

# Primjena benzodiazepina: opservacijsko istraživanje na uzorku pacijenata iz Doma zdravlja "Supetar"

---

Simon Lukšić, Marija

Professional thesis / Završni specijalistički

2017

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:555124>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-03**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET  
ZAGREB

Marija Simon Lukšić

**PRIMJENA BENZODIAZEPINA: OPSERVACIJSKO  
ISTRAŽIVANJE NA UZORKU  
PACIJENATA IZ DOMA ZDRAVLJA "SUPETAR"**

Specijalistički rad

Zagreb, 2017.

Poslijediplomski specijalistički studij: „Klinička farmacija“

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky

Specijalistički rad obranjen je dana \_\_\_\_ na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, pred  
povjerenstvom u sastavu:

1.

2.

3.

Rad ima 67 listova.

## **Predgovor**

Ovaj rad, izrađen pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky, predan je na ocjenu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu u Zagrebu u svrhu stjecanja zvanja sveučilišne magistre kliničke farmacije.

U ovom radu provest će se opservacijsko istraživanje na pacijentima Doma zdravlja Supetar (ukupno 122). Za potrebe rada kreiran je anketni upitnik kojim se bilježe i ispituju: podaci o pacijentu, korišteni lijekovi iz skupine benzodiazepina, dužina i razlozi uzimanja lijeka/lijekova, primijećene nuspojave, pokušaji prestanka primjene benzodiazepina, ostala terapija. Od pacijenata će se zatražiti informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

Zahvaljujem se svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na ukazanom povjerenju, pomoći i korisnim savjetima tijekom izrade specijalističkog rada.

Od srca hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci.

## **Sažetak**

**Uvod:** Benzodiazepini su jedna od najčešće propisivanih skupina lijekova. Njihova farmakološka svojstva omogućuju širok spektar primjene kod različitih kliničkih stanja: od anksioznosti, nesanice, napada panike, do epilepsije, mišićnih spazama i predoperativnog stresa. Premda se s obzirom na dobra farmakološka svojstva smatraju najkorisnijom skupinom lijekova s djelovanjem u SŽS-u, uz primjenu benzodiazepina vežu se i negativni učinci, od čega je najznačajniji razvoj ovisnosti uslijed dugotrajne primjene. Usprkos tome, svjedočimo o njihovoj neracionalnoj i nekontroliranoj potrošnji koja je i dalje problem globalnih razmjera.

**Cilj:** Cilj ovog rada bio je ispitati upotrebu i zastupljenost benzodiazepina u terapiji pacijenata koji se liječe u Domu zdravlja Supetar.

**Metode/Ispitanici:** Opservacijsko istraživanje u ovom radu provedeno je na uzorku od 122 pacijenta Doma zdravlja Supetar koji su u razdoblju u kojem se istraživanje provodilo (siječanj 2016. – ožujak 2016.) preuzimali svoju terapiju koja je uključivala i benzodiazepine. Za potrebe rada kreiran je anketni upitnik kojim su se bilježili i ispitali: podaci o pacijentu, korišteni lijekovi iz skupine benzodiazepina, dužina i razlozi uzimanja lijeka/lijekova, primijećene nuspojave, pokušaji prestanka primjene benzodiazepina, ostala terapija.

**Rezultati:** Od ukupno 122 ispitanika (66% žena), šest ispitanika pripadalo je dobnoj skupini od 18 do 35 godina, dok je u dobnim skupinama 35-65 te više od 65 godina bilo po 58 ispitanika. Najčešća stanja zbog kojih su ispitanici primjenjivali benzodiazepine bila su nesanica i anksioznost, a najviše ispitanika uzima bromazepam, diazepam i alprazolam. Čak 38% ispitanika koristi lijekove duže od 5 godina, a 33% ih lijek primjenjuje svakodnevno bez mijenjanja doze. Nešto više od trećine ispitanika pokušalo je s prestankom uzimanja lijekova, a samo je petero

zatražilo stručnu pomoć. Većina ispitanika (61%) primijetili su nuspojave vezane uz uzimanje lijekova, a najčešće su konstipacija, oslabljena pažnja, sedacija, mišićna slabost i razdražljivost.

**Zaključak:** Rezultati ovog istraživanja pokazali su neracionalnu i nekontroliranu primjenu benzodiazepina, što i nadalje predstavlja problem globalnih razmjera. Premda se radi o malom uzorku i otočkoj populaciji, slična istraživanja na velikom broju ispitanika potrebno je napraviti na nacionalnoj razini kako bi se pokrenula rasprava i napravile smjernice za racionalizaciju primjene ovih lijekova te smanjenja dugoročnih posljedica njihove neracionalne primjene.

Pri tome je uloga ljekarnika kao zdravstvenih radnika koji izdaju lijekove, savjetuju pacijente i prate terapiju od iznimne važnosti, a preduvjet za kvalitetnu skrb o pacijentima je stalna edukacija i osobni razvoj.

## Summary

**Introduction:** Benzodiazepines are one of the most commonly prescribed groups of drugs in general. Their pharmacological properties provide a wide range of application in various conditions: anxiety, insomnia, panic attack, epilepsy, muscle spasm and premedication before surgery. Although they are generally considered as a most useful group of medications that act on the central nervous system, their usage is associated to some negative effects, of which the most significant is dependence in long-term use. Despite that, we are witnessing their irrational and uncontrolled consumption which remains a global problem.

**Objectives:** The goal of this study is to examine the application and representation of benzodiazepines in the therapy of patients from the County hospital "Supetar".

**Methods/respondents:** Observational research in this study was conducted on a sample of 122 patients from the County hospital "Supetar" who were administered therapy, which included benzodiazepines, in the period from January till March 2016. For the purpose of this study questionnaire was created to record and examine: patient data, used benzodiazepines, length and indications for taking medication/medications, observed side effects, attempts of treatment discontinuation of benzodiazepines, other therapy.

**Results:** From total of 122 respondents (66% women), six of them are 18 to 35 years old, while 65 respondents belonged in age groups 35 to 65 and above 65. The most common indications were: insomnia and anxiety, and the most represented were bromazepam, diazepam and alprazolam. Even the 38% of respondents uses the benzodiazepines for more than five years, 33% takes them daily without dosage change. A little over a third of respondents stopped taking them and only five of them asked for professional help. Most of the respondents noticed side effects associated

with taking medications and the most common were constipation, impaired attention, sedation, muscle weakness and irritability.

**Conclusion:** The results of this research showed irrational and uncontrolled use of benzodiazepines, which still remains a problem on a global scale. Considering the fact this study was conducted on a small sample and an island population, similar studies with a larger sample should be conducted on a national level in order to start debate and create guidelines for rational use of these medications and reduce the long-term consequences of their irrational use.

The pharmacist role as a health worker in dispensing medications is taking a great role in patient consultations and therapy monitoring is of great importance and the precondition for high-quality patient care is continuing education and personal development.



## Sadržaj

1.	Uvod i pregled područja istraživanja .....	1
1.1.	Povijest benzodiazepina .....	1
1.2.	Kemijska struktura benzodiazepina .....	2
1.3.	Klasifikacija benzodiazepina.....	4
1.4.	Klinička podjela benzodiazepina .....	5
1.4.1.	Visokopotentni vs. niskopotentni benzodiazepini .....	5
1.4.2.	Anksiolitički vs. hipnotički benzodiazepini.....	6
1.4.3.	Podjela benzodiazepina prema tipu metaboličkih reakcija.....	6
1.5.	Farmakokinetika benzodiazepina .....	7
1.5.1.	Apsorpcija i distribucija.....	7
1.5.2.	Biotransformacija benzodiazepina.....	8
1.5.3.	Brzina eliminacije .....	9
1.6.	Farmakodinamika benzodiazepina .....	11
1.6.1.	GABA – dominantni inhibicijski neurotransmitor .....	11
1.6.2.	Ligandi veznog mjesta za benzodiazepine.....	15
1.6.3.	Endogeni ligandi benzodiazepinskih „receptora“ .....	16
1.7.	Farmakološki učinci benzodiazepina i srodnih tvari.....	16
1.7.1.	Anksiolitički i sedativni učinak .....	17
1.7.2.	Učinak na stres.....	18
1.7.3.	Antikonvulzivni učinak.....	18
1.7.4.	Amnestički učinak .....	19
1.7.5.	Povećanje apetita .....	20
1.7.6.	Ovisnost i tolerancija .....	20
1.7.7.	Nuspojave benzodiazepina.....	22
1.7.8.	Benzodiazepini u trudnoći i laktaciji .....	24
1.8.	Pregled najčešće korištenih benzodiazepina .....	25
2.	Cilj istraživanja .....	30
3.	Materijali i metode.....	33
4.	Rezultati i rasprava .....	34
4.1	Uloga ljekarnika u kontroli racionalne primjene benzodiazepina .....	45
5.	Zaključak.....	48

6. Literatura.....	50
Popis slika i tablica .....	53
Dodatak .....	54
ŽIVOTOPIS.....	57

## **1. Uvod i pregled područja istraživanja**

### **1.1. Povijest benzodiazepina**

Do sredine prošlog stoljeća medicina praktično nije raspolagala lijekovima za liječenje psihičkih poremećaja osim barbiturata i pojedinih tradicionalnih lijekova kao što su pripravci biljke valerijane, broma i sl. Prvi anksiolitici počeli su se istraživati sredinom četrdesetih godina 20. stoljeća, istodobno kada i rezerpin, kada se javljaju prve naznake onoga što će u idućih petnaestak godina biti označeno kao „psihofarmakološka revolucija“.

William Bradley i Franck Berger su 1946. objavili rad o farmakologiji novih estera glicerola od kojih je mefenezin postao koristan spazmolitik s anksiolitičkim djelovanjem. Samo četiri godine poslije, 1950. sintetiziran je meprobamat, a uskoro i drugi nebenzodiazepinski sedativi. Potaknut otkrićem tricikličkog neuroleptika klorpromazina, početkom 1954. godine, Leo Sternach, koji je radio u Hoffman-La Roche u Nutleyu (New Jersey, SAD), odlučio je ponovno istražiti tricikličke spojeve koje je sintetizirao 20 godina ranije tijekom svojih poslijedoktorskih istraživanja boja u Krakovu. Sintetizirao je oko 40 novih spojeva čija je mišićno-relaksacijska i sedativna svojstva ispitao Lowell Randall (1). Istraživanja su prekinuta zbog toga što ispitivani spojevi nisu imali zanimljiva farmakološka svojstva. Gotovo slučajno nakon godinu dana ispitan je i zadnji od sintetiziranih spojeva te je potpuno neočekivano otkriveno da ima svojstva usporediva ili povoljnija od meprobamata.

Sternach je naknadnim istraživanjima otkrio da je u sintezi tog spoja načinio „pogrešku“ te nije dobio željene benzhepto-ksidiazine već benzodiazepinski spoj klordiazepoksid. Klordiazepoksid (Librium®) je pantetiran 1958. godine, a nakon istraživanja na ukupno 16 000 bolesnika 1960. godine Američka agencija za hranu i lijekove (engl., Food and Drug Administration; FDA) odobrila je njegovu kliničku primjenu. Tri godine kasnije u kliničku je primjenu ušao i diazepam.

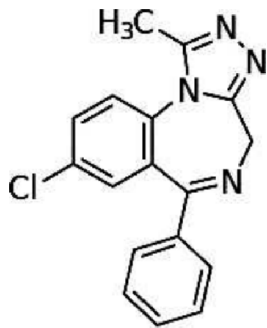
Tako su „greškom“ i slučajno nađeni spojevi koji će uskoro postati jedni od najprodavanijih lijekova.

Razvoj benzodiazepina znači veliki napredak u farmakološkom liječenju anksioznosti. Ovi lijekovi potpuno su zamijenili do tada često upotrebljavane barbiturate, koji su imali znatno nepovoljniji farmakološki profil, posebice visoku toksičnost.

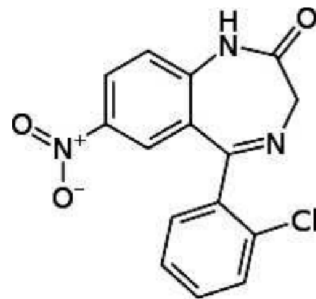
## **1.2. Kemijska struktura benzodiazepina**

Benzodiazepini su biciklički spojevi u kojih je benzenski prsten povezan s heterocikličkim sedmočlanim prstenom s dva atoma dušika (shema 1) na 1. i 4. mjestu (1,4-benzodiazepini) ili na 1. i 5. mjestu (1,5-benzodiazepini). Gotovo svi benzodiazepini imaju još i 5-aril substituentni prsten (na položaju 5 diazepinskog prstena). Zamjenom tog prstena mogu se dobiti benzodiazepinski antagonisti. Benzodiazepinski spojevi se međusobno razlikuju i u supstituentima na  $R_1$  ( $\text{CH}_3, \text{H}, \text{CH}_2\text{-CH}_2, \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-}/\text{C}_2\text{H}_5/2$ ),  $R_2$  ( $\text{O}, \text{H}_2$ ),  $R_3$  ( $\text{H}, \text{OH}$ ),  $R_4$  ( $\text{H}, \text{F}, \text{Cl}$ ),  $R_5$  ( $\text{Cl}, \text{NO}_2$ ) koji su veoma važni za njihova farmakokinetička i terapijska svojstva.  $R_1$ ,  $R_2$ , i  $R_3$  se nalaze na diazepinskom prstenu,  $R_4$  na poziciji 2 5-aril supstituentnog prstena, a  $R_5$  na poziciji 7 benzenskog prstena (1).

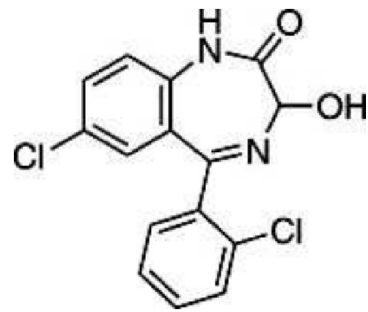
Klinički rabljeni benzodiazepini su bijeli do žućkasti kristalini prašci, najčešće bez mirisa, praktično netopivi u vodi, a topivi u pojedinim organskim otapalima (najčešće alkohol i kloroform). Hidrokolooidne soli nekih od njih (npr. flurazepam hidroklorid) su topive u vodi. Svi se moraju držati u zatvorenim tamnim bočicama, zaštićene od zraka i svjetlosti (1).



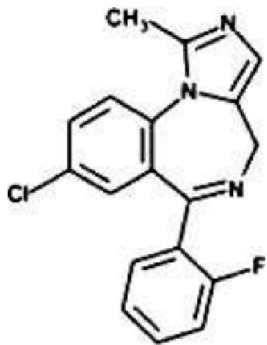
(a) alprazolam



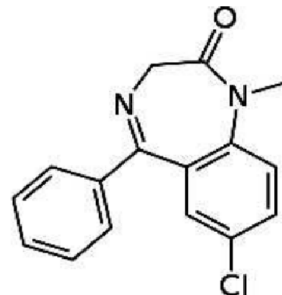
(b) klonazepam



(c) lorazepam



(d) midazolam



(e) diazepam

**Slika 1** Kemijska struktura benzodiazepina (2)

### 1.3. Klasifikacija benzodiazepina

Benzodiazepini prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj (ATK) klasifikaciji spadaju u glavnu anatomsku skupinu N - lijekovi koji djeluju na živčani sustav, pod glavnom terapijskom skupinom N05-Anksiolitici. Klonazepam je kao benzodiazepin svrstan u glavnu terapijsku skupinu N02-Antiepileptici. Benzodiazepini i srodni lijekovi se prema ATK klasifikaciji razvrstavaju na sljedeći način (3):

- N03 – Antiepileptici
  - N03AE – Derivati benzodiazepina
    - klonazepam – Rivotril®
- N05B – Anksiolitici
  - N056BA – Derivati benzodiazepina
    - alprazolam – Helex®, Misar®, Xanax®
    - bromazepam – Lekotam®, Lexaurin®, Lexilium®
    - diazepam – Apaurin®, Diazepam®, Normabel®
    - lorazepam – Lorsilan®
    - oksazepam – Oksazepam®, Praxiten®
- N05C – Hipnotici i sedativi
  - N05CD – Derivati benzodiazepina
    - flurazepam – Flurazepam®
    - midazolam – Dormicum®, Midazolam®
    - nitrazepam – Cerson®

## 1.4. Klinička podjela benzodiazepina

Postoji više podjela benzodiazepina pri čemu se svaka zasniva na nekom važnom svojstvu ovih lijekova.

### 1.4.1. Visokopotentni vs. niskopotentni benzodiazepini

Prema potentnosti razlikujemo visokopotentne benzodiazepine čije se djelovanje očituje pri vrlo niskim dozama (do nekoliko miligrama dnevno) i niskopotentne benzodiazepine koji se primjenjuju u dozama od nekoliko desetaka miligrama dnevno (Tablica 1).

Niskopotentni benzodiazepini, primjerice oksazepam, djelotvorni su prije svega u stanjima kontinuirane anksioznosti, npr. opći anksiozni poremećaj, akutni stresni poremećaj, itd., dok su u stanjima epizodične anksioznosti za liječenje paničnog poremećaja djelotvorniji visokopotentni benzodiazepini: alprazolam, klonazepam te lorazepam.

**Tablica 1 Benzodiazepini i ekvivalentne doze u odnosu na 10 mg diazepam (1)**

Naziv benzodiazepina	Ekvivalentna doza
Diazepam	10,0 mg
Alprazolam	1,0 mg
Bromazepam	4,5 mg
Lorazepam	1–2 mg
Oksazepam	30,0 mg
Flurazepam	30,0 mg

#### **1.4.2. Anksiolitički vs. hipnotički benzodiazepini**

Najvažnije indikacije za primjenu benzodiazepina su anksiozni poremećaji i poremećaji spavanja. S obzirom na različitu distribuciju benzodiazepinskih receptora u mozgu, moguće je da se anksiolitički i hipnotski učinci ne preklapaju, te da neki benzodiazepini imaju bolji hipnotski, a drugi bolji anksiolitički učinak, premda svi imaju oba djelovanja. U načelu, učinak ovisi o dozi tako da benzodiazepini u malim dozama imaju anksiolitički, a u većim hipnotski učinak.

#### **1.4.3. Podjela benzodiazepina prema tipu metaboličkih reakcija**

Razlikujemo nordiazepinski i oksazepamski tip, te nitrobenzodiazepine i triazolobenzodiazepine (tablica 2) (1). Benzodiazepini koji se metaboliziraju u N-dezmetildiazepam (nordiazepam) ili njemu sličnu tvar spadaju u nordiazepamsku skupinu. Ova skupina ima sljedeće karakteristike: hidroksilacija u poziciji 3 da bi nastao oksazepam, imaju aktivne metabolite čiji je poluvijek eliminacije duži od 40 sati, prisutno je nakupljanje aktivne tvari čak i ako se lijek primjenjuje samo jedanput dnevno. Oksazepamskom tipu pripadaju benzodiazepini bez aktivnih metabolita, a ako imaju aktivne metabolite, poluvijek eliminacije metabolita nije duži od polživota izvornog benzodiazepina, poluvijek eliminacije benzodiazepina iz ove skupine je u načelu kraći od 24 sata. Nitrobenzodiazepine karakterizira inaktivacija putem redukcije nitroskupine, a poluvijek eliminacije je između 24 i 48 sati.



**Tablica 2 Benzodiazepini prema tipu metaboličkih reakcija (1)**

<b>Tip</b>	<b>Predstavnici</b>
Nordiazepamski tip	bromazepam, diazepam, flurazepam
Oksazepamski tip	oksazepam, lorazepam
Nitrobenzodiazepini	klonazepam, nitrazepam
Triazolobenzodiazepini	triazolam

### **1.5. Farmakokinetika benzodiazepina**

Derivati benzodiazepina koji se danas koriste kao lijekovi međusobno se razlikuju prema farmakokinetičkim svojstvima. Premda dijele osnovne zajedničke karakteristike, razlike u brzini apsorpcije, dužini djelovanja, poluvremenu eliminacije, načinu biotransformacije utječu na odabir lijeka u praksi.

Na farmakokinetiku utječu farmaceutski oblici u kojima lijekovi dolaze te načini primjene.

#### **1.5.1. Apsorpcija i distribucija**

Među benzodiazepinima velike su razlike u lipofilnosti. Među najlipofilnijim je diazepam, čiji učinak nastupa najbrže, već pola sata nakon oralne primjene dok se maksimalni učinak očituje nakon jednog sata. Radi brzog prodiranja u središnji živčani sustav (SŽS), ovisnici najčešće uzimaju upravo diazepam zajedno s opijatima, a rjeđe druge benzodiazepine. Lipofilnost među benzodiazepinima opada prema sljedećem redoslijedu: diazepam, midazolam, flurazepam, lorazepam, oksazepam.

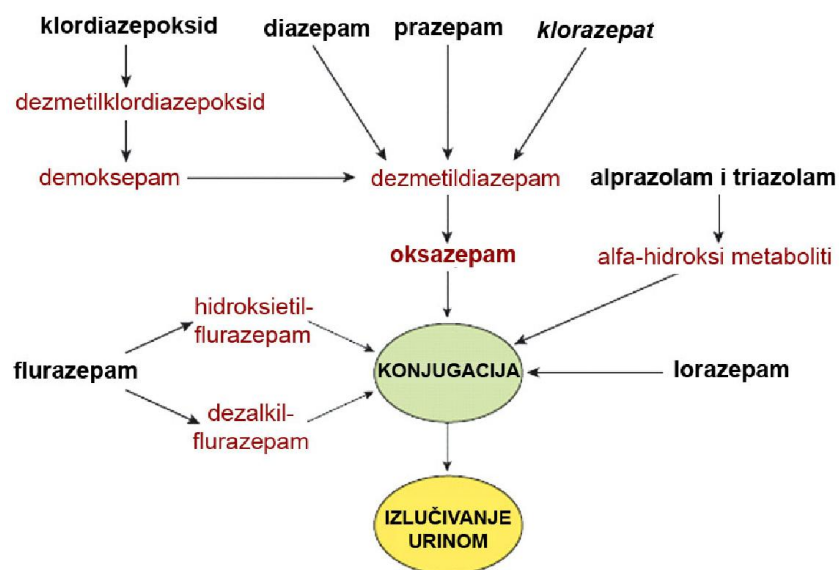
Brzina apsorpcije benzodiazepina ovisi i o drugim, istovremeno uzetim tvarima. Tako, npr. alkohol skraćuje vrijeme potrebno za postizanje vršne koncentracije diazepamima. Hrana u manjoj mjeri usporava apsorpciju benzodiazepina. Diazepam se zbog liposolubilnosti nakuplja u masnom tkivu,

ovisno o ukupnoj masi masnog tkiva, povećava se volumen distribucije, a time i poluvrijeme eliminacije. Nakon prekida liječenja nuspojave kod pretilih osoba traju prosječno dvaput duže u odnosu na osobe normalne tjelesne težine (95 naprema 40 sati). Općenito se benzodiazepini dobro apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta nakon oralne primjene, dok je nakon intramuskularne primjene apsorpcija ovisna o lipofilnosti i molekularnoj masi, tako se lorazepam i midazolam brzo i kompletno apsorbiraju dok diazepam sporo i nepredvidivo. Svi se benzodiazepini vežu za proteine plazme; najmanje bromazepam (oko 70%), dok je diazepam vezan 98% (tablica 3). Intramuskularna primjena većine benzodiazepina nema prednosti pred peroralnom primjenom, osobito zbog nepredvidive apsorpcije, odnosno bioraspoloživosti te se na taj način ne bi trebali primjenjivati. Diazepam djeluje brže ako je primijenjen *per os* nego intramuskularno. Jedini benzodiazepini koji imaju pouzdanu apsorpciju kada se primjene intramuskularno jesu lorazepam i midazolam. Poluvrijeme eliminacije je izravno proporcionalno volumenu distribucije i obrnuto proporcionalno klirensu te renalna i hepatička oboljenja utječu na poluvrijeme eliminacije (2).

### **1.5.2. Biotransformacija benzodiazepina**

Kao što je prethodno navedeno, svi benzodiazepini imaju benzodiazepinski prsten, koji se sastoji od 2 spojena prstena: benzen i sedmeročlani diazepinski prsten, a način metaboliziranja proizlazi iz kemijske strukture benzodiazepina i ovisi o supstituentima na diazepinskom prstenu. Većina benzodiazepina se metabolizira putem enzimskog sustava citokroma P450 (prva faza), zatim se konjugiraju s glukuronidima (druga faza) te se gotovo u potpunosti izlučuju kao hidrofilni metaboliti u urinu. 2-keto benzodiazepini (diazepam, flurazepam) podliježu oksidativnom metabolizmu i time se stvaraju aktivni metaboliti nordazepam (desmetildiazepam, 3-hidroksidiazepam), odnosno hidroksietilflurazepam i N-desalkilflurazepam (2). U tim procesima su važne podporodice CYP3A4 i CYP2C19 (4).

3-hidroksi benzodiazepini (oksazepam, lorazepam) koji imaju hidroksi skupinu na 3C atomu benzenskog prstena izravno se konjugiraju u reakcijama 2. faze biotransformacije (Slika 2).



**Slika 2 Biotransformacija benzodiazepina (5)**

### 1.5.3. Brzina eliminacije

U benzodiazepina brzina eliminacije u najvećoj mjeri ovisi o postojanju aktivnih metabolita. Benzodiazepini koji se ne metaboliziraju u reakcijama prve faze i nemaju aktivnih metabolita mogu imati značajne prednosti u pojedinim situacijama. Na njihovu biotransformaciju, za razliku od diazepama i flurazepama, ne utječu lijekovi koji su inhibitori jetrenih mikrozomalnih enzima, posebice CYP 3A4 poput cimetidina, eritromicina, azolnih antimikotika, fluoksetina i drugih. U slučaju diazepama, istovremena primjena inhibitora CYP enzima usporava metabolizam i eliminaciju konačnih metabolita, što povećava rizik od neželjenih učinaka te intoksikacije. Biotransformacija oksazepama i lorazepama nije usporena niti u osoba s oštećenom jetrom, za razliku od diazepama, koji se značajno kumulira u oboljelih od ciroze jetre te u starijih osoba.

Poluvijek eliminacije i dužina djelovanja lijeka odražavaju se na terapijske, ali i na neželjene učinke. Kod primjene hipnotika s vrlo kratkim djelovanjem (primjerice, midazolam) može se u drugoj polovici noći javiti nesanica, tzv. povratna insomnija pa su stoga takvi lijekovi indicirani kod nesanica koju karakterizira otežano usnivanje. Kod primjene hipnotika s dugim djelovanjem (primjerice, flurazepam) može se zbog produžena (rezidualnog) učinka sutradan manifestirati sedacija i psihomotorna usporenost. Prednost dugodjelujućih benzodiazepina su manje fluktuacije lijeka u plazmi, što smanjuje vjerojatnost pojave anksioznosti prije primjene sljedeće doze te omogućuje manji broj dnevnih doza (1).

Isto tako, brzina i težina kliničke slike sindroma apstinencije ovisi o poluvremenu eliminacije benzodiazepina. Bolesnici koji su dugo vremena uzimali benzodiazepine s kratkim poluvremenom eliminacije (lorazepam, oksazepam) razvit će nakon naglog prestanka uzimanja teži apstinencijski sindrom nakon 1 do 3 dana. Međutim, kod onih koji su uzimali benzodiazepine dugog poluživota (diazepam) simptomi odvikavanja će nastati kasnije (nakon 4 do 8 dana) te će biti mnogo blaži zbog polaganije eliminacije. Stoga je preporuka da se bolesnicima ovisnim o kratkodjelujućim benzodiazepinima kod prekida terapije najprije uvede dugodjelujući benzodiazepin te ga se zatim vrlo postupno snižavanjem doze ukida (1).

**Tablica 3 Najčešće propisivani benzodiazepini u kliničkoj praksi i njihove farmakokinetičke karakteristike (6)**

Lijek	Vežanje za proteine plazme (%)	Prosječno vrijeme poluživota (sati)	Aktivni metaboliti	Vrijeme za postizanje vršne koncentracija (sati)	Način eliminacije	Doza/dan (mg)
<b>diazepam</b>	98%	20-80	Desmetildiazepam, temazepam, oksazepam	1-2 (im 0.5-1.5; iv 0.25)	Renalno	2-60
<b>alprazolam</b>	80%	6.3-26.9	Nema	1-2	Renalno	0,5-6
<b>bromazepam</b>	70%	8-19	Nema	1-4	Renalno	1,5-18
<b>klonazepam</b>	85%	18-50	Nema	1-2	Renalno	0,5-10
<b>lorazepam</b>	85%	10-20	Nema	1-6	Renalno	2-6
<b>oksazepam</b>	97%	5-15	Nema	1-4	renalno; fecesom	30-120

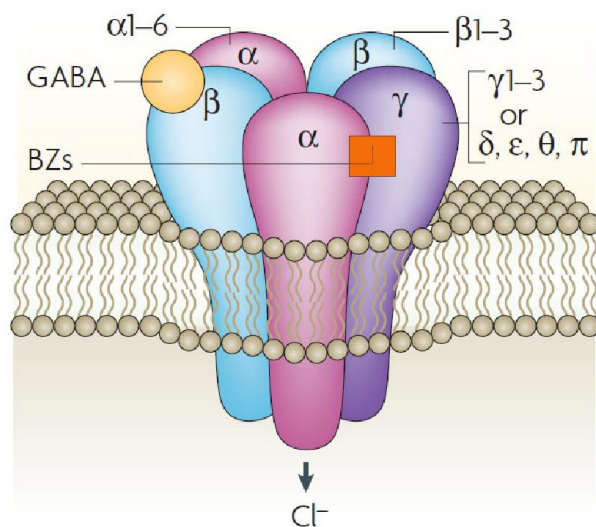
## 1.6. Farmakodinamika benzodiazepina

Na molekularnoj razini benzodiazepini djeluju preko specifičnih benzodiazepinskih veznih mjesta na membranama neurona. Vezno mjesto za benzodiazepine i njima srodne lijekove nalazi se na receptorskom kompleksu za gama amino maslačnu kiselinu (GABA, prema engl., gamma-aminobutyric acid).

### 1.6.1. GABA – dominantni inhibicijski neurotransmitor

GABA je neurotransmitor aminokiselinske strukture koji posreduje postsinaptičku inhibiciju. Prema nekim procjenama, oko 30% svih neurona u mozgu izlučuju GABA-u kao neurotransmitor (7). Koncentracija GABA-e u mozgu je 200-1000 puta veća od koncentracije npr. noradrenalina ili acetilkolina stoga se vjeruje da je riječ o jednom od najrasprostranjenijih neurotransmitora u SŽS. GABA-u kao neurotransmitor najčešće nalazimo u kratkim interneuronima u SŽS-u (korteks, hipokampus, hipotalamus, olfaktorni bulbus, mali mozak, kralježnična moždina itd.). Osim u

središnjim, GABA je prisutna i u neuronima enteričkog i parasimpatičkog živčanog sustava. Periferno, osim kao neurotransmiter, GABA djeluje i kao parakrini hormon (7).



**Slika 3 GABA<sub>A</sub> receptor (8)**

Postoje dvije skupine GABA receptora nazvane GABA<sub>A</sub> i GABA<sub>B</sub>, a u novije se vrijeme spominje i GABA<sub>C</sub> receptor, koji se međusobno bitno razlikuju prema strukturi, fiziološkoj zadaći, lijekovima koji na njih djeluju itd.

### ***1.6.1.1. GABA<sub>A</sub> receptori***

GABA<sub>A</sub> receptori (Slika 3) su najvažniji receptori u središnjem živčanom sustavu koji posreduju brzu sinaptičku transmisiju. U sinapsi gabaergičkog neurona ti su receptori smješteni postsinaptički. Heterooligomerni kompleks sastoji se od pet ili više podjedinica (svaka s četiri transmembranske domene) koje se protežu kroz staničnu membranu. Između njih nalazi se pora ili kanal koji može biti otvoren ili zatvoren, a selektivno je propusan za anione tj. ione klora koji prolaze niz koncentracijski gradijent u stanicu uzrokujući tako hiperpolarizaciju same stanice. Izraz podjedinica ne znači samo da je riječ o dijelu složenog proteina koji se može odgovarajućim

biokemijskim postupcima izdvojiti, već je riječ i o proteinima čije je podrijetlo različito. Naime, svaku od tih proteinskih podjedinica kodira odvojeni gen, a do sada je poznato ukupno 19 gena za podjedinice GABA<sub>A</sub> receptora (9).

Ono što molekularnu biologiju GABA<sub>A</sub> receptora čini posebno zanimljivom i složenom je da se podjedinice mogu na različite načine spajati i time oblikovati više molekularno različitih oblika GABA<sub>A</sub> receptora. Benzodiazepini, barbiturati, zolpidem, zaleplon, eszopiklon (i zopiklon) i brojni drugi lijekovi (anestetici, neki antiepileptici), kao i alkohol vezuju se za različite molekularne komponente GABA<sub>A</sub> receptora u membranama neurona SŽS-a. Glavna izoforma GABA<sub>A</sub> receptora koja se nalazi u mnogim regijama mozga sastoji se od dviju podjedinica  $\alpha_1$ , dvije  $\beta_2$ -podjedinica i jedne  $\gamma_2$ - podjedinice. U toj izoformi receptora dva mjesta za vezanje GABA nalaze se između susjednih  $\alpha_1$  i  $\beta_2$ -podjedinica, a džep za vezanje benzodiazepina (BZ mjesto u sklopu GABA<sub>A</sub> receptora) nalazi se između  $\alpha_1$  i  $\gamma_2$ -podjedinica. Međutim, GABA<sub>A</sub> receptori u različitim područjima SŽS-a sastoje se od različitih kombinacija osnovnih podjedinica, a benzodiazepini se vezuju za mnoge od njih, uključujući izoforme receptora koje sadržavaju  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$  i  $\alpha_5$  - podjedinicu. Barbiturati se vezuju za različite izoforme GABA<sub>A</sub> receptora, ali na različitim mjestima od onih s kojima benzodiazepini stupaju u interakciju. Za razliku od benzodiazepina, zolpidem, zaleplon i eszopiklon (i zopiklon) vezuju se selektivnije jer ovi lijekovi djeluju samo na one GABA<sub>A</sub> receptore koji sadržavaju  $\alpha_1$ -podjedinicu. Elektrofiziološka su istraživanja pokazala da benzodiazepini potenciraju GABA-ergičnu inhibiciju na svim razinama uključujući i kralježničnu moždinu, hipotalamus, hipokampus, supstanciju nigru, cerebralni korteks. Benzodiazepini povećavaju učinkovitost GABA-ergične sinaptičke inhibicije, ali nisu zamjena za GABA, već alosterički povećavaju njene učinke. Pri tome ne aktiviraju GABA<sub>A</sub> receptore, niti otvaraju kloridni kanal povezan s tim receptorom. Pojačana vodljivost za kloride koja je posljedica

interakcije benzodiazepina s GABA rezultat je povećanja učestalosti otvaranja kloridnog kanala u sklopu GABA<sub>A</sub> receptora (10).

Na temelju istraživanja na glodavcima u kojima se nakon genskih manipulacija podjedinicama GABA<sub>A</sub> receptora promatrala povezanost određenih podjedinica s učincima benzodiazepina, može se pretpostaviti da  $\alpha_1$ -podjedinice GABA<sub>A</sub> posreduju sedaciju, amneziju i ataksične učinke benzodiazepina, dok su  $\alpha_2$  i  $\alpha_3$  podjedinice uključene u ankiolitičko djelovanje i relaksaciju mišića, a  $\alpha_5$  podtip, barem djelomice, uključen je u poremećaje memorije koje uzrokuju benzodiazepini (11).

#### ***1.6.1.2. GABA<sub>B</sub> receptor***

GABA<sub>B</sub> receptor je kloniran tek 1997. godine, te je nađeno da je strukturno sličan metabotropnim glutamatnim receptorima, a negativno je vezan uz adenil ciklazu (12). U središnjem živčanom sustavu GABA<sub>B</sub> receptori velikim su dijelom smješteni presinaptički, a nalaze se i na postsinaptičkim neuronima. Njihova aktivacija uzrokuje otvaranje kalijevih kanala i izlazak kalijevih iona iz stanice što posljedično izaziva hiperpolarizaciju i inhibicijski učinak. Najvažniji selektivni GABA<sub>B</sub> agonist je lijek baklofen (b-para-klorofenil-GABA) čiji je inhibicijski učinak posebno izražen u kralješničnoj moždini pa se koristi kao miorelaksans središnjeg djelovanja. Budući da su GABA<sub>B</sub> receptori smješteni pretežito presinaptički, njihova stimulacija dovodi do zatvaranja kalcijevih ionskih kanala, zbog čega se smanjuje izlučivanje različitih neurotransmitora, pri čemu je posebno važno smanjeno izlučivanje ekscitacijskih neurotransmitora (glutamat i aspartat) (7).

#### ***1.6.1.3. GABA<sub>C</sub> receptor***

GABA<sub>C</sub> je također smješten uz kloridni kanal. Razlikuje se i strukturno i farmakološki od drugih GABA receptora, a nađen je na bipolarnim stanicama retine. Do sada su klonirane tri podjedinice



ovog receptora nazvane rho1, rho2 i rho3, koje se građom razlikuju od mnogobrojnih podjedinica GABA<sub>A</sub> receptora. Ove receptore GABA otvara pri nižim koncentracijama, a otvorenost kanala traje duže. Farmakološki GABA<sub>C</sub> receptor ne moduliraju barbiturati, benzodiazepini i neurosteroidi. Za razliku od GABA<sub>A</sub> receptora, alkoholi i hlapljivi anestetici *in vitro* ovaj receptor inhibiraju ili su bez učinka pri visokoj koncentraciji GABA-e (13). Osim u retini dosada su GABA<sub>C</sub> receptori (točnije rho1 podjedinica) nađeni i u adenohipofizi (14). Budući da su strukturno i funkcionalno slični, prema klasifikaciji IUPHAR-a (engl., International Union of Basic and Clinical Pharmacology), klasificirani su kao podvrsta GABA<sub>A</sub> receptora.

### 1.6.2. Ligandi veznog mjesta za benzodiazepine

**Agonististički učinak nakon vezanja za benzodiazepinsko vezno mjesto** imaju benzodiazepini i lijekovi koji nemaju benzodiazepinsku strukturu, npr. imidazolpiridini od kojih je najpoznatiji zolpidem. Gledajući učinak na cjelokupni receptorski kompleks, benzodiazepini su pozitivni alosterički modulatori GABA<sub>A</sub> receptora budući da nakon vezanja za svoje vezno mjesto mijenjaju konformaciju podjedinica i povećavaju afinitet receptora za GABA-u.

**Antagonisti** – prototip antagonista benzodiazepinskog veznog mjesta je sintetski derivat benzodiazepina flumazenil, koji blokira djelovanje benzodiazepina, eszopiklona (i zopiklona), zaleplona i zolpidema, ali ne antagonizira djelovanje barbiturata, meprobamata ili etanola. Flumazenil je imidazobenzodiazepin, lijek koji se danas u kliničkoj praksi koristi kao specifičan antidot pri težim trovanjima benzodiazepina, kao i pri paradoksalnim reakcijama na ove lijekove. Flumazenil priječi učinke i agonista i inverznih agonista benzodiazepinskog veznog mjesta (15).

**Inverzni agonisti** za razliku od benzodiazepina djeluju kao negativni alosterički modulatori funkcije GABA receptora što ukazuje na to da je vezanjem za isto vezno mjesto moguće na različite načine utjecati na konformacijske promjene receptora, te ovisno o tome i na njegovu

funkciju. GABA receptor ima konstitutivnu aktivnost, a inverzni agonisti vežu i stabiliziraju inaktivno stanje receptora i imaju negativnu intrinzičku aktivnost. Tako inverzni agonisti uzrokuju anksioznost i konvulzije (11). Kao inverzni agonisti na GABA receptor djeluje nekoliko spojeva, poput  $\beta$ -karbolina, npr., n-butil- $\beta$ -karbolin-3-karboksilat ( $\beta$ -CCB). Osim izravnih učinaka, ove molekule mogu i blokirati djelovanje benzodiazepina.

### **1.6.3. Endogeni ligandi benzodiazepinskih „receptora“**

Pravi endogeni ligand benzodiazepinskih „receptora“ je neuropeptid nazvan DBI (*Diazepam Binding Inhibitor*: inhibitor vezanja diazepam) i njegovi manji fragmenti: neuropeptid - oktadekaneuropeptid ODN (DBI<sub>33-50</sub>) i triakontatetraneuropeptid TTN (DBI<sub>17-50</sub>). Zajedničkim imenom DBI i srodni neuropeptidi nazivaju se endozepini (16). Ono što benzodiazepinske receptore čini posebnima jest to što endozepini nemaju učinak sličan benzodiazepinima, već upravo suprotno, ovi neuropeptidi djeluju anksiogeno, prokonvulzivno i sl. Istodobno se oba učinka mogu blokirati pravim antagonistom flumazenilom. Nedugo nakon otkrića DBI, znanstvenici su iz jetre štakora sekvencionirali acetil koenzim A, vežući protein koji je slične strukture kao i DBI iz mozga štakora te se danas često spominje kao DBI/acilCoA vežući polipeptid (17).

Do danas nije potvrđeno da mogući endogeni ligandi za benzodiazepinska mjesta imaju ulogu u kontroli stanja anksioznosti, obrascima spavanja ili bilo kojoj vrsti ponašanja koja je odraz funkcije središnjeg živčanog sustava.

### **1.7. Farmakološki učinci benzodiazepina i srodnih tvari**

Benzodiazepini svoje farmakološke učinke ostvaruju ponajprije djelujući na GABA<sub>A</sub> receptore. Benzodiazepini u mikromolarnim koncentracijama postižu druge manje značajne molekularne

učinke, kao što su npr. inhibicija voltažnih kalcijevih kanala u živčanim okončinama (10). Isto tako, neki benzodiazepini (diazepam, midazolam, ali ne i klonazepam) blokiraju natrijeve i kalijeve kanale (18).

### **1.7.1. Anksiolitički i sedativni učinak**

Benzodiazepini, barbiturati i većina starijih lijekova ima anksiolitički učinak već pri niskim dozama, no i tada je anksioliza teško razdvojiva od “umirujućeg“ učinka. U većini slučajeva već i pri tim dozama suprimirane su psihomotoričke funkcije (npr. refleksi) i kognitivne sposobnosti. U modelima na pokusnim životinjama benzodiazepini smanjuju agresivnost uzrokovanu izolacijom ili elektrošokovima, smanjuju toksične učinke amfetamina, smanjuju stresom uzrokovan porast kortikosteroida. Veće doze benzodiazepina dovode do sedacije, ataksije, somnolencije, te do nastupa hipnotskog učinka. Osim navedenih djelovanja klinički je značajan i njihov antikonvulzivni i miorelaksantni učinak. Benzodiazepini također izazivaju anterogradnu amneziju (nesposobnost prisjećanja na događaje koji se zbivaju tijekom trajanja učinka lijeka). I anterogradna amnezija je učinak koji ovisi o dozi. Benzodiazepini koji imaju veliki raspon između doza koje uzrokuju protuinhibicijski i sedativni učinak (npr. bromazepam) rabe se primarno kao anksiolitici, dok se benzodiazepini u kojih je taj raspon mali (npr. nitrazepam) primjenjuju poglavito kao hipnotici (11).

Učinci sedativa-hipnotika na faze sna ovise o nekoliko čimbenika, uključujući specifična svojstva lijeka, dozu i učestalost njihove primjene. Opći učinci su: 1. smanjena latencija za uspavlivanje (vrijeme do pojave sna); 2. trajanje NREM faze 2 (engl. *non-rapid eye movement*) spavanja je produljeno; 3. trajanje REM (engl. *rapid eye movement*) spavanja je skraćeno i 4. trajanje faze 4 NREM spavanja je skraćeno (11).

Svi noviji hipnotici skraćuju vrijeme uspjavanja. Zolpidem skraćuje REM spavanje, a ima minimalan učinak na sporovalno spavanje.

### **1.7.2. Učinak na stres**

Benzodiazepini smanjuju autonomne i endokrine učinke stresa, pri čemu je najviše ispitivan alprazolam. U plazmi benzodiazepini uzrokuju smanjenje razine 3-metoksi-4-hidroksifeniletenglikola (MHPG; metabolit adrenalina), a daju li se dugotrajno dolazi do smanjenja koncentracije adrenalina i noradrenalina (19). Isto tako, primjena benzodiazepina dovodi do sniženja koncentracije kortikotropin otpuštajućeg faktora, adrenokortikotropina i kortizola u plazmi, te do porasta koncentracije hormona rasta i trijodotironina (19).

U visokim dozama u miševa pojedini benzodiazepini poput alprazolama, smanjuju stresom uzrokovane-ulkuse. U posebnom soju pretilih miševa alprazolam smanjuje stresom uzrokovani porast glukoze, snižava bazalnu koncentraciju i stresom prouzročeni porast kortikosterona, te povećava koncentraciju inzulina u plazmi. U soju sirijskih hrčaka, koji u dobi od 2 do 3 mjeseca razvijaju kardiomiopatiju nađeno je da alprazolam u visokim dozama (2 puta dnevno 8 mg/kg i.p) smanjuje smrtnost uslijed ponavljanoog stresa (20).

### **1.7.3. Antikonvulzivni učinak**

U pokusnih životinja benzodiazepini inhibiraju konvulzije uzrokovane s različitim epileptogenim tvarima, kao npr. pentilenterazolom, nikotinom, strihninom, bikukulinom itd. Nešto su manje učinkoviti u sprječavanju konvulzija uzrokovanih elektrošokovima. Kao agonisti GABA-e benzodiazepini djeluju antikonvulzivno potencirajući sinaptičku inhibiciju. U sedacijskim i antikonvulzivnim dozama benzodiazepini blokiraju također i  $Ca^{2+}$  kanale. Antikonvulzivni učinak u ljudi je kod svih vrsta epilepsija, osim kod sekundarnih generaliziranih epilepsija. Na antikonvulzivni, kao i na druge učinke benzodiazepina, razvija se tolerancija stoga u trećine

bolesnika oni postaju nedjelotvorni u roku od nekoliko dana do nekoliko tjedana. Zbog kratkotrajnog antikonvulzivnog djelovanja koriste se u liječenju epileptičkog statusa. Klonazepam, na koji se tolerancija razvija sporo rabi se i za dugotrajnije liječenje. Benzodiazepini (diazepam, lorazepam) predstavljaju terapiju izbora u bolesnika s epileptičnim statusom (21). Lorazepam je danas prihvaćen kao lijek izbora jer je djelotvoran u prekidanju statusa kao diazepam. Intravenski ili rektalno primijenjeni diazepam visoko je djelotvoran u zaustavljanju konvulzivne aktivnosti, posebno u generaliziranom toničko-kloničkom epileptičnom statusu. Klonazepam je dugodjelujući lijek dokazane djelotvornosti u liječenju apsansa te je jedan od najpotentnijih antikonvulziva. Djelotvoran je i u nekim slučajevima miokloničkih napadaja, a iskušan je i u liječenju dječjih spazama. Sedacija je vrlo izražena, posebno na početku liječenja, stoga početne doze trebaju biti niske (1).

#### **1.7.4. Amnestički učinak**

Kod ljudi, kao i u različitim testovima na pokusnim životinjama, benzodiazepini uzrokuju anterogradnu amneziju te se smatra da je to posljedica potenciranja GABA-ergične sinaptičke inhibicije. Brojna istraživanja su na pokusnim životinjama potvrdila da pri tome posebno značenje imaju GABA<sub>A</sub> receptori u amigdaloidnim jezgrama, posebno u središnjim i lateralnim jezgrama. Primjena tvari koje potenciraju učinke GABA-e, uključujući i benzodiazepine, izravno u amigdaloidne jezgre u pokusnih životinja prije procesa učenja smanjuju stvaranje memorije, dok primjena lijekova koji blokiraju učinak GABA-e pospješuju pamćenje (22). Oštećenja amigdaloidnih jezgara sprječavaju amnestički učinak benzodiazepina (23). Amnestički učinak farmakoloških tvari, a među njima i benzodiazepina, koristi u pozitivne svrhe poput preanestetičke medikacije. Međutim, poznata je i zloupotreba benzodiazepina, poput flunitrazepama, koji se zbog

dezinhibicijskog i amnestičkog djelovanja koristi kao droga za silovanje (engl. *date rape drug*) (24).

#### **1.7.5. Povećanje apetita**

Kod životinja benzodiazepini uzrokuju povećanje apetita, a ponekad i hiperfagiju. Smatra se da benzodiazepini primarno povećavaju užitak u hrani posebice npr. u slatkoj hrani, a pri tome su izgleda posebno važni neuralni krugovi u moždanome deblu. Kod ljudi je objavljen mali broj malo opažanja o učinku benzodiazepina na uzimanje hrane. Ipak, jednim je placebo kontroliranim pokusom pokazano da alprazolam (0,75 mg tijekom 14 dana) u ljudi povećava unos kalorija za otprilike 30% (25).

#### **1.7.6. Ovisnost i tolerancija**

Možda najveći strah pri upotrebi benzodiazepina postoji od stvaranja ovisnosti tijekom kronične upotrebe. U osoba kod kojih se razvila ovisnost (a takvih je u bolesnika koji rabe benzodiazepine duže od 4 tjedna i do 35%) javlja se sindrom ustezanja kod naglog prekida ili sniženja doze. Ovisnost se može razviti i kod novorođenčeta ako majka za vrijeme trudnoće uzima benzodiazepine. Ovisnost o benzodiazepinima se često svrstava u tzv. alkoholno-sedativni tip ovisnosti. Sindrom ustezanja pri alkoholizmu može se spriječiti sedativima, a pri ovisnosti o barbituratima može se bar djelomično ublažiti alkoholom. Učinci alkohola i sedativa relativno se međusobno zbrajaju (26).

Sindrom ustezanja od benzodiazepina karakteriziran je nesanicom, anksioznošću, gubitkom apetita, gubitkom tjelesne mase, tremorom, znojenjem, tinitusom, poremećajem koncentracije. Ovi simptomi se lako mogu zamijeniti sa simptomima osnovne bolesti zbog kojih su ti lijekovi i propisani i mogu podržavati njihovo daljnje propisivanje. Posebno zabrinjava da se ovisnost može razviti i pri uporabi uobičajenih doza benzodiazepina. Pri prestanku uzimanja ovih lijekova može

doći samo do blagih simptoma kao npr. povratne (engl., *rebound*) anksioznosti i nesanice, ali i do punog razvitka teškog sindroma ustezanja (26).

Molekularni mehanizam nastanka ovisnosti i tolerancije na benzodiazepine još uvijek je predmet istraživanja koja uglavnom polaze od pretpostavke da dugotrajna uporaba benzodiazepina uzokuje promjene na razini receptora. Promjene na razini GABA<sub>A</sub> receptora najdetaljnije su istraživane *in vitro* u kulturama kortikalnih neurona, a one uključuju:

- desenzitizaciju (tahifilaksiju);
- internalizaciju (endocitozu) pojedinih podjedinica i posljedično prestanak učinka benzodiazepina, tj. prestanak interakcije između benzodiazepinskog i GABA veznog mjesta;
- razgradnju pojedinih i polipeptidnih podjedinica;
- kočenje ekspresije gena za pojedine podjedinice (26).

Sindrom ustezanja benzodiazepina praćen je smanjenjem broja GABA veznih mjesta, gubitkom ekspresije mRNA za pojedine podjedinice GABA<sub>A</sub>, te smanjenim elektrofiziološkim učincima GABA-e (27). Taj gubitak GABA veznih mjesta nije isti u svim dijelovima mozga, što upućuje da bi se mogao razlikovati pri uporabi različitih benzodiazepina. Primjerice alprazolam, nakon 4 dana neprekidne primjene, uzrokuje smanjenje broja benzodiazepinskih "receptora" u korteksu, ali ne i u nekim drugim regijama (striatum, cerebelum, hipokampus, te pons zajedno s produženom moždinom). Afinitet vezanja se pri tome ne mijenja. U odnosu na alprazolam, u istraživanjima s lorazepamom rezultati se razlikuju uglavnom kvantitativno, što upućuje na to da je mehanizam razvoja tolerancije, a najvjerojatnije i ovisnosti, povezan s hiposenzitivnošću benzodiazepinskih veznih mjesta i vjerojatno cijelog GABA<sub>A</sub> receptora (28).

### **1.7.7. Nuspojave benzodiazepina**

Benzodiazepini su u početku bili korišteni za liječenje nesаницe i anksioznih poremećaja. Međutim, zbog niske relativne toksičnosti te nekih drugih svojstava (mišićni relaksansi, hipnotici, antikonvulzivi) ubrzo su našli primjenu u liječenju različitih psihičkih smetnji te postali najpropisivaniji lijekovi. Uz poželjna svojstva koja benzodiazepini imaju, a koja su u funkciji liječenja psihičkih oboljenja, njihovo dugotrajno korištenje može imati širok spektar negativnih posljedica na opće i psihičko zdravlje korisnika (29). U nastavku se navode neke od najčešćih nuspojava benzodiazepina.

Neurološke nuspojave poput ataksije, vertiga, omaglice, dizatrije i mišićne slabosti prate sedativno djelovanje benzodiazepina. Opisani su i rijetki slučajevi parestezija i nistagmusa. U bolesnika s epilepsijom paradoksalno se može povećati učestalost epileptičnih napadaja (1).

Psihijatrijske nuspojave mogu se očitovati kao sedacija, pospanost, oslabljena pažnja i usporene psihomotorne reakcije, smetnje pamćenja, anterogradna amnezija, paradoksalna ekscitacija, agresivnost, perceptualne disfunkcije i halucinacije, enureza, depresija, hipomanična i manična stanja, depersonalizacija i derealizacija, disocijativna stanja i seksualne disfunkcije (30). Sedacija i pospanost su najčešće nuspojave primjene benzodiazepina, javljaju se obično na početku liječenja i izravno ovise o dozi lijeka, njegovoj koncentraciji u plazmi i mozgu te o broju zauzetih benzodiazepinskih receptora u mozgu. Liječenje uvijek treba započeti sa što manjom test-dozom, a potom podešavati dozu benzodiazepina ovisno o individualnom odgovoru pacijenta. Usporene psihomotorne reakcije i oslabljena pažnja također spadaju u neželjene učinke benzodiazepina, što je od posebne važnosti za radno aktivne osobe i vozače (31). U početku liječenja od velike je važnosti da pacijent ne vozi ili radi za strojem dok se ne utvrdi njegova reakcija i podnošljivost benzodiazepina. Tijekom primjene benzodiazepina mogu se očitovati i kognitivne smetnje na



različite načine, najčešće je to prolazna zaboravljivost, posebice u starijih (tzv. pseudodemencija). Međutim, moguće su i prave amnezije, koje su u vezi s brzinom dolaska benzodiazepina u mozak (kratkodjelujući benzodiazepini češće izazivaju amneziju). U načelu svi benzodiazepini mogu izazvati paradoksalnu agresivnost (koja može nastati nakon primjene većih doza benzodiazepina ili ako se istovremeno konzumira alkohol).

Benzodiazepini ne uzrokuju ozbiljne kardiovaskularne nuspojave te se čestu propisuju bolesnicima sa srčanim infarktom, a i kod nekih srčanih aritmija. Postoje izvješća o sporadičnim pojavama hipotenzije nakon primjene benzodiazepina, ali to je češće zapaženo nakon njihove intravenske primjene. Smanjenje krvnog tlaka izazvano benzodiazepinima nema nekog važnog kliničkog značenja (30).

U literaturi postoje izvješća o sporadičnim respiratornim zatajenjima u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću nakon primjene benzodiazepina. Posebice treba biti oprezan s propisivanjem nitrazepama (32).

Gastrointestinalne nuspojave javljaju se rijetko, a očituju se kao gastrointestinalna nelagoda, mučnina, porast apetita, konstipacija, suhoća usta i hipersalivacija (30).

Benzodiazepini su relativno sigurni lijekovi u slučaju predoziranja fizički zdravih osoba. Međutim, opisani su smrtni slučajevi nakon uzimanja velikih doza diazepama ili oksazepama. Najčešće se radilo o uzimanju velikih količina benzodiazepina istovremeno s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava kao što su triciklički antidepresivi, alkohol, itd. U liječenju težih slučajeva predoziranja daju se specifični antidot, antagonist benzodiazepinskih receptora flumazenil.

### **1.7.8. Benzodiazepini u trudnoći i laktaciji**

U nas se benzodiazepini često i olako propisuju trudnicama, što je često bespotrebno. Vjerojatno učestalost malformacija izazvanih primjenom benzodiazepina u trudnoći nije tako velika, ali ipak ne smije se isključiti i ta mogućnost. Stoga u načelu treba izbjegavati primjenu benzodiazepina u trudnoći, a pritom preferirati neke nefarmakološke metode liječenja straha i anksioznosti. Ukoliko se moraju primijeniti, preporuka je koristiti najniže učinkovite doze kratko djelujućih benzodiazepina tijekom što kraćeg vremenskog razdoblja. Naime, postoje izvješća kako primjena benzodiazepina u prvom trimestru trudnoće može dovesti do rascjepa usana i nepca, ingvinalne hernije, stenoze pilorusa i kongenitalnih malformacija, dok njihova upotreba u drugom trimestru može za posljedicu imati hemangiome i kardiovaskularna oštećenja. Zbog nezrelosti jetre fetusa benzodiazepini se sporo metaboliziraju pa dolazi do njihova gomilanja u tkivima fetusa, a koncentracije su veće od onih u krvi majke. Uslijed primjene u trećem trimestru, kod novorođenčeta se može javiti sindrom ustezanja (33). Prema FDA klasifikaciji lijekova u trudnoći (kategorije rizika A, B, C, D, X), s obzirom na mogućnost teratogeneze utemeljeno na animalnim i kontroliranim studijama u žena, benzodiazepini se razvrstavaju u C kategoriju (oksazepam) – studije na životinjama su pokazale neželjene učinke na fetus, ali nedostaje podataka iz kontroliranih studija u žena i D kategoriju (alprazolam, diazepam, lorazepam, klonazepam i midazolam) – postoje dokazi humanog fetalnog rizika, dok se flurazepam svrstava u kategoriju X (istraživanja pokazala učestalu pojavu defekata kod fetusa, a štete daleko nadmašuju potencijalne koristi) (34).

Budući da se velike koncentracije benzodiazepina mogu naći u mlijeku dojilja koje uzimaju benzodiazepine, dojiljama treba savjetovati njihovo izbjegavanje ili pak ako je njihova primjena neizostavna treba ići na ablaktaciju i umjetnu prehranu djeteta. Velike koncentracije

benzodiazepina u mlijeku dojilja mogu izazvati sedaciju, letargiju, poteškoće s hranjenjem i gubitak tjelesne težine novorođenčeta (35).

### **1.8. Pregled najčešće korištenih benzodiazepina**

**Alprazolam** je kratkodjelujući visokopotentni benzodiazepin s poluvremenom eliminacije 6-27 sati. Apsorpcija je dobra (najmanje 80%) i brza tako da se maksimalna koncentracija u krvi postiže unutar 1-2 sata. Poluvrijeme apsorpcije alprazolama je značajno duže u mladim žena (31.9 minuta) nego u starijih (13.1 minuta) tako da postoje i razlike u vršnim koncentracijama. Zanimljivo je da kod muškaraca takve dobne razlike ne postoje (26). Alprazolam se metabolizira u jetri pod utjecajem mikrosomalnih enzima pri čemu nastaje nekoliko razgradnih produkata. Najvažniji metabolit je alfa-hidroksialprazolam koji ima biološku aktivnost. Alprazolam se odlikuje jakim anksiolitičkim i antipaničnim učinkom, a ima i umjereno antidepresivno djelovanje zbog čega se pored općeg anksioznog stanja s uspjehom koristi i u liječenju paničnog poremećaja sa i bez agorafobije, kao i kod miješanih anksiozno-depresivnih stanja. U kombinaciji s antipsihoticima dobro djeluje u većim dozama i na psihotičnu anksioznost jer pojačava učinak antipsihotika (36). Liječenje alprazolamom uvijek treba započeti s manjim test-dozama obično 0,25-0,5 mg dnevno, a zatim ovisno o reakciji bolesnika postupno povećavati dozu. Prosječna dnevna doza pri liječenju općeg anksioznog poremećaja iznosi 0,75-1,5 mg, dok je prosječna dnevna doza u osoba s paničnim poremećajem oko 4 mg, odnosno u rasponu od 2 do 4 mg. Nakon uspostavljanja remisije treba postupnim smanjivanjem doze doći do potpuna prekida, u suprotnom je nagli prekid liječenja praćen ponovnim javljanjem paničnih napadaja (34).

**Bromazepam** u manjim dozama smanjuje psihičku napetost, nemir i tjeskobu, a pritom ne utječe značajno na psihomotoričku aktivnost. U većim dozama djeluje sedativno-hipnotski i relaksira mišiće što je važno u liječenju težih anksioznih i psihosomatskih poremećaja. Bromazepam je

manje lipofilan benzodiazepin i smanjenje volumena distribucije sa starošću vjerojatno odražava smanjenu perifernu distribuciju u starijih osoba. To objašnjava veću osjetljivost starijih osoba na bromazepam. Bromazepam se brzo apsorbira nakon peroralne primjene. U prisustvu hrane apsorpcija je sporija. Oko 70% bromazepama se veže za proteine plazme, tako da ima relativno visoku slobodnu frakciju u plazmi u usporedbi s drugim benzodiazepinima. U jetri oksidativnom biotransformacijom nastaje najvažniji metabolit 3-hidroksibromazepam, koji je farmakološki aktivan, ali se brzo konjugira i izlučuje iz organizma. Doziranje bromazepama je individualno. U ambulantnim uvjetima uobičajene su doze 1,5 do 3 mg dva do tri puta dnevno, a u bolničkim uvjetima doze su veće i kreću se od 6 do 12 mg dva-tri puta dnevno, maksimalna dnevna doza je 60 mg. Liječenje se ne smije naglo prekidati nego dozu treba smanjivati postupno (34).

**Diazepam** je dugodjelujući, srednjepotentni benzodiazepin koji djelotvorno smanjuje napetost i tjeskobu, te stabilizira vegetativni živčani sustav. Ima aktivne metabolite (dezmetildiazepam ili nordiazepam, oksazepam i temazepam) koji također pokazuju dobar anksiolitički učinak. Poluživot diazepama varira u različitim osoba i u prosjeku iznosi oko 30 sati, raspon je 20 do 100 sati. Hidroksilacijom dezmetildiazepama nastaje oksazepam čiji poluživot varira od 5 do 15 sati, u prosjeku oko 9 sati. Oksazepam se izlučuje iz organizma kao glukuronid. Oko 97% diazepama veže se za proteine plazme u odrasloj dobi. Diazepam ima izraženiji miorelaksirajući i antikonvulzivni učinak nego u drugih benzodiazepina zbog čega se primjenjuje u liječenju epileptičnog statusa, tetanusa i spastičkih neuroloških sindroma. Diazepam je jedan od najlipofilnijih benzodiazepina zbog čega ima vrlo brz nastup djelovanja. Međutim, zbog lipofilnosti i redistribucije u masna tkiva može imati i mnogo kraće djelovanje nakon pojedinačne doze nego što bi to bilo za očekivati glede dužine njegovog poluživota. Doziranje diazepama je individualno.. Kod anksioznosti diazepam se može dati u dozi 2-10 mg per os, dva do četiri puta

na dan ovisno o jačini simptoma i stanju bolesnika. Uobičajena doza za liječenje nesanicice je 4 do 10 mg per os prije spavanja. U liječenju alkoholnog apstinencijskog sindroma daje se po 10 mg 3 do 4 puta dnevno, sve do potpunog prekida primjene diazepama s iščezavanjem simptoma. U liječenju konvulzivnih poremećaja i mišićnih spazama preporučuju se doze od 2 do 10 mg per os tri do četiri puta dnevno. Diazepam se kao otopina za rektalnu primjenu koristi kod epileptičnih i febrilnih konvulzija, za opuštanje mišićnog spazma uzrokovanog tetanusom, kao sedativ pri manjim kirurškim i stomatološkim postupcima, u početnom liječenju tjeskobe te uzbuđenosti i u slučaju težeg poremećaja koji onesposobljava ili uzrokuje iznimno jaku uznemirenost pacijenta. Uobičajena je doza 0.25-0,5 mg/kg tjelesna mase. Parenteralno se diazepam primjenjuje kod teško akutnog anksioznog stanja ili agitacije (10 mg i.v ili i.m), delirium tremensa (10-20 mg i.v ili i.m), akutnog spazma mišića (10 mg i.v ili i.m), tetanusa (0,1 do 0,3 mg/kg tjelesne mase), statusa epilepticus (10-20 mg i.v. ili i.m.) i preoperativne medikacije ili premedikacije (0,2 mg/kg tjelesne mase). Diazepam se za razliku od većine lijekova vrlo sporo i nepouzdana resorbira nakon i.m. injiciranja te stoga takav način primjene treba izbjegavati. Kod parenteralne primjene diazepam se injicira duboko u mišić, dok intravensku injekciju valja davati polako (oko 1 ml/min) u veliku kubitalnu venu, a valja izbjegavati male vene (dorzum šake) zbog moguće pojave flebitisa (34).

**Oksazepam** je hidroksilirani derivat diazepama koji nema svojih aktivnih metabolita. Osim diazepama oksazepam je razgradni produkt i drugih benzodiazepina npr. klordiazepoksida. Odlikuje se velikom terapijskom širinom i dobro ga podnose i starije osobe, te osobe s oštećenom jetrom i bubrezima. Vrijeme poluživota je varijabilno i iznosi od 7 do 19,5 sati, u prosjeku oko 9 sati. Između 87% i 96 % lijeka se veže za proteine plazme, tako da slobodna frakcija oksazepama u plazmi varira od 4% do 13%. Nema aktivnih metabolita i njegov glavni put eliminacije je konjugacija s glukuronskom kiselinom. Terapijske indikacije oksazepama su anksiozni

poremećaji, sindrom ustezanja od alkohola te poremećaji spavanja. Uobičajene doze u blagim anksioznim poremećajima su 10 do 15 mg tri do četiri puta dnevno. U slučajevima teže anksioznosti ili anksioznosti udružene s depresijom preporučuju se doze od 15 do 30 mg tri do četiri puta dnevno. U starijih osoba početnu dozu od 3x10 mg treba oprezno i postupno povećavati do optimalne terapijske doze. U liječenju akutnog apstinencijskog sindroma alkoholičara daje se 15-30 mg 3 do 4 puta na dan (34).

**Lorazepam** je visokopotentni benzodiazepin kratkodjelujućeg učinka bez aktivnih metabolita. Dobre je podnošljivosti i ima široko indikacijsko područje koje obuhvaća sve anksiozne poremećaje, čak i u psihotičnih bolesnika, kao i poremećaje uspavlivanja te osim toga djeluje i antikonvulzivno. U bolesnika kod kojih su hipertenzija ili tahikardija posljedice stresnih događaja i anksioznih poremećaja može normalizirati krvni tlak i srčanu frekvenciju. 65 do 75% lorazepama se veže za proteine plazme tako da je u relativno visokom postotku slobodan. Iako spada u benzodiazepine s kratkim poluzivotom, lorazepam ima dugotrajan učinak nakon jednokratne doze što se objašnjava njegovim velikim afinitetom za receptore u mozgu. Lorazepam se gotovo u potpunosti metabolizira u jetri tako da se svega 0,5 % nepromijenjena lijeka može naći u urinu. Biotransformacija u jetri odvija se procesom konjugacije na položaju 3 s glukuronskom kiselinom bez prethodnog metabolizma preko citokroma P450, pri čemu nastaje hidrosolubilni neaktivni metabolit koji se izlučuje mokraćom. Kako nema aktivnih metabolita, a inaktivira se glukuronizacijom, pogodan je za liječenje osoba s oštećenjima jetre kao i starijih osoba. Bubrežna insuficijencija može usporiti izlučivanje glukuronida, ali bez kliničkog značenja jer je riječ o farmakološki inaktivnom metabolitu lorazepama. Prosječna doza lorazepama za odrasle iznosi 1 do 3 mg dnevno. Preporuča se započeti liječenje tako da pacijent uzima po 0,5 mg ujutro i popodne, a 1 mg navečer (34).

**Klonazepam** spada u skupinu visokopotentnih benzodiazepina i ima dobar učinak u liječenju paničnih poremećaja, ali i drugih anksioznih poremećaja. Za razliku od drugih benzodiazepina koji imaju antikonvulzivni učinak, klonazepam dobro djeluje i pri dugotrajnoj peroralnoj primjeni u bolesnika s epilepsijom. Indikacije za primjenu klonazepama su epilepsija, bipolarni afektivni poremećaj, tardivna diskinezija te noćni mioklonizam. Jedna studija implicira da klonazepam može biti gotovo jednako učinkovit kao litij u liječenju akutne manije (37). Sa starijom životnom dobi dolazi do značajna smanjenja stupnja metabolizma i eliminacije klonazepama iz organizma (26). Klonazepam je slabo lipofilan benzodiazepin stoga s manjom vjerojatnošću može uzrokovati anterogradnu amneziju u usporedbi s drugim visokopotentnim benzodiazepinima. Također ima relativno slabiji afinitet vezivanja za GABA<sub>A</sub> receptore nego ostali visokopotentni benzodiazepini. Klonazepam se ekstezivno metabolizira u jetri. Najvažniji metabolit je 7- amino-klonazepam koji nastaje redukcijom 7-nitro skupine. Procesom acetilacije konvertira se dalje u 7-acetamido-klonazepam. Metaboliti se izlučuju urinom, a oko 0-26% apsorbirane količine nađe se u fecesu. Kod liječenja paničnih poremećaja doza klonazepama iznosi 0,25 mg peroralno dva puta dnevno tri dana, zatim se doza povećava do 0,5 mg dva puta dnevno. Dnevna doza iznosi od 1 do 4 mg. U liječenju epilepsije doziranje klonazepama je također individualno i ovisi o individualnoj reakciji odraslih bolesnika na lijek (34).

## 2. Cilj istraživanja

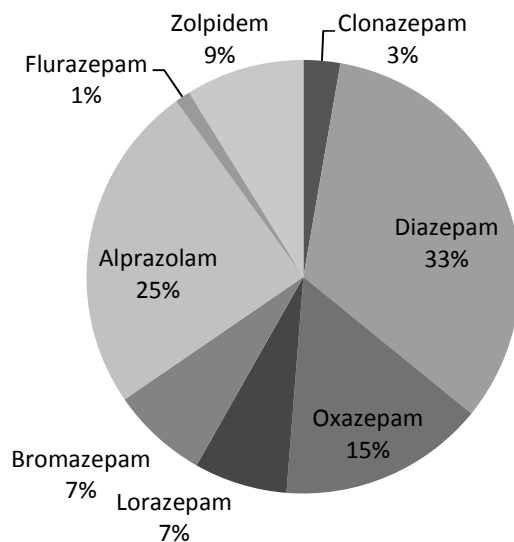
Benzodiazepini su jedna od najčešće propisivanih skupina lijekova. Njihova farmakološka svojstva omogućuju širok spektar primjene kod različitih kliničkih stanja: od anksioznosti, nesanice, napada panike, do epilepsije, mišićnih spazama i predoperativnog stresa (38). Premda se s obzirom na dobra farmakološka svojstva, dobru podnošljivost i sigurnosni profil, smatraju najkorisnijom skupinom lijekova s djelovanjem u SŽS-u, uz primjenu benzodiazepina vežu se i negativni učinci, od čega je najznačajniji razvoj ovisnosti uslijed dugotrajne primjene (39).

Na neracionalnu primjenu benzodiazepina upozorava velik broj do danas provedenih kliničkih studija, međutim situacija u svijetu je i dalje zabrinjavajuća.

Prema podacima Agencije za lijekove i medicinske proizvode iz 2015. godine dva benzodiazepina su među 10 najkorištenijih lijekova, i to diazepam na četvrtom mjestu (s 35,76 definiranih dnevnih doza na 1000 stanovnika na dan), dok je alprazolam na osmom mjestu (26,17 definiranih dnevnih doza na 1000 stanovnika na dan). Isto tako, diazepam i alprazolam spadaju među 50 najprodavanijih lijekova prema financijskoj potrošnji izraženo u kunama u 2015. godini (40).

Struktura potrošnje benzodiazepina u Republici Hrvatskoj prikazana je na slici 4, a iz toga je vidljivo da su diazepam i alprazolam dva najčešće propisivana benzodiazepina. To je i razumljivo budući da se radi o dva lijeka koja se ipak razlikuju po svojim farmakološkim svojstvima od ostalih benzodiazepina – diazepam s najširim indikacijskim područjem i alprazolam s dodatnim antipaničnim i antidepresivnim učincima.





**Slika 4 Struktura potrošnje benzodiazepina u Republici Hrvatskoj za 2015. godinu (40)**

S obzirom na neracionalnost u propisivanju benzodiazepina od strane liječnika te neodgovornog korištenja od strane samih pacijenata, pitanje je može li ljekarnik kao zdravstveni djelatnik koji izdaje lijek i savjetuje pacijenta pridonijeti podizanju svijesti o opasnostima neracionalne primjene ove skupine lijekova te tako spriječiti neželjene posljedice, od čega je zasigurno najozbiljnija razvoj ovisnosti.

Budući da, osim podataka o ukupnoj potrošnji, ne postoje podaci na razini Republike Hrvatske o razlozima propisivanja ovih lijekova, prosječnoj dužini primjene, neželjenim učincima, stavovima bolesnika i sl., cilj ovog rada bio je ispitati upotrebu i zastupljenost benzodiazepina u terapiji pacijenata koji se liječe u Domu zdravlja Supetar.

Istraživanje korištenja benzodiazepina te analiza posljedica njihova dugotrajnog uzimanja u funkciji je promjene stava pacijenata, kao i podizanja svijesti o boljoj kontroli propisivanja i primjene ovih lijekova. Pri tome je uloga ljekarnika kao zdravstvenih radnika koji izdaju lijekove, savjetuju pacijente i prate terapiju od iznimne važnosti. Premda se radi o malom uzorku i otočkoj

populaciji, slična istraživanja na velikom broju ispitanika potrebno je napraviti na nacionalnoj razini kako bi se pokrenula rasprava i napravile smjernice za racionalizaciju primjene ovih lijekova te smanjenja dugoročnih posljedica njihove neracionalne primjene.

### **3. Materijali i metode**

Opservacijsko istraživanje u ovom radu provedeno je na uzorku od 122 pacijenta Doma zdravlja Supetar koji su u razdoblju u kojem se istraživanje provodilo (siječanj 2016. – ožujak 2016.) preuzimali svoju terapiju koja je uključivala i benzodiazepine. Za potrebe rada kreiran je anketni upitnik (Prilog 1) kojim su se bilježili i ispitali: podaci o pacijentu, korišteni lijekovi iz skupine benzodiazepina, dužina i razlozi uzimanja lijeka/lijekova, primijećene nuspojave, pokušaji prestanka primjene benzodiazepina, ostala terapija. Od pacijenata je zatražen informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Istraživanje je odobreno od Povjerenstva za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Dobiveni rezultati ovog istraživanja obrađeni su metodama deskriptivne statistike.

#### **4. Rezultati i rasprava**

Istraživanje korištenja lijekova za liječenje osoba s mentalnim poteškoćama pokazuju kako je korištenje više lijekova s istim farmakološkim učincima ili sličnog kemijskog sastava često u terapiji psihičkih stanja (41). Međutim, usprkos sinergističkom terapijskom učinku, korištenje više različitih lijekova može povećati rizik od nuspojava. Kombinacije lijekova mogu dovesti do različitih farmakodinamskih i farmakokinetičkih interakcija, što može utjecati na terapijsko djelovanje lijekova, ali i potencijalnu toksičnost (42). Politerapija je prema različitim istraživanjima zastupljena u 13% do 90% pacijenata s mentalnim bolestima, a gotovo trećina pacijenata uzima tri ili više psihotropnih lijekova (43). Međutim, u nekim je slučajevima politerapija opravdana, npr. u početnom liječenju depresije antidepresivima se dodaju benzodiazepini kako bi pomogli pacijentima u podnošenju simptoma bolesti dok antidepresivi ne ostvare puni terapijski učinak (često potrebno 4-8 tjedana). Namjerno kombiniranje lijekova u svrhu postizanja sinergističkog učinka i djelovanja na veći spektar simptoma bolesti je često u kliničkoj praksi, ali se nažalost događaju i nenamjerna odstupanja koja uključuju dupliciranje terapije, neopravdano korištenje lijekova sličnog ili istog djelovanja i sl. (44). Opasnosti politerapije ili polipragmazije su: veći rizik od neželjenih učinaka (primjerice, sedacije) i veća vjerojatnost od interakcija s ostalim lijekovima, kao i veći rizik od neadherentnosti i niži stupanj suradljivosti pacijenata što otežava postizanje željenih terapijskih ciljeva.

Liječenje anksioznih poremećaja prema aktualnim svjetskim smjernicama uključuje dugotrajnu primjenu antidepresiva iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina, ali i novijih generacija lijekova s multimodalnim djelovanjem. Benzodiazepini se preporučuju jedino za kratkotrajno liječenje anksioznih poremećaja, kao i kod poremećaja spavanja s iznimkom

anksioznih poremećaja koji nisu imali terapijski odgovor na dva različita serotoninska antidepresiva.

Kroz nekoliko prošlih desetljeća znanje o adekvatnom liječenju afektivnih poremećaja i svijest o negativnim posljedicama dugoročnog uzimanja benzodiazepina je poraslo. Upravo zbog toga očekuje se pad upotrebe benzodiazepina, osobito kod produljene terapije.

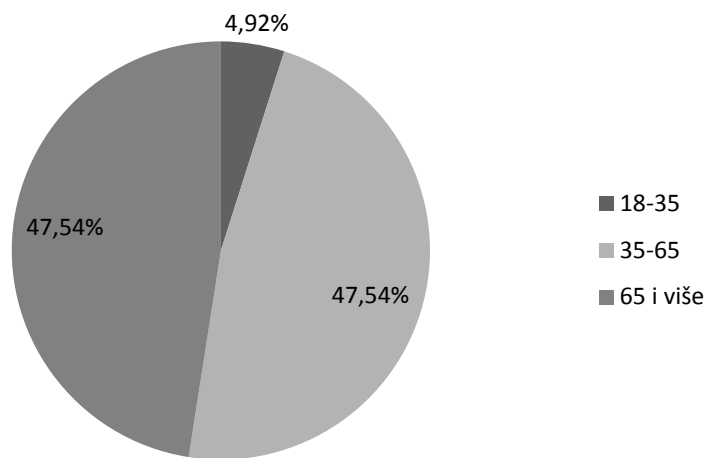
Benzodiazepini su lijekovi koji se izdaju u ljekarnama na recept, a odabir lijeka, dozu, režim primjene i dužinu trajanja terapije određuje liječnik. Primjena po potrebi je indicirana u akutnim stanjima stresa i anksioznosti (neracionalnog straha i tjeskobe), a prednost benzodiazepina u odnosu na ostale skupine psihofarmaka je brz nastup željenog učinka (trenutno olakšanje simptoma).

Dok mnoge smjernice u liječenju anksioznosti i povezanih poremećaja (WFSBP, NICE) predlažu samo kratkoročno korištenje benzodiazepina, iskustva iz kliničke prakse kao i brojna istraživanja o korištenju ovih lijekova tijekom dužeg vremenskog razdoblja pokazuju da se benzodiazepini često i namjerno dugoročno propisuju. Velike studije provedene u različitim dijelovima svijeta (Kanada, Nizozemska i Australija) i u različitim vremenskim razdobljima potvrđuju taj trend i ukazuju na problem globalnih razmjera.

Mnogo je studija o korištenju lijekova publiciranih u zadnjih 20 godina usmjereno na propisivanje i korištenje benzodiazepina u različitim zemljama i regijama, međutim usporedbe su teške zbog različite metodologije istraživanja. Jedna recentna kolaborativna studija je proučavala trend propisivanja benzodiazepina tijekom osmogodišnjeg razdoblja u pet europskih država (Španjolska, Velika Britanija, Nizozemska, Njemačka i Danska) koristeći podatke iz 7 elektronskih baza potrošnje lijekova koje su koristile sličnu metodologiju prikupljanja podataka. Rezultati analize su

pokazali da se prevalencija propisivanja benzodiazepina znatno razlikuje među državama, najviša je u Španjolskoj (16%), a najniža u Danskoj i Velikoj Britaniji (5,7%), a potrošnja raste ovisno o spolu (do 2x češća kod žena) i dobi. Prikladna usporedba korištenja lijekova u različitim zemljama daje mogućnost odgovora na osnovno pitanje o praksama i trendovima propisivanja koja bi također mogla usmjeriti politiku javnog zdravstva i identificirati područja u kojima je potrebno daljnje istraživanje (45).

U nastavku su prikazani rezultati istraživanja provedenog na uzorku od 122 ispitanika Doma zdravlja Supetar, u razdoblju od siječnja 2016. do ožujka 2016. Od ukupno 122 ispitanika, šest ispitanika pripada dobnoj skupini od 18 do 35 godina. U dobnim skupinama 35-65 te više od 65 godina bilo je po 58 ispitanika. Od ukupnog broja ispitanika 66% čine žene (81 ispitanica) i 34% muškarca (41 ispitanik).



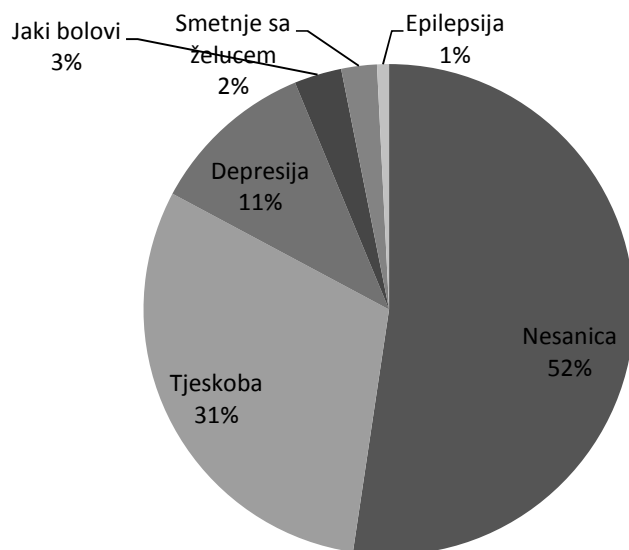
**Slika 5 Dobna struktura ispitanika**

Ovi podaci, premda na malom broju ispitanika, pokazuju da gotovo dvostruko više žena uzima neki od lijekova iz skupine benzodiazepina. To je u skladu s globalnim podacima koji pokazuju da od anksioznih poremećaja, kao i depresije češće obolijevaju osobe ženskog spola.

Unatoč mjerama opreza koje se odnose na rizike povezane s dugotrajnom upotrebom benzodiazepina, pogotovo u starijih pacijenata, ta ista upotreba ostaje česta u toj dobnoj skupini, što pokazuju i rezultati ovog istraživanja.

Rizici primjene benzodiazepina kod starijih osoba uključuju pretjeranu sedaciju, otežanu motornu koordinaciju, uz to povezani veći rizik od padova, kao i izraženije kognitivne deficite (46). Veliko istraživanje provedeno 2014. godine na pacijentima na dugotrajnoj terapiji benzodiazepinima starijim od 66 godina (n=1796) pronalazi povezanost između korištenja benzodiazepina i Alzheimerove bolesti (47). S druge strane, studija koja je trajala preko 10 godina na 3434 ispitanika ne pronalazi istu uzročno posljedičnu vezu između dugotrajnog korištenja benzodiazepina i ubrzane kognitivne deterioracije (48). Međutim, oba istraživanja ukazuju na negativne aspekte dugotrajnog uzimanja benzodiazepina, prvenstveno smanjenje kognitivnih sposobnosti, pamćenja te razvoj ovisnosti. Nekoliko istraživanja je sugeriralo da su se kognitivne sposobnosti te opće zdravstveno stanje poboljšali nakon prestanka uzimanja benzodiazepina kod osoba koje su tijekom korištenja postale ovisne o istim (49).

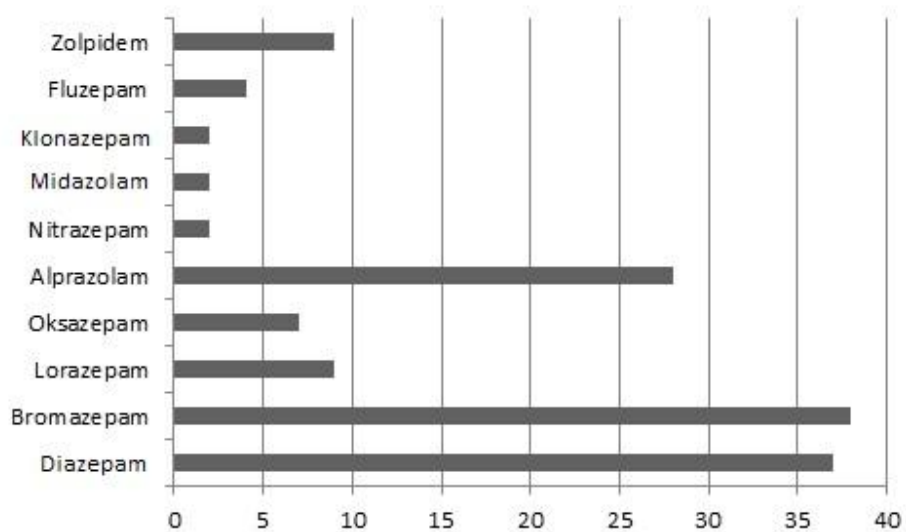
Najčešći pojedinačni razlozi zbog kojih ispitanici u ovom istraživanju uzimaju lijekove (Slika 6) su nesanica (32), tjeskoba (22), depresija (5), jaki bolovi (4), smetnje sa želucem (3) i epilepsija (1). Mentalni poremećaji često dolaze u kombinaciji – npr. depresija i anksioznost (česta je komorbidnost).



**Slika 6 Indikacije za primjenu benzodiazepina (udio od ukupnog broja)**

Iz podataka prikupljenih u ovom istraživanju saznaje se da 67 ispitanika uzima lijekove za samo jednu smetnju/indikaciju navedenu u anketnom upitniku, 39 ih navodi za dvije, 14 za tri, a jedan ispitanik je izjavio da ih uzima za 4 smetnje. Ispitanih 13 osoba je prijavilo da uz nesanicu ima još barem dvije smetnje zbog kojih uzima lijekove – najčešće navode tjeskobu. Uz tjeskobu se još veže depresija, koju je prijavilo ukupno 17 osoba, od čega je 9 osoba prijavilo probleme sa snom (nesanica).





**Slika 7 Ukupan broj i struktura izdanih lijekova**

Od ukupnog broja, najveći broj ispitanih uzima bromazepam (38), zatim diazepam (37), alprazolam (28) (Slika 7).

Ovi se rezultati dvomjesečnog istraživanja poklapaju s podacima o ukupnoj godišnjoj potrošnji benzodiazepina u ljekarni Doma zdravlja Supetar (tablica 4).

**Tablica 4 Godišnji podaci o potrošnji benzodiazepina na razini ljekarne Doma zdravlja Supetar iskazano kao broj izdanih pakiranja i cijena u kunama**

<b>Benzodiazepin</b>	<b>Proizvod</b>	<b>Količina/ originalna pakiranja</b>	<b>Iznos u kn</b>	<b>Ukupno</b>
Diazepam	Apaurin		2.128,2	29.919,45
	Diazepam Alkaloid		409,87	
	Diazepam Jadran		1.244,3	
	Normabel	3.494	26.137,08	
Alprazolam	Helex		7.908,72	14.697,18
	Misar		1.842,21	
	Misar SR		928,8	
	Xanax		3.073,35	
	Xanax SR	1.519	944,1	
Nitrazepam	Cerson	340	8.779,28	8.779,28
Midazolam	Dormicum	13	246,74	246,74
Flurazepam	Fluzepam	71	900,63	900,63
Klonazepam	Rivotril	135	1.898,5	1.898,5
Zolpidem	Sanval		3.541,16	3.651,16
	Zonadin		11,21	
	Lunata	354	98,79	
Lorazepam	Lorsilan	531	8.432,72	8.432,72
Oksazepam	Oksazepam	740	2.927,22	11.520,42
	Praxiten		8.593,2	
Bromazepam	Lekotam		5.087,5	17.413,28
	Lexaurin		11.247	
	Lexilium	1.265	1.078,78	
<b>Total</b>		<b>8.462</b>		<b>97.459,36</b>

Izvor: Godišnji podaci na razini ljekarne Doma zdravlja Supetar

Kako je navedeno u pregledu literature, polipragmazija je sve češća, pogotovo kod komorbiditeta te u starijoj populaciji. U ovom uzorku većina ispitanika uzima samo jedan lijek za liječenje indikacije (smetnje) koju navode. Za tretiranje jedne smetnje 39 muškaraca izjavilo je da uzima samo jedan lijek, dok ostali uzimaju dva ili više lijekova iz skupine benzodiazepina (diazepam i bromazepam), dok 69 žena uzima jedan, a 12 uzima kombinaciju od 2 ili više lijekova, najčešće

diazepam i alprazolam (4 žene) diazepam i bromazepam (3 žene), diazepam i zolpidem (3 žene), diazepam i lorazepam (2 žene).

Najveći broj ispitanika uzima lijekove od jedne do pet godina (62 ispitanika), zatim od pet do deset godina (46 ispitanika), više od deset godina (9 ispitanika), a kraće od godine 5 ispitanika. Kod ispitanika koji uzimaju dva lijeka duljina uzimanja kombinacije lijekova nije značajno različita od duljine uzimanja prvog lijeka. Tako najčešće ispitanici uzimaju drugi lijek od jedne do pet godina (78 ispitanika), od pet do deset godina (26 ispitanika), te dulje od deset godina (18 ispitanika).

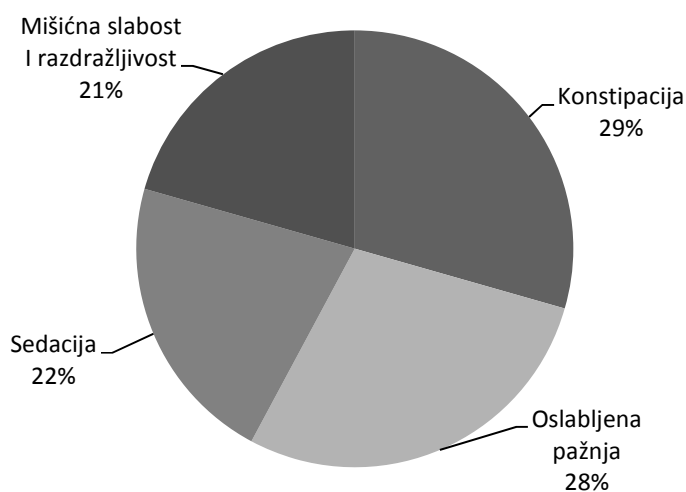
Ispitanici lijekove najčešće uzimaju prema potrebi (44 ispitanika), zatim neprekidno bez promjene doze (40 ispitanika), neprekidno uz smanjenje doze (36 ispitanika), a najmanje neprekidno uz povećanje doze (2 ispitanika).

U većini slučajeva ispitanici su odgovorili da ne uzimaju biljne lijekove (111 u odnosu na 11), te da su im lijekove propisali liječnici opće medicine (77 u odnosu na specijaliste 45).

Od 122 ispitanika, njih 32 (od čega 18 muškaraca) izjavilo je da su za vrijeme terapije konzumirali alkohol, najčešće u dobi iznad 65 godina (13 muškaraca) i 11 žena u dobi od 35 do 65 godina.

Zabrinjavajuće je to što veliki broj ispitanika nije upoznat s nuspojavama uzimanja lijekova – manje od polovice ispitanika, njih 56 izjavilo je da je upoznato s nuspojavama, 17 muškaraca i 39 žena. S druge strane, većina ispitanika (61%) izjavljuje da su primijetili neke nuspojave vezane uz uzimanje lijekova. Ispitanici su kao nuspojavu najčešće naveli konstipaciju (30 ispitanika), oslabljenu pažnju (29 ispitanika), zatim sedaciju (22 ispitanika), mišićnu slabost i razdražljivost (21 ispitanik) (slika 8). Najveći broj ispitanika ima više od jedne nuspojave: dvije nuspojave ima 41 ispitanik (17 muškaraca i 24 žena), tri nuspojave ima 33 ispitanika (12 muškaraca i 21), a jednu

24 ispitanika (7 muškaraca i 17 žena). Četiri nuspojave prijavilo je dvoje ispitanika, dok ih je 22 (19 žena) izjavilo da nema ni jednu od navedenih nuspojava.



**Slika 8 Najčešće nuspojave uporabe benzodiazepina kao udio u prijavljenim nuspojavama**

Nešto više od trećine ispitanika (44 ispitanika) pokušalo je s prestankom uzimanja lijekova (29 žena i 15 muškaraca), a samo je petero zatražilo stručnu pomoć, od čega su tri žene. Samo je 17 osoba koje su navele da su za vrijeme terapije konzumirali alkohol pokušalo s prestankom uzimanja lijekova, dok 27 osoba nije uzimalo alkohol i pokušalo je s prestankom uzimanja lijekova. Broj nuspojava nije presuđujući faktor prilikom prestanka uzimanja lijekova jer je 11 osoba s dvije nuspojave pokušalo s prestankom uzimanja lijekova, dok ih 30 nije pokušalo. Također, 12 osoba s tri nuspojave je pokušalo s prestankom, a 21 osoba nije pokušala s prestankom uzimanja lijekova. Ista situacija je i kod osoba koje nisu prijavile nikakve nuspojave, kod kojih je 8 pokušalo s prestankom, a 14 nije. Od ispitanika koji su imali jednu nuspojavu 13 ih je pokušalo, a 11 nije pokušalo s prestankom uzimanja lijeka/lijekova. Od onih koji su pokušali s prestankom uzimanja lijekova kao najčešću nuspojavu naveli su sedaciju.

Zabrinjavajuća je činjenica što istraživanja pokazuju kako postoji praksa liječenja jednog problema (smetnje) kombinacijom lijekova, čak i u slučajevima kada to nije potrebno. Dugotrajne posljedice korištenja benzodiazepina su poznate i dobro istražene, a usprkos tome još uvijek pacijenti te lijekove primjenjuju neracionalno dugotrajno, suprotno istraživanjima i smjernicama koje preporučuju kraće trajanje terapije. U ovom uzorku tek 4,1% ispitanika koristi benzodiazepine kraće od godine dana, a posebno su zabrinjavajuće kategorije koje ih koriste duže od godine, pa čak i preko pet godina.

Posljedica dugoročnog uzimanja benzodiazepina je i razvoj ovisnosti. Iz podataka ovog istraživanja zaključuje se da pacijenti usprkos pokušajima prestanka uzimanja lijekova ipak to nisu uspjeli učiniti, bilo da su zatražili stručnu pomoć ili ne.

Sindrom ustezanja koji se može javiti nakon naglog prekida terapije ili značajnijeg smanjenja doze uključuju anksioznost, nesanicu, razdražljivost, agitaciju, nemir, mišićnu napetost ili grčeve, a njihov intenzitet je varijabilan i individualno različit. Ovisno o farmakokinetici lijeka, može se javiti brzo nakon posljednje doze, ili u slučaju dugodjelujućih benzodiazepina nakon nekoliko dana.

Ukidanje benzodiazepina iz terapije je dugotrajan proces koji podrazumijeva visok stupanj suradljivosti i motiviranosti pacijenata, ali i uključenje različitih zdravstvenih djelatnika, uključivo i farmaceute. Preporuke su da se doze benzodiazepina postepeno smanjuju tijekom određenog vremenskog razdoblja, a prethodno da se pacijenta prevede i stabilizira na odgovarajućoj ekvivalentnoj dozi dugodjelujućeg benzodiazepina, primjerice diazepama (maksimalna dnevna doza je 40 mg), kako bi se izbjegao brzi nastup simptoma ustezanja i jednostavnije provodila terapija kontinuiranog smanjivanja doze (interval do svake sljedeće redukcije doze trebao bi biti

ovisan o intenzitetu simptoma ustezanja, a ne bi trebao biti kraći od 7 dana). Kognitivno-bihevioralna terapija i ostali oblici psihološke pomoći mogu olakšati cijeli proces (50).

Različite kliničke studije u različitim zemljama svijeta tijekom posljednjih desetljeća opisale su i upozorile na neracionalnu i neprimjerenu primjenu benzodiazepina, a čini se da se trendovi ne mijenjaju, unatoč sve većoj svjesnosti o opasnostima dugotrajne primjene ovih lijekova i dostupnosti drugačijih i sigurnijih farmakoterapijskih opcija.

Da bi se ispitali obrasci propisivanja benzodiazepina u Sjedinjenim Američkim Državama u ovisnosti o dobi, spolu i duljini primjene, provedena je 2008. godine retrospektivna- deskriptivna analiza koja je uključivala oko 60% maloprodajnih ljekarni u SAD-u. U 2008. godini 5,2% odraslih u dobi od 18 do 80 godina je uzimalo benzodiazepine. Postotak onih koji su koristili benzodiazepine je rastao s dobi 2.6% (18-35 godina), 5.4% (36-50 godina), 7.4% (51-64godina) te 8.7% (65-80 godina). Upotreba benzodiazepina je bila gotovo dvostruka viša kod žena nego u muškaraca dok je dugoročna upotreba benzodiazepina u svim dobnim skupinama porasla za 25% (51).

Istraživana je upotreba benzodiazepina u Švedskoj na uzorku od 20 000 ispitanika te je uključivala praćenje kontinuirane upotrebe benzodiazepina u razdoblju od 8 godina. Gotovo 70% kohorte je nastavilo upotrebu benzodiazepina tijekom prve godine praćenja, 56% tijekom druge, a čak 30% ispitanika je nastavilo primjenu tijekom čitavog osmogodišnjeg razdoblja praćenja. Najbolji prediktori upotrebe benzodiazepina su bili prijašnja intenzivna upotreba ovih lijekova i dob (52). Dvije studije su se posebno bavile upotrebom benzodiazepina u starijih. Od ispitanih pacijenata 20% njih između 70-75 godina su koristili benzodiazepine, dok je u skupini iznad 85 godina taj postotak iznosio 15,2%. Upotreba je u muškaraca bila 15,6%, a u žena 20,1%. Najčešća indikacija je bila nesanica. Većina pacijenata su bili dugotrajni korisnici: 26% je uzimalo benzodiazepine

manje od godinu dana, 33,8% između 1-5 godina i 40,3% je uzimalo benzodiazepine duže od 5 godina. U uzorku od 190 ispitanika Kafeel i sur. navode kako je 18% ispitanika nastavilo sa samoinicijativnim uzimanjem benzodiazepina i nakon završetka propisane terapije, a 8% ispitanika je povećalo dozu i to do dvostruko više od propisane (53). Iz odgovora prikupljenih od ispitanika proizlazi da su razlozi povećanja doze izostanak učinka uobičajene doze (vjerojatno uslijed razvoja tolerancije), te potreba za stalnim uzimanjem zbog pogoršanja simptoma uslijed izostanka primjene doze lijeka (vjerojatno zbog razvoja ovisnosti).

#### **4.1 Uloga ljekarnika u kontroli racionalne primjene benzodiazepina**

Ljekarnik je nezaobilazan član zdravstvenog tima te preuzima dio odgovornosti za ishod farmakoterapije i kvalitetu života bolesnika. Kako bi se nosili sa svim izazovima u skrbi bolesnika, posebice starijih, nužna je kontinuirana edukacija i dobra komunikacija farmaceuta s ostalim zdravstvenim stručnjacima.

Benzodiazepini se ubrajaju u lijekove sa širokim indikacijskim područjem i masovnom potrošnjom. Propisuju ih liječnici svih profila, ali često se uzimaju i samoinicijativno za rješavanje raznih stresnih, ali normalnih životnih situacija. Benzodiazepini su još uvijek najbolji anksiolitici zbog brzog anksiolitičkog učinka, učinkoviti su i kao sedativi te se često koriste u liječenju nesаницe. Zbog brzog razvoja tolerancije, potrebno je povećavati dozu, a uslijed naglog prekida nakon kontinuiranog uzimanja mogu izazvati povratnu insomniju kao i sindrom ustezanja, stoga njihova uporaba treba biti maksimalno racionalna.

Razvoj ovisnosti o benzodiazepinima određen je duljinom uzimanja lijeka, njegovom dozom, farmakološkim karakteristikama, ali i karakteristikama samog pacijenta (veći je rizik kod osoba koje su uživale droge, koje su alkoholičari, kod prethodnih epizoda dugotrajne primjene ovih lijekova). Svakodnevno se u svojoj praksi farmaceuti susreću s izdavanjem benzodiazepina

pacijentima. Vrlo je važno poznavati farmakološke razlike među lijekovima, biti svjestan pozitivnih i negativnih svojstava te rizika primjene lijekova, posebice u starijoj populaciji i tijekom dužeg vremenskog razdoblja.

Farmaceuti bi trebali u suradnji s liječnikom, kao i samim pacijentima sudjelovati u odabiru lijeka, upozoravati na opasnosti od nuspojava i istovremenog korištenja drugih lijekova i alkohola te savjetovati pacijente načinu primjene i trajanju terapije.

U praksi su farmaceuti svakodnevno u prilici reagirati u slučaju medikacijskih pogrešaka, a upravo je vezano za primjenu lijekova s djelovanjem na središnji živčani sustav politerapija česta. Namjerno kombiniranje lijekova u cilju postizanja sinergističkog terapijskog djelovanja je opravdano, no i politerapija mora biti sigurna i vremenski kontrolirana. Istovremena primjena lijekova iz iste skupine najčešće nije racionalno te se smatra medikacijskom pogreškom koju treba na vrijeme ispraviti kako bi se osigurala sigurnost liječenja za pacijenta.

Ključne preporuke vezane za benzodiazepine uključuju: kratko vrijeme neprekidna uzimanja (ne dulje od deset tjedana), nekorištenje dvaju ili više benzodiazepina, benzodiazepina s drugim sedativima, alkoholom te suzdržavanje od vožnje i upravljanja strojevima. Nažalost, mnogi pacijenti ne poštuju ove preporuke, a nažalost i velik broj liječnika ne slijede smjernice o vremenski ograničenom propisivanju benzodiazepina.

Poseban izazov danas u praksi predstavlja liječenje ovisnosti o benzodiazepinima, odnosno ukidanje lijeka nakon njegove dugotrajne (nerijetko i višegodišnje) neracionalne primjene pri čemu bi farmaceuti kao najdostupniji zdravstveni djelatnici trebali imati važnu suportivnu ulogu. Kod pacijenata koji su na dugotrajnoj uporabi anksiolitika treba postupno isključivati što zahtijeva mnogo strpljenja, podrške i ohrabriranje pacijenata. Farmaceuti su također u prilici prepoznati



zlouporabu benzodiazepina, odnosno situacije koje mogu do toga dovesti te poduzeti mjere kojima bi se to spriječilo.

Primjena benzodiazepina treba biti u funkciji bolje kvalitete življenja, obiteljskog, radnog i socijalnog funkcioniranja zbog čega je važno iskoristiti prednosti ove skupine lijekova kako bi se postigli željeni ishodi liječenja, a pritom izbjegli ili smanjili rizici od neželjenih i štetnih posljedica njihove neracionalne primjene.

## 5. Zaključak

Benzodiazepini su jedna od najčešće propisivanih skupina lijekova. Njihova farmakološka svojstva omogućuju širok spektar primjene kod različitih kliničkih stanja: od anksioznosti, nesanice, napada panike, do epilepsije, mišićnih spazama i predoperativnog stresa (38). Premda se s obzirom na dobra farmakološka svojstva, dobru podnošljivost i sigurnosni profil smatraju najkorisnijom skupinom lijekova s djelovanjem u SŽS-u, uz primjenu benzodiazepina vežu se i negativni učinci, od čega je najznačajniji razvoj ovisnosti uslijed dugotrajne primjene.

Budući da, osim podataka o ukupnoj potrošnji, ne postoje podaci na razini Republike Hrvatske o razlozima propisivanja ovih lijekova, prosječnoj dužini primjene, neželjenim učincima, stavovima bolesnika i sl., cilj ovog rada bio je ispitati upotrebu i zastupljenost benzodiazepina u terapiji pacijenata koji se liječe u Domu zdravlja Supetar. Rezultati provedenog istraživanja na uzorku od 122 pacijenta pokazali su da se benzodiazepini koriste neracionalno i bez kontrole. Najčešća stanja zbog kojih su ispitanici primjenjivali ove lijekove bila su nesanica i anksioznost, a najviše ispitanika uzima bromazepam, diazepam i alprazolam. Čak 38% ispitanika koristi lijekove duže od 5 godina, a 33% ih primjenjuje svakodnevno bez mijenjanja doze. Tijekom provođenja istraživanja u razgovoru s pacijentima uvidjelo se da benzodiazepini većini pacijenata postaju oslonac i glavno rješenje prilikom suočavanja sa životnim problemima, a često su i preduvjet normalnog svakodnevnog funkcioniranja, što upućuje na ovisnost koja podrazumijeva njihovu konstantnu i kroničnu primjenu. Premda se radi o malom uzorku i otočkoj populaciji, slična istraživanja na velikom broju ispitanika potrebno je napraviti na nacionalnoj razini kako bi se pokrenula rasprava i napravile smjernice za racionalizaciju primjene ovih lijekova te smanjenja dugoročnih posljedica njihove neracionalne primjene.

Istraživanje korištenja benzodiazepina te analiza posljedica njihova dugotrajnog uzimanja u funkciji je promjene stava pacijenata, kao i podizanja svijesti o boljoj kontroli propisivanja i primjene ovih lijekova. Pri tome je uloga ljekarnika kao zdravstvenih radnika koji izdaju lijekove, savjetuju pacijente i prate terapiju od iznimne važnosti, a preduvjet za kvalitetnu skrb o pacijentima je stalna edukacija i osobni razvoj.

## 6. Literatura

1. Jakovljević M, Lacković Z. Benzodiazepini u suvremenoj medicini Medicinska naklada Zagreb, 2001.
2. Griffin CE, Kaye AM, Rivera Bueno F, Kaye AD. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System--Mediated Effects. *Ochsner J.* 2013;13(2):214-23.
3. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj 2016: Hrvatska udruga poslodavaca u zdravstvu. Zagreb, 2016.
4. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Hand Exp Pharmacol.* 2008; 182:335-60.
5. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic & Clinical Pharmacology.* 11 izd., New York: McGraw-Hill Medical. Chicago, 2009.
6. Stoelting RK, Hillier S. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice.* 10 izd., Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia, 2006.
7. Lacković Z. *Neurotransmitori u zdravlju i bolesti: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.* Zagreb, 1994.
8. Jacob TC, Moss SH, Jurd R. GABA (A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(5):331-43.
9. Olsen R, Peters JA, Hales TG, Sieghart W, Rudolph U, Lambert JJ, Belelli D, Luscher B. GABA (A) receptors. *Guide to Pharmacology.*  
<http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=72>.
10. Taft WC, DeLorenzo RJ. Micromolar-affinity benzodiazepine receptors regulate voltage-sensitive calcium channels in nerve terminal preparations. *Proc Natl Acad Sci.* 1984;(81):3118-22.
11. Katzung BG. *Temeljna i klinička farmakologija.* 11 izd., Medicinska naklada. Zagreb, 2011.
12. Kaupmann K, Huggel K, Heid J, Flor PJ, Bischoff S, Mickel SJ, McMaster G, Angst C, Bittiger H, Froestl W, Bettler B. Expression cloning of GABA(B) receptors uncovers similarity to metabotropic glutamate receptors. *Nature.* 1997;386:239-46.
13. Cutting GR, Lu L, O'Hara BF, Kasch LM, Montrose-Rafizadeh C, Donovan DM, Shimada S, Antonarakis SR, Guggino WB, Uhl GR i sur. Cloning of the gamma-aminobutyric acid (GABA=rho 1 cDNA: a GABA receptor subunit highly expressed in the retina. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88:2673-77.
14. Boue-Grabot E, Dufy B, Garret M. Molecular diversity of GABA-gated chloride channels in the rat anterior pituitary. *Brain Res.* 1995;704:125-9.
15. Whitwam JG, Amrein R. Pharmacology of flumazenil. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1995;108:3-14.
16. Costa E, Guidotti A. Diazepam binding inhibitor (DBI): a peptide with multiple biological actions. *Life Sci.* 1991;5(49):325-44.
17. Knudsen J, Hojrup P, Hansen HO, Hansen HF, Roepstroff P. Acyl-CoA-binding protein in the rat. Purification, binding characteristics, tissue concentrations and amino acid sequence. *Biochem J.* 1989;262:513-19.
18. Ishizawa Y, Furuya K, Yamagishi S, Dohi S. Non-GABA-ergic effects of midazolam, diazepam and flumazenil on voltage-dependent ion currents in NG108-15 cells. *Neuroreport.* 1997;8:2635-38.
19. Kalin NH SSTJ. Effects of alprazolam on fear-related behavioral, hormonal, and catecholamine responses in infant rhesus monkeys. *Life Sci.* 1991;49:2031-44.