

# Prednosti i mane korištenja benzodiazepina

---

Ćutuk, Darija

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:169579>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-04**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Darija Ćutuk**

# **Prednosti i mane korištenja benzodiazepina**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju Vrapče pod vodstvom prof. dr. sc. Nevena Henigsberga i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## **POPIS KRATICA**

BZ – benzodiazepini

DZ – diazepam

ES – epileptički status

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove

GABA -  $\gamma$ -aminomaslačna kiselina

GAP – generalizirani anksiozni poremećaj

HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

im. – intramuskularno

iv. – intravenski

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

KV

MAO

NMDA – N-metil-D-aspartat

po. – peroralno

PP – panični poremećaj

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

SIPPS – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

SNRI - inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

SŽS – Središnji živčani sustav

# SADRŽAJ

1. SAŽETAK .....	
2. SUMMARY .....	
3. UVOD .....	1
4. POVIJEST BENZODIAZEPINA .....	1
5. FARMAKODINAMIKA .....	2
5.1 GABA <sub>A</sub> receptor .....	2
5.2 Benzodiazepinski receptor .....	3
6. FARMAKOKINETIKA .....	5
6.1. Apsorpcija i raspodjela .....	5
6.2. Metabolizam .....	5
6.3. Izlučivanje .....	6
7. PODJELA BENZODIAZEPINA .....	7
8. INDIKACIJE .....	8
8.1. Anksioznost .....	8
8.2. Nesanica .....	9
8.3. Anestezija .....	10
8.4. Epileptički napadaji .....	11
8.5. Mišićni spazmi .....	12
8.6. Sindrom sustezanja od alkohola .....	12
9. NEŽELJENI UČINCI .....	14
9.1. Nuspojave .....	14
9.2. Utjecaj na kogniciju .....	15
9.3. Ovisnost .....	15
9.4. Tolerancija .....	17
9.5. Intoksikacija benzodiazepinima .....	18
10. KONTRAINDIKACIJE .....	18
11. ALTERNATIVA LIJEČENJU BENZODIAZEPINIMA .....	19
11.1 Anksioznost .....	19
11.2. Nesanica .....	21
12. BENZODIAZEPINI U RH .....	22

12.1. Diazepam .....	22
12.2. Alprazolam.....	23
12.3. Bromazepam .....	23
12.4. Lorazepam.....	24
12.5. Oksazepam.....	24
12.6. Nitrazepam.....	25
12.7. Flurazepam.....	25
12.8. Midazolam .....	26
12.9. Klonazepam .....	26
13. ZAKLJUČAK.....	27
14. ZAHVALA .....	28
15. LITERATURA .....	29
16. ŽIVOTOPIS.....	34

# 1. SAŽETAK

## Prednosti i mane korištenja benzodiazepina

Darija Čutuk

Benzodiazepini (BZ) su jedni od najpropisivanijih lijekova u svijetu. Spadaju u skupinu lijekova koji djeluju na središnji živčani sustav, a njihovo ciljno mjesto je GABA<sub>A</sub> receptor. GABA receptor funkcionira kao kloridni kanal koji se otvara vezanjem GABA neurotransmitora te uzrokuje inhibiciju na postsinaptičkom neuronu. Benzodiazepini ne mogu samostalno otvoriti kloridni kanal nego potenciraju djelovanje GABA-e, odnosno povećavaju učestalost otvaranja kanala. Otkad je sredinom prošlog stoljeća otkriven prvi BZ, klordiazepoksid, do danas je sintetizirano mnogo BZ-a koji se međusobno razlikuju po farmakokinetici te će o brzini apsorpcije i eliminacije pojedinog BZ-a ovisiti izbor lijeka za određenu indikaciju. Postoji više podjela BZ-a. Prema poluvijeku eliminacije mogu se podijeliti na dugodjelujuće, srednjedugodjelujuće i kratkodjelujuće, prema potentnosti na visokopotentne i niskopotentne, a prema kliničkoj primjeni na anksiolitike i hipnotike. Osim u liječenju anksioznih poremećaja i nesаницe, koriste se i za liječenje epilepsije, alkoholnog apstinencijskog sindroma i mišićnih spazama, a korisni su i u premedikaciji i indukciji anestezije. Prednosti su im što se dobro podnose i manje su toksični od većine drugih lijekova koji se koriste za iste indikacije. Rijetko dovode do depresije središnjeg živčanog sustava, a do toga dolazi uglavnom kada se kombiniraju s drugim depresorima SŽS-a. Najčešće nuspojave kod primjene BZ-a su pretjerana sedacija, pospanost i mišićna slabost, što je posebno izraženo kod starijih osoba kod kojih može doći do padova. Značajna nuspojava je i anterogradna amnezija koja je u nekim indikacijama poželjna (anestezija). Kod dijela pacijenata razvije se tolerancija i ovisnost o BZ-ima te se zbog toga BZ-i nikad ne bi smjeli primjenjivati duže od nekoliko tjedana. Kod naglog prekida uzimanja BZ-a pojavljuje se sindrom sustezanja sa simptomima koji mogu biti životno ugrožavajući pa zbog toga terapiju treba postupno ukidati.

Ključne riječi: anksioznost, benzodiazepini, nesаницa, nuspojave

## 2. SUMMARY

### Benefits and drawbacks of benzodiazepine use

Darija Čutuk

Benzodiazepines are one of the most prescribed medications worldwide. They accomplish their effects in central nervous system by binding to GABA<sub>A</sub> receptor which functions as a chloride channel. The channel opens when GABA neurotransmitter is bind to its receptor and the role of benzodiazepines is to enhance that inhibitory effect of GABA on the postsynaptic neuron. They cannot open the channel on their own, when GABA is absent. Since the first BZ, chlordiazepoxide, was discovered, many BZ have been synthesized. They differ in their pharmacokinetics so the time of the absorption and elimination of each BZ will determine their main indication. BZ can be classified based on their half-life into long-acting, intermediate-acting and short-acting, based on their potency into drugs with high or low potency and based on their clinical application into anxiolytics and hypnotics. Besides the treatment of anxiety disorders and insomnia, BZ can also be used when treating epilepsy, alcohol withdrawal syndrome and muscle spasms as well as before and during anaesthesia. Advantages of BZ therapy are that they are well tolerated and less toxic than some of the other medications used for the same indications. They rarely cause respiratory depression and even when they do, it usually occurs when combined with other CNS depressants. The most common side effects include sedation, drowsiness and muscle relaxation and the older adults are at higher risk of developing them so caution is needed in order to avoid falls and consequently bone fractures. Significant side effect is anterograde amnesia which is in some indications (anesthesia) desirable. Some patients may develop tolerance and dependence so BZ should never be used for more than a few weeks. If therapy is ceased abruptly, the symptoms of withdrawal syndrome may occur and sometimes can be life threatening so BZ should always be gradually excluded from therapy.

Key words: anxiety, benzodiazepines, insomnia, side effects



### 3. UVOD

Benzodiazepini (BZ) su od svog otkrića do današnjeg dana jedni od najkorištenijih lijekova u svijetu. Prema podacima Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) za 2018. godinu, dva benzodiazepinska anksiolitika su našla mjesto u prvih deset lijekova s najvećom potrošnjom u Hrvatskoj, diazepam (5.) i alprazolam (10.)(1). Razlog velike potrošnje BZ-a su njihovi brojni učinci, koji uključuju sedaciju i hipnozu, anksiolizu, miorelaksaciju i antikonvulzivni učinak, zbog kojih se ne primjenjuju samo u psihijatriji već i u drugim granama medicine. Pacijenti ih preferiraju jer se dobro podnose i imaju brzi nastup djelovanja. Prednost im je i što imaju veliku terapijsku širinu pa rijetko dolazi do predoziranja, a u slučaju da dođe postoji antidot flumazenil koji poništava štetne učinke BZ-a. S druge strane, primjena BZ-a je povezana s pojavom neželjenih učinaka, posebno kada se primjenjuju dugoročno, od kojih su najznačajniji pojava tolerancije i ovisnosti koja izaziva negativne simptome prilikom odvikavanja zbog kojih se pacijenti teško odlučuju na prestanak terapije(2).

### 4. POVIJEST BENZODIAZEPINA

Prije više od 60 godina sintetiziran je prvi BZ, klordiazepoksid. Zasluga je to Lea Sternbacha, poljskog kemičara, koji je tada bio zaposlenik farmaceutske tvrtke Hoffmann-La Roche. S obzirom na ograničenu medikamentoznu terapiju psihijatrijskih stanja, Sternbach je radio na pronalasku novoga sedativa koji bi zamijenio do tada korištene barbiturate, opijum i alkohol (3). Klordiazepoksid je, nakon brojnih kliničkih testiranja, odobren 1960. od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) te je postao poznat pod tvorničkim nazivom Librium(4). Nedugo nakon otkrića klordiazepoksida, sintetiziran je i diazepam, poznat pod tvorničkim imenom Valium.

Otkriveno je da su BZ-i, uz to što su dobri sedativi, i dobri hipnotici i miorelaksansi. Također, pokazali su se djelotvornima u sprječavanju epileptičnih napadaja i u liječenju alkoholne ovisnosti. Prednost BZ-a bila je i ta što, za razliku od barbiturata, ne dovode do respiratorne depresije, osim u iznimnim slučajevima (3). Zbog svega navedenog, BZ-i su između 1965. i 1975. bili jedni od najpropisivanijih lijekova u svijetu (4), a pacijenti su ih često znali uzimati mjesecima, pa čak i godinama. O tome koliko su BZ-i bili popularni (a posebno diazepam) govori i činjenica da se Valium u tom periodu našao kao motiv u pjesmama (Mother's Little Helper, 1967.), knjigama (Valley of the dolls, 1966.) i filmovima (Starting Over, 1979.) (3).

Sredinom 70.-ih godina primjećuju se posljedice trošenja BZ-a. Jedan od problema predstavljali su veliki troškovi nastali zbog masovne potrošnje BZ-a zbog kojih su se neke europske države, prvo Ujedinjeno Kraljevstvo, odlučile na tužbu tvrtke Hoffmann-La Roche. Također, provedena su istraživanja koja su pokazala da BZ-i mogu izazvati ovisnost zbog prekomjernog i učestalog uzimanja. Često su bili ordinirani i u stanjima koja nisu bila jasna indikacija za primjenu BZ-a. Negativnoj reklami pridonijele su i kombinacije BZ-a s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava (SŽS) koje bi dovele do smrti, a nerijetko su bile uzimane namjerno. Zbog svega navedenog postrožilo se propisivanje BZ-a i nadzor nad istim što je rezultiralo drastičnim smanjenjem potrošnje.

Sredinom 90.-ih počinju se stvarati smjernice za racionalnu primjenu koje se od tada, sukladno novim saznanjima, izmjenjuju i nadopunjavaju (4).

## 5. FARMAKODINAMIKA

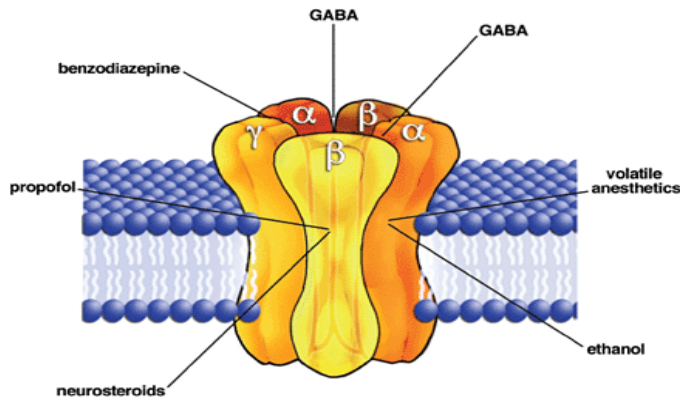
### 5.1 GABA<sub>A</sub> receptor

Γ-aminomaslačna kiselina (GABA) je glavni inhibicijski neurotransmiter SŽS-a, a najviše koncentracije GABA-e mogu se naći u korteksu i limbičkom sustavu. Postoje tri GABA receptora na koja se taj neurotransmiter veže (GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> i GABA<sub>C</sub>), a za razumijevanje mehanizma djelovanja BZ-a važno je objasniti građu i funkciju GABA<sub>A</sub> receptora (5).

GABA<sub>A</sub>receptor je selektivni kanal za kloridne ione koji se otvara vezanjem GABA neurotransmitora. Ulaskom kloridnih iona u neuron dolazi do hiperpolarizacije membrane zbog čega se otežava prijenos signala s presinaptičkog neurona na hiperpolarizirani postsinaptički neuron (6).

GABA<sub>A</sub>receptor se sastoji od 5 polipeptidnih podjedinica označenih slovima grčkog alfabeta (npr. α, β, γ, δ) i svaka od tih podjedinica ima više izoformi (npr α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub>, α<sub>6</sub>). Afinitet za različite molekule ovisit će o izoformama koje izgrađuju pojedini GABA<sub>A</sub> receptor.(6) Najzastupljenija izoforma GABA<sub>A</sub> receptora sastoji se od dvije α1, dvije β2 i jedne γ2 podjedinice, i većinom jesmještena u korteksu, talamusu i cerebelumu (5).

GABA<sub>A</sub> receptor ima više veznih mjesta pa tako GABA ima svoje vezno mjesto između  $\alpha$  i  $\beta$  podjedinice, vezno mjesto za BZ je između  $\alpha$  i  $\gamma$  podjedinice (6), a vezna mjesta za etanol i intravenske anestetike (npr. propofol) se nalaze na  $\beta$  podjedinici (7) (slika 1.).

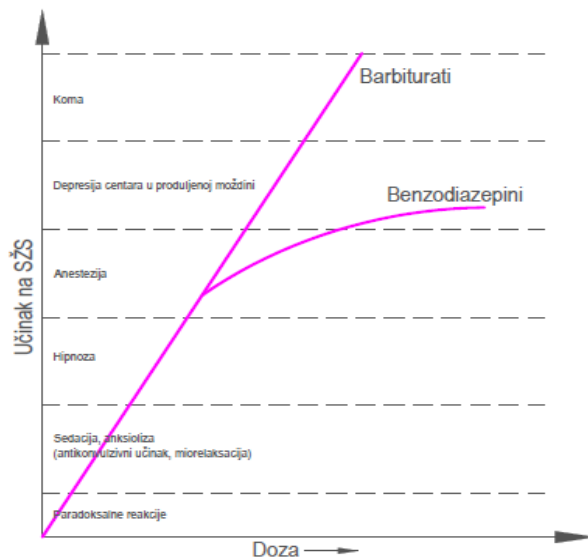


**Slika 1.** Građa GABA<sub>A</sub> receptora s veznim mjestima za pojedine molekule

## 5.2 Benzodiazepinski receptor

BZ-i su pozitivni alosterički modulatori tako da njihovo vezanje za receptor potencira djelovanje GABA neurotransmitora odnosno povećava se učestalost otvaranja kloridnih kanala. Vezanje BZ-a za receptor u odsutnosti GABA-e neće dovesti do inhibicije. O dozi lijeka će ovisiti učinak na SŽS, ali u trenutku kada nema više endogene GABA-e dolazi do pojave tzv. platoa pa je zato depresija respiratornog i drugih vitalnih centara u produljenoj moždini rijetkost. Za razliku od BZ-a, barbiturati, koji su se prije koristili za liječenje nekih psihijatrijskih stanja kao što je na primjer anksioznost, produljuju vrijeme otvaranja kloridnih kanala te ih u velikim koncentracijama mogu samostalno otvoriti i tako dovesti do depresije SŽS-a (slika 2.) (6). BZ-i imaju sinergističko djelovanje s barbituratima, opioidima, alkoholom, sedativnim antihistaminicima i nekim antidepresivima te im se učinak na SŽS značajno povećava u slučaju da se kombiniraju s nekim od navedenih lijekova (8). Sposobnost vezanja za benzodiazepinski receptor imaju i druge molekule koje mogu djelovati kao agonisti, antagonisti ili inverzni agonisti. Agonisti mogu biti egzogene tvari kao na primjer lijekovi zolpidem ili zaleplon, ali u ljudskom mozgu su otkrivene i endogene molekule koje mogu djelovati kao agonisti. Važan antagonist je flumazenil, koji se primjenjuje kao antidot za benzodiazepine i Z-hipnotike (zaleplon, zolpidem, zopiklon), a svojim vezanjem na benzodiazepinsko mjesto blokira djelovanje BZ-a. Inverzni agonisti, kao što su npr.  $\beta$ -

karbamili, su negativni alosterički modulatori te izazivaju anksioznost i epileptične napadaje, a mogu blokirati i djelovanje BZ-a (6).



**Slika 2.**Odnos doze BZ i učinka na SZS. Prema Kaplan Medical, 2018.

Kao što je već spomenuto, ovisno o kojoj se izoformi radi (u ovom slučaju važna je  $\alpha$  podjedinica) ovisit će afinitet, ali i učinak BZ-a (tablica 1.). Izoforme  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ ,  $\alpha_5$  imaju visoki afinitet, dok  $\alpha_4$  i  $\alpha_6$  nemaju afinitet za BZ-e. Istraživanja su pokazala da postoji razlika u građi tih polipeptida te da podjedinice koje imaju afinitet za BZ-e na svojem N-terminalnom kraju imaju histidin, dok druge dvije koje nemaju završavaju s argininom. Vežanje na receptor s  $\alpha_1$  podjedinicom dovodi do anterogradne amnezije i sedacije dok se anksiolitički i miorelaksantni učinak postiže djelovanjem na  $GABA_A$  receptore s  $\alpha_2$  i  $\alpha_3$  podjedinicom (5,6).

**Tablica 1.** Vežanje GABA-e na različite izoforme GABA receptora uzrokuje različite kliničke učinke.

$\alpha$ PODJEDINICA $GABA_A$ RECEPTORA	KLINIČKI UČINAK
$\alpha_1$	antikonvulzivni učinak, ovisnost, sedacija, anterogradna amnezija
$\alpha_2$	mišićna relaksacija, anksioliza
$\alpha_3$	mišićna relaksacija
$\alpha_5$	učenje, pamćenje

## 6. FARMAKOKINETIKA

Kao što je već spomenuto, mehanizam djelovanja svih BZ je jednak. Ono po čemu se razlikuju su njihove farmakokinetičke osobine koje određuju kako će tijelo djelovati na lijek, a to uključuje apsorpciju, raspodjelu, metabolizam i eliminaciju lijeka iz organizma (6,9). Poznavanje tih svojstava pomaže odrediti indikaciju za pojedinu vrstu BZ-a.

### 6.1. Apsorpcija i raspodjela

Brzina apsorpcije BZ-a ovisit će o više faktora, između ostalog o načinu primjene, lipofilnosti lijeka, aciditetu želuca. Peroralnom primjenom BZ-i se brzo apsorbiraju, dok je intramuskularna primjena kod većine BZ-a nepredvidljiva i trebalo bi ju izbjegavati (10). Iznimka su lorazepam i midazolam(11). Želučana kiselina važan je faktor u apsorpciji pojedinih BZ-a tako da stanja koja dovode do aklorhidrije ili uzimanje antacida mogu dovesti do smanjene apsorpcije BZ-a. To je važno uzeti u obzir kod liječenja anksioznosti jer ona može biti udružena s peptičkim ulkusom koji zahtjeva primjenu antacida (10). Lipofilni BZ-i, kao što su triazolam i diazepam, se brže apsorbiraju i postižu visoke koncentracije u krvi i lakše prolaze krvno-moždanu barijeru te njihov učinak brže nastupa. Međutim, taj učinak i brže slabi jer se zbog lipofilnosti brže rasporede u masno tkivo. S druge strane, polarnim molekulama kao što su lorazepam i oksazepam, potrebno je više vremena da dođu do SŽS-a, ali se sporije raspoređuju u masno tkivo te stoga njihov učinak duže traje. Zbog navedenog se BZ-i brzog nastupa koriste kao hipnotici, a dugodjelujući, sporijeg nastupa kao anksiolitici (9,12).

### 6.2. Metabolizam

Metabolizam BZ-a se odvija u jetri gdje prolaze kroz fazu I i fazu II metaboličkog puta. U fazi I dolazi do mikrosomske oksidacije (što uključuje dealkilaciju, hidroksilaciju, demetilaciju) koju kataliziraju izoforme citokroma P450. Većina metabolita koja nastaje tim reakcijama je aktivna, a ovisno o poluvijeku eliminacije neki metaboliti će duže djelovati u organizmu, a neki kraće. U fazi II dolazi do konjugacije glukuronske kiseline i metabolita BZ-a te se nastali glukuronidi izlučuju mokraćom. Neki BZ-i, kao lorazepam i oksazepam, zaobilaze fazu I te se izravno konjugiraju i postaju inaktivni.

Prema vremenu eliminacije razlikujemo dugodjelujuće, srednjedugodjelujuće i kratkodjelujuće BZ-e. Dugodjelujući BZ-i su diazepam, klorazepat i prazepam čiji aktivni metabolit dezmetildiazepam (nordiazepam) ima poluvijek eliminacije više od 40 sati.

Poluvijek eliminacije nije izravno povezan s farmakološkim učinkom, ali lijekovi s dužim poluvijekom imaju veće šanse da izazovu kumulativni učinak (npr. pretjerana pospanost) kod ponavljanih doza (6). Srednjedugodjelujući BZ-i su alprazolam, lorazepam, temazepam, a kratkodjelujući je oksazepam dok se midazolam i triazolam smatraju ultrakratkodjelujućima jer imaju poluvijek eliminacije manji od 5 sati (12,13).

Kod pacijenata koji imaju oštećenja jetre, starijih osoba (mogu imati poremećaj citokroma P450) ili osoba koje troše lijekove koji se također metaboliziraju preko citokroma P450 (npr. ranitidin), metabolizam BZ-a koji prolaze kroz fazu I će biti promijenjen te je u tom slučaju preporučeno primijeniti BZ-e za čiji metabolizam nije potreban citokrom P450 (lorazepam, oksazepam, temazepam) (11). Treba uzeti u obzir da će kod adipoznih osoba poluvijek eliminacije biti produljen zbog toga što je volumen distribucije u masno tkivo povećan, iako je sam proces izlučivanja nepromijenjen (14).

### 6.3. Izlučivanje

Konjugacijom s glukuronskom kiselinom nastaju hidrofilni metaboliti koji se potom izlučuju bubrezima. Promjene na bubrezima uglavnom ne utječu na eliminaciju lijeka (6).

**Tablica 2.** Podjela benzodiazepina prema vremenu apsorpcije. Prema Aronson, Benzodiazepines (Meyler's Side Effects of Drugs), 2016.

BRZA APSORPCIJA	SREDNJE BRZA APSORPCIJA	SPORA APSORPCIJA
Diazepam	alprazolam	lorazepam
Midazolam	klordiazepoksid	oksazepam
Triazolam	klorazepat	temazepam

**Tablica 3.** Podjela benzodiazepina prema poluvijeku eliminacije. Prema Aronson, Benzodiazepines (Meyler's Side Effects of Drugs), 2016.

DUGODJELUJUĆI BENZODIAZEPINI	SREDNJE DUGODJELUJUĆI BENZODIAZEPINI	KRATKODJELUJUĆI BENZODIAZEPINI
diazepam	lorazepam	midazolam
klorazepat	alprazolam	Triazolam
	klordiazepoksid	oksazepam

## 7. PODJELA BENZODIAZEPINA

Postoji više podjela benzodiazepina, a svaka od njih se temelji na nekom važnom svojstvu (13). U odlomku koji opisuje farmakokinetiku podijeljeni su prema vremenu apsorpcije (tablica 2.) i vremenu eliminacije na dugodjelujuće, srednjedugodjelujuće i kratkodjelujuće (tablica 3.).

BZ se prema potentnosti mogu podijeliti na visokopotentne i niskopotentne. Kod primjene visokopotentnih BZ-a dovoljne su male doze (do nekoliko miligrama na dan) kako bi se postigao željeni učinak, a koriste se prije svega u liječenju paničnih poremećaja. Tu spadaju alprazolam, lorazepam i klonazepam. Niskopotentne BZ-e treba primijeniti u višim dozama (deset i više miligrama na dan) da bi ostvarili željeni učinak, a dobri su za liječenje stanja kontinuirane anksioznosti kao što je npr. generalizirani anksiozni poremećaj. Tu spada oksazepam. Zbog razlika u potentnosti pri zamjeni jednog BZ drugim treba računati ekvivalentne doze (tablica 4.) (15).

Prema glavnim indikacijama mogu se podijeliti na anksiolitike i hipnotike. Iako svi BZ-i mogu ostvariti oba učinka, jedni imaju bolji hipnotski, a drugi anksiolitički učinak. To ovisi prvenstveno o njihovoj farmakokinetici, odnosno vremenu apsorpcije i poluvijeku eliminacije jer je za hipnotike bolje da imaju brzi nastup djelovanja i bržu eliminaciju, a za anksiolitike da se sporije resorbiraju i duže djeluju (9).

**Tablica 4.** Ekvivalentne doze i tvornička imena benzodiazepinskih anksiolitika i hipnotika u Hrvatskoj. Prema Mimica i sur, Psihofarmaci, 2004.

	BENZODIAZEPIN	EKVIVALENTNA DOZA/mg	TVORNIČKA IMENA
ANKSIOLITICI	Diazepam	5	Apaurin, Diazepam Jadran, Diazepam Alkaloid, Diazepam Desitin, Normabel
	Alprazolam	0,5	Helex, Helex SR, Xanax, Xanax SR, Misar, Misar SR
	Lorazepam	1	Lorsilan
	Bromazepam	2,25	Lekotam, Lexaurin, Lexilium
	Oksazepam	15	Oksazepam, Praxiten 15
H I	nitrazepam	5	Cerson

	flurazepam	5	Fluzepam
	midazolam	1,25-1,7	Dormicum, Midazolam B. Braun, Midazolam Sandoz, Midazolam Torex

## 8. INDIKACIJE

### 8.1. Anksioznost

Anksioznost je i dalje primarna indikacija za propisivanje BZ-a. Mogu se primjenjivati u različitim anksioznim stanjima (budući da tu spada čitav spektar poremećaja), a najčešće se koriste u liječenju generaliziranog anksioznog poremećaja (GAP) i paničnog poremećaja (PP). Međutim, iako je anksioznost glavna indikacija za primjenu BZ-a, oni, prema smjernicama, nisu prvi izbor u liječenju anksioznosti. Od 1997. tu ulogu preuzimaju selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) (2).

Prednosti BZ-a su njihovo brzo djelovanje, u usporedbi s drugim lijekovima koji pokrivaju istu indikaciju su manje toksični te, zbog velike terapijske širine, ne dovode do depresije SŽS-a, iako u kombinaciji s drugim depresorima SŽS-a (alkohol, opiodi) mogu dovesti do tog neželjenog učinka (9,12). Na tržištu Republike Hrvatske (RH) prisutni su brojni BZ-i koji se mogu primjenjivati kao anksiolitici – diazepam, lorazepam, oksazepam, bromazepam, alprazolam (16). Studije koje su uspoređivale djelotvornost navedenih lijekova nisu dokazale da je neki više ili manje učinkovit. Međutim, kod propisivanja lijeka trebalo bi uzeti u obzir o kojem se anksioznom poremećaju radi. Kod anksioznih poremećaja u kojima su strah i zabrinutost stalno prisutni, kao što je to GAP, trebalo bi primijeniti niskopotentni BZ (oksazepam), dok bi se kod PP-a, koji se očituje naglim, akutnim napadajem straha s brojnim fizičkim simptomima, trebali primijeniti visokopotentni BZ (alprazolam, lorazepam)-(9). Iako neki izvori navode da je BZ-e potrebno primjenjivati povremeno kad god je to moguće, drugi preporučuju kontinuirano uzimanje BZ-a u liječenju anksioznosti kroz vremenski ograničeni period, dok se ne postigne željeni učinak te da se potom postepeno ukinu.(12).

BZ-i se u liječenju anksioznosti ne bi smjeli primjenjivati više od četiri tjedna zbog mogućeg razvoja tolerancije i ovisnosti, međutim u praksi se često troše puno duže zbog toga što ih pacijenti preferiraju, imaju malo nuspojava u početku, a liječnici ih nekritički propisuju



(2).Kod naglog prekida uzimanja ili smanjenja doze može doći do pojave sindroma sustezanja. Ponekad mogu izazvati paradoksalni učinak koji se očituje pretjeranim uzbuđenjem, iritabilnosti, pogoršanjem anksioznosti. Javlja se rijetko, u svega 1% pacijenata koji koriste BZ-e, češće se pojavljuje kod djece i starijih osoba te kod alkoholičara. Mehanizam zbog kojeg dolazi do paradoksalnog djelovanja nije u potpunosti jasan, međutim smatra se da kod navedenih skupina postoji poremećaj u farmakodinamskom odgovoru(17). Kronična upotreba BZ-a u nekim slučajevima može rezultirati depresijom ili euforijom, a kod starijih osoba postoji opasnost od padova i oštećenja memorije.

## **8.2. Nesanica**

Nesanica je poremećaj koji karakterizira smanjena kvaliteta i količina spavanja. Klinički se može očitovati otežanim usnivanjem (potrebno više od 45 minuta), učestalim buđenjem po noći (četiri ili više puta) i ukupnim trajanjem sna kraćim od šest sati (13). Poznavanje tih anamnestičkih podataka pomaže kod izbora lijeka.

U liječenju nesanice, uz farmakoterapiju hipnoticima, važne su i nefarmakološke metode koje uključuju higijenu spavanja i psihoterapiju. Također, ako osoba u podlozi ima drugu bolest koja joj ometa san, liječenje primarnog poremećaja će u većini slučajeva dovesti do normalizacije spavanja. Higijena spavanja je naziv za skup mjera koje olakšavaju usnivanje i prosnivanje. Preporučuje se izbjegavanje alkohola, kofeina i obroka prije spavanja, kao i tjelesnog zamora, odlazak na spavanje u približno isto vrijeme, korištenje kreveta isključivo za spavanje, izbjegavanje dnevnog spavanja i sl. Od psihoterapijskih metoda može se primijeniti autogeni trening, suportivna terapija, kognitivno-bihevioralna terapija i dr.(13,16). Najpropisivaniji, i vjerojatno najbolji, hipnotici su BZ-i. Oni skraćuju vrijeme potrebno za usnivanje, smanjuju učestalost noćnog buđenja i produljuju sveukupno vrijeme spavanja. Kod izbora BZ-a potrebno je poznavati problem zbog kojega se pacijent javlja te mu ovisno o tipu nesanice propisati odgovarajući hipnotik. Ako pacijent ima problem s usnivanjem lijek izbora će biti BZ s brzim nastupom djelovanja i kratkim poluvijekom eliminacije (triazolam, midazolam). Za intermitentna buđenja daje se BZ srednjedugog djelovanja sa sporijim nastupom djelovanja (temazepam, lorazepam, oksazepam), a za preuranjeno buđenje BZ s produljenim djelovanjem (7-8 sati) i sporijim nastupom (nitrazepam, flurazepam).(9,16)

Neželjeni učinak koji se može javiti kod primjene BZ-a s kratkim djelovanjem je tzv. povratna nesanica koja se javlja nakon što prestane djelovanje BZ-a, u drugoj polovici noći. S druge strane, kod primjene dugodjelujućih BZ-a osoba se sljedeći dan može osjećati pospano

i sedirano, uz psihomotornu usporenost. U situacijama u kojima se uz nesanicu javlja i anksioznost dnevna sedacija je poželjna „nuspojava“. BZ-i se u terapiji nesаницe ne bi smjeli primjenjivati više od 3 tjedna, a po preporukama ih je bolje uzimati povremeno nego trajno. Kod ukidanja terapije može se javiti tzv. *rebound* nesаницa te na nju treba pomisliti, pogotovo kod pacijenata koji su trošili BZ-e kroz duži period u većim dozama(16). Osim navedenih neželjenih učinaka, nedostaci benzodiazepinskih hipnotika su i brzi razvoj tolerancije (brže nego kod benzodiazepinskih anksiolitika), brzi razvoj ovisnosti i razvoj sindroma sustezanja koji se javlja kod naglog prekida uzimanja BZ-a.

### **8.3. Anestezija**

Najčešće primjenjivani BZ-i u anesteziji su midazolam, diazepam, lorazepam i temazepam (11). Anksiolitički, hipnotički, sedacijski, miorelaksantni i antikonvulzivni učinak čini ih poželjnima u operacijskim salama.

Budući da pacijenti mogu doživjeti kirurški zahvat kao stresni događaj, premedikacija im pomaže da se oslobode toga stresa. BZ-i su najčešće primjenjivani anksiolitici u premedikaciji i imaju prednost pred drugim sedativima i hipnoticima jer rjeđe uzrokuju respiratornu depresiju i hemodinamsku nestabilnost. Vežanjem na GABA<sub>A</sub> receptore s  $\alpha_1$  podjedinicom uzrokuju anterogradnu amneziju što je također poželjno prilikom operacije jer, iako pacijenti mogu biti svjesni tijekom operacije i kod primjene BZ-a, male su šanse da će se toga zahvata sjećati (14). U premedikaciji se primjenjuju midazolam, diazepam i lorazepam koji se mogu dati intravenski i peroralno. Kod djece postoji mogućnosti i intranazalne primjene midazolama. Midazolam ima prednost pred drugim BZ jer ima brzi nastup, oko četiri puta je potentniji od diazepamama i ne stvara aktivne metabolite zbog čega mu je poluvijek eliminacije značajno kraći (15). Primjenom midazolama u kombinaciji sa slatkim sirupom kod pedijatrijske populacije postiže se željeni anksiolitički učinak bez utjecaja na respiraciju i hemodinamiku u 90% djece (18). Odrasle osobe koje se osjećaju anksiozno mogu večer ili jutro prije zahvata uzeti jednu tabletu diazepamama. Diazepam se peroralno primjenjuje u dozi od 5 do 10 mg, a midazolam od 7,5. do 15 mg. Određivanje doze će ovisiti o dobi, duljini operacije, o razini anksioznosti i sl. Lorazepam je dobar izbor kada se radi o operacijama koje zahtijevaju dugotrajnu anksiolizu kao što je slučaj u kardijalnoj kirurgiji jer je dugodjelujući i značajno potentniji od diazepamama. On se obično daje u dozi od 2 do 4 mg dva sata prije anestezije jer mu treba duže vremena da počne djelovati (14). Problem kod dugodjelujućih BZ-a je što mogu pridonijeti perzistentnoj postanestetskoj respiratornoj

depresiji zbog kombinacije s drugim depresorima živčanog sustava koji se koriste pri održavanju anestezije i analgeziji (opioidi, barbiturati), ali primjenom antidota flumazenila se to može spriječiti.

Glavni BZ koji se koristi pri indukciji anestezije je također midazolam. Primjenjuje se intravenski u dozi od 0,1 do 0,2 mg/kg kod osoba koje su primile premedikaciju odnosno do 0,3 mg/kg kod osoba koje nisu, a anestezija nastupa za 30 do 60 sekundi. Anterogradna amnezija koju uzrokuje u tim dozama obično se odnosi na naredna dva sata. Nedostatak BZ-a u anesteziologiji je što nemaju analgetičko djelovanje pa je potrebna kombinacija s drugim anestheticima (14).

#### **8.4. Epileptički napadaji**

Vezujući se na GABA receptore, BZ-i potenciraju aktivnost GABA inhibitornog neurotransmitora čime se sprječava širenje epileptiformne električne aktivnosti u mozgu. Uglavnom nisu prvi izbor u liječenju epilepsija, ali se mogu primijeniti kao drugi izbor ili kao dodatna terapija uz drugi antiepileptik. Također su važni u liječenju epileptičnog statusa. Neki BZ-i su više selektivni i imaju bolje antikonvulzivne učinke s manjim djelovanjem na respiratorni sustav te će biti bolji izbor u liječenju epilepsija (6).

Primjena BZ-a kao profilakse u refraktornim epilepsija (onima koje ne odgovaraju na medikamentoznu terapiju) je kontroverzna zato što BZ izazivaju toleranciju i ovisnost tako da bi idealan BZ za tu indikaciju bio dugodjelujući sa što manje nuspojava. Najčešće se koriste klobazam, klonazepam, lorazepam, diazepam i klorazepat (19). Klobazam se može primijeniti kao dodatna terapija kod epilepsija koje ne odgovaraju na farmakoterapiju, posebno u parcijalnim epilepsijama te kao intermitentna terapija u katamenijalnim epilepsijama (porast učestalosti epileptičkih napadaja u danima prije ili za vrijeme menstruacije). Ne preporučuje se kod mioklonizama i absans epilepsija jer nije učinkovit. Klonazepam je drugi izbor u liječenju generaliziranih epileptičnih napadaja, a ako su prisutni samo mioklonizmi može se koristiti kao monoterapija. Učinkovit je također u absans epilepsiji, generaliziranim toničko-kloničkim napadajima i parcijalnim epilepsijama, ali nije prvi izbor jer postoje učinkovitiji antiepileptici za te indikacije. Nuspojave ovih antiepileptika uključuju sedaciju, koja je više izražena kod klonazepama, umor i sindrom sustezanja. Kod klobazama se mogu javiti još mučnina, glavobolja, depresija, poremećaj ponašanja i suha usta, a kod klonazepama poremećaj koncentracije i koordinacije, hipotonija, hiperreaktivnost i hipersalivacija (20).

Terapija epileptičkog statusa (ES) ovisit će o fazi u kojoj se pacijent nalazi. U premonitornoj fazi, odnosno izvan bolnice, primjenjuju se diazepam i midazolam. Diazepam se daje kao rektalna mikrokлизма, a ovisno o masi pacijenta može biti u dozi od 5 mg (do 15 kg) ili u dozi od 10 mg (više od 15 kg). Midazolam i u ovoj indikaciji ima prednost zbog svog brzog nastupa i jednostavnije primjene (daje se bukalno, u obliku solucije, 10 mg/ml). Ako postoji mogućnost intravenske primjene u prvih 30 minuta ES-a može se dati diazepam 10 mg u bolusu ili lorazepam 4-8 mg (kod djece 0,25-0,5 mg/kg za diazepam i 0.1 mg/kg za lorazepam). Ako ES ne prestane daje se fenitoin (18 mg/kg), a ako ES i nakon toga traje daje se ponovno diazepam ili lorazepam u istim, početnim, dozama. BZ-i se ne daju u razvijenom ES-u (traje više od 30, manje od 60 minuta) jer zbog mogućeg kumulativnog učinka može doći do respiratorne depresije, hipotenzije i kardiovaskularnog kolapsa. Uz to, istraživanja su pokazala da produljeno trajanje ES-a smanjuje broj GABA receptora u mozgu tako da BZ-i imaju manje ciljnih receptora za koje se mogu vezati. Ako se pojave znakovi intoksikacije BZ-a daje se intravenski flumazenil (0,3 mg) koji se po potrebi može ponoviti nakon jedne minute (19,20).

### **8.5. Mišićni spazmi**

BZ-i djeluju kao miorelaksansi tako što inhibiraju prijenos impulsa u interneuronima kralježnične moždine, a u visokim dozama mogu smanjiti i prijenos signala u neuromišićnoj spojnici (6). Kao što je već opisano, taj efekt je značajan u anesteziji, ali u istu svrhu se BZ-i mogu primijeniti i u ozljedama kralježnične moždine te u različitim neurološkim stanjima (npr. nakon inzulta) koja uzrokuju spastičnost mišića. Diazepam primarno djeluje na opuštanje mišića fleksora, što je pogodno za spinalne ozljede (jer uzrokuju fleksijsku spastičnost). U višim dozama opušta i ekstenzore (21).

### **8.6. Sindrom sustezanja od alkohola**

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) alkoholizam definira kao bolest, a alkoholičara kao bolesnika kod kojeg se, zbog dugotrajnog i ekscesivnog konzumiranja alkohola, razvija psihička i fizička ovisnost koja utječe na njegovo zdravlje i okolinu. Kada se alkoholičar odluči, bilo samostalno ili na nagovor obitelji i okoline, ostaviti alkoholnih pića, zbog promjena nastalih kroničnim djelovanjem alkohola na mozak pojavljuje se sindrom sustezanja od alkohola. Simptomi koji se javljaju mogu varirati od blažih i umjerenih koji uključuju tremor, nemir, anksioznost i agitaciju do težih kao što su halucinacije, epileptički

napadaji i delirium tremens<sup>1</sup>. Težinu i intenzitet sindroma sustezanja određuju duljina, brzina i trajanje konzumacije pa se tako kod osoba koje u kratkom vremenu popiju veliku količinu pića simptomi mogu javiti već kod smanjenja „doze“ (6). Kako bismo razumjeli zašto su BZ- i zlatni standard u liječenju sindroma sustezanja od alkohola nužno je objasniti mehanizam djelovanja alkohola na SŽS. Alkohol se u mozgu veže za GABA receptore (slika 1.) i potencira djelovanje GABA-e, a s obzirom na to da je GABA inhibitorni neurotransmiter time se smanjuje aktivnost neurona. Organizam se adaptira na tu stalnu izloženost tako što se smanjuje razina GABA-e u mozgu i smanjuje se osjetljivost GABA receptora. Zbog toga se razvija tolerancija na alkohol, odnosno potrebne su veće količine alkohola kako bi se postigao isti učinak. Alkohol inhibira ekscitaciju neurona i preko N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora, odnosno djeluje kao njegov antagonist što rezultira povećanom razinom ekscitatornog neurotransmitora glutamata. Još jedan važan neurotransmiter je dopamin čije su koncentracije povećane kod kroničnih alkoholičara što doprinosi pojačanom djelovanju autonomnog sustava i pojavi halucinacija. Kada osoba odluči prestati s konzumacijom alkohola, ove promjene i dalje ostaju prisutne te, zbog smanjenog odgovara GABA receptora i pojačanog djelovanja glutamata, dolazi do pojačane ekscitacije neurona. To se može manifestirati u obliku brojnih simptoma kao što su: tremor, iritabilnost, nesanica, paroksizmalno znojenje, tahikardija, hipertenzija i sl. Halucinacije koje se javljaju mogu biti vizualne, auditivne i taktilne. Simptomi obično nastaju par sati nakon uzimanja posljednjeg pića, a nužno je uzeti dobru anamnezu i isključiti druge bolesti koje mogu biti u pozadini (22). Zbog sličnog načina djelovanja alkohola i BZ-a javlja se ukrižena tolerancija tako da su oni prvi izbor u liječenju sindroma sustezanja. Uz to preveniraju agitaciju, konvulzije i delirium tremens i imaju veliku terapijsku širinu. Svi BZ-i imaju jednako djelovanje tako da se kod izbora lijeka uzimaju u obzir njihova farmakokinetička svojstva. Dugodjelujući BZ-i (klordiazepoksid, klorazepat, diazepam) su dobar izbor zbog toga što se njihovi aktivni metaboliti sporije eliminiraju pa postoje manje šanse da ponovno dođe do sindroma sustezanja između dviju doza. Problem s tim BZ-ima je što se metaboliziraju u jetri, a kod kroničnih alkoholičara jetra je u većini slučajeva oštećena. Zbog toga su lorazepam i oksazepam bolji izbor kod pacijenata s kroničnom bolešću jetre i kod starijih osoba. Oni zaobilaze procese mikrosomske oksidacije za koje je potrebna aktivnost citokroma P450 te se izravno metaboliziraju u neaktivne glukuronide i izlučuju iz organizma (6). Osim primjene

---

<sup>1</sup>Česta akutna psihoza kod alkoholičara. Karakteriziran je kvalitativnim poremećajem svijesti, oštećenom orijentacijom u vremenu i prostoru, halucinacijama i inkoherentnim govorom. Javljaju se i fizički simptomi kao što je opća slabost, tremor i obilno znojenje.

BZ-a, pacijente sa sindromom suzdržanja je važno dobro hidrirati, korigirati elektrolitski disbalans ako postoji, dati im tiamin (vitamin B1; peroralno ili intramuskularno) te im omogućiti pravilnu nutriciju (22).

## 9. NEŽELJENI UČINCI

### 9.1. Nuspojave

Najčešće nuspojave koje se javljaju kod korištenja BZ-a su vezane uz sedaciju i miorelaksaciju, a uključuju pospanost, letargiju, umor, omamljenost i mišićnu slabost (8). U višim dozama se javlja vrtoglavica, zahvaćena je i motorna koordinacija pa može doći do padova, posebno kod starijih osoba (5). Pojava nuspojava će ovisiti o dozi i o farmakokinetici pojedinih BZ-a pa će tako npr. pospanost tijekom dana najviše biti izražena kod BZ-a koji imaju dugi poluvijek eliminacije. Navedene nuspojave značajno utječu na upravljanje vozilima i strojevima te je otežano obavljanje složenijih zadataka na što treba upozoriti pacijenta. Također, konzumacija alkohola tijekom primjene BZ će pojačati navedene učinke (8).

Od poremećaja raspoloženja može se javiti depresija i, rjeđe, euforija. BZ-i mogu smanjiti libido i uzrokovati probleme s erekcijom (23), a u nekim slučajevima libido može biti i povećan (8). Rjeđe se javljaju promjene u apetitu, konfuzija, poremećaji vida, noćne more i depersonalizacija. Opisani su slučajevi oštećenja jetre, ali se oni javljaju izuzetno rijetko (23).

Učinci na kardiorespiratorni sustav ovise o dozi, komorbiditetima pacijenata i načinu primjene. Kod osoba s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) i drugim plućnim bolestima terapijske doze BZ hipnotika mogu dovesti do respiratorne depresije i smrti te su zato kontraindicirani. Slično je s djelovanjem na srce i cirkulaciju. Kod zdravih osoba BZ-i neće uzrokovati značajne promjene u kardiovaskularnom sustavu (KV), međutim kod osoba koje imaju smanjenu funkciju tog sustava već i terapijske doze BZ-a mogu dovesti do depresije KV sustava djelujući na vazomotorički centar u produljenoj moždini. Učinci na kardiorespiratorni sustav su izraženiji kada se BZ-i primjene intravenski. (6)

Paradoksalni učinci su vrlo rijetki (1%), ali treba uzeti u obzir da se u određenim populacijama češće javljaju. Tu spadaju djeca, stariji bolesnici, alkoholičari, osobe koje imaju genetsku predispoziciju ili neki neurološki poremećaji, poremećaj ličnosti (borderline) i sl. Točan mehanizam nije u potpunosti jasan, ali postoje različite teorije. Npr. promjene u

GABA receptoru na razini gena dovode do drugačijeg farmakodinamskog odgovora nego što je očekivano. Kod alkoholičara se smatra da je zbog smanjene sinteze i funkcije GABA-e odgovor na BZ-e abnormalan (17). Paradoksalne reakcije uključuju agresiju, impulzivnost, iritabilnost, pogoršanje konvulzija kod osoba koje boluju od epilepsije, a ponekad i suicidalno ponašanje (23). Terapija je suportivna, a može se primijeniti i flumazenil.

U tablici 5. navedene su sve nuspojave po sustavima.

## **9.2. Utjecaj na kogniciju**

Korištenje BZ-a izaziva anterogradnu amneziju, a koliko će ona biti značajna ovisi o dozi (6). Smatra se da do amnezije dolazi jer je onemogućen prijenos informacija iz kratkotrajnog u dugotrajno pamćenje tako da se osoba ne sjeća događaja koji su nastupili nakon uzimanja BZ-a, ali se sjeća svega prije toga. Taj potencijal BZ-a je dobro iskorišten u premedikaciji kod anestezije, ali u drugim indikacijama amnezija je nepoželjna pojava (24). Štoviše, flumitrazepam, poznatiji kao Rohypnol, je zbog svoje sposobnosti izazivanja anterogradne amnezije (uz sedaciju i smanjenu motornu sposobnost) korišten kao droga za silovanje (3). Korištenje BZ-a prije učenja novih informacija nije preporučeno jer će zbog smanjene sposobnosti pamćenja rezultati biti slabiji (6).

Provedene su studije koje su dokazale da dugotrajna primjena BZ-a ima negativan utjecaj na kognitivne sposobnosti, posebno kod starijih osoba. Promjene u kogniciji više su izražene kod osoba koje kronično troše BZ-e nego kod povremenih korisnika (12).

## **9.3. Ovisnost**

Ovisnost o BZ predstavlja veliki problem s obzirom na to da su jedni od najpropisivanijih skupina lijekova i da se simptomi ovisnosti javljaju u većine pacijenata koji ih dugoročno primjenjuju. Istraživanja u Ujedinjenom Kraljevstvu i Sjedinjenim Američkim Državama su pokazala da oko 10% populacije troši BZ-e na dnevnoj bazi. Iako se ovisnost može razviti već nakon kratkog perioda korištenja, izgledi da do toga dođe se povećavaju s većim dozama i dužim periodom korištenja (6). Prevencija ovisnosti uključuje propisivanje BZ-a samo onda kada je to nužno (npr. ako se pridržavanjem higijene spavanja i psihoterapijom ne može izliječiti nesanica) i po mogućnosti ne dulje 2-4 tjedna. Već se kod kontinuiranog korištenja BZ-a duže od tri tjedna mogu primijetiti simptomi sustezanja ako se naglo prekine s terapijom (25). Otprilike trećina pacijenata koja koristi BZ-e duže od šest mjeseci razvije te simptome kada prekine terapiju (26). Sindrom sustezanja od BZ-a obuhvaća brojne simptome

(navedene u tablici 6.), a pacijentima je važno napomenuti da se ponovno mogu pojaviti simptomi zbog kojih su počeli uzimati BZ-e (čak i u pojačanom intenzitetu, *rebound* fenomen), kako ne bi ponovno započeli terapiju (25).

**Tablica 5.** Simptomi sindroma sustezanja od benzodiazepina. Prema Brett i sur, Management of benzodiazepine misuse and dependence, 2015.

OPĆI SIMPTOMI	znojenje, palpitacije, glavobolja
MUSKULOSKELETNI SIMPTOMI	tremor, bolovi u mišićima, bolovi u zglobovima
GASTROINTESTINALNI SIMPTOMI	mučnina, anoreksija, proljev
NEUROLOŠKI I PSIHOLOŠKI SIMPTOMI	vrtoglavica, parestezije, poremećaji vida (fotofobija, zamagljen vid, dvoslike), tinitus, dezorijentiranost, halucinacije, delirij, <i>rebound</i> insomnija, anksioznost, panični napadaji, agitacija, poremećaji pamćenja i koncentracije, abnormalne senzacije, depersonalizacija i derealizacija, depresija

Liječenje ovisnosti o BZ-a provodi se postupnim smanjenjem doza, a u nekim slučajevima je potrebno korišteni BZ zamijeniti drugim. Preporučuje se zamijeniti kratkodjelujuće BZ-e dugodjelujućima jer oni imaju manje izgleda da izazovu sindrom sustezanja (npr. supstitucija alprazolama diazepamom). Iznimka su starije osobe koje ne bi smjele koristiti dugodjelujuće BZ-e zbog rizika od akumulacije. S obzirom na razlike u potentnosti, kod supstitucije BZ-a potrebno je poznavati ekvivalentne doze. Treba naglasiti da se terapija mora postepeno ukidati jer nakon dugotrajnog korištenja BZ-a nagli prekid može dovesti do po život opasnih konvulzija. Također, trebalo bi dozu jednakomjerno rasporediti kroz dan kako bi se održavala stalna koncentracija. Koliko je potrebno da se pacijent u potpunosti odvikne od BZ-a ovisit će o početnoj dozi i o razvijenoj toleranciji, međutim većina studija je pokazala da je potrebno barem deset tjedana postupnog smanjivanja doze kako bi se postigla uspješna apstinencija(25). Neki lijekovi, kao što su antiepileptici karbamazepin i pregabalin, su se pokazali djelotvornima u liječenju ovisnosti od BZ-a ako pacijent ne uzima druge lijekove. Flumazenil, primijenjen u malim dozama tijekom četiri dana, omogućava brže smanjenje doza BZ-a kod odvikavanja jer kao antagonist GABA receptora poništava desenzitizaciju i *down* regulaciju nastalu zbog kronične primjene BZ-a (25).



## 9.4. Tolerancija

Još jedan problem dugotrajne primjene BZ-a je razvoj tolerancije. Tolerancija je progresivno smanjenje terapijske djelotvornosti kod ponavljane primjene iste doze nekog lijeka zbog čega je potrebno povisiti dozu kako bi se postigao željeni učinak (26). Smatra se da se tolerancija ne javlja istovremeno za sve učinke pa će se tako najprije razviti tolerancija na sedativni i hipnotički učinak, zatim na antikonvulzivni i na posljepku na anksiolitički učinak (27). Za razvoj tolerancije na hipnotički učinak dovoljno je nekoliko dana ili tjedana, a za anksiolitički su potrebni tjedni i mjeseci. Istraživanja su pokazala da se tolerancija prije razvije na kratkodjelujuće nego na dugodjelujuće BZ-e (26). Veliki nedostatak BZ-a je što se tolerancija javlja na poželjne učinke, a na one štetne ne, pa ako pacijent samostalno povećava dozu zbog izostanka učinka, može doći do respiratorne depresije, hipotenzije i smrti jer i dalje učinak na SŽS ovisi o dozi (23).

**Tablica 6.** Nuspojave BZ prema podacima iz Mediatelny baze lijekova.

ŽIVČANI SUSTAV	ataksija, dizartriya, otežan govor, glavobolja, tremor, vrtoglavica, anterogradna amnezija
PSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI	paradoksalne reakcije (nemir, agitacija, razdražljivost, agresivnost, bijes, neprikladno ponašanje i sl.), konfuzija, emocionalna tupost, smanjena budnost, depresija, povećanje ili smanjenje libida, ovisnost
POREMEĆAJI PROBAVNOG SUSTAVA, JETRE I ŽUČI	smanjen ili pojačan apetit, anoreksija, mučnina, suha usta ili hipersalivacija, konstipacija, žutica izuzetno rijetko
POREMEĆAJI OKA	dvoslike, zamagljen vid
POREMEĆAJI SRCA I KRVOŽILNOG SUSTAVA	hipotenzija, oslabljena cirkulacija, insuficijencija srca
POREMEĆAJI MOKRAĆNOG SUSTAVA	inkontinencija, retencija urina
POREMEĆAJI KOŽE I POTKOŽNOG TKIVA	kožne reakcije
POREMEĆAJI SUSTAVA ZA SLUH I RAVNOTEŽU	Vrtoglavica

## 9.5. Intoksikacija benzodiazepinima

BZ-i imaju veliku terapijsku širinu te se zbog toga smatraju sigurnim lijekovima.

Intoksikacija BZ-a se događa izuzetno rijetko kada se primjenjuju samostalno, međutim kombinacija s drugim lijekovima, kao što su npr. opioidi i triciklički antidepressivi, i/ili alkoholom povećava njihovu toksičnost. Simptomi predoziranja uključuju promjene u ponašanju, poremećenu motornu koordinaciju i nesiguran hod, nistagmus, nerazumljiv govor, poremećaj pažnje i pamćenja, poremećaje svijesti do stadija stupora pa čak i kome te respiratornu depresiju i kardiorespiratorni arest. U terapiji intoksikacije primjenjuju se suportivne mjere, a postoji i specifični antidot koji poništava djelovanje BZ-a, flumazenil (9,23).

Flumazenil je antagonist benzodiazepinskih receptora koji poništava djelovanje isključivo BZ-a i tvari koje se vežu na vezno mjesto za BZ-e na GABA<sub>A</sub> receptoru tako da nema utjecaja na djelovanje barbiturata i GABA-mimetika. Nakon intravenske primjene, hipnotički i sedativni učinak BZ-a se poništava unutar dvije minute. Indiciran je kod predoziranja BZ-a, u anesteziji i dijagnostičkim postupcima kada se želi prekinuti sedativni i hipnotički učinak ili kada je potrebno prekinuti centralne učinke BZ-a i ponovno uspostaviti disanje. Primjenjuje se intravenski, a doza će ovisiti o indikaciji te o dobi i komorbiditetima pacijenta. Kod primjene flumazenila treba biti na oprezu zbog mogućeg razvoja simptoma sustezanja, agitacije i anksioznosti, emocionalne nestabilnosti, pa čak i konvulzija (28).

## 10. KONTRAINDIKACIJE

Ako je osoba alergična na BZ-e ili na neku od pomoćnih tvari (što ovisi o pojedinom lijeku) ne smije koristiti BZ-e. Ne smiju se primjenjivati ni u osoba s teškim jetrenim bolestima jer se metabolizam BZ-a odvija preko jetre. Osobe koje boluju od miastenije gravis, KOPB-a, bronhitisa, sindroma apneje u snu ili nekih drugih bolesti koje dovode do teške respiratorne insuficijencije, trebaju izbjegavati BZ-e jer oni uzrokuju mišićnu slabost koja može dovesti do respiratorne insuficijencije (8). Kod stanja kao što su poremećaji ličnosti, starija i dječja dob, treba biti na oprezu zbog moguće pojave paradoksalnih učinaka. Kod osoba koje boluju od velikog depresivnog poremećaja i uzimaju BZ-e mogu se javiti suicidalne misli, a BZ-i se

mogu koristiti kao sredstvo za samoubojstvo. Ako se uz BZ-e koriste i opiodi, alkohol ili barbiturati postoji opasnost od interakcija koje mogu dovesti do smrtnih ishoda (23).

Što se tiče primjene BZ-a tijekom trudnoće, većina BZ-a spada u D kategoriju prema FDA (29), što znači da postoje dokazi da imaju teratogeni potencijal, ali ako majka ima više koristi od primjene lijeka nego što će on naštetiti fetusu, onda se smije primijeniti (30). Dio BZ-a, kao što su flurazepam, triazolam i temazepam, spadaju u X kategoriju, što znači da su apsolutno kontraindicirani u trudnoći. BZ-i su povezani s nastankom malformacija (npr. rascjep nepca), prijevremenim rođenjem, malom porođajnom težinom i nastankom respiratornog distress sindroma (29). Ovi štetni učinci najviše pogađaju djecu čije majke su BZ-e koristile rano u trudnoći, u prvom trimestru. Djeca čije su majke bile izložene BZ-ima u zadnjem trimestru i neposredno pred porod, mogu razviti sindrom mlohavog djeteta ili simptome sustezanja (24). Sindrom mlohavog djeteta je karakteriziran odsutnošću spontane motorike i neobičnim položajem djeteta jer je dijete hipotono, zglobovi su hiperekstenzibilni, a otpor kod izvođenja pasivnih pokreta je smanjen (31). Simptomi sustezanja mogu biti sedacija, hipotonija i može se primijetiti da dijete nevoljko sisa. Mogu trajati svega par sati ili čak mjesecima (24). BZ-i se u malim količinama mogu detektirati u majčinom mlijeku stoga, ako žena koristi BZ-e tijekom perioda dojenja, treba obratiti pažnju na ponašanje djeteta (gubitak na težini, slabo sisanje, pospanost) da ne bi došlo do depresije vitalnih funkcija (29).

BZ-i kod osoba starije životne dobi imaju slabije pozitivne učinke, ali se oni neželjeni češće pojavljuju. To uključuje pretjeranu sedaciju, poremećaj motorne koordinacije i kognitivne smetnje. Zbog oslabljene motorne koordinacije i mišićne slabosti, starije osobe koje troše BZ-e češće padaju što dovodi do lomova kostiju i zglobova, posebno kuka. Može se razviti demencija i postupno pogoršanje kognitivne sposobnosti što se pogrešno može pripisati starijoj dobi, a neka istraživanja su pokazala da su te promjene reverzibilne te bi ih se trebalo prepoznati i prekinuti terapiju BZ-ima (15). Kod starijih se preporučuje kratkotrajna terapija kratkodjelujućim ili srednjedugodjelujućim BZ-ima, a dugodjelujuće BZ-e, kao i one visokopotentne, bi trebalo izbjegavati.

## **11. ALTERNATIVA LIJEČENJU BENZODIAZEPINIMA**

### **11.1 Anksioznost**

Osim BZ-a, u liječenju anksioznosti se mogu primijeniti neki antidepresivi i antikonvulzivi,  $\beta$ -adrenergički agonisti, buspiron i neki antipsihotici.

Antidepresivi koji se primjenjuju u liječenju anksioznosti su prvenstveno SIPPS od kojih su najznačajniji escitalopram, sertralin i paroksetin. Primarna indikacija im je veliki depresivni poremećaj, a od anksioznih poremećaja koriste se u liječenju generaliziranog anksioznog poremećaja, socijalnog anksioznog poremećaja, fobija i posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP). Serotonin se, kada se nalazi u sinaptičkoj pukotini, veže za postsinaptički neuron koji ekscitira, ali i za autoreceptore na presinaptičkom neuronu koji mehanizmom negativne povratne sprege inhibiraju daljnje otpuštanje tog neurotransmitora. SIPPS-i povećavaju koncentraciju serotonina u sinaptičkoj pukotini tako što inhibiraju njegovu reapsorpciju u presinaptički neuron (32). SIPPS-i su jednako učinkoviti u liječenju anksioznosti kao BZ-i, čak se smatraju sigurnijima u dugotrajnom liječenju anksioznosti jer se na njima ne razvija ovisnost, ali problem SIPPS-a je što anksioliza nastupa tek nakon nekoliko dana ili tjedana. Jedna od teorija koja tumači kasni nastup anksiolize govori da se s vremenom razvije desenzitizacija na serotoninske autoreceptore zbog čega dolazi do smanjene inhibicije odnosno pojačane ekscitacije presinaptičkog neurona i pojačanog otpuštanja serotonina u sinaptičku pukotinu. Kod liječenja anksioznosti ovim lijekovima preporučuje se u početku kratkotrajno uvesti terapiju BZ-a, dok ne nastupe učinci SIPPS-a, a potom ih postepeno ukinuti iz terapije (33).

Od ostalih antidepresiva mogu se primijeniti inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) kao što su venlafaksin i duoksetin, a anksiolitički učinak imaju i stariji antidepresivi, triciklički antidepresivi i inhibitori monoamino oksidaze (MAO inhibitori), ali zbog povoljnijeg profila nuspojava SIPPS-i imaju prednost (33).

Buspiron je nebenzodiazepinski anksiolitik koji je učinkovit u liječenju GAP-a, ali ne fobija i teških anksioznih stanja. Ima drugačiji mehanizam djelovanja od BZ-a tako da ima i drugačiji profil nuspojava. Kao neželjeni učinci mogu se javiti glavobolja, mučnina i vrtoglavica, ali ne dolazi do neželjene sedacije nema utjecaja na motornu koordinaciju. Buspiron se još ne može naći na hrvatskom tržištu (33).

U liječenju anksioznosti se mogu primijeniti neki antikonvulzivi kao što su gabapentin i pregabalin. Oni imaju GABA-mimetičko djelovanje što znači da, kao i GABA, neurotransmitor, inhibicijski djeluju na podražene neurone. U Hrvatskoj je pregabalin indiciran za liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja (34).

$\beta$  blokatori su se pokazali korisnima u liječenju perifernih simptoma anksioznosti kao što su znojenje, tremor i tahikardija. Nisu prvi izbor u liječenju paničnih napadaja ili fobija, ali su indicirani kod anksioznosti vezane uz nastup(35).

## 11.2. Nesanica

Lijekovi koji se mogu primijeniti u liječenju nesanice, osim BZ-a, uključuju Z-hipnotike, klometiazol, agoniste melatoninske receptora i hipnotike biljnog podrijetla (16,33).

Z-hipnoticise nazivaju još i nebenzodiazepinski hipnotici, a tu spadaju zolpidem, zaleplon i zopiklon. Zolpidem je hipnotik prvog izbora, a mehanizam djelovanja mu je sličan kao kod BZ-a, samo što se selektivno veže za  $GABA_A$  receptore s  $\alpha_1$  podjedinicom i tako uzrokuje sedaciju i hipnozu bez anksiolitičkog učinka. Ima brzi nastup djelovanja pa se daje neposredno prije spavanja, skraćuje fazu usnivanja, produljuje vrijeme spavanja, a nema dnevnu sedaciju. Indiciran je u kratkotrajnom liječenju nesanice. Za razliku od zolpidema, zaleplon, uz sedativno i hipnotičko djelovanje, ima i anksiolitički i antikonvulzivni učinak te opušta mišiće. Specifičnost za pojedine benzodiazepinske receptore još nije dokazana. Indiciran je u liječenju kratkotrajne nesanice (16). Zopiklon je također nebenzodiazepinski hipnotik, ali ga nema na tržištu u Hrvatskoj.

Klometiazol je pozitivni alosterički modulator  $GABA_A$  receptora, al njegovo vezno mjesto se razlikuje od benzodiazepinskog. On je kratkodjelujući hipnotik i antiepileptik, ali je jedina registrirana indikacija u Hrvatskoj za klometiazol akutni sindrom sustezanja od alkohola (36).

Melatonin je hormon koji se proizvodi u hipofizi, a veže se na melatoninske receptore, MT1, MT2, MT3 koji su uključeni u regulaciju cirkadijanog ritma i spavanja Njegova sekrecija se prirodno u tijelu povećava nakon što padne mrak, najviša je oko 2-4 sata ujutro i potom opada. Primjenjuje se kao monoterapija u kratkotrajnom liječenju nesanice. S obzirom na to da se povećanjem dobi smanjuje sinteza endogenog melatonina, koristan je u liječenju nesanica kod osoba starije dobi (37), ali i sindroma *jet lag* i nesanica s pomaknutom fazom spavanja.

Ljekoviti odoljen ili valerijana je ljekovita biljka koja se primjenjuje u liječenju blagih poremećaja psihičke napetosti i nemira, nesanice, poremećaja koncentracije i razdražljivosti (16).

## 12. BENZODIAZEPINI U RH

### 12.1. Diazepam

Diazepam (DZ) je dugodjelujući BZ koji se može primijeniti u liječenju anksioznosti, nesanice, sindromu sustezanja od alkohola, u liječenju epileptičkog statusa te kao premedikacija u anesteziji (16). Anksiolitički učinak postiže već u malim dozama, djelujući na GABA receptore koji sadrže  $\alpha_2$  podjedinicu, a nalaze se u limbičkom sustavu. U većim dozama, djelujući preko  $\alpha_2$  i  $\alpha_3$  receptora u kralježničnoj moždini omogućit će mišićnu relaksaciju, a preko receptora s  $\alpha_1$  podjedinicom, također u višim dozama, uzrokovat će sedaciju i anterogradnu amneziju. Kod osoba starijih od 40 godina poluvijek eliminacije u satima je otprilike jednak broju godina (npr. kod šezdesetogodišnjaka je poluvijek eliminacije 60 sati) tako da kod starijih treba biti na oprezu jer zbog nakupljanja aktivnih metabolita može doći do pretjerane sedacije i anterogradne amnezije (5). Uobičajena doza za starije je 2 do 2,5 mg, jedan do dva puta na dan, a za djecu stariju od šest mjeseci je 1 do 2,5 mg, tri do četiri puta dnevno. Žene koje doje, a imaju indikaciju za terapiju DZ-om, trebale bi prestati dobiti jer se lijek može naći u majčinom mlijeku i uzrokovati sedaciju kod djeteta. Nuspojave DZ uključuju sve nuspojave navedene u tablici 5, a indikacije i doze su navedene u tablici 7. Predoziranje DZ-a može se prezentirati pospanošću, konfuzijom, oslabljenom koordinacijom i mišićnom slabosti, drhtavicom, nejasnim govorom, otežanim disanjem i bradikardijom. Kod izrazito teških slučajeva može doći do kome, gubitka refleksa, kardiorespiratorne depresije i apneje. Diazepam se može primijeniti peroralno (po.), intramuskularno (im.) i intravenski (iv.) (16). Intramuskularna primjena bi se trebala izbjegavati jer je bioraspoloživost nakon takve primjene varijabilna (6). Intravenski bi se DZ trebao davati u kubitarnu venu, a manje vene (npr. vene dorzuma šake) bi trebalo izbjegavati zbog opasnosti od tromboflebitisa (16).

**Tablica 7.** Indikacije i doze diazepama, prema Francetić i sur, Farmakoterapijski priručnik, 2015.

INDIKACIJA	DOZA
anksioznost	po. 2-5 mg, 2 do 4 puta na dan
nesanica	po.. 4-10 mg; prije spavanja
sindrom sustezanja od alkohola	po. 10 mg, 3 do 4 puta tijekom prva 24 sata

	zatim 5 mg, 3 do 4 puta na dan
konvulzije	po. 2-20 mg, 2 do 4 puta na dan
mišićni spazmi	po. 2-10 mg 3 puta na dan
premedikacija	po. peroralno 10-20 mg jedan sat prije zahvata iv. 10-30 mg; polako

## 12.2. Alprazolam

Alprazolam osim vezanja na benzodiazepinske receptore djeluje i na  $\beta$ -adrenergičke receptore te zbog toga ima i antidepresivno djelovanje. Indiciran je u liječenju anksioznih stanja s ili bez znakova depresije, GAP-a, PP-a, anksiozno-depresivnih poremećaja nastalih zbog organskih bolesti te kronične faze alkoholne apstinencije (16). Alprazolam treba davati kratkoročno i to samo osobama s teškim poremećajem koji ih onemogućava u obavljanju svakodnevnih poslova. Indikacije i doze navedene su u tablici 8. Sveukupno trajanje liječenja ne smije biti duže od 8 do 12 tjedana, a nakon 4 tjedna potrebna je ponovna evaluacija stanja pacijenta (38). Nuspojave su slične kao i kod ostalih BZ-a, samo se češće može razviti ovisnost. Kod predoziranja se najčešće nađe pospanost, a smetenost, koma i kardiorespiratorna depresija su rijetkost. Doziranje lijeka je individualno i treba se prilagoditi terapijskom odgovoru (16).

**Tablica 8.** Indikacije i doze alprazolama, prema Francetić i sur, Farmakoterapijski priručnik, 2015.

INDIKACIJA	DOZA
anksioznost	0,5-4 mg na dan, podijeljeno u više doza stariji: 0,5-0,75 mg na dan, u više doza
panični poremećaj	2-6 mg na dan (rijetko 8-10 mg na dan)

## 12.3. Bromazepam

Bromazepam je anksiolitik koji u manjim dozama, smanjuje psihičku napetost, nemir i tjeskobu, a u većim dozama je sedativ i ima miorelaksantni učinak. Koristi se u stanjima psihičke napetosti s osjećajem straha, poremećajem sna i psihogenim tegobama (npr. peptički ulkus, psihogene glavobolje, dermatoze i sl.). Kontraindikacije, nuspojave i simptomi

predoziranja su isti kao i kod ostalih BZ-a. Daje se u dozi 1,5 do 3 mg, dva do tri puta dnevno, ako se daje ambulantno. U težim slučajevima se doza može povisiti na 6-12 mg, također dva do tri put na dan, posebno ako se radi o hospitaliziranim pacijentima (16). Liječenje treba započeti s malim dozama te ih postupno povećavati do željenog učinka, ali nikako ne bi smjelo biti dulje od 8 do 12 tjedana, slično kao i s drugim BZ-ima (39).

## 12.4. Lorazepam

Lorazepam je srednjedugodjelujući, visokopotentni BZ s brzim djelovanjem (vršne koncentracije već nakon 60 do 90 min)(40). Područje indikacija je dosta široko, a obuhvaća anksioznost kod depresivnih i shizofrenih osoba, različita stanja psihičke napetosti na što utječe već u malim dozama, osjećaj straha kod različitih organskih bolesti, poremećaje spavanja, premedikaciju i sindrom sustezanja od alkohola. Indikacije i doze navedene su u tablici 9. Kontraindiciran je kod djece mlađe od 12 godina, a osobe s cerebralnom sklerozom, srčanom insuficijencijom i hipotenzijom zahtijevaju prilagođene doze. Nuspojave su slične kao i kod drugih BZ-a, a javljaju se rijetko i to u početku liječenja i kod viših doza. Uz „klasične“ simptome predoziranja koje vežemo uz BZ-e, kod lorazepama se mogu pojaviti vidne halucinacije, dugotrajno spavanje (više od 24 sata) i anterogradna amnezija (16). Amnezija se rjeđe javlja kod lorazepama nego kod alprazolama jer je manje liposolubiln. Za razliku od većine BZ-a, lorazepam se intramuskularnom primjenom dobro i potpuno apsorbira. Zbog specifičnog metabolizma (zaobilazi fazu I) ima prednost kod osoba s jetrenim i bubrežnim oštećenjem (5).

**Tablica 9.** Indikacije i doze lorazepama, prema Francetić i sur, Farmakoterapijski priručnik, 2015.

INDIKACIJA	DOZA
psihijatrijski poremećaji	3-7,5 mg na dan, 2 doze
Nesanica	1-2 mg, prije spavanja
Premedikacija	1-2 mg večer prije zahvata ili 1 do 2 sata prije zahvata

## 12.5. Oksazepam

Oksazepam je dobar anksiolitik i kao takav se može primjenjivati u slučajevima izolirane anksioznosti ili kada je ona udružena s drugim bolestima kao što su depresija, psihosomatski



poremećaji, nesаница, psihoza i sl. Primjenjuje se i u liječenju alkoholnog apstinencijskog sindroma (41). Indikacije i doze navedene su u tablici 10. Nuspojave i kontraindikacije su kao i kod drugih BZ-a. Predoziranje se očituje simptomima depresije SŽS-a, od pospanosti do kome. Zbog toga što zaobilazi fazu I metabolizma u jetri, dobar je izbor kod starijih osoba i osoba koje imaju oštećenu jetrenu funkciju (16).

**Tablica 10.** Indikacije i doze oksazepama, prema Francetić i sur, Farmakoterapijski priručnik, 2015.

INDIKACIJA	DOZA
blaga do umjerena anksioznost	10-15 mg, 3 do 4 puta na dan
teška anksioznost ili udružena s depresijom	15-30 mg, 3 do 4 puta na dan
sindrom sustezanja od alkohola	15-30 mg, 3 do 4 puta na dan

## 12.6. Nitrazepam

Nitrazepam se uglavnom koristi kao dodatna terapija kod poremećaja spavanja. Uz hipnotičko ima i sedativno i antikonvulzivno djelovanje dok su anksioliza i miorelaksacija slabije izražene. Kontraindikacije, nuspojave i simptomi predoziranja su slični kao i kod drugih BZ-a. Nuspojave i kontraindikacije su slične kao i kod ostalih BZ. Uzima se navečer, do pola sata prije spavanja, u dozi od 5 mg koja se po potrebi može povećati i na 10 mg. Kod starijih je ta doza obično niža (0,5-5 mg), a djeca mlađa od 18 godina bi ga trebala izbjegavati (16,42).

## 12.7. Flurazepam

Flurazepam je BZ dugog djelovanja jer metabolizmom u jetri stvara aktivni metabolit koji ima dugi poluvijek eliminacije. Zbog toga je indiciran u svim poremećajima spavanja (problem s usnivanjem, prosnivanjem, preuranjenim buđenjem), ali može se javiti neželjeni efekt sedacije dan nakon uzimanja flurazepama (43). To se može iskoristiti i kao prednost kod osoba koje uz nesanicu boluju od anksioznosti. Flurazepam ne inhibira fiziološki sustav budnosti, nego koči podražaje iz emocionalnih, senzoričkih, autonomnih i motoričkih centara te tako pojačava mehanizam uspavljivanja. Nuspojave i kontraindikacije su slične kao i kod ostalih BZ-a. Daje se obično u dozi od 30 mg, prije spavanja, a kod hospitaliziranih pacijenata se po potrebi može dati do 60 mg (16).

## 12.8. Midazolam

Midazolam je kratkodjelujući BZ, brzog nastupa (san nastupa dvadesetak minuta nakon uzimanja). Najviše se koristi u anesteziološkoj premedikaciji, a može se koristiti i u indukciji, odnosno uvodu u anesteziju (44). Ima važno mjesto u dječjoj anesteziji (18). Primjenjuje se i kod nesanica, kada osoba ima problema s usnivanjem i buđenjem po noći. Indikacije i doze navedene su u tablici 11. Prednost midazolama kao hipnotika je ta što nakon buđenja izostaje sedacija, odnosno, osoba se osjeća svježije i odmorno i sposobna je za upravljanje vozilima i obavljanje složenijih zadataka. S obzirom na kratki poluvijek eliminacije smije se koristiti i po danu ako je osigurano vrijeme za spavanje minimalno četiri sata. Ako se prekine san postoji mogućnost razvoja anterogradne amnezije za razdoblje nakon buđenja. Osim kontraindikacija koje su specifične za sve BZ-e, midazolam bi trebalo izbjegavati kod osoba koje boluju od psihoza i teških depresija. Kod djece se može primijeniti peroralno, bukalno, intravenski i u obliku klizme, a doze se određuju ovisno o načinu primjene, indikaciji i dobi djeteta.

**Tablica 11.** Indikacije i doze midazolama, prema Francetić i sur, Farmakoterapijski priručnik, 2015.

INDIKACIJA	DOZA
Nesanica	7.5 – 15 mg, neposredno prije spavanja do 7.5 mg kod starijih i osoba s bolestima jetre
Premedikacija	po. 15 mg, 30 do 60 min prije zahvata

## 12.9. Klonazepam

Klonazepam je BZ koji se primjenjuje u liječenju epilepsije. Indiciran je u svim oblicima epilepsija kod djece i odraslih, uključujući apsans, generalizirane toničko-kloničke grčeve, parcijalne napadaje, atoničke napadaje i infantilne spazme, a najučinkovitiji je u terapiji mioklonizama. Nakon peroralne primjene se brzo apsorbira, a poluvijek eliminacije mu je otprilike 30 sati tako da spada u dugodjelujuće BZ-e (45). Nuspojave i kontraindikacije su slične kao i kod drugih BZ-a. Prednost u odnosu na druge antiepileptike je ta što je manje toksičan, a do depresije SŽS-a može doći samo ako se kombinira s lijekovima s kojima ima sinergističko djelovanje (drugi BZ-i, barbiturati, alkohol, opiodi). Daje se u početnoj dozi od

0,25 mg te se povećava jednom tjedno za 0,25 mg do željene doze 0,5-4 mg koja se onda uglavnom daje podijeljena u dvije dnevne doze (20).

### **13. ZAKLJUČAK**

BZ-i su korisni lijekovi ako se primjenjuju u odgovarajućoj dozi, indikaciji i ograničenom vremenskom periodu. Ovisno o određenoj indikaciji pojedini BZ-i će imati bolji učinak tako da treba poznavati njihovu farmakokinetiku kako bi izabrali što bolju terapiju. Treba prepoznati rizične skupine, kao što su djeca, stariji, alkoholičari i sl. te kod njih prilagoditi dozu ili izabrati alternativno liječenje. BZ se ne bi smjeli primjenjivati duže od par tjedana jer se time povećava rizik od razvoja ovisnosti što predstavlja novi problem za pacijenta jer se zbog negativnih simptoma uzrokovanih prestankom trošenja BZ teško odlučuju na prestanak terapije. Edukacijom liječnika i farmaceuta, ali i pacijenata, te razvojem smjernica za racionalnu primjenu BZ, njihove prednosti bi se mogle optimalno iskoristi, a štetni učinci smanjiti na minimum.

## **14. ZAHVALA**

Zahvaljujem mentoru, prof. dr sc. Nevenu Henigsbergu,, na ukazanom povjerenju i pomoći prilikom izrade ovoga rada.

Zahvaljujem roditeljima jer su uvijek vjerovali u mene, bili strpljivi i puni podrške i time mi značajno olakšali proteklih šest godina.

## 15. LITERATURA

1. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2014.-2018. HALMED [Internet]. HALMED, 2019. [Pristupljeno 10.06.2020.] Dostupno na:<http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-Hrvatskoj-2014-2018.pdf>
2. Vlastelica M, Jelaska M. Zašto su benzodiazepini još uvijek u širokoj primjeni? *Acta Medica Croat* 2012;66(2):137-40.
3. Wick JY. The history of benzodiazepines. *Consult Pharm* 2013;28(9):538-48.
4. López-Muñoz F, Álamo C, García-García P. The discovery of chlordiazepoxide and the clinical introduction of benzodiazepines: Half a century of anxiolytic drugs. *J Anxiety Disord* 2011;25(4):554-62.
5. Griffin CE, Kaye AM, Rivera Bueno F, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J* 2013;13(2):214-23.
6. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. (ur.) *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. Zagreb: Medicinska naklada, 2011.
7. Goetz T, Arslan A, Wisden W, Wulff P. GABA A receptors : structure and function in the basal ganglia. *Prog Brain Res* 2007;160:21-41.
8. Mediatelly, baza lijekova [Internet]. N05BA01 • diazepamum [Pristupljeno 10.06.2020.] Dostupno na:<https://mediatelly.co/hr/drugs/YydJLGyXrYE6M7hkOg6Dr6GaVYa/apaurin-10-mg-2-ml-otopina-za-injekciju-infuziju>
9. Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Uzun S, Rušinović M. Benzodiazepini: Za i protiv. *Medicus* 2002;11(2):183-8.
10. Shader I, Greenblatt J. Clinical Implication of Benzodiazepine Pharmacokinetics. *Am J Psychiatry* 1977;142(6):652-6.
11. Gussow L, Carlson A. Sedative Hypnotics. U: Walls R, Hockberger R, Gausche-Hill M. (ur.) *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice* [Internet]. 9. Elsevier, 2018. str. 1974–81. Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com#!/content/book/3-s2.0-B9780323354790001598?scrollTo=%23hl0000414>

12. Aronson JK. Benzodiazepines. U: Aronson JK. (ur.) Meyler's Side Effects of Drugs [Internet].16. Elsevier, 2016. str. 863–77. [Pristupljeno 10.06.2020] Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B978044453717100367X>
13. Begić D, Jukić V, Medved V. (ur.) Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada, 2015.
14. Vuyk J, Sitsen E, Reekers M. Intravenous Anesthetics. U: Gropper M i sur. (ur.) Miller's Anesthesia [Internet]. 9. Elsevier, 2020. str. 638–79. [Pristupljeno 10.06.2020] Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323596046000237>
15. Simon Lukšić, M. Primjena benzodiazepina: opservacijsko istraživanje na uzorku pacijenata iz Doma zdravlja "Supetar". Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2017. [Pristupljeno 11.06.2020.] Dostupno na: <https://repositorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma:689/preview>
16. Francetić I i sur. (ur.) Farmakoterapijski priručnik.7. Zagreb: Medicinska naklada, 2015.
17. Mancuso CE, Tanzi MG, Gabay M. Paradoxical Reactions to Benzodiazepines : Literature Review and Treatment Options. *Pharmacotherapy* 2004;24(9):1177-85
18. Scott JP. Anesthesia and Perioperative Care. U: Kliegman R, St. Geme J. (ur.) Nelson Textbook of Pediatrics [Internet].21. Elsevier, 2020. str. 456–68. [Pristupljeno 11.06.2020] Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323529501000742?indexOverride=GLOBAL>
19. Ochoa JG, Kilgo WA. The Role of Benzodiazepines in the Treatment of Epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2016;18(4):1-11.
20. Hajnšek S, Kovačević I, Petelin Ž. Epilepsija - Terapijske smjernice. *Neurol Croa.* 2010;59(1–2):35-62.
21. Chang E, Ghosh N, Gianni D, Lee S, Alexandru D, Mozaffar T. A review of spasticity treatments: Pharmacological and interventional approaches. *Crit Rev Phys Rehabil Med* 2013;25(12):11-22.
22. Sachdeva A, Choudhary M, Chandra M. Alcohol withdrawal syndrome: Benzodiazepines and beyond. *J Clin Diagnostic Res* 2015;9(9):VE01-7.
23. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg [FL]. Wikimedia Foundation, Inc. 2001 - Benzodiazepine [Ažurirano 05.06.2020.; pristupljeno 10.06.2020.] Dostupno na: <https://en.wikipedia.org/wiki/Benzodiazepine>

24. Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatr Danub* 2010;22(1):90-3.
25. Brett J, Murnion B. Management of benzodiazepine misuse and dependence. *Aust Prescr* 2015;38(5):152-5.
26. Bateson A. Basic Pharmacologic Mechanisms Involved in Benzodiazepine Tolerance and Withdrawal. *Curr Pharm Des* 2005;8(1):5-21.
27. Vinkers CH, Olivier B. Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABA<sub>A</sub> Receptor Modulators? *Adv Pharmacol Sci* 2012;2012.
28. Mediatelly, baza lijekova [Internet]. V03AB25 • flumazenilum [Pristupljeno 12.06.2020.] Dostupno na: <https://mediately.co/hr/drugs/10lrH9xxdfobRRmJ88guuVEj8/anexate-0-5-mg-5-ml-otopina-za-injekciju-infuziju>
29. Can benzodiazepines be used during pregnancy? [Internet]. American Addiction Centers. Brentwood [TN]. [Ažurirano 30.10.2019.; pristupljeno 11.06.2020] Dostupno na: <https://americanaddictioncenters.org/benzodiazepine/can-benzodiazepines-be-used-during-pregnancy>
30. FDA pregnancy categories [Internet]. Drugs.com. Dallas [TX]. [Pristupljeno 11.06.2020.] Dostupno na: <https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>
31. Barišić N. Sindrom hipotonog djeteta. *Paediatr Croat* 2007;51:135-43.
32. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg [FL]. Wikimedia Foundation, Inc. 2001 -Selective serotonin reuptake inhibitor [Ažurirano 10.06.2020.; pristupljeno 12.06.2020.] Dostupno na: [https://en.wikipedia.org/wiki/Selective\\_serotonin\\_reuptake\\_inhibitor](https://en.wikipedia.org/wiki/Selective_serotonin_reuptake_inhibitor)
33. Ritter JM, Flower R, Henderson G, Loke Kong Y, MacEwan D, Rang HP., Anxiolytic and hypnotic drugs. U: Rang HP, Dale, Maureen M. (ur.) Rang & Dale's Pharmacology [Internet]. 9. Elsevier, 2020. str. 569–79. [Pristupljeno 11.06.2020.] Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780702074486000457?indexOverride=GLOBAL>
34. Mediatelly, baza lijekova [Internet]. N03AX16 • pregabalinum [Pristupljeno 14.06.2020.] Dostupno na: <https://mediately.co/hr/drugs/3pxP96W7RcIY940RcETv1zqaE3L/pragiola-100-mg-tvrde-kapsule>

35. Glass SP, Pollack MH, Otto MW, Wittman CW, Rosenbaum JF. Anxious Patients. U: Sabatine MS. (ur.) Massachusetts General Hospital Handbook of General Hospital Psychiatry [Internet]. Elsevier, 2018. str. 123–39. [Pristupljeno 12.06.2020] Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com#!/content/book/3-s2.0-B9780323484114000138?indexOverride=GLOBAL>
36. Mediatelly, baza lijekova [Internet]. N05CM • clomethiazolum [Pristupljeno 14.06.2020.] Dostupno na: <https://mediately.co/hr/drugs/GHdSukODFkUX1icBIK5ha9J5Gj4/distraneurin-192-mg-meke-kapsule>
37. Mediatelly, baza lijekova [Internet]. N05CH • melatonin [Pristupljeno 14.06.2020.] Dostupno na: <https://mediately.co/hr/drugs/RSB4JkAYTWgR5h0LvOF4mdkynA/circadin-2-mg-tablete-s-produljenim-oslobadanjem>
38. Mediatelly, baza lijekova [Internet]. N05BA12 • alprazolamum [Pristupljeno 14.06.2020.] Dostupno na: <https://mediately.co/hr/drugs/Up2kRWqPDD3DXA0NCIImNdKI0B4/alprazolam-krka-0-25-mg-tablete>
39. Mediatelly, baza lijekova [Internet]. N05BA08 • bromazepamum [Pristupljeno 14.06.2020.] Dostupno na: <https://mediately.co/hr/drugs/HHB1ch9NVv456xSVpJECSxeraDp/lekotam-1-5-mg-tablete>
40. Mediatelly, baza lijekova [Internet]. N05BA06 • lorazepamum [Pristupljeno 14.06.2020.] Dostupno na: <https://mediately.co/hr/drugs/4JGdEKgogJsOud0e4MF1RwUVEGR/temelor-4-mg-ml-otopina-za-injekciju>
41. Mediatelly, baza lijekova [Internet]. N05BA04 • oxazepamum [Pristupljeno 14.06.2020.] Dostupno na: <https://mediately.co/hr/drugs/SprnUQ8SfOYftaGjack2YqTbngB/praxiten-15-mg-tablete>
42. Mediatelly, baza lijekova [Internet]. N05CD02 • nitrazepamum [Pristupljeno 14.06.2020.] Dostupno na: <https://mediately.co/hr/drugs/N9MIDgtv07siwMPcD49DltLNA4j/cerson-5-mg-tablete>
43. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg [FL]. Wikimedia Foundation, Inc. 2001 - Flurazepam [Ažurirano 08.03.2020.; pristupljeno 14.06.2020] Dostupno na: <https://en.wikipedia.org/wiki/Flurazepam>



44. Mediatelly, baza lijekova [Internet]. N05CD08 • midazolamum [Pristupljeno 14.06.2020.] Dostupno na:  
<https://mediately.co/hr/drugs/4YZ7oh3WYFJRr3pMqP9MDV1Az5o/midazolam-braun-1-mg-ml-otopina-za-injekciju-infuziju>
45. Mediatelly, baza lijekova [Internet]. N03AE01 • clonazepamum [Pristupljeno 14.06.2020.] Dostupno na:  
<https://mediately.co/hr/drugs/T4XBGe93ybzA3APWBGZXJYandl/rivotril-0-5-mg-tablete>

## **16. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam u Zagrebu 1995. godine gdje sam završila Osnovnu školu Tituša Brezovačkog (2002.-2010.) i V. gimnaziju (2010.-2014.). 2014. godine sam upisala Medicinski fakultet u Zagrebu koji sam završila 2020. Od 2019. sam u uredništvu studentskog časopisa Gyrus.