo malo početnih nuspojava.

## **1.6. Zdravstvena njega bolesnika u liječenju benzodiazepinima**

Liječenje ovisnosti od primjene benzodiazepina počinje prikupljanjem informacija. Naime, vrlo je važno zbog čega je pacijent počeo uzimati benzodiazepine. Postoji nekoliko kategorija pacijenata koji koriste ovu skupinu lijekova. Ljudi koji imaju paniku, strah, neuroze, depresije, emocionalno su labilni, nemaju iskustva u zloupotrebi psihoaktivnih supstanci. Pacijenti koji imaju bilo koju vrstu ovisnosti i koji koriste benzodiazepine za pojačavanje djelovanja narkotika ili alkohola, ili za smanjenje apstinencijskog sindroma. U ovoj grupi često ima različitih kombinacija, promjena osobnosti narkomana i težih povreda unutrašnjih organa. Ovakve pacijente je teže liječiti. Pomoću analiza procjenjuje se stanje unutrašnjih organa (EKG, EEG, magnetska rezonanca) koje omogućuju otkrivanje poremećaja u bioelektričnoj aktivnosti mozga. Testiranje pomoću psihometrijskih skala omogućava procjenu razina uznemirenosti, depresije, želje za supstancom, pamćenja, koncentracije, poremećaja osobnosti (23).

Ne sačekavši dobivanje svih rezultata, od prvih sati hospitalizacije pacijent dobiva terapiju usmjerenu na zaštitu od apstinencijskog sindroma. Prva 3-4 dana je obično potrebno mozgu omogućiti "da se odmori", da se stvori dovoljno jako kočenje nestabilnih struktura (23). Ovo se postiže farmakoterapijom, korištenjem aparature koja stimulira proizvodnju prirodnih endorfina i neuromedijatora za kočenje nestabilnih struktura, obavlja se zaštita konvulzantima od mogućih tikova, mioklonija, epileptičnih napada, korištenje neurometabolika sa sedativnom komponentom,

GABA agonista, neuro-kompleksa vitamina ubrzava regeneraciju središnjeg živčanog sustava, a san se osigurava hipnoticima iz drugih farmakoloških grupa (23). Detoksikacija obično traje 7-10 dana i omogućava da se bezopasno i brzo savlada fizička ovisnost. Nakon završene detoksikacije veliku ulogu imaju mjere za psihičku stabilizaciju i smanjenje želje za sedativima. Ovo se postiže farmakoterapijom, psihoterapijom, korištenjem novih metoda koje normaliziraju "buru" medijatora u mozgu (23). U ovoj fazi se stanje pacijenta stabilizira, on se priprema početi svoj život bez benzodiazepina. Zahvaljujući transpersonalnoj terapiji i hipnozi pacijent na svjesnom i podsvjesnom nivou odbija uzeti benzodiazepinske trankvilizatore (23).

Faza očuvanja rezultata slijedi nakon otpusta iz bolnice. Podrazumijeva ispunjavanje preporuka liječnika, promjenu stila života, izbjegavanje stresnih situacija, uzimanje podržavajuće terapije i dolaske na kontrole u bolnicu (23).

#### **1.6.1. Sestrinske dijagnoze u primjeni benzodiazepina**

Bradaš u svom diplomskom radu navodi sljedeće sestrinske dijagnoze koje se trebaju razmotriti kad pacijent uzima benzodiazepine (24):

- Rizik za ozljede u/s naglim prekidom dugotrajnog uzimanja ili zbog smanjene mentalne bistrine u/s rezidualne sedacije;
- Nesanica u/s kriznom reakcijom, tjelesnim stanjem ili teškim intenzitetom anksioznosti;
- Rizik za nepodnošenje aktivnosti u/s vrtoglavicom, smušenošću, sedacijom i letargijom;
- Rizik od akutne konfuznosti ili smetenosti u/s učinkom lijeka na središnji živčani sustav,
- Rizik za ozljede (koji se odnosi na epileptične atake, paničnu ataku, akutnu agitaciju u/s sustezanjem od alkohola, učinci intoksikacije ili predoziranja).

### 1.6.2. Sestrinske intervencije i skrb u terapiji benzodiazepinima

Sestrinske intervencije i skrb u primjeni benzodiazepina uključuje monitoriranje učinka i nuspojava lijekova. Sestrinske intervencije kod primjene benzodiazepina su sljedeće (24):

- Smetenost, konfuznost, letargija, vrtoglavica. Najčešće su nuspojave u starijoj dobi. Pacijent i obitelj se trebaju upozoriti da ne rukuje strojevima i vozilima.
- Tolerancija - fizička i psihička ovisnost. Pacijent se treba educirati da samoinicijativno ne ukida terapiju, posebno ne naglo zbog mogućnosti naglih simptoma sustezanja. Simptomi sustezanja su: nesanica, pojačana tjeskoba i depresivnost, abdominalni i mišićni grčevi, tremor, povraćanje, znojenje, konvulzije i delirij.
- Pojačavanje učinka. Pacijent se upućuje da ne uzima alkohol niti ostale lijekove koji su depresori središnjeg živčanog sustava, zajedno s ovim lijekovima zbog opasnosti intenzivnijih nuspojava uslijed pojačanog učinka sedativa/hipnotika.
- Rizik pogoršanja simptoma u depresivnih osoba. Potrebna je učestala procjena raspoloženja pacijenta te poseban oprez kod suicidalnih pacijenata prilikom ordiniranja i primjene terapije.
- Ortostatska hipotenzija. Uvodi se redovita kontrola krvnog tlaka i pulsa u ležećem i stojećem položaju. Pacijent se educira u postupnom ustajanju iz ležećeg ili sjedećeg položaja.
- Paradoksalno uzbuđenje. Pacijent može razviti agitaciju i psihomotorni nemir, suprotno željenom učinku terapije. Stoga se stanje opservira, terapija se ukida uz konzultaciju liječnika.
- Suha usta. Ova nuspojava često smeta pacijenta. Stoga se upućuju da uzimaju češće manje gutljaje vode. Žvakanje gume ili uzimanje bombona više se ne preporučuje.
- Mučnina i povraćanje. Pacijent se može uputiti da lijek uzima uz hranu, ne na prazan želudac ili s mlijekom.
- Poremećaj u krvnoj slici. Potrebno je monitoriranje tjelesne temperature, učestalih upalnih procesa, krvnih podljeva po koži i neuobičajenog krvarenja te hitna intervencija liječnika u slučaju suspektnih simptoma.

### **1.6.3. Sestrinska edukacija pacijenta i obitelji**

Kako Bradaš dalje navodi, kod uzimanja benzodiazepina pacijent se upućuje da (24):

- ne upravlja vozilima i strojevima zbog opasnosti od pospanosti i vrtoglavice,
- ne prekida naglo terapiju radi mogućnosti pojave simptoma sustezanja,
- ne uzima alkohol niti ostale depresore središnjeg živčanog sustava, zajedno s benzodiazepinima,
- ne uzima druge pripravke, lijekove i ostalo bez konzultacije s liječnikom,
- ustaje polagano iz sjedećeg i stojećeg položaja radi prevencije naglog pada arterijskog tlaka kod ustajanja,
- odmah prijavi simptome povećane tjelesne temperature, groznice, upale grla, krvne podljeve i krvarenja te psihomotorni nemir,
- postoji rizik uzimanja benzodiazepina u trudnoći,
- postoji rizik nuspojava
- u starijoj dobi postoji povećan rizik od paradoksalne reakcije i pada,
- uvijek sa sobom ima dostupnu pismenu informaciju koje lijekove uzima.

### **1.6.4. Sestrinska procjena ishoda liječenja benzodiazepinima**

Odnosi se na kliničku evaluaciju učinkovitosti liječenja ovim lijekovima i monitoriranje mogućih nuspojava u pacijenta. Učinkovitost se može opservirati prema sljedećim smjernicama (24):

- pacijent javlja redukciju tjeskobe, napetosti i nemira,
- nema konvulzije,
- nema fizičkih ozljeda,
- nije sediran i podnosi dobro očekivane dnevne aktivnosti,
- nije konfuzan,
- nema gastroenteralnih tegoba,
- pacijent verbalizira razumijevanje indikacija za liječenje i opserviranje nuspojava,
- pacijent je sposoban slijediti uputu ordiniranja lijekova i samostalne administracije,



- pacijent može prepoznati moguće nuspojave te razumije rizik naglog prekidanja uzimanja terapije.
- pacijent demonstrira redukciju tjeskobe, napetost i nemira,
- usnivanje je oko 30 minuta nakon terapije te traje neprekinuto 6-8 sati,
- pacijent sudjeluje u svakodnevnim aktivnostima bez rezidualne sediranosti
- pacijent razumije rizik samoinicijativne medikalizacije i potencijal ovisnosti u dugoročnom uzimanju ovih lijekova.

### **1.6.5. Zdravstvena njega bolesnika ovisnih o benzodiazepinima - definiranje sestrinske dijagnoze**

Uloga medicinske sestre je izuzetno važna u prevenciji ovisnosti jer je ona zdravstveni stručnjak koji je s ovisnikom 24 sata na dan. Najčešće sestrinske dijagnoze u radu s osobama ovisnim o benzodiazepinima navedene su u nastavku.

Anksioznost u svezi s dolaskom u zdravstvenu ustanovu ili centre u kojima traži pomoćili u kriznim stanjima bude doveden od strane drugih osoba. Anksioznost se očituje nemirom i strahom od neprihvatanja, nerazumijevanja i odbijanja pomoći. Cilj medicinske sestre u tom slučaju će biti ukloniti ili minimalizirati takvo stanje. Intervencije kojima će to postići su sljedeće: srdačan prijem pacijenta, saslušati ga do kraja bez prekidanja, omogućiti intimnu i diskretnu okolinu, pokazati zanimanje za njegov problem te poštovanje i uvažavanje (25).

Bol u svezi s apstinencijskom krizom, koju pacijent navodi kao razlog za ponovno uzimanje lijeka. Svaki osjećaj neugode ili boli popraćen je ujedno nervozom, strahom, nestrpljivošću. Cilj medicinske sestre je bol svesti na najmanju moguću mjeru. Intervencije kojima će to postići su sljedeće: objasniti pacijentu da nema sredstva koje može u potpunosti ukloniti bol, dati analgetike po uputi liječnika, dati psihičku potporu da se što bolje podnese bol (25).

Nesanica u svezi s apstinencijskom krizom zbog čega ovisnik traži dodatne količine lijekova te je uvjeren da bez njih ne može zaspati. Najčešće su to količine koje se

stalno povećavaju zbog svoje neučinkovitosti ili razvoja tolerancije (25). Cilj medicinske sestre je: pacijent će veći dio noći prespavati. Intervencije kojima će se to postići su sljedeće: dati terapiju prema uputi liječnika, savjetovati da se osiguraju adekvatni uvjeti za lakše uspavljivanje, tišina, mir, gašenje svjetla, ne ispijati crnu kavu nakon 17 sati (25).

Agresivnost u svezi s apstinencijskom krizom, koju ovisnik pokazuje pri prvom kontaktu te vrlo često može završiti konfliktom i odgađanjem sljedećeg pokušaja traženja pomoći te novim uzimanjem benzodiazepina kao jedinog mogućeg načina rješavanja tegoba (25). Da se to ne bi dogodilo, iznimno je važno zadržati pacijenta, iskoristiti njegovu sadašnju odluku da se obrati stručnoj osobi, zanemariti neugodnosti i pokušati razgovor usmjeriti rješavanju problema tj. procesuirati, planirati svaki sljedeći korak te o svemu što će se događati obavijestiti pacijenta (25). Cilj medicinske sestre je: pacijent će kontrolirati ponašanje i prihvatiti upute i savjete. Intervencije kojima će to postići su sljedeće: poticati pacijenta da iznosi svoja nezadovoljstva, motivirati ga da nesuglasice verbalizira, a ne pokazuje fizičku agresivnost (25).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

U ovom dijelu rada prikazani su rezultati anketnog istraživanja koje je provedeno u ordinaciji liječnika primarne zdravstvene zaštite Doma zdravlja Bjelovarsko-bilogorske županije. Cilj istraživanja je bio ispitati upotrebu i zastupljenost benzodiazepina kod pacijenata u ordinaciji liječnika primarne zdravstvene zaštite u Domu zdravlja Bjelovarsko-bilogorske županije. U ordinaciji liječnika primarne zdravstvene zaštite Doma zdravlja Bjelovarsko-bilogorske županije provedeno je istraživanje o potrošnji benzodiazepina među ispitanicima.

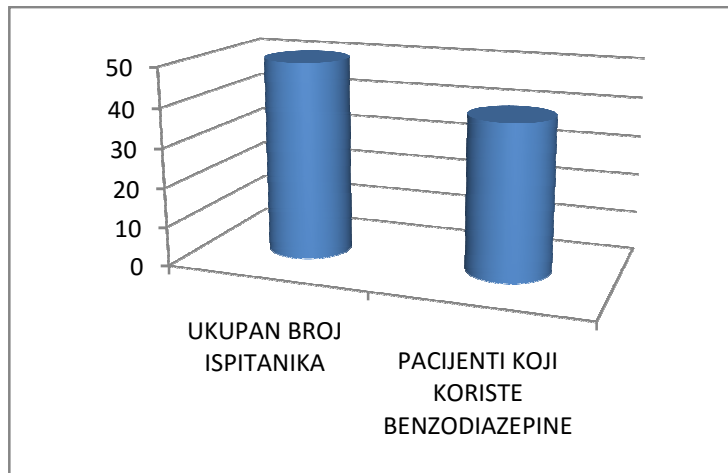
### **3. ISPITANICI I METODE**

Metodom anketiranja i uvidom u zdravstvenu dokumentaciju i zdravstveni karton pacijenata provedeno je istraživanje. Istraživanje je obuhvatilo sve pacijente starosti iznad 18 godina koji posjeduju zdravstveni karton u ovoj ambulanti. Prikupljeni podaci upisivani su u posebno izrađen anketni list za ovu potrebu sa sadržanim podacima o spolu, starosnoj dobi ispitanika kao i vrsti korištenog benzodiazepina. Anketa se sastoji od dva dijela: u prvom dijelu su pitanja o spolu i starosnoj dobi, dok su u drugom dijelu pitanja koje se odnose na korištenje benzo Diazepina. Prikupljeni podaci su zatim analizirani i grafički prikazani. Od metoda su korištene deskriptivna, analitička i temeljne statističke metode. Među statističkim metodama korišteni su omjeri.

## 4. REZULTATI

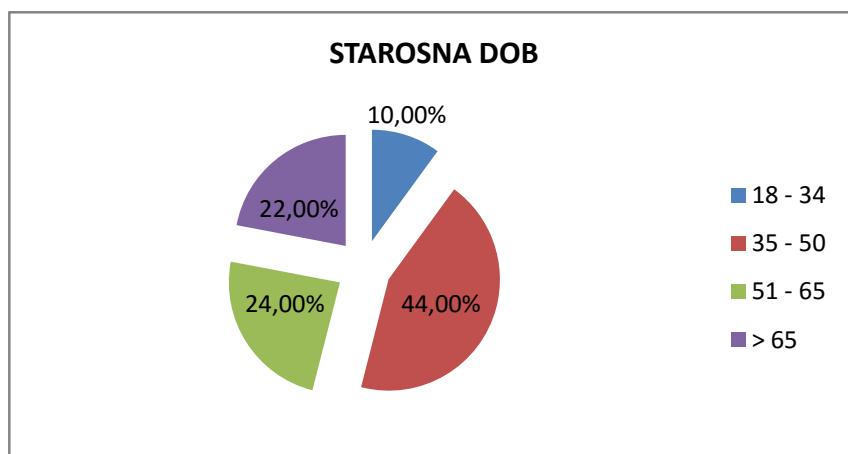
Na sljedećem grafikonu prikazan je broj pacijenata koji u izabranoj ambulanti primjenjuju benzodiazepine.

Grafikon 1. Broj pacijenata koji koriste benzodiazepine



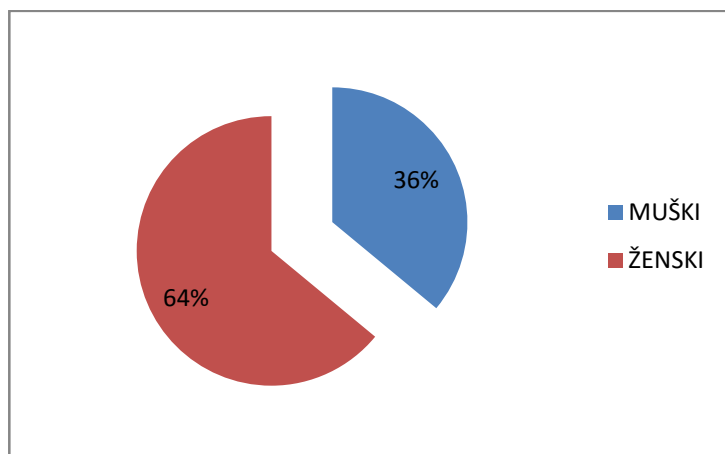
Od ukupnog broja anketiranih ispitanika (50), koji se liječe u ovoj ambulanti, tijekom ove godine benzodiazepini su propisivani u 39 slučajeva, odnosno 78%. Na grafikonu 2. prikazana je starosna struktura pacijenata koji koriste benzodiazepine.

Grafikon 2. Starosna struktura pacijenata koji koriste benzodiazepine



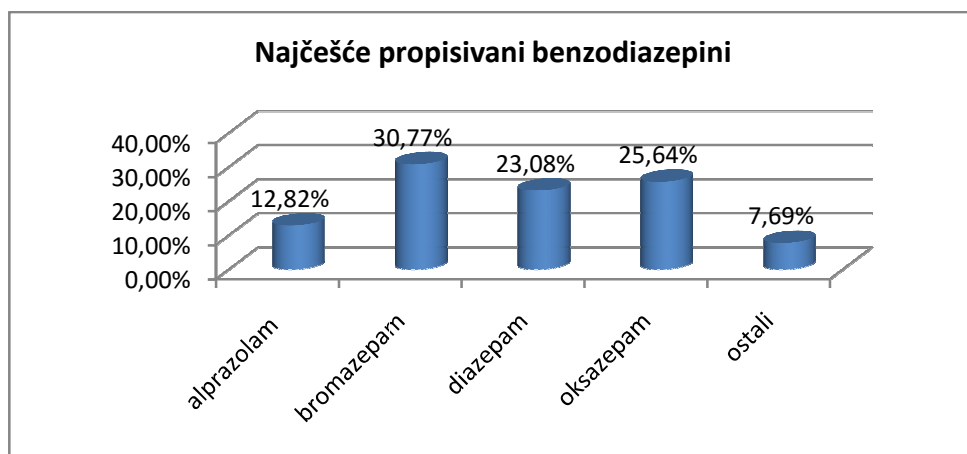
Anketa je pokazala da 10% ispitanika starosne dobi od 18 do 34 godine, 44% starosti od 35 do 50 godina, 24% starosne dobi između 51 i 65 godine te 22% ispitanika starosti iznad 65 godina koristi benzodiazepine. Ispitivanjem se pokazalo da su benzodiazepini kao lijekovi zastupljeni u velikom broju kod pacijenata. Sljedeći grafikon prikazuje spolnu strukturu pacijenata koji koriste benzodiazepine.

Grafikon 3. Spolna struktura pacijenata koji koriste benzodiazepine



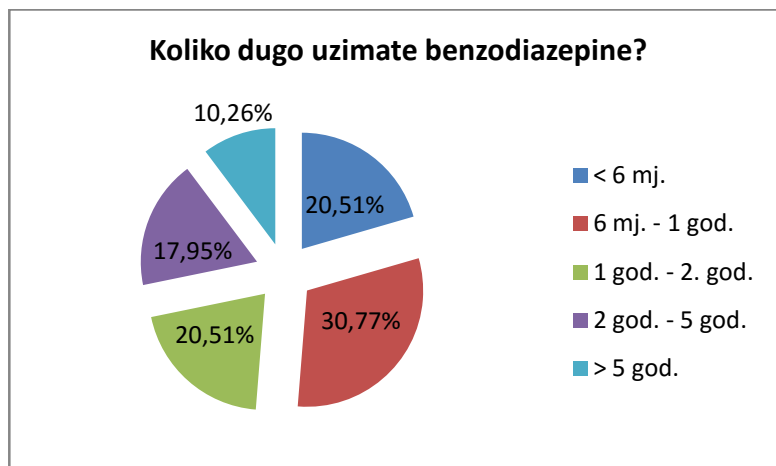
Iz grafikona je vidljivo da od ukupnog broja pacijenata koji koriste benzodiazepine, 64% su osobe ženskog spola i 36% osobe muškog spola. Iz sljedećeg grafikona može se vidjeti koji se benzodiazepini najčešće propisuju u ambulanti izabranog liječnika Doma zdravlja Bjelovarsko-bilogorske županije.

Grafikon 4. Najčešće propisivani benzodiazepini



Najveći broj anketiranih ispitanika koristi bromazepam (30,77%), slijedi oksapezam (25,64%), diazepam (23,08%), alprazolam (12,82%) i ostali benzodiazepini (7,69%). Grafikon 5 prikazuje koliko dugo ispitanici uzimaju benzodiazepine.

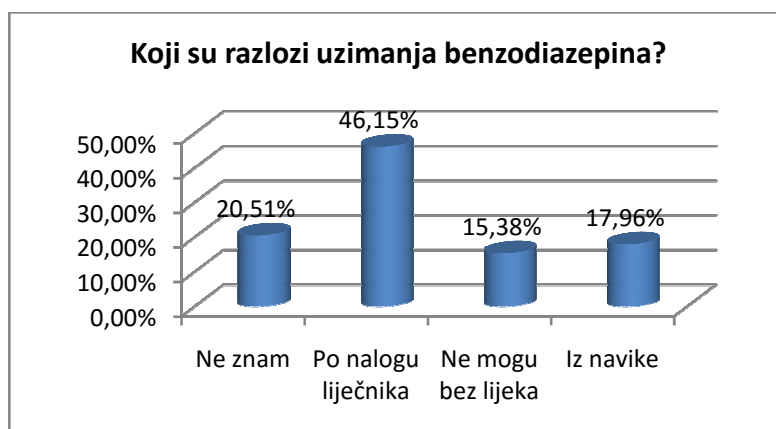
Grafikon 5. Vremensko razdoblje uzimanja benzodiazepina



Iz grafikona je vidljivo da najveći broj ispitanih pacijenata (30,77%) benzodiazepine uzima u razdoblju između 6 mjeseci i godine dana, jednak rezultat (20,51%) odnosi se na razdoblje manje od 6 mjeseci te razdoblje između jedne i dvije godine.

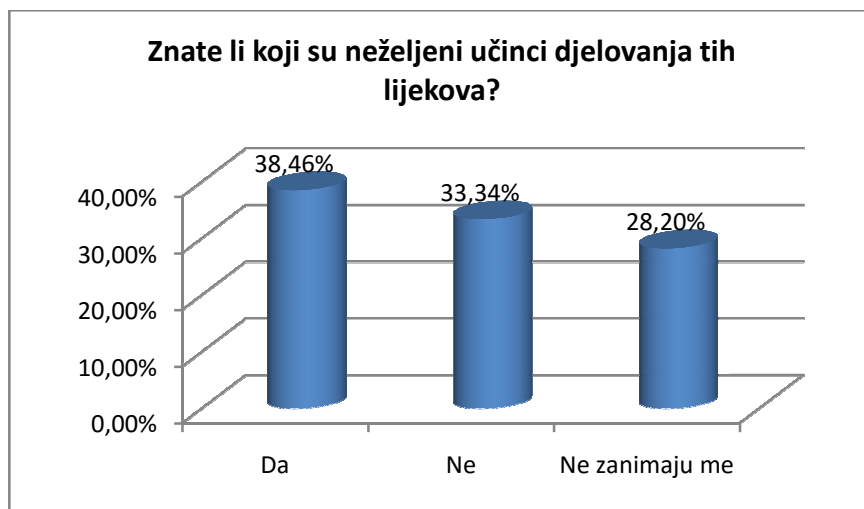
Slijedi razdoblje između dvije i pet godina (17,95%), dok samo 10,26% ispitanih pacijenata benzodiazepine uzima više od pet godina. Na sljedećem grafikonu prikazani su najčešći razlozi uzimanja benzodiazepina.

Grafikon 6. Najčešći razlozi uzimanja benzodiazepina



Kao što se i vidi iz prethodno prikazanog grafikona, najveći broj ispitanika (njih 46,15%) benzodiazepine uzima po nalogu liječnika, 20,51% njih ne zna razlog korištenja, 17,96% ispitanika ove lijekove uzima iz navike, dok 15,38% ispitanih pacijenata benzodiazepine uzima jer su već ovisni o njima, odnosno bez njih ne mogu. Sljedeći grafikon prikazuje koliko su ispitanici upoznati sa štetnim djelovanjem benzodiazepina.

Grafikon 7. Upoznatost ispitanika sa štetnim djelovanjem benzodiazepina



Anketa je pokazala da je skoro 40% ispitanika (njih 38,46%) upoznato s neželjenim učincima djelovanja benzodiazepina, 33,34% nije upoznato s njihovim štetnim djelovanjem, dok 28,20% ispitanika ni ne zanimaju neželjeni učinci djelovanja tih lijekova. Grafikon 8 prikazuje koliko ispitanika smatra da primjena benzodiazepina izaziva ovisnost.



Grafikon 8. Ovisnost o benzodiazepinima



Iz grafikona se može vidjeti da 69,23% ispitanika smatra da ovi lijekovi mogu stvoriti ovisnost, 28,21% ispitanih pacijenata smatra da benzodiazepini ne izazivaju ovisnost, dok njih 2,56% ne zna da benzodiazepini mogu stvoriti ovisnost.

## 5. RASPRAVA

Prema dobivenim rezultatima, 78% bolesnika primjenjuje benzodiazepine, stoga se može zaključiti da je učestalost propisivanja ovih lijekova visoka. Dobiveni postotak podudara se s istraživanjem u doktorskoj disertaciji autorice Kovačević (10) koja navodi da benzodiazepini spadaju među najpropisivanije psihotropne lijekove. Koliko su ispitanici upoznati s neželjenim učincima djelovanja tih lijekova, vidi se po tome da je 38,46% ispitanika upoznato sa štetnim djelovanjima tih lijekova, dok 33,34% ispitanika nije upoznato s tim. Baldwin i suradnici (11) u svom članku navode da primjenu benzodiazepina opterećuje niz neželjenih efekata, među kojima se izdvajaju sedacija, oštećenje memorije i motorne koordinacije, kognitivni učinci. Prema rezultatima studije Popovića i suradnika (26) prvi po učestalosti su dugodjelujući benzodiazepini, primijenjeni u 11 ili 10,8% bolesnika gdje se najčešće radilo o diazepamu, a zabilježena je i po jedna primjena bromazepama i nitrazepama. Ovo se poklapa s rezultatima istraživanja gdje se vidi da su od ova tri navedena lijeka, dva najviše primjenjivana (30,77% ispitanika primjenjuje bromazepam, 25,64% oksazepam, a 23,08% diazepam). Međutim, benzodiazepini, a posebno oni dugodjelujući poput diazepama, često se primjenjuju kao dugotrajna terapija kronične anksioznosti i primarne nesanice što dovodi do povećanog rizika od nuspojava i uzrokuje ovisnost o ovim lijekovima.

Najveći broj ispitanih pacijenata (30,77%) benzodiazepine uzima u razdoblju između 6 mjeseci i godine dana, a kako navodi Knežević-Tasić (21) rizik za razvoj fizičke ovisnosti je veći ukoliko se koriste visoke doze tijekom dužeg vremenskog razdoblja, znači u ovom slučaju kod 17,95% koji koriste ove lijekove između 2 i 5 godina te kod 10,26% ispitanih pacijenata koji benzodiazepine uzimaju više od pet godina.

U najmanjoj mjeri od svih benzodiazepina ispitanici primjenjuju alprazolam (12,82%), a autori Folnegović-Šmalc i Varda spominju studiju u kojoj je 78 pacijenata uzimalo alprazolam. Studija je pokazala da je težina nuspojava izravno povezana s dozom i trajanjem liječenja te da je bilo vrlo teško ukinuti alprazolam, kao i to da može prouzročiti apstinencijske simptome dok je još u organizmu.

Najveći razlog uzimanja benzodiazepina među ispitanicima je nalog liječnika (46,15%), što se poklapa s teorijom autorica Vlastelice i Jelaske koji, između ostalog, navode da je kriterij za dijagnosticiranje benzodiazepinske ovisnosti propisivanje lijeka od strane nekoliko liječnika istodobno. Među ostalim razlozima, 17,96% ispitanika ove lijekove uzima iz navike, dok 15,38% ispitanih pacijenata benzodiazepine uzima jer su već ovisni o njima, odnosno bez njih ne mogu, što se poklapa s ostalim kriterijima autora Vlastelice i Jelaske: učestali zahtjevi za receptima; simuliranje simptoma da bi se dobilo lijek, prikupljanje benzodiazepina od rodbine, prijatelja ili "na crno", uzimanje većih doza od uobičajenih, težnja povećavanju doza (porast tolerancije), uzimanje da bi se izazvala euforija.

Dobiveni rezultati ovog istraživanja usporedivi su s rezultatima drugih istraživanja. Oni upućuju na učestalost njihove primjene među ispitanicima. Stoga, neupitna je nužnost provođenja edukacije liječnika i pacijenata s jasnim uputama o upotrebi i klinički značajnim interakcijama. Zadaća liječnika je i prepoznavanje učinaka lijekova koji mogu imati štetne posljedice za pacijenta dok je zadaća medicinskih sestara i tehničara educirati pacijente o svim rizicima dugotrajnog uzimanja benzodiazepina posebno u pogledu njihove izrazite adiktivnosti sa svim mogućim posljedicama.

## 6. ZAKLJUČAK

Benzodiazepini su otkriveni 1957. godine te su nakon manje od jednog desetljeća zamijenili barbiturate. Razlog velike popularnosti benzodiazepina je u njihovom brzom djelovanju i njihovoj efikasnosti u otklanjanju anksioznosti, straha, nesanice i napada panike. Oni su manje toksični od barbiturata, ali se već nakon nekoliko tjedana primjene ovih lijekova javlja fizička i psihološka ovisnost. Nakon redovnog korištenja benzodiazepina javlja se tolerancija. Naime, početna doza ima slabije učinke i potrebne su veće doze kako bi se postigao željeni učinak. Uslijed naglog smanjenja doze ili njihove obustave, pojavljuju se apstinencijski simptomi, kao što su anksioznost, povišen krvni tlak, ubrzan rad srca, nesanica i hipersenzibilnost. Dugotrajno korištenje benzodiazepina uzrokuje preveliko oslanjanje na taj lijek, što izaziva psihološku ovisnost.

Dugotrajna upotreba benzodiazepina uzrokuje povećan rizik od nesreća, povećan rizik od smrti zbog predoziranja i od samoubojstva, povećan rizik od agresivnog ponašanja, ovisnost i mogućnost zloupotrebe. Zloupotreba benzodiazepina postaje sve veći problem. Mnogi se pacijenti ne pridržavaju danih uputa i prekoračuju dopuštene doze, a koriste ih u kombinaciji s alkoholom ili drugim opijatom.

Dakle, benzodiazepini su danas najčešće propisani lijekovi. Indikacijska područja primjene ovih lijekova su opći anksiozni poremećaj, panični poremećaj, nesanica, itd. Svi benzodiazepini imaju hipnotički, anksiolitički, antikonvulzivni i miorelaksirajući učinak, no između pojedinih lijekova postoje značajne farmakokinetičke razlike. Zbog svoje netoksičnosti i sigurnosti u odnosu na druge lijekove, benzodiazepini se više primjenjuju u odnosu na druge lijekove sličnog djelovanja. Kao česta nuspojava ovih lijekova je neželjena dnevna sedacija, ovisnost koja se može javiti tijekom dugotrajne upotrebe te nelagoda zbog sindroma sustezanja. Stoga je vrlo važna racionalna primjena benzodiazepina, koristiti ih u što manjim dozama i u što kraćem vremenu. Široka i dugotrajna primjena benzodiazepina proizlazi iz brzog djelovanja i dobre učinkovitosti, s malo početnih nuspojava.

U radu su prikazani rezultati istraživanja anketnog upitnika kojim su ispitani pacijenti u ambulanti Doma zdravlja Bjelovarsko-bilogorske županije. Od ukupnog broja ispitanika (50) starosti iznad 18 godina njih 39 su koristili benzodiazepine i to pretežno osobe ženskog spola (64%) te osobe između 35 i 50 godina (44%). Ispitivanjem pacijenata pokazalo se da su benzodiazepini kao lijekovi zastupljeni u velikom broju kod pacijenata. Koriste se znatno više i duže u odnosu na preporuke i najzastupljeniji su u ženskoj populaciji. Zadatak i medicinskih sestara i tehničara je edukirati pacijente o mogućim rizicima uzimanja benzodiazepina posebno obzirom na njihovu adiktivnost sa svim posljedicama.

## 7. LITERATURA

1. Trevor JA, Way LW. Anksiolitici i sedativi-hipnotici. U: Katzung GB i sur., ur. Temeljna i klinička farmakologija. 11. Izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2011.
2. Quizlet. Benzodiazepines (<https://quizlet.com/20117045/chapter-12-benzodiazepines-flash-cards/>)
3. Bleakley S, Baldwin D. Anxiety disorders. U: Walker, R, Whittlesea, C ur. Clinical Pharmacy and Therapeutics. 5. Izdanje. Ujedinjeno Kraljevstvo: Churchill Livingstone, 2012.
4. Sternbach LH. The discovery of CNS active 1,4-benzodiazepines (chemistry), U: Usdin E, Skolnick P, Tallman JR i sur., ur. Pharmacology of Benzodiazepines. London: Macmillan Press; 1982.
5. Smith DE, Wesson DR. The benzodiazepines: current standards for medical practice. Boston, MTP Press Limited, 1985.
6. Mimica N, et al. Benzodiazepini: za i protiv. Medicus Psihofarmakologija 2002; 11: 183-188.
7. Barilar JO. Antiepileptici za studente medicine. Gyrus Journal 2014. (<http://stariweb.mef.hr/meddb/slike/pisac152/file5748p152.pdf>)
8. Stevens JC, Pollack MH. Benzodiazepines in clinical practice: consideration of their long-term use and alternative agents. J Clin Psychiatry 2005; 66 (suppl. 2): 21-27
9. Ugrešić N. Farmakologija anksiolitika. Arhiv za farmaciju 2007; 57 (1-2): 106-117.
10. Kovačević JM. Razvoj tolerancije i fizičke zavisnosti tokom ponavljane primjene diazepama kod pacova: uloga modulacije na gaba<sub>A</sub> receptorima koji sadrže  $\alpha 1$  i  $\alpha 5$  podjedinicu. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Beograd 2014.
11. Baldwin DS i suradnici. Benzodiazepines: risks and benefits. A reconsideration. J Psychopharmacol 2013; 27: 967- 71.
12. Barnard EA i sur. International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acid A receptors: classification on

- thebasisofsubunitstructureand receptor function. *PharmacolRev* 1998; 50: 291-313.
13. Lader M. Effectivenessofbenzodiazepines: do theyworkornot? *ExpertRevNeurother* 2008; 8: 1189-91.
  14. Etchegaray M, Hardy P. Treatmentofgeneralizedanxietydisorders. *Presse Med* 2008; 37: 859-66.
  15. Parr JM i sur. Effectivenessofcurrenttreatmentapproaches for benzodiazepinediscontinuation: a meta-analysis. *Addiction* 2009; 104 (1): 13-24.
  16. Mandrioli R, Mercolini L, Raggi MA. Benzodiazepinemetabolism: ananalyticalperspective. *Curr Drug Metab* 2008; 9: 827-44.
  17. Buckley NA i sur. Relativetoxicityofbenzodiazepinesinoverdose. *Br Med J* 1995; 310: 219-21.
  18. Jakovljević M i suradnici. Benzodiazepini u suvremenoj medicini. Zagreb: Medicinska naklada, 2001.
  19. Rosenbaum FJ. Attitudetowardbenzodiazepinesovertheyears. *J ClinPsychiatry* 2005; 66 (suppl. 2): 4-8.
  20. Vlastelica M, Jelaska M. Zašto su benzodiazepini još uvijek u širokoj primjeni?. *Acta Medica Croatica* 2013; 66 (2): 137-139.
  21. Knežević-Tasić D. Ovisnost o benzodiazepinima 2015 (<http://lorijen.co.rs/zavisnost-od-lekova-za-smirenje-benzodiazepina/>)
  22. Folnegović-Šmalc V, VardaR. Uporaba Praxitena® (oksazepam) u kliničkoj praksi. *Medicus* 2009; 18 (2): 253-257.
  23. Benzodiazepini (<http://www.lecenjezavisnosti.rs/o-supstancama/zavisnost-od-benzodiazepina>)
  24. Bradaš Z. Kompetencije i intervencije visokoobrazovane medicinske sestre/tehničara u biologijskom pristupu liječenja psihičkih poremećaja. Diplomski rad. Medicinski fakultet, Zagreb 2015.
  25. ŠkuncaJ. Zdravstvena njega bolesnika ovisnih o psihoaktivnim tvarima - definiranje sestriinske dijagnoze. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo* 2008; 4 (16): 1-2.
  26. Popović B, Quadranti NR, Matanović SM, Lisica ID, Ljubotina A, Duliba DP, Vlahović-Palčevski V. Potentiallyinappropriateprescribinginelderlyoutpatientsin Croatia. *Eur J ClinPharmacol* 2014; 70: 737–744.

## 8.SAŽETAK

Benzodiazepini su danas široko primjenjivani lijekovi koji se dobro podnose i imaju malo nuspojava. Pokazali su se učinkovitim u liječenju anksioznih poremećaja, poremećaja panike i drugih sličnih poremećaja. Osim anksiolitičkog djelovanja, oni su i učinkoviti hipnotici pa se koriste u liječenju nesanice. Zbog svog miorelaksirajućeg djelovanja često se koriste kod ublažavanja sindroma alkoholnog sustezanja. Farmakokinetičke karakteristike benzodiazepina određuju indikaciju za primjenu. Kao glavne prednosti ističu se netoksičnost i sigurnost u odnosu na druge lijekove sličnog djelovanja. Nedostaci primjene benzodiazepina očituju se u neželjenoj dnevnoj sedaciji i ovisnosti koja se često javlja prilikom duže primjene lijeka. Racionalna primjena benzodiazepina osigurat će njihovu učinkovitost i eliminirati potencijalne opasnosti za pacijenta koji koristi ove lijekove.

Ključne riječi: benzodiazepini, farmakokinetičke, indikacije, prednosti, nedostaci.



## 9.SUMMARY

Benzodiazepines are now widely applied drug that is well tolerated and have few side effects. Proved to be effective in the treatment of anxiety disorders, panic disorders and similar disorders. In addition to the anxiolytic effect, they are effective hypnotics are used to treat insomnia. Because of its myorelaxation actions are often used to mitigate the symptoms of alcohol withdrawal. Pharmacokinetic properties of benzodiazepines and determining an indication for administration. As main advantages are noted for their non-toxicity and safety compared to other drugs of similar actions. The disadvantages of benzodiazepines are manifested in unwanted daily sedation and dependence that often occurs when more of the drug. Rational Use of benzodiazepines will ensure their efficiency and eliminate potential hazards for patients who used these drugs.

Keywords: benzodiazepines, pharmaco-kinetic, indications, advantages, disadvantages.

## 10.PRILOG

Anketa

### 1) OPĆI PODACI O ISPITANICIMA

1. SPOL      M    Ž

2. DOB:

- 18-34
- 35-50
- 51-65
- >65

### 2) KORIŠTENJE BENZODIAZEPINA

1. Koristite li benzodiazepine?

- DA
- NE

2. Navedite koje benzodiazepine koristite

3. Koliko dugo uzimate benzodiazepine?

- < 6 mj.
- 6 – 12 mj.
- 1 – 2 god.
- 2 – 5 god.
- >5 god.

4. Koji su Vaši razlozi uzimanja benzodiazepina?

- Ne znam
- Po nalogu liječnika

- Ne mogu bez lijeka
- Iz navike.

5. Zna li koji su neželjeni učinci djelovanja tih lijekova?

- Da
- Ne
- Ne zanimaju me.

6. Smatrate li da ovi lijekovi mogu stvoriti ovisnost (što ne znači da ih možete prestati sami uzimati)?

- Da
- Ne
- Ne znam.

Prema Odluci Visoke tehničke škole u Bjelovaru, a u skladu sa Zakonom o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju, elektroničke inačice završnih radova studenata Visoke tehničke škole u Bjelovaru bit će pohranjene i javno dostupne u internetskoj bazi Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu. Ukoliko ste suglasni da tekst Vašeg završnog rada u cijelosti bude javno objavljen, molimo Vas da to potvrdite potpisom.

**Suglasnost za objavljivanje elektroničke inačice završnog rada u javno dostupnom nacionalnom repozitoriju**

MARICO ILELEC

(Ime i prezime)

Dajem suglasnost da se radi promicanja otvorenog i slobodnog pristupa znanju i informacijama cjeloviti tekst mojeg završnog rada pohrani u repozitorij Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu i time učini javno dostupnim.

Svojim potpisom potvrđujem istovjetnost tiskane i elektroničke inačice završnog rada.

U Bjelovaru, 04.04.2016

ILELEC

(potpis studenta/ice)