Anksiolitici u liječenju depresije i anksioznih poremećaja

Cvitković, Matija

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:986619

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Matija Cvitković

Anksiolitici u liječenju depresije i anksioznih poremećaja

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Alme Mihaljević-Peleš, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

POPIS KRATICA

GABA – γ-aminomaslačna kiselina

IM – intramuskularno

IMAO – inhibitori monoaminooksidaze

IV – intravenski

NA – noradrenalin

NREM – eng. *non-rapid eye movement*

OAP – opći (generalizirani) anksiozni poremećaj

OKP – opsesivno-kompulzivni poremećaj

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

SIPPS – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

TAC – triciklički antidepresivi

5-HT – 5-hidroksi triptamin, serotonin

SADRŽAJ

SAŽETAK I
SUMMARY II
1. UVOD ..... - 1 -
2. ANKSIOZNOST U SKLOPU BOLESTI ..... - 4 -
2.1. ANKSIOZNI POREMEĆAJI I POREMEĆAJI IZAZVANI STRESOM ..... - 4 -
2.2. OSTALE PSIHIJATRIJSKE I SOMATSKE BOLESTI KOD KOJIH SE JAVLJA ANKSIOZNOST ..... - 8 -
3. BIOLOGIJA ANKSIOZNIH POREMEĆAJA I MEHANIZAM DJELOVANJA ANKSIOLITIKA ..... - 10 -
4. POVIJESNI RAZVOJ UPORABE ANKSIOLITIKA ..... - 12 -
5. BENZODIAZEPINI ..... - 15 -
5.1. ALPRAZOLAM ..... - 21 -
5.2. BROMAZEPAM ..... - 22 -
5.3. DIAZEPAM ..... - 23 -
5.4. FLURAZEPAM ..... - 24 -
5.5. KLONAZEPAM ..... - 25 -
5.6. LORAZEPAM ..... - 26 -
5.7. MIDAZOLAM ..... - 27 -
5.8. NITRAZEPAM ..... - 28 -
5.9 OKSAZEPAM ..... - 29 -
6. DRUGE SKUPINE LIJEKOVA S ANKSIOLITIČKIM DJELOVANJEM ..... - 30 -
7. ZAKLJUČAK ..... - 32 -
8. ZAHVALE ..... - 33 -
9. LITERATURA ..... - 34 -
10. ŽIVOTOPIS ..... - 39 -

SAŽETAK

ANKSIOLITICI U LIJEČENJU DEPRESIJE I ANKSIOZNIH POREMEĆAJA

Cvitković Matija

Cilj ovog rada bio je analizirati i usporediti razne grupe anksiolitika, ali i druge lijekove s anksiolitičkim djelovanjem, koji se danas koriste u terapiji anksioznih poremećaja i depresije. Anksioznost je stanje straha ili subjektivni osjećaj strepnje, zabrinutosti, napetosti, plašnje, slutnje da će se nešto loše dogoditi, a može doseći i razinu velikog straha i panike. Kao dominantni simptom javlja se u skupini bolesti koje se nazivaju anksiozni poremećaji, a kao prateći u brojnim drugim psihijatrijskim bolestima, ali i kod somatskih bolesti. Točan uzrok anksioznosti ni dan danas još nije sa sigurnošću utvrđen, no identificirana su neka centralna područja u mozgu povezana s njenim nastankom kao i ključni neutrotransmitorski sustavi. Glavni neurotransmitorski sustav odgovoran za anksioznost je gabaergički, stoga je on glavno ciljno mjesto djelovanja današnjih anksiolitika i novijih hipnotika. U povijesti su korištene brojne tvari i lijekovi u svrhu anksiolize kao što su alkohol, opijum, bromidi, klor-alhidrat, paraldehid, barbiturati, klor-metiazol, meprobamat i dr., ali posljednjih već više od 50 godina primat drže benzodiazepini kao lijekovi koji brzo djeluju, dobro se podnose, imaju relativno malo nuspojava, sigurniji su od drugih lijekova sličnog djelovanja, a primjenjivi su u širokom dijapazonu indikacija. U međuvremenu je otkriven i buspiron, lijek potpuno drukčije farmakodinamike od ostalih anksiolitika, usput i puno sigurniji, no na žalost nije uspio preuzeti ulogu benzodiazepina u terapiji anksioznosti. Osim ovih „klasičnih“ anksiolitika postoje i drugi lijekovi s anksiolitičkim svojstvima koji se s njima često kombiniraju s ciljem smanjenja rizika od razvoja tolerancije i ovisnosti. Među njima najvažniji su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i β-blokatori.

Ključne riječi: anksioznost, anksiozni poremećaji, anksiolitici, benzodiazepini

SUMMARY

ANTI-ANXIETY DRUGS IN TREATMENT OF DEPRESSION AND ANXIETY DISORDERS

Cvitković Matija

The purpose of my thesis is to analyze and compare various groups of anti-anxiety drugs, as well as other drugs that have anti-anxiety effect, used in modern treatment protocols for various anxiety disorders and depression. Anxiety is a state of fear or a subjective feeling of unease, worry, nervousness, or just a general feeling that something bad is going to happen. It can even reach a state of debilitating fear and panic. It is a dominant symptom in anxiety disorders, however, it can also be found as a secondary symptom in other psychiatric disorders, as well as in somatic illnesses. The exact cause of anxiety is, to this day, still uncertain, however, some central parts of the brain associated with anxiety have been identified, as well as key neurotransmitters. The most important neurotransmitter responsible for anxiety is GABA and that is why GABA receptors are the main target for modern anti-anxiety and hypnotic drugs. Through history many substances and drugs were used as anti-anxiety medications such as alcohol, opium, bromides, chloral hydrate, paraldehyde, barbiturates, clomethiazole, meprobamate and some others. However, for the last 50 years, benzodiazepines have been regarded as number one anti-anxiety drugs due to them being quick acting, well tolerated by the patients, having relatively few adverse effects and being safer in comparison to other similar drugs, as well as being applicable in a wide range of indications. In the meantime, buspirone was discovered. A drug with completely different pharmacodynamics than other anti-anxiety drugs, and also a lot safer, but sadly, it did not manage to replace benzodiazepines. There are also other drugs with anti-anxiety effects, other than “classic” anti-anxiety drugs, which are commonly combined to minimize the risk of tolerance and dependence development. The most notable are selective serotonin reuptake inhibitors and β-blockers.

Key words: Anxiety, Anxiety disorders, Anxiolytics, Benzodiazepines

1. UVOD

Anksioznost ili tjeskoba jedan je od najčešćih ljudskih emocija i pratilac je svake stresne situacije. To je stanje straha ili subjektivni osjećaj strepnje, zabrinutosti, napetosti, plašnje, slutnje da će se nešto loše dogoditi, a može doseći i razinu velikog straha i panike. Treba napomenuti da se često anksioznost i strah poistovjećuju, no ipak, u okviru psihijatrije, ti se pojmovi razlikuju. Naime, kod anksioznosti „je objekt nepoznat, opasnost i prijetnja dolaze iz unutrašnjosti, definicija je nejasna, trajanje je dugo i često kronično“, dok je kod straha upravo suprotno: „objekt [je] poznat, opasnost i prijetnja dolaze iz okoline, definicija je jasna, trajanje je kratko i ima akutan tijek.“ Iz ove posvemašnje neodređenosti anksioznosti proizlazi još jedna bitna razlika: vremenska neodređenost, tj. da budem precizniji, osjećaj anksioznosti je vezan za budućnost, za iščekivanje nekog neodređenog lošeg događaja, dok je s druge strane strah vezan za sadašnjost, za trenutno prisutnu opasnost (Begić, 2012).

Bitno je naglasiti da je anksioznost, u većini slučajeva, normalna fiziološka pojava. Dapače, ona je u evoluciji naše vrste vrlo svrsishodna. Prema Gregureku (2006) ima ulogu alarma, čini nas opreznijima, tjera da svoje akcije planiramo, preispitujemo i pripremimo se umjesto da bezglavo jurišamo u potencijalno neugodne i opasne situacije. Ona tako prati većinu naših svakodnevnih situacija, kao što su razni ispiti, važni životni događaji i donošenje važnih životnih odluka, promišljanje o budućnosti, stresovi na radnom mjestu i mnoge druge. Što je neki događaj ili odluka bitnija za osobu, to je intenzitet anksioznosti veći. U svim tim slučajevima možemo slobodno reći da je anksioznost dobrodošla jer nas tjera da dva puta promislimo prije nego djelujemo. S druge strane, ako anksioznost promatramo kao spektar, onda je jasno da ona može eskalirati i preko granice svrhovite reakcije, što intenzitetom, što duljinom trajanja. Tada govorimo o patološkoj anksioznosti. Kažem patološka zato jer u uobičajenim okolnostima, iako ju ne možemo ukloniti, možemo ju kontrolirati, a kada to osoba više nije u stanju, odnosno mogućnosti, tada anksioznost postaje kočeći, otežavajući čimbenik. Dakle, anksioznost je patološka kada negativno utječe na funkcioniranje osobe, kada traje dugo nakon stresa i prestanka opasnosti i kada se pojavljuje u odsutnosti opasnosti (Begić, 2012). Takva, patološka anksioznost se pojavljuje u raznim bolestima. Kao dominantni simptom javlja se u skupini bolesti koje se nazivaju anksiozni poremećaji, a kao prateći u brojnim drugim psihijatrijskim bolestima, kao npr. kod depresije ili shizofrenije, ali i

kod somatskih bolesti, npr. kod akutnog infarkta miokarda, aritmija, kronične opstruktivne plućne bolesti itd.

Kod anksioznih bolesnika vrlo često, a usudio bih se reći i gotovo uvijek, dolazi do somatizacije anksioznosti, što može svatko od nas potvrditi i iz vlastitog iskustva. To znači da se anksioznost, u tim slučajevima, može očitovati vrlo šarolikim skupom simptoma i znakova na raznim sustavima u organizmu, a sve kao pokušaj organizma da se nosi s anksioznošću, što mu u pravilu, više ili manje, uspijeva. Naime, pojava tjelesnih simptoma prilično ublažava doživljaj anksioznosti ili ga ponekad potpuno eliminira tako da, iako brojni i raznovrsni, tjelesni simptomi ne moraju biti praćeni svjesnim doživljajem anksioznosti.

Najčešća tjelesna očitovanja anksioznosti (Gregurek et al., 2006, prema Racamier, 1956) u kardiovaskularnom sustavu su palpitacije, tahikardija i prekordijalne boli, a u respiratornom sustavu dispneja, koja se može manifestirati počevši od laganih blokada disanja, preko epizoda sličnih astmi pa sve do vrlo burnih astmatskih kriza. Osim toga mogu se javiti epizode kašlja, štucanja, zijevanja, disfonije i afonije. U gastrointestinalnom sustavu najčešći simptomi su mučnina, povraćanje, grčevi, tenezmi, dijareja, ptijalizam, paroksizmi gladi ili žeđi itd. Nadalje, u urinarnom sustavu može se javiti polakisurija, poliurija i vezikalni tenezmi, dok kod neuromuskularnog sustava imamo krize drhtanja, kao najvažniju manifestaciju anksioznosti u ovom sustavu, a rjeđe fascikulacije i fibrilacije pojedinih mišića te bolnu napetost mišića vrata, zatiljka, ramena i prsa. Što se tiče osjetila, javiti se mogu hiperestezije, parestezije, krize svraba, sijevajuće boli, tinitus, poremećaji vida te vrtoglavice.

Kad govorimo o odnosu prema anksioznosti, javlja se još jedna razlika fiziološke i patološke anksioznosti. Naime, u svakodnevnim situacijama praćenim anksioznošću, osobu je jednostavno potrebno umiriti ili je, još češće, ona sama sposobna to isto učiniti. Također, nakon prestanka neugodne situacije ili opasnosti, anksioznost spontano jenjava. S druge strane, patološka anksioznost najčešće ne prolazi sama od sebe već je osobi potrebna individualna procjena i individualno prilagođena terapija. Anksioznost[1] se, u sklopu anksioznih poremećaja kojima se danas i posvećuje najviše pažnje, liječi raznim psihoterapijskim pristupima, primjenom tehnika relaksacije, kao što je autogeni trening, te psihofarmacima koje zovemo anksiolitici i o njima će biti najviše riječi u daljnjem tekstu. Osim anksiolitika, primjenjuju se i drugi lijekovi s anksiolitičkim svojstvima kao npr. selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) ili β-blokatori. SIPPS-i se pogotovo

[1] U daljnjem tekstu izraz „anksioznost“ odnosi se na patološku anksioznost, osim ako nije drugačije naznačeno.

primjenjuju u bolestima gdje je anksioznost sekundarni simptom bolesti (npr. u depresiji) pa je, uz osnovni učinak lijeka, njegovo anksiolitičko svojstvo poželjno i dobro došlo.

U svakodnevnoj upotrebi, danas su najviše lijekovi iz skupine benzodiazepina, no treba biti svjestan da je kroz povijest mnogo lijekova korišteno u svrhu anksiolize. Neki se još uvijek koriste, ali se sve više povlače iz kliničke upotrebe (npr. heminevrin ili meprobamat), a neki drugi su, iz ovih ili onih razloga, već odavno opsolentni. S druge strane, svjedoci smo da se kontinuirano javljaju novi i sve specifičniji lijekovi, no neki (npr. buspiron), uz dobre početne rezultate, jednostavno nisu zauzeli značajno mjesto u svakodnevnoj primjeni. U svakom slučaju, u kontekstu ovog preglednog rada biti će riječi o svakom od njih, o njihovim dobrim i lošim stranama, kao i razlozima zašto se jesu ili nisu održali u liječenju anksioznosti.

2. ANKSIOZNOST U SKLOPU BOLESTI

2.1. ANKSIOZNI POREMEĆAJI I POREMEĆAJI IZAZVANI STRESOM

Anksiozni poremećaji, poremećaji prilagodbe i reakcije na teški stres su bolesti koje su, zajedno s još nekoliko skupina poremećaja, povijesno bile poznate kao neuroze. Nekadašnji neurotski poremećaji se dijele prema uzroku anksioznosti i načinu na koji se ona razrješava pa tako, uz ove navedene, postoje još i disocijativni (konverzivni) poremećaji te somatoformni poremećaji. U anksiozne poremećaje u užem smislu, tj. one u kojima se anksioznost manifestira kao vodeći simptom, ili barem kao jedan od bitnijih, svrstavamo: opći (generalizirani) anksiozni poremećaj (OAP), panični poremećaj s ili bez agorafobije, agorafobija bez prethodne anamneze paničnog poremećaja, socijalnu fobiju, specifične fobije, opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP), a obično se ovim poremećajima pridodaju i poremećaji prilagodbe i reakcije na teški stres: akutna stresna reakcija, posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) i poremećaj prilagodbe.

To su poremećaji relativno velike učestalosti u našoj populaciji, a ona se kreće od 1 do 5 % (Begić, 2012) s time da se OKP javlja najrjeđe, a socijalna fobija i OAP najčešće. Također, za našu zemlju treba spomenuti i nešto veću prevalenciju PTSP-a u odnosu na zapadnoeuropske zemlje uslijed, ne tako davnih, ratnih zbivanja. Nadalje, anksiozni poremećaji se mogu javiti u bilo kojem razdoblju života, u svim dobnim skupinama, no na žalost, primjećeno je da se ipak najčešće javljaju u razdoblju koje bi za većinu ljudi trebalo biti najaktivnije i najproduktivnije, u ranim dvadesetim te na prijelazu tridesetih u četrdesete godine života. Općenito, anksiozni se poremećaji češće javljaju kod žena, neki čak i nekoliko puta češće, a izuzetak je OKP koji ima podjednaku incidenciju u oba spola.

Opći (generalizirani) anksiozni poremećaj (OAP) karakteriziran je slobodno lebdećim i neodređenim strahom koji potpuno preplavljuje oboljelog, tako da osoba ima osjećaj da lebdi u njemu. Nadalje OAP je karakteriziran iščekivanjem, tjeskobom i strepnjom, psihomotoričkom napetošću koja se očituje osjećajem unutarnjeg pritiska, podrhtavanjem pojedinih djelova tjela, nemogućnošću da se ostane na jednom mjestu i sl. Prisutni su i hiperaktivnost živčanog sustava, koja se očituje površnim disanjem, dispnejom, palpitacijama, tahikardijom, znojenjem, vlažnim dlanovima i svim ostalim oblicima tjelesnih očitovanja

anksioznosti, kao i specifični oblici ponašanja koji utječu na socijalno funkcioniranje osobe, npr. pojačani oprez, sumnjičavost, nestabilnost, razdražljivost, povučenost itd. Simptomi su prisutni neovisno o opasnim situacijama i stresovima, a njihov uzrok i nastanak obično su pacijentima nejasni. Liječenje se sastoji od primjene SIPPS-a u kombinaciji s benzodiazepinima uz primjenu psihoterapije.

Panični poremećaj je poremećaj koji se očituje napadajima paničnog straha i užasa uz doživljaj životne ugroženosti te brojnim tjelesnim simptomima. Napadaj najčešće počinje naglo i neočekivano, iz čista mira, tj. nije uvjetovan nikakvom životno opasnom situacijom kao ni prisutnošću drugih psihijatrijskih ili somatskih bolesti. Tjelesni simptomi su isti kao i kod OAP-a, ali se razlikuju svojim intenzitetom Naime, kod paničnog poremećaja su puno jače izraženi. Simptomi se, dakle, pojavljuju iznenada, dosežu svoj vrhunac kroz desetak minuta, a onda se postupno smanjuju i nestaju. Poremećaj je tri puta učestaliji kod žena, a u konačnici mnoge pacijentice postanu depresivne ili čak suicidalne. Terapija se sastoji od primjene SIPPS-a i visokopotentnih benzodiazepina te psihoterapije.

Agorafobija je poremećaj kojeg karakteriziraju napadaji straha kada se osoba nalazi izvan svoje kuće. Radi se zapravo o paničnom strahu od mnoštva ljudi, trgova i drugih otvorenih prostora te od svih mjesta s kojih se osoba ne može brzo skloniti na sigurno, a može se razviti naglo ili postupno tijekom nekoliko mjeseci ili godina. Potpuno razvijena klinička slika uključuje napadaje panike na javnim mjestima, strah od napadaja, fobično izbjegavanje odlaska na mjesta gdje se doživljava panika, specifične oblike straha (npr. od samoće, leta avionom, liftova itd.), specifična ponašanja (hodanje samo poznatim ulicama, uz ogradu, biranje sjedišta blizu izlaza, izbor stana u prizemlju itd.), potrebu za stalnim pratiocem uz kojega se osoba osjeća sigurno, a sve to praćeno znakovima vegetativne hiperaktivnosti te na kraju razvoj komplikacija u vidu depresije, alkoholizma i zlouporabe droga. Ovaj poremećaj se liječi vrlo kompleksno uz primjenu psihoterapijskih metoda, visokopotentnih benzodiazepina i antidepresiva.

Socijalna fobija je relativno sličan poremećaj, ali se ovdje radi o iracionalnom strahu od ljudi i socijalnih situacija. Taj strah se može manifestirati na više načina, npr. općenitim strahom od komuniciranja s drugim ljudima, autoritetom, osobama suprotnog spola i sl. Nadalje, može se manifestirati kao strah od gubitka kontrole, posebice nad tjelesnim funkcijama, zatim kao strah od bivanja u centru pažnje te strah od otkrivanja vlastite inferiornosti koji je plod vlastitog uvjerenja da će drugi pomisliti da je oboljeli neznalica, glup

i sl. To sve dovodi do ozbiljnih problema u socijalnom funkcioniranju osobe i vegetativnoj hiperaktivnosti u vidu znojenja, palpitacija, crvenila i sl. Do sad se već mogao uočiti određeni obrazac komplikacija kod anksioznih poremećaja pa tako i ovom slučaju, a to su učestala depresija, alkoholizam i zlouporaba droga pa i suicidalnost. Liječenje uključuje psihoterapiju, uvježbavanje socijalnih vještina, tehnike relaksacije i psihofarmake u vidu SIPPS-a u većim dozama i kratkotrajnu ili povremenu primjenu visokopotentnih benzodiazepina kod izlaganja fobičnim situacijama. Osim toga, može se primjeniti i moklobemid, sam ili u kombinaciji sa SIPPS-om te β-blokatori.

Specifične fobije su poremećaji u koje se ubrajaju specifični, stalni, iracionalni strahovi od specifičnih situacija i objekata kao npr. strah od pojedinih životinja, strah od ozljeđivanja, medicinskih i stomatoloških zahvata, strah od prirodnih fenomena, strah od visine, zatvorenog prostora i sl. Češće su kod žena i smatra se da su kod njih najčešći psihički poremećaj, dok su kod muškaraca na drugom mjestu (Hotujac et al., 2006). Suočavanje, ili čak i potencijalno suočavanje, s fobičnim objektom ili situacijom dovodi do jakog straha koji može doseći razinu panike, a praćen je vegetativnom hiperaktivnošću. Ovaj poremećaj ne mora nužno biti problematičan sve dok se osoba s fobičnim objektom ili situacijom ne susreće često, međutim, u suprotnom slučaju dovodi do velikih problema u funkcioniranju osobe te je tada indicirano liječenje. Liječenje se sastoji od psihoterapije sa sistematskom desenzitizacijom i postupnim izlaganjem, a kratkotrajno možemo koristiti i benzodiazepine.

Opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP) je poremećaj koji je karakteriziran opsjedajućim mislima (opsesijama) i prisilnim radnjama (kompulzijama) , koje više ili manje, onesposobljavaju oboljelog, a koje on sam doživljava kao strane i nametnute. Uz to prisutna je i izražena anksioznost. Opsesije su nametajuće i neželjene ideje, prisilne misli besmislenog i neprihvatljivog sadržaja što se stalno ponavljaju i koje se osobi nameću mimo njene volje i iscrpljuju ju. Opsesije izazivaju anksioznost koja pak dovodi do prisilnih radnji, kompulzija, a kojima je cilj neutralizirati tu anksioznost. Važno je napomenuti da kompluzije mogu izgledati smislene, ali su uvijek ritualne i iako su oboljeli svjesni besmislenosti svojih radnji, ne mogu si pomoći. Liječenje je dugotrajno i složeno. Anksiolitici se mogu privremeno koristiti, dok temeljnu terapiju čine SIPPS, mogu se dodati i antipsihotici, a neizostavna je i psihoterapija.

Akutna reakcija na stres je psihički poremećaj prolazne naravi koji se javlja nakon stresne i psihički traumatske situacije u do tada zdravih osoba. Traje od dva dana do četiri

tjedna, a ukoliko traje duže dijagnoza se mijenja u PTSP. U inicijalnoj fazi, koja se javlja neposredno nakon traume, obično se očituje poremećajem svijesti u vidu suženja svijesti, dezorijentacijom, ošamućenošću i sl., a skoro uvijek su prisutni i simptomi hiperaktivnosti vegetativnog živčanog sustava. Kasnije prevladavaju simptomi anksioznosti ili povećane uzbuđenosti (razdražljivost, psihomotorički nemir, pormećaj spavanja itd.). Pomoć uključuje psihološku potporu i primjenu anksiolitika.

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) se odnosi na produljeni, i često odgođeni odgovor, na izuzetno stresnu situaciju ili događaj, a koji gotovo uvijek sadržava prijetnju životu ili sigurnosti traumatizirane osobe. Ipak, to nije nužno. Naime, osoba može biti i svjedok prizora smrti, mučenja ili stradanja drugih osoba, a bitno je naglasiti i da su svi ti događaji takvi da bi psihotraumatizirali većinu ljudi koji ih dožive. Simptomatologija uključuje opetovano proživljavanje traume u vidu mučnih sjećanja, košmarnih snova, „*flash back*“ epizoda i sl.; uporno izbjegavanje svega što podsjeća na traumu, psihičku otupljenost koja se očituje gubitkom interesa za uobičajene aktivnosti, osjećaj otuđenosti, nesposobnost doživljavanja nekih emocija itd.; te na kraju simptome pojačane pobuđenosti, kao npr. problemi sa spavanjem, iritabilnost, izljevi bijesa i sl. Osnovno liječenje se sastoji od antidepresiva i visokopotentnih benzodiazepina, dok se prema potrebi mogu dodavati hipnotici, litij, karbamazepin, antipsihotici i β-blokatori. Uz sve to, naravno, ide i psihoterapija te socioterpija i psihoedukacija.

Poremećaj prilagodbe karakterizira osjećaj subjektivne patnje te emocionalne poteškoće koje utječu na funkcioniranje osobe u okolini. Ovaj poremećaj prati velike životne promjene ili prilagodbu na njih, kao što su smrt voljene osobe, emigracija, ozbiljna bolest, odvajanje od bliske osobe itd., a može se očitovati kao kraća depresivna reakcija, mješovitim depresivno-anksioznim simptomima, poremećajima drugih emocija ili poremećajima ponašanja što dovodi do slabijeg uspjeha u školi, poslu, otežanim socijalnim interakcijama i sl. Liječenje se svodi na psihoterapiju i kratkotrajnu, potpornu primjenu najčešće benzodiazepina i/ili antidepresiva.

2.2. OSTALE PSIHIJATRIJSKE I SOMATSKE BOLESTI KOD KOJIH SE JAVLJA ANKSIOZNOST

Osim kod anksioznih poremećaja i poremećaja izazvanih stresom, anksioznost kao simptom se javlja kod velikog broja drugih bolesti, što psihijatrijskih, što somatskih. Razlika je u tome što kod anksioznih poremećaja anksioznost dominira kliničkom slikom, dok se kod ostalih poremećaja javlja kao sekundarni simptom, što nikako ne znači da ne predstavlja problem kojega je potrebno adekvatno liječiti.

Možemo reći da praktički nema psihijatrijskog poremećaja u čijoj kliničkoj slici nema barem nekog anksioznog simptoma, što dakako ne znači da se u svim poremećajima javlja jednako učestalo. Simptomi anksioznosti se vrlo često susreću u bolesnika koji boluju od depresije, isto tako u mnogih ljudi koji razviju depresiju anamnestički se može saznati da su patili od anksioznog poremećaja ranije u životu. To ne znači da anksiozni poremećaj uzrokuje depresiju ili joj nužno prethodi, ali činjenica je da mnogi pate od oba poremećaja (Barbee, 1998). Nadograđujući se na depresiju, anksiozne simptome susrećemo i u bipolarnom afektivnom poremećaju, zatim u shizofreniji, paranoidnom poremećaju, u predelirantnim i delirantnim stanjima te svim sindromima ustezanja, kao npr. od alkohola i drugih psihoaktivnih sredstava. Nadalje, susrećemo ih i kod poremećaja ličnosti, stanja koja imitiraju tjelesne bolesti, kao npr multiplog somatizacijskog poremećaja ili hipohondriji, zatim kod poremećaja spavanja i hranjenja i mnogim drugima. Osim anksioznih simptoma, anksiozne poremećaje često možemo vidjeti i kao komorbiditet pa se tako OAP pojavljuje uz neke tjelesne bolesti (hipertireozu i srčane bolesti), s poremećajima raspoloženja, s drugim anksioznim poremećajima i OKP-om, a panični poremećaj se pojavljuje s depresijom, ovisnostima, drugim anksioznim poremećajima, poremećajima ličnosti i hipohondrijazom, da navedem samo par.

Anksioznost se javlja i uz brojne somatske bolesti, a učestalost se kreće od one koja je jednaka u općoj populaciji pa sve do više od 50% kod nekih bolesti (Gregurek et al., 2006). Da navedem samo neke, prati brojne kronične bolesti kao što je kronična opstruktivna plućna bolest (Panagioti et al., 2014), maligne tumore (Stark i House, 2000), zatim česta je u osoba koje su preboljele akutni infarkt miokarda (Benyamini et al., 2013; Liang et al., 2014) i u osoba s aritmijom itd. Može biti potencirana nekim neurološkim i endokrinološkim bolestima koje dovode do poremećaja u autonomnom živčanom sustavu odnosno osovini hipotalamus-

hipofiza-nadbubrežna žlijezda pa se tako javlja kod Addisonove bolesti, Gravesove bolesti, feokromocitoma, hipertenzivne krize, panhipopituitarizma i sl. U ovim slučajevima važnu i sve veću ulogu ima liaison psihijatrija (Saravay, Steinberg i Torem, 1990), koja se najviše bavi upravo anksioznošću i depresijom somatskih pacijenata kao posljedicom njihove somatske bolesti, ali i same hospitalizacije.

Na kraju treba spomenuti i da anksioznost može biti potaknuta ijatrogeno, lijekovima kao npr. nekim anesteticima, analgeticima, antidepresivima, antihistaminicima, preparatima kofeina, kalcijskim blokatorima, bronhodilatatorima, kolinergičkim blokatorima, digitalisom, inzulinom, neurolepticima, levodopom i mnogim drugima (Gregurek et al., 2006).

3. BIOLOGIJA ANKSIOZNIH POREMEĆAJA I MEHANIZAM DJELOVANJA ANKSIOLITIKA

Točan uzrok anksioznosti ni dan danas još nije sa sigurnošću utvrđen, no posljednjih su desetljeća ipak identificirana centralna područja u mozgu koja imaju ključnu ulogu u njenom nastanku. To je primarno limbički sustav s amigdalom, koja ima glavnu ulogu u procesuiranju straha. Amigdala prima informacije iz vanjskog svijeta preko talamusa, a šalje odgovor u strukture frontalnog i temporalnog korteksa koje sudjeluju u formiranju odgovora na strah, zatim u hipotalamus, što ima utjecaj na os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda tj. na sekreciju faktora oslobađanja kortikotropina i ostalih hormona, te u leđnu moždinu gdje aktivira kolinergičke i noradrenergičke centre, a što se pak posljedično očituje simptomima hiperaktivnosti autonomnog živčanog sustava.

Treba naglasiti da limbički sustav i amigdala primaju obilnu noradrenergičku inervaciju iz *locusa caeruleusa* te serotoninergičku iz *nucleus raphe*, a on sam pak sadržava veliku koncentraciju GABA-receptora pa već prema tome možemo pretpostaviti, a prema sadašnjim spoznajama i stvarno jest tako, da ta tri neurotransmitera, noradrenalin (NA), serotonin (5-HT) i γ-aminomaslačna kiselina (GABA), imaju najvažniju ulogu u nastanku anksioznosti i razvoju anksioznih poremećaja. Osim ovih neurotransmitera, ne može se isključiti ni uloga dopamina i opioida, a i nešto manja moguća uloga acetilkolina, adenozina ili histamina (Hoehn-Saric, 1982).

Prema sadašnjim teorijama, smatra se da u oboljelih od anksioznih poremećaja izostaje adekvatna regulacija noradrenergičkog sustava te se ta spoznaja primjenjuje i u liječenju pa su tako lijekovi koji djeluju modificirajući noradrenergičku aktivnost, npr. triciklički antidepresivi (TCA) ili inhibitori monoaminooksidaze (IMAO), uspješni u terapiji različitih anksioznih poremećaja. Sukladno tome, tvari koje pojačavaju aktivnost noradrenergičkog sustava, primjerice johimbin, uzrokuju anksioznost, a tvari koje smanjuju aktivnost, kao npr. klonidin, ju smanjuju. I na periferiji je NA također osobito važan, pogotovo za nastanak tjelesnih simptoma anksioznosti, pa su tako za uklanjanje tih simptoma svoju primjenu u liječenju anksioznih poremećaja našli i β-blokatori.

Do utjecaja serotonina na anksioznost se, zapravo, najprije došlo emirijski nakon što je uočeno da su SIPPS učinkoviti u liječenju anksioznih poremećaja kod bolesnika koji su

istovremeno patili i od depresije. Zbog toga su danas SIPPS postali temeljna dugoročna farmakološka terapija u većini anksioznih poremećaja.

Gabaergički sustav je glavni inhibicijski sustav u središnjem živčanom sustavu, a njegova uloga u nastanku anksioznosti naglašena je tek početkom korištenja benzodiazepina i njihovom učinkovitošću u liječenju anksioznih poremećaja. Sukladno tome, ovaj sustav je glavno ciljno mjesto djelovanja današnjih anksiolitika i novijih hipnotika.

Mehanizam kojim djeluju moderni anksiolitici je, dakle, vezanje za GABA receptore, točnije $GABA_A$ receptore. Ovaj receptor funkcionira kao kloridni kanal, a u fiziološkim uvjetima ga aktivira GABA. $GABA_A$ receptori imaju pentamernu strukturu, svaki monomer se može sastojati iz nekoliko skupina polipetida (α, β, γ, δ, ε, π, ρ itd.), a unutar iste skupine polipeptida nađene su i višestruke varijante. Iako je najčešća izoforma $GABA_A$ receptora ona koja se sastoji od dvije α_1, dvije β_2 i jedne γ_2-podjedinice, u različitim područjima središnjeg živčanog sustava $GABA_A$ receptori sastoje se od različitih kombinacija podjedinica. Različiti lijekovi se pak različito jako, i na različitim mjestima na receptoru, za njih vežu, stoga možemo zaključiti da upravo ta haterogenost $GABA_A$ receptora može činiti molekularni temelj za različite farmakološke učinke različitih anksiolitika.

Lijekovi koji se vežu za $GABA_A$ receptor uzrokuju gabaergičku inhibiciju na svim razinama živčanog sustava. Tako na primjer, benzodiazepini povećavaju učinkovitost gabaergičke sinaptičke inhibicije iako samostalno ne mogu zamjeniti GABA-u, nego alosterički pojačavaju njen učinak. Dakle, oni ne aktiviraju $GABA_A$ receptore niti otvaraju kloridni kanal, već samo povećavaju učestalost otvaranja kloridnog kanala nakon vezanja GABA-e. S druge strane, barbiturati pospješuju učinak GABA-e tako što produžuju vrijeme faze otvaranja kloridnog kanala u sklopu $GABA_A$ receptora, no također, u visokim koncentracijama, mogu djelovati na $GABA_A$ receptor poput samog neurotransmitera, GABA-e i izravno otvarati kloridni kanal. Stoga, iako je mehanizam pojačavanja gabaergičke inhibicije različit kod različitih lijekova i skupina lijekova, konačni rezultat je isti, a razlike, koje ipak među njima postoje, proizlaze iz heterogenosti GABA receptora i selektivnosti lijekova za upravo te receptore.

4. POVIJESNI RAZVOJ UPORABE ANKSIOLITIKA

Kroz povijest, prvo u životu općenito, a kasnije i u medicini tj. psihijatriji, korištene su razne tvari i lijekovi s anksiolitičkim, odnosno anksiolitičko-sedativnim učinkom. Prvi takav „lijek“ bio je **alkohol**. I danas široko korišten, ali više u nemedicinske svrhe, u manjim dozama ima anksiolitičko djelovanje, a porastom doze se javlja sedativan učinak zbog depresije središnjeg živčanog sustava. Zbog sličnih učinaka, korišten je i **opijum**, no oba ova „lijeka“ u današnjoj terapiji anksioznosti nisu opravdana zbog brojnih nuspojava, štetnih učinaka te razvoja ovisnosti.

U drugoj polovici 19. pa sve do duboko u 20. stoljeće za liječenje anksioznosti široko su se primjenjivali **bromidi**, kalijev, natrijev i litijev bromid. Svi su primjenjivani kao sedativi, a kalij bromid i kao jedan od prvih antiepileptika. Danas se više ne primjenjuju zbog toga što ih je bilo teško dozirati, zbog njihovog vrlo dugog vremena poluživota, bez da se razviju nuspojave poznate kao bromizam. Osim toga, danas postoje višestruko sigurniji i učinkovitiji lijekovi.

U isto to vrijeme dosta se primjenjuju i klor-alhidrat i paraldehid. **Klor-alhidrat** se primarno primjenjivao kao hipnotik, ali i kao anksiolitik i sedativ prije manjih medicinskih ili dentalnih zahvata te u sindromu alkoholnog ustezanja. Jedan je od rijetkih sedativa koji nemaju antiepileptička svojstva pa se može primjeniti za sedaciju prije EEG pretraga. Na njega se brzo razvija tolerancija, ovisnost, a zbog vrlo male terapijske širine, i toksični učinci koji uključuju osip, želučane tegobe i ozbiljno bubrežno, jetreno i srčano zatajenje odnosno oštećenje. **Paraldehid** se koristio kao hipnotik-sedativ kod alkoholičara, ali i inače, te kao antikonvulziv gdje ima jednu prednost nad benzodiazepinima, a to je da ne suprimira disanje pa je dobar izbor u slučajevima kad je disanje već kompromitirano. Jedna od glavnih zamjerki paraldehida je njegova primjena. Naime, IM injekcija je veoma bolna i uzrokuje nastanak sterilnog apscesa i nekrozu na mjestu primjene. IV primjena može dovesti do plućnog edema i cirkulatornog kolapsa. Oralno, ako se dobro ne razrijedi, intenzivno peče, a slično je i s rektalnom primjenom gdje se ne smije primijeniti u plastičnom kontejneru zbog reakcije paraldehida s plastikom. Također, treba izbjegavati kontakt s očima i kožom te izvore mogućeg zapaljenja poput iskri, otvorenog plamena i dr.

Na samom početku 20. stoljeća pojavili su se **barbiturati**, tada vrlo obećavajuća skupina lijekova koja je vrlo brzo našla svoju primjenu u psihijatriji i neurologiji. Korišteni su kao anksiolitici, sedativi, hipnotici, anestetici i antikonvulzivi. Danas su uglavnom zamjenjeni benzodiazepinima, no i dalje se učestalo koriste u općoj anesteziji, liječenju epilepsije, zatim kao dio kombiniranog lijeka za akutnu migrenu i cluster glavobolju, a povremeno i za liječenje rekurentnih migrena i rekurentnih cluster glavobolja. Zamijenjeni su benzodiazepinima zbog veće toksičnosti, uže terapijske širine, bržeg razvoja tolerancije i ovisnosti te jednog od najizraženijih sindroma ustezanja, a sve to kao posljedica njihove farmakodinamike. Naime, osim drukčijeg djelovanja na gabaergički sustav u odnosu na benzodiazepine, barbiturati su manje selektivni te djeluju, iako slabije, i na glutamatne AMPA i kainatne receptore, P/Q-tip voltažnih kalcijskih kanala, nikotinske, serotoninske i glicinske receptore (Brunton, Lazo i Parker, 2005) te je to vjerojatan uzrok njihove relativne nepredvidivosti. Još jedna negativna strana barbiturata jest to što jako induciraju jetrene mikrosomalne enzime što vodi ubrzanju njihovog vlastitog metabolizma kao i metabolizma drugih lijekova. Sve u svemu, iako dosta problematična skupina lijekova, barbiturati su bili nazamjenjivi u liječenju anksioznosti gotovo pola stoljeća sve do pojave benzodiazepina.

Klor-metiazol, poznatiji kao Heminevrin, je derivat tiamina koji se sljedeći pojavio na tržištu, 30-ih godina. Djeluje tako što alosterički pojačava učinak GABA-e te ima sedativna, hipnotička, miorelaksantna i antikonvulzivna svojstva, ali i brz razvoj tolerancije te veliki rizik od pojave ovisnosti, stoga se danas koristi samo kratko u liječenju simptoma ustezanja od alkohola te alkoholnih predelirantnih i delirantnih stanja.

Meprobamat se pojavio 1950. i postao prvi nebarbiturat koji se široko primjenjivao u liječenju anksioznosti (Nemeroff, 2003). Njegov mehanizam djelovanja nije u potpunosti poznat, no ono što se zna je da djeluje na talamus i limbički sustav vežući se na $GABA_A$ receptore. Pokazano je da može djelovati i GABA-mimetički (Rho, Donevan i Rogawski, 1997), što ga čini posebno opasnim kad se koristi zajedno s drugim lijekovima koji djeluju na gabaergički sustav. Osim toga, djeluje i kao jaki inhibitor ponovne pohrane adenozina (DeLong, Phillis i Barraco, 1985) što je vjerojatan uzrok njegovom jačem sedativnom učinku u odnosu na barbiturate. Meprobamat ima brojne nuspojave od kojih su neke vrlo ozbiljne pa se tako često mogu javiti abnormalni EKG, palpitacije, tahiaritmije, ataksija, EEG abnormalnosti, euforia, glavobolja, somnolencija, kožne reakcije, proljev, mučnina i povraćanje i dr., a od ozbiljnih nuspojava češće su disritmije, hipotenzivne krize, sinkopa, agranulocitoza, aplastična anemija i leukopenija. Zbog tih brojnih nuspojava, ali i velikog

rizika za razvoj ovisnosti te velikog potencijala za zlouporabu, danas se on koristi samo kratkotrajno u liječenju simptoma ustezanja od alkohola te alkoholnih predelirantnih i delirantnih stanja.

Sredinom stoljeća pojavljivali su se i koristili još neki, uglavnom sedativno-hipnotički, lijekovi kao što su **etilklorvinol**, **karbromal**, **glutetimid**, **metiprilon** i **metakvalon**, no nikad nisu zauzeli značajnije mjesto u terapiji anksioznosti zbog izraženih nuspojava i vrlo velikog rizika razvoja ovisnosti.

Prava prekretnica u liječenju anksioznosti se javlja krajem 50-ih godina kada je sintetiziran prvi **benzodiazepin**. Razvojem novih, još sigurnijih i učinkovitijih benzodiazepina, vrlo su brzo istisnuli barbiturate i preuzeli primat u terapiji anksioznosti koji drže i dan danas, stoga je njima posvećeno cijelo sljedeće poglavlje kao najvažnijoj i najkorištenijoj skupini anksiolitika.

Najnoviji lijek koji se pojavio 70-ih godina i koji je puno obećavao, ali na kraju ipak nije uspio zamjeniti benzodiazepine je **buspiron**. Primarno je indiciran za dugotrajno liječenje anksioznih poremećaja. Za razliku od svih ostalih anksiolitika, buspiron ne djeluje na gabaergički sustav, već djeluje preko 5-HT_{1A} receptora u mozgu, a ima afinitet i za D_2 dopaminske receptore. To je vjerojatan razlog za još jednu vrlo bitnu značajku buspirona, a to je da ima selektivan anksiolitički učinak. To znači da on ublažuje anksioznost bez značajnoga sedativnog i hipnotskog učinka. Ostale njegove prednosti također proizlaze iz njegove specifične farmakodinamike pa tako bolesnici liječeni buspironom ne pokazuju fenomen povratne anksioznosti ili znakove ustezanja nakon naglog prekida uzimanja lijeka. Ne izaziva ovisnost pa stoga ima i minimalan potencijal za zlouporabu. Manje djeluje na psihomotoričke sposobnosti i ne pojačava sedativni učinak konvencionalnih sedativa-hipnotika, relativno je netoksičan, a stariji bolesnici nisu osjetljiviji na njegove učinke. Nedostatci su mu odgođen nastup djelovanja tj. treba proći više od tjedan dana da bi se ostvario učinak. Nije djelotvoran u blokiranju akutnog sindroma ustezanja uzrokovanog naglim prekidom uzimanja drugih sedativa-hipnotika, treba posebno pripaziti kod pacijenata sa smanjenom funkcijom jetre i/ili bubrega i na interakcije s lijekovima koji induciraju ili inhibiraju mikrosomalne enzime. Kontraindiciran je kod preosjetljivosti, u metaboličkoj acidozi i u bolesnika koji uzimaju IMAO. Najčešće nuspojave su vrtoglavica, glavobolja, mučnina i somnolencija, a sve ostale su prilično rijetke.

5. BENZODIAZEPINI

Prvi benzodiazepin, klordiazepoksid, patentiran je pred više od pedeset godina, točnije 1959. godine. Istraživanja su nastavljena pa se tako do danas na tržištu našlo preko četrdeset lijekova iz ove skupine (Mimica et al., 2002, prema Smith i Wesson, 1985). U farmakoterapiji anksioznosti ovi lijekovi su značili veliki napredak te su u potpunosti zamjenili do tada široko primjenjivane barbiturate.

Tomu je tako jer su benzodiazepini lijekovi koji vrlo brzo djeluju, dobro se podnose, imaju relativno malo nuspojava, sigurniji su od drugih lijekova sličnog djelovanja, a primjenjivi su u širokom dijapazonu indikacija. Njihova primarna indikacija su anksiozni poremećaji, o kojima je bilo riječi u drugom poglavlju, ali i sve druge somatske i psihijatrijske bolesti kod kojih se javlja anksioznost. Nadalje, učinkoviti su hipnotici pa se široko primjenjuju u liječenju poremećaja spavanja, a zbog svojih osobitih svojstava koriste se i kao antikonvulzivi, miorelaksansi te intravenski anestetici. Očito je, dakle, da je ovo skupina lijekova koja se primjenjuje u cjelokupnoj medicini. Bitno je naglasiti kako to nisu lijekovi koji liječe određene bolesti, već su to pomoćni lijekovi za rješavanje akutnih i subakutnih stanja te samostalni nikad ne mogu biti dugoročno rješenje.

Kao što je već opisano u trećem poglavlju, benzodiazepini svoj učinak vrše vezanjem za $GABA_A$ receptore u središnjem živčanom sustavu, preciznije, za benzodiazepinsko vezno mjesto koje se nelazi između α_1 i γ_2-podjedinica $GABA_A$ receptora. Vezanjem za receptor, benzodiazepini alosterički pojačavaju učinak GABA-e tako što povećavaju učestalost otvaranja kloridnog kanala u sklopu $GABA_A$ receptora. Dakle, benzodiazepini su farmakološki gledano agonisti veznog mjesta za benzodiazepine, a u sklopu toga treba spomenuti i njihov kompetetivni antagonist, flumazenil (sintetički derivat benzodiazepina koji blokira njihovo djelovanje te se koristi u slučaju predoziranja. S druge strane, pretpostavlja se da su antikonvulzivna svojstva benzodiazepina, djelomično ili u cijelosti, posljedica vezanja na naponom regulirane natrijske kanale tj. usporavanja njihova oporavka od inaktivacije (McLean i Macdonald, 1988).

Iako su svi benzodiazepini farmakodinamski isti, njihove međusobne razlike proizlaze iz razlika u njihovoj farmakokinetici (Gregurek et al., 2006, prema Ashton, 1994). Apsorpcija benzodiazepina nakon oralne primjene je brza, bioraspoloživost je u pravilu veća od 90%, a

najvećim su dijelom u krvi vezani za proteine plazme. Brzina nastupa djelovanja ovisi o lipofilnosti. Općenito su ovi lijekovi lipofilni, pri tome je diazepam najlipofilniji pa ima najbrži početak djelovanja zbog brzog prolaska kroz krvno-moždanu barijeru, međutim to djelovanje brzo i slabi zbog redistribucije u masno tkivo, za raliku od lorazepama koji je najmanje lipofilan, duže mu treba da se apsorbira i prodjeluje, ali i vršne koncentracije u plazmi su mu tada dugotrajnije. S druge strane, intramuskularna apsorpcija je varijabilna, izuzevši midazolam i lorazepam. Sumarno, farmakokinetske osobine pojedinog benzodiazepina određuju i njegovu indikaciju za primjenu, pa se tako benzodiazepini s brzim nastupom te kratkog i srednje dugog djelovanja rabe kao hipnotici, a oni dugog djelovanja i sporije eliminacije kao anksiolitici. Za vrijeme trudnoće ovi lijekovi prelaze placentarnu barijeru, a izlučuju se i u majčinu mlijeku.

Tablica 1. Najčešće propisivani benzodiazepini u RH i njihove karakteristike. Prema: Mimica et al. (2002)

Lijek	Približne ekvivalentne doze (mg)	Brzina djelovanja	Aktivni metaboliti	Prosječno vrijeme poluživota (sati)	Dužina djelovanja	Uobičajene doze za odrasle (mg/dan)
Alprazolam	0,5	srednje	da	12	kratko	0,5 - 6
Bromazepam	2,25	brzo	da	17	kratko	3 - 36
Diazepam	5	brzo	da	100	dugo	2 - 40
Flurazepam	5	brzo	da	100	dugo	15 - 30
Klonazepam	0,25	brzo	ne	34	dugo	1,5 - 6
Lorazepam	1	srednje	ne	15	kratko	2 - 6
Medazepam	5	brzo	da	8	kratko	20 - 50
Midazolam	1,25 – 1,7	brzo	da	2,5	kratko	7,5 - 15
Nitrazepam	5	brzo	ne	15	kratko	5 - 10
Oksazepam	15	polako	ne	8	kratko	30 - 90

Za uklanjanje benzodiazepina iz tijela ključna je biotransformacija u jetri. Pri tome većina ovih lijekova prolazi mikrosomsku oksidaciju (reakcije I. faze) kataliziranu raznim citokromima P450, posebno CYP3A4. Nastali metaboliti se zatim konjugiraju (reakcije II. faze) u glukuronide te se takvi izlučuju mokraćom. U većini slučajeva promjene bubrežne funkcije nemaju značajan učinak na njihovu eliminaciju. Potrebno je naglasiti da su brojni

metaboliti benzodiazepina, nastali reakcijama I. faze, farmakološki aktivni, pri tome neki s vrlo dugim poluvijekom eliminacije kao npr. dezmetildiazepam s poluvijekom eliminacije duljim od 40 sati, a koji je aktivan metabolit klordiazepoksida, diazepama, prazepama i klorazepata (Trevor i Way, 2011). To je bitno jer može dovesti do kumulativnog učinka kod primjene ponovljenih doza, kao što je prekomjerna pospanost. S druge strane, estazolam, oksazepam i lorazepam imaju relativno kratak poluvijek eliminacije i izravno se metaboliziraju u neaktivne glukuronide. U tablici 1. prikazani su najčešće propisivani benzodiazepini u RH i neke njihove farmakokinetske osobitosti.

Tablica 2. Interakcije benzodiazepina i nekih lijekova. Modificirano prema: Hotujac i Šagud (2000)

Pojačavaju učinak benzodiazepina	
Ubrzavaju resorpciju	Alkohol hrana
Povisuju koncentraciju	Inhibitori mikrosomskih enzima jetre: cimetidin disulfiram eritromicin oralni kontraceptivi fluoksetin, fluvoksamin, sertralin
Smanjuju učinak benzodiazepina	
Usporavaju resorpciju	Antacidi ranitidin
Snizuju koncentraciju	Stimulatori mikrosomskih enzima jetre: karbamazepin heparin inhibitori MAO rifampicin nikotin

Na bioraspoloživost benzodiazepina može utjecati nekoliko čimbenika. Najvažniji je promjena funkcije jetre zbog dobi, bolesti te lijekova koji induciraju ili inhibiraju mikrosomne enzime, ali i pretilost. U starijih osoba te u osoba s teškom jetrenom bolesti poluvijek eliminacije ovih lijekova je dosta produžen, a on ovisi o stupnju oštećenja funkcije jetre. Iako brojni lijekovi utječu na indukciju ili inhibiciju mikrosomnih enzima, a time i na biotransformaciju benzodiazepina, benzodiazepini sami ni uz kontinuiranu primjenu ne mijenjaju njihovu aktivnost. Najčešće kvalitativne interakcije su s drugim depresorima

središnjeg živčanog sustava, što dovodi do potencijalno opasnih aditivnih učinaka. Zbog toga posebno treba pripaziti kod istovremene uporabe alkohola, opiodnih analgetika, antikonvulziva i fenotiazina, a nešto manje i kod antihistaminika, antihipertenziva te TAD. S druge strane, najčešće kvantitativne interakcije su s lijekovima koji inhibiraju citokrome i na taj način uzorkuju dugotrajnije veće koncentracije benzodiazepina u plazmi, a to su npr. azoli (antifungici), makrolidni antibiotici, proteazni inhibitori (anti-HIV lijekovi) i dr. U tablici 2. prikazane su još neke interakcije drugih lijekova i benzodiazepina. Pretilost, točnije količina tjelesne masti također je važan faktor jer bitno produžuje prosječno vrijeme poluživota zbog redistribucije benzodiazepina u masno tkivo.

Anksiolitički učinak benzodiazepina opaža se već pri niskim dozama, ali i tada je anksioliza teško razdvojiva od sedativnog učinka, a u većini slučajeva već i pri tim dozama suprimirane su razne psihomotoričke (npr. refleksi) i kognitivne funkcije. Po definiciji, svi benzodiazepini su hipnotici ako se primjene u dovoljno visokoj dozi. Njihov učinak na spavanje se očituje u smanjenoj latenciji za uspavljivanje, trajanju NREM faze 2 spavanja koje je produljeno, trajanju REM faze koje je skraćeno i trajanju NREM faze 4 koje je također skraćeno. Smatra se da su brzo uspavljivanje i produljenje NREM faze 2 klinički korisni učinci, međutim učinak na druge faze spavanja još uvijek nije jasan. Daljnjim povećanjem doze određenih benzodiazepina (diazepam, lorazepam i midazolam) javlja se anestetski učinak. Ovi lijekovi se primjenjuju intravenski, često u kombinaciji s drugim lijekovima kao pomoćno sredstvo za opću anesteziju, a još češće za preanestetsku medikaciju gdje se smatraju lijekovima izbora, posebno midazolam. Brojni benzodiazepini imaju i antikonvulzivni učinak te kod nekih postoji i određena selektivnost, što znači da mogu zaustaviti epileptiformnu električnu aktivnost bez značajnog depresijskog učinka na središnji živčani sustav. To su npr. klonazepam, nitrazepam, lorazepam i diazepam. Osim ovih nabrojenih, benzodiazepini imaju i miorelaksantni učinak. Naime, imaju inhibicijski učinak na polisinaptičke reflekse i prijenos impulsa u interneuronima kralježnične moždine, a u visokim koncentracijama mogu smanjiti prijenos i direktno na neuromuskularnoj spojnici. Svi ovi učinci zajedno rezultiraju relaksacijom mišića.

Kao što vidimo benzodiazepini imaju brojne učinke na organizam, a ne samo onaj koji primarno želimo. U svjetlu toga, postoje situacije kada su oni apsolutno kontraindicirani kao npr. potvrđena preosjetljivost, akutna intoksikacija alkoholom ili akutni glaukom zatvorenog kuta, ali i one situacije gdje jesu kontraindicirani, ali se neki lijekovi iz skupine ipak mogu primijeniti uz dodatni oprez kao npr. akutni glaukom otvorenog kuta, mijastenija gravis,

kronična opstruktivna plućna bolest, jetrena bolest, depresija disanja razne etiologije, šok, dojenje, trudnoća, dob ispod 18 godina, apneja u snu, povijest zlouporabe narkotika i/ili alkohola itd.

Još jedno zajedničko obilježje svih benzodiazepina je da se nakon njihovog kontinuiranog korištenja javlja tolerancija. To znači da je s vremenom potrebna sve veća doza da bi se postigao isti učinak lijeka. Za razliku od barbiturata, kod benzodiazepina je razvoj farmakodinamske tolerancije važniji od metaboličke, a do nje dolazi mehanizmom regulacije naniže (eng. *down-regulation*) receptora za benzodiazepine u središnjem živčanom sustavu. Međutim, stupanj tolerancije nije isti za sve farmakološke učinke, a postoji i križna tolerancija između različitih sedativa-hipnotika, uključujući alkohol.

Poželjna svojstva benzodiazepina dovela su do toga da se gotovo svi oni, ali i drugi sedativi-hipnotici naširoko zloupotrebljavaju, bilo sami ili u kombinaciji s drugim psihoaktivnim tvarima. Njihovom kroničnom uporabom, radilo se o indiciranoj uporabi ili zlouporabi, posebno sve većih doza, razvija se psihička i fizička ovisnost tzv. barbituratno-benzodiazepinski-alkoholni tip ovisnosti (Trevor i Way, 2011). Kako bi se to, ali i razvoj tolerancije, spriječili preporuka je da se benzodizepine ne primjenjuje duže od 4 tjedna u kontinuitetu, no to je u kliničkoj praksi teško izvedivo. Pretpostavlja se da je danas oko 35% bolesnika koji koriste ove lijekove razvilo neku vrstu ovisnosti (Begić, 2012). Što je uporaba benzodizepina dugotrajnija i što se primjenjuju veće doze veća je vjerojatnost razvoja ovisnosti. Psihološka ovisnost prva se javlja, a karakterizirana je neurotičnim ponašanjem. Kada pri uporabi prevlada psihička prisila, tada se može očekivati razvoj tjelesne ovisnosti i tolerancije. Pri tome tjelesnu ovisnost možemo opisati kao „promijenjeno fiziološko stanje koje zahtijeva kontinuiranu primjenu lijeka kako bi se spriječio sindrom ustezanja“ (Trevor i Way, 2011). Treba reći i da se ovisnost može razviti i kod fetusa tj. novorođenčeta, odnosno dojenčeta ako majka za vrijeme trudnoće, odnosno dojenja uzima benzodiazepine.

Sindrom ustezanja u slučaju benzodiazepina može imati i po život opasne manifestacije, a kreću se u rasponu od nemira i anksioznosti pa sve do generaliziranih epileptičkih napada. Osim ovih dviju krajnosti, simptomi uključuju vegetativnu hiperaktivnost, tremor ruku, tzv. *rebound* nesanicu, mučninu i povraćanje, prolazne vidne, taktilne ili slušne halucinacije ili iluzije te psihomotoričku agitiranost. Težina simptoma razlikuje se među pojedinim lijekovima te ovisi i o veličini primjenjivane doze. Naime, lijekovi s dugim poluvijekom eliminacije iz organizma nestaju relativno polako pa se može ostvariti postupno ustezanje s

malo simptoma, isto tako nagli prekid kod uzimanja manjih doza je iz istog razloga manje dramatičan, nego kod prekida uzimanja velikih doza. Križna ovisnost pruža osnovu za terapijsku kontrolu sindroma ustezanja korištenjem lijekova s duljim djelovanjem. Stoga da bi se spriječio ili barem ublažio sindrom ustezanja, kod osoba kod kojih se razvila ovisnost, ne smije se naglo prekidati primjena lijeka, već je potrebno postupno snižavanje doze istog lijeka ili primjena drugog lijeka ali s duljim djelovanjem i tu, jasno, uz postupno snižavanje doze do potpunog ukidanja.

Nuspojave benzodiazepina posljedica su depresijskog učinka na središnji živčani sustav, a ovisne su o dozi lijeka. Već i u relativno niskim dozama benzodiazepini mogu izazvati dnevnu sedaciju tj. pospanost, umanjiti sposobnost prosuđivanja i smanjiti motoričke vještine. Bitna značajka je i izazivanje, o dozi ovisne, anterogradne amnezije, što značajno utječe na sposobnost učenja novih informacija, dok prethodno naučene informacije ostaju nedirnute. Ovaj učinak se nekad iskorištava i u kliničkoj praksi, npr. kod neugodnih kliničkih zahvata kao što je endoskopija jer je bolesnik sposoban surađivati tijekom postupka, a kasnije ima amneziju vezanu uz taj neugodni događaj.

Pri uporabi benzodiazepina s dugim poluvijekom eliminacije nerijetko se javlja „mamurnost“, pogotovo kod starijih bolesnika. Dapače, „najčešći reverzibilni uzrok konfuznih stanja u starijih jest prekomjerna uporaba sedativa-hipnotika“ (Trevor i Way, 2011). Kod njih ovi lijekovi zbog svog dvostrukog, sedativnog i miorelaksirajućeg, djelovanja mogu dovesti do padova i posljedičnih trauma.

U teškom trovanju, ono što vitalno ugrožava bolesnika je depresija disanja, koja se može dodatno komplicirati aspiracijom želučanog sadržaja kod bolesnika koji nije pod nadzorom. Dodatni otežavajući faktor je i depresija kardiovaskularnog sustava. Na ova dva učinka, osim kod intoksikacije, treba paziti i u normalnim okolnostima, posebno kod bolesnika s plućnim bolestima, kod starijih, kod bolesnika s oštećenjem jetre, te u osoba s kardiovaskulanim bolestima. Oba učinka mnogo su izraženija kod intravenske primjene.

Iako su općenito sedativi-hipnotici lijekovi koji se često upotrebljavaju kod pokušaja suicida, benzodizepini se po tom pitanju smatraju dosta sigurnima zbog toga što imaju manje strmu krivulju doza-odgovor, što znači da su potrebene veće doze da se suicid uspješno izvrši. Dakako, ovo vrijedi u slučaju primjene benzodiazepina samih što je rijetko slučaj. Puno češće se radi o kombinaciji više lijekova i alkohola te tada ta sigurnost značajno opada.

U slučaju intoksikacije terapija je primarno suportivna, a sastoji se od osiguranja prohodnosti dišnog puta, mehaničke ventilacije ako je potrebna, održavanje volumena plazme, diureze i srčane funkcije, a kako bi se spriječila daljnja apsorpcija lijeka iz probavnog trakta indicirana je primjena aktivnog ugljena, lavaža želuca ili primjena laksativa. Može se primjeniti i hemodijaliza ili hemoperfuzija s ciljem ubrzanja eliminacije lijeka. Postoji još i mogućnost primjene kompetetivnog antagonista benzodiazepina, flumazenila, no iskustvo s njim je još uvijek ograničeno. Naime, antagonizam respiracijske depresije je nepredvidljiv, trajanje djelovanja mu je kratko, a postoji i rizik od poticanja simptoma ustezanja ako je riječ o kroničnoj uporabi benzodiazepina, stoga je apsolutno nužno da je osoba kod koje se primjenjuje flumazenil pod stalnim nadzorom.

Katkada, najčešće u starijih ili u djece i to nakon IV primjene, benzodiazepini mogu izazvati paradoksnu reakciju tj. pojačanu anksioznost, agitiranost, iritabilnost, agresiju pa i delirij, a spominju se i slučajevi depresije i suicidalnosti ili pak euforije tijekom kronične uporabe ovih lijekova (Mimica et al., 2002, prema Judd, 1987). Općenito, ovakve reakcije jasno su povezane s primjenom vrlo visokih doza i razinom neprijateljskog stava bolesnika prije liječenja.

Reakcije preosjetljivosti, koje uključuju kožne osipe, pojavljuju se relativno rijetko uz većinu lijekova. Što se tiče primjene benzodiazepina u trudnoći, nema jednostavnih niti sigurnih smjernica, iako postoje izvješća o teratogenosti te su benzodiazepini svrstani u kategoriju D rizika za trudnoću. Problem se u praksi rješava od slučaja do slučaja, iako postoji određeni konsenzus da se u prvom i drugom trimestru trudnoće benzodiazepine ne bi uopće trebalo uzimati, dok je u trećem moguća primjena, ali uz veliki oprez.

Sada ću navesti nekoliko benzodiazepina koji se najviše koriste u Republici Hrvatskoj, a pri tom ću usmjeriti pažnju na ono po čemu je pojedini lijek specifičan ili na značajke po kojima se razlikuje od ostalih u skupini.

5.1. ALPRAZOLAM

Alprazolam je kratkodjelujući, visokopotentan benzodiazepin sa srednje brzim nastupom djelovanja. Primjenjuje se oralno u obliku tableta. Vršne koncentracije u plazmi se postižu za

1-2 sata kod uobičajenih tableta, odnosno za 9 sati kod tabeta s prilagođenim oslobađanjem, a prosječno vrijeme poluživota je oko 12 sati.

Uobičajena doza za odrasle je od 0.5-6 mg/dan, ovisno o indikaciji te od slučaja do slučaja, a kod mlađih od 18 godina se ne propisuje. Ovaj lijek je indiciran u liječenju anksioznih poremećaja, s naglaskom na panični poremećaj, zatim mješoviti anksiozno-depresivni poremećaj, a *off-label* i za premenstrualni sindrom (Alprazolam (Rx)).

Nuspojave alprazolama, ako se pojave, se javljaju na početku liječenja te obično nestaju u tijeku trajanja terapije. Najčešća nuspojava je definitivno pospanost, a učestale su i depresija, glavobolja, konstipacija ili proljev te suhoća usta. Pri dozama većim od 4 mg/dan učestalost ovih nuspojava se udvostručuje, a pridodaju im se još i teškoće koordinacije, povećan ili smanjen apetit, umor, teškoće pamćenja, iritabilnost, kognitivni poremećaji, nesanica, dizartrija i dr. Također, pacijenti koji primaju ove doze su pod značajno većim rizikom razvoja ovisnosti. Što se tolerancije tiče, Romach i sur. (1992) navode da povećanje doze, kod kroničnih korisnika alprazolama, nije karakteristično, već da do povećanja doze, u većini slučajeva, dolazi samo kad je to potrebno za akutnu kontrolu nekog simptoma, a zatim se vraća na prijašnji režim.

5.2. BROMAZEPAM

Bromazepam je oralni, kratkodjelujući benzodiazepin s brzim nastupom djelovanja. Vršne koncentracije postiže, kao i alprazolam, za 1-2 sata, ali mu je prosječno vrijeme poluživota nešto duže, oko 17 sati. Primjenjuje se u dozi 3-36 mg/dan, a indikacije su mu anksiozni poremećaji, opet s naglaskom na panični poremećaj zbog svog brzog nastupa djelovanja, te premedikacija pri manjim kirurškim zahvatima.

Najčešće nuspojave bromazepama su pospanost, sedacija, ataksia, teškoće pamćenja i vrtoglavica. Osjećaj nestabilnosti u prostoru koji je inače česta nuspojava benzodiazepina je kod bromazepama dosta slabije izražen (Patat i Foulhoux, 1985). Rijetko se može javiti i leukopenija i oštećenje jetre kolestatskog tipa, s ili bez žutice, pa se preporuča povremena rutinska laboratorijska kontrola jetrenih enzima i bijele krvne slike.

Psihološka i fizička ovisnost o bromazepamu se javlja već nakon četiri tjedna kontinuirane uporabe, a nagli prekid kronične uporabe, čak i uobičajenih nižih terapijskih doza, može dovesti do ozbiljnog sindroma ustezanja uključujući epileptički status i stanje slično delirium tremensu (Fukuda, Nakajima i Tomita, 1999).

5.3. DIAZEPAM

Diazepam je dugodjelujući, niskopotentni, ali visoko učinkoviti benzodiazepin brzog nastupa djelovanja. Jedan je od najkorištenijih lijekova uopće te se nalazi na listi osnovnih, neizostavnih lijekova Svjetske zdravstvene organizacije koji su potrebni za bazični sustav zdravstvene zaštite. Može se primijeniti oralno, intravenski, intramuskularno te rektalno s tim da se kod intravenske primjene mora razrijediti i primijeniti ne brže od 5 mg/ml/min u veću venu, kako bi se smanjio rizik venske tromboze, flebitisa, lokalne iritacije, otoka i rijetko oštećenja vene.

Nakon primjene, djelovanje počinje za 1-5 min nakon IV i 15-30 min nakon IM primjene. Vršne plazmatske koncentracije se postižu između 30 i 90 min kod oralne primjene, 30-60 nakon IM i 15-45 min nakon rektalne primjene. Treba reći i da je apsorpcija spora, nepravilna i nepotpuna nakon IM primjene za razliku od ostalih puteva primjene. Diazepam se opsežno metabolizira pri čemu nastaje nekoliko farmakološki aktivnih metabolita. Najznačajniji od njih je dezmetildiazepam (nordiazepam) jer, najvećim djelom zbog njega, diazepam ima bifazično poluvrijeme života pa to zbrojeno iznosi prosječnih oko 100 sati. Primjenjuje se u dozama 2-40 mg/dan za odrasle, a uz dodatan oprez i u djece u manjim dozama, ovisno o dobi i težini.

Diazepam je jedan od, ako ne i najprimjenjivaniji benzodiazepin te se koristi u brojnim indikacijama od kojih su mnoge *off-label*. Uglavnom se koristi u liječenju anksioznih poremećaja, simptoma akutnog alkoholnog, opijatnog i benzodiazepinskog ustezanja, kratkotrajno u liječenju nesanice te kao premedikacija prije kirurških postupaka i endoskopija. IV diazepam se koristi kao lijek prvog izbora kod epileptičkog statusa i kod konvulzija uslijed trovanja organofosfatima, ali se ne koristi u dugoročnoj terapiji epilepsije zbog razvoja tolerancije. Nadalje, koristi se i u hitnoj terapiji eklampsije kad su IV magnezijev sulfat i metode snižavanja tlaka bile neuspješne, zatim se, zbog svog miorelaksirajućeg učinka, koristi

i kod boli uzrokovane mišićnim spazmom te raznih distonija. Može se primjeniti u terapiji neurovegetativnih simptoma povezanih s vertigom, u terapiji tetanusa, spastične pareze razne etiologije, komplikacija s halucinacijama i psihozom kod predoziranja stimulirajućim drogama (LSD, kokain, metamfetamin). Nema nekih posebnih interakcija i kontraindikacija u odnosu na ostale benzodiazepine.

Profil nuspojava ovog lijeka je sličan profilu ostalih benzodiazepina, a nešto se češće javljaju ataksija te kod primjene rektalnog gela euforija, inkoordinacija, osip i proljev. Što se razvoja tolerancije i ovisnosti tiče, ona se javlja nakon 6 tjedana kontinuirane uporabe. U usporedbi s drugim benzodiazepinima simptomi ustezanja diazepama su manje izraženi zbog njegovog dugog vremena polueliminacije pa je on zbog toga, ali i niske potencije i dugog djelovanja, lijek izbora u liječenju benzodiazepinske ovisnosti. Posebno ugroženi od razvoja ovisnosti su alkoholičari i osobe s poremećajem ličnosti, a k tome Poulos i Zack (2004) navode da diazepam kod alkoholičara pojačava želju, kao i količinu popijenog alkohola.

5.4. FLURAZEPAM

Flurazepam je dugodjelujući benzodiazepin s brzim nastupom djelovanja za oralnu primjenu. Vršne koncentracije se postižu za pola do 3 sata nakon primjene, a učinak je dugotrajan zahvaljujući njegovom farmakološki aktivnom metabolitu s prosječnim vremenom poluživota od oko 100 sati. Jedinstven je benzodiazepin zbog toga jer je, za razliku od ostalih, parcijalni, a ne potpuni agonist benzodiazepinskih receptora (Chan i Farb, 1985). Indiciran je u kratkotrajnom liječenju blage do srednje teške nesanice u dozi od 15-30 mg/dan prije spavanja s tim da se u žena i starijih primjenjuju niže doze zbog sporije eliminacije, dok se u djece ne primjenjuje.

Najčešće nuspojave su ataksija, vrtoglavica, pospanost, letargija i ošamućenost. Zbog svog dugog djelovanja, učinak se često prenosi i na drugi dan, pogotovo nakon prvih par dana liječenja što rezultira dnevnom sedacijom. Uzimanje treba biti pravovremeno jer se rizik od dnevne sedacije povećava ako se lijek uzme prekasno uvečer. S obzirom da je dnevna sedacija dosta česta, a upravo starije osobe najčešće pate od nesanice, kod njih treba biti oprezan s primjenom jer zbog otežanih psihomotoričkih funkcija drugog dana postoji velika vjerojatnost

od padova i fraktura. S obzirom na dugo poluvrijeme eliminacije, potencijal za interakciju s drugim lijekovima postoji i nekoliko dana nakon prestanka uzimanja flurazepama.

5.5. KLONAZEPAM

Klonazepam je još jedan dugodjelujući, visokopotentan benzodiazepin brzog do srednje brzog nastupa djelovanja. Primjenjuje se oralno, a vršne doze se postižu za 1-2 sata u većine pacijenata. Kao što sam već naveo dugog je djelovanja i to zahvaljujući sporoj eliminaciji s prosječnim vremenom poluživota od oko 34 sata s tim da ne stvara farmakološki aktivne metabolite.

Prosječne doze za odrasle su 1.5-4 mg/dan do maksimalnih 20mg/dan kod epilepsije. Koristi se i kod djece, ali u nižim dozama prilagođenim dobi i tjelesnoj težini. Kod starijih se primjenjuju duplo manje doze i ne preporuča se uporaba dulje od 2 tjedna. Iako kod većine benzodiazepina promjena bubrežne funkcije nema većeg utjecaja na eliminaciju, u slučaju klonazepama potrebna je korekcija doze, no treba napomenuti i da promjena jetrene funkcije manje utječe na njegov metabolizam jer se najvećim dijelom konjugira i ne prolazi hepatičnu oksidaciju.

Indiciran je za liječenje paničnog poremećaja, ali i drugih anksioznih poremećaja te epilepsije. Kod epilepsije se nekad koristi u liječenju rijetkih epilepsija karakterističnih za djecu iako je relativno neuspješan u liječenju infantilne epilepsije (Hrachovy et al., 1983). Također, kao i u slučaju diazepama, nije preporučen za dugotrajnu terapiju zbog pojave tolerancije i ovisnosti. Osim ove dvije glavne indikacije koristi se još i kod raznih drugih rjeđih poremećaja kao što su hiperekpleksija i rekurentni, akutni, ponavljajući epileptički napad (Clonazepam (Rx)) te određenih tipova migrene, multiple skleroze, inicijalno u liječenju akutne manije zajedno s antipsihoticima i litijem, bruksizma, akatizije, spasticiteta povezanog s amiotrofičnom lateralnom sklerozom i dr.

Najčešća nuspojava klonazepama je somnolencija koja se javlja u nešto više od trećine slučajeva, a često se javljaju još i ataksija, poremećaj koordinacije, depresija, ošamućenost, umor, poremećaj pamćenja te češće infekcije gornjeg respiratornog trakta. Antiepileptici, uključujući klonazepam, povećavaju rizik suicidalnosti, a to se uočava već nakon tjedan dana uporabe pa treba obratiti pozornost na pojavu ili pogoršanje depresije, sucidalnih misli i

ponašanja ili bilo kakvih neuobičajenih promjena u raspoloženju i ponašanju (Clonazepam, 2014). Do pojave ovisnosti dolazi nakon duže od 4 tjedna kontinuirane uporabe. Terapija se ne smije naglo prekidati jer postoji velika vjerojatnost od pojave životno ugrožavajućeg epileptičkog statusa.

5.6. LORAZEPAM

Lorazepam je visokopotentan, srednje brzo, ali kratkodjelujući benzodiazepin široke uporabe. Put primjene je oralan, IV ili IM u dozama 2-6 mg/dan kod odraslih, dok se kod djece primjenjuje *off-label*. Lorazepam je najmanje lipofilan benzodiazepin stoga se relativno sporo apsorbira nakon oralne primjene, ali i uglavnom ostaje u intravaskularnom odjeljku, a ne redistribuira se u većoj mjeri u masno tkivo. To objašnjava zašto, u odnosu na diazepam, usprkos kraćem prosječnom vremenu poluživota zadržava vršne koncentracije u plazmi i manje se akumulira u tijelu. One se postižu za oko 2 sata nakon oralne ili IM primjene, odnosno 10 min nakon IV primjene s tim da se učinak javlja i ranije, a traje između 6 i 12 sati. Metabolizira se konjugacijom u jetri zaobilazeći hepatičku oksidaciju, tako da blaga i umjerena oštećenja jetre ne utječu mnogo na njegovu koncentraciju, a uz to ne stvara ni aktivne metabolite.

Indiciran je u kratkotrajnom liječenju anksioznih poremećaja, nesanice i epileptičkog statusa. Kod epileptičkog statusa superiroran je često korištenom diazepamu (Prasad et al., 2005), ali kao i drugi benzodiazepini, nije namjenjen dugotrajnoj terapiji zbog razvoja tolerancije i ovisnosti. Nadalje, koristi se kao preoperativna medikacija te, *off-label*, za anksiolizu/sedaciju na odjelima intenzivne njege te za liječenje mučnine i povraćanja inducirane kemoterapijom. Koristan je i u prevenciji sindroma alkoholnog ustezanja (Peppers, 1996), za smirivanje agitiranih pacijenata kao alternativa haloperidolu (Battaglia, 2005) te ponekad u liječenju i kontroli katatonije (Van Dalfsen et al., 2006). Najčešće je korišten benzodiazepin za smanjenje rizika od agitacije i konvulzija u pacijenata predoziranih stimulirajućim drogama (Ellinwood, 1975).

Najčešće nuspojave lorazepama su dnevna sedacija, smušenost, slabost i nestabilnost uz ostale benzodiazepinske nuspojave, a treba istaknuti da se čini da lorazepam ima jači efekt na oštećenje pamćenja od drugih benzodiazepina (Bishop i Curran, 1995). Također, u usporedbi

s drugim benzodiazepinima, zbog svoje potentnosti ima veći potencijal razvoja ovisnosti (Kemper, Poser i Poser, 1980), a zbog svojeg kratkog djelovanja, uzrokuje teži sindrom ustezanja od dugodjelujućih benzodiazepina (Riss et al., 2008) te je zbog toga preporučen samo za kratkotrajnu uporabu od 2 do 4 tjedna. Ponekad je razvoj simptoma sindroma ustezanja moguć već nakon tjedan dana primjene (Scharf et al., 1982).

5.7. MIDAZOLAM

Midazolam je često primjenjivan, visokopotentan, kratkodjelujući benzdiazepin brzog nastupa djelovanja. Uz diazepam, nalazi se na listi osnovnih lijekova Svjetske zdravstvene organizacije i najčešće je korišten benzodiazepin u anesteziologiji. Ima relativno slabu apsorpciju nakon oralne primjene, stoga se primjenjuje češće IV i IM iako postoje i tablete za oralnu primjenu. Primijeniti se može i intratekalno (Ho i Ismail, 2008), a u slučaju hitne terapije konvulzija u djece i intranazalno ili bukalno, kao alternativa rektalno primijenjenom diazepamu (Appleton, Macleod i Martland, 2008). Zbog svoje dobre vodotopljivosti rjeđe izaziva tromboflebitis i manje je bolan na mjestu IM injekcije.

Sedacija u odraslih nastupa 15 min, a u djece 5 min nakon IM primjene, dok kod IV primjene nastupa 3-5 min nakon primjene u oba slučaja. Kada se daje kao anestetik, indukcija anestezije započinje već nakon 1.5-2.5 min ovisno o tome je li dana sedativna premedikacija. Biotransformacijom u jetri stvara farmakološki aktivan metabolit koji je odgovoran za 10% njegovog učinka. Prosječno vrijeme poluživota je, u odnosu na druge benzodiazepine, dosta kratko te iznosi oko 2,5 sata.

Najviše je korišten benzodiazepin u svrhu premedikacije i sedacije, a koristi se još i u indukciji i održavanju anestezije, sedaciji intubiranih pacijenata na odjelima intenzivne, u palijativnoj skrbi, kao kratkotrajna terapija nesanice u osoba koje ne odgovaraju na drugu terapiju te imaju problema s usnivanjem. Nadalje, koristi se i u kombinaciji s antipsihoticima u akutnom liječenju agresivnog i nekontroliranog ponašanja kod shizofrenije (Huf et al., 2009) te u liječenju epileptičkog statusa.

Midazolam, uz ostale nuspojave benzodiazepina, jako utječe na depresiju disanja čak i u zdravih osoba, a može biti i uzrokom apneje. To je pogotovo izraženo u kombinaciji s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava kao što je fentanil. Iz tog razloga se on uopće ne bi

trebao primjenjivati u vanbolničkim uvjetima te je potreban kontinuiran nadzor pacijenta kod primjene. Također, nakon inicijalne doze, i prije svake sljedeće, treba lijek primijeniti kroz minimalno 2 min te pričekati još toliko da se procijeni sedativni učinak. Ne smije se dati brzom IV injekcijom, pogotovo u neonatusa, jer može uzrokovati tešku hipotenziju i konvulzije. Osim kod oštećenja funkcije jetre i dobi, kod primjene midazolama treba korigirati dozu i kod pacijenata s kongestivnim zatajenjem srca te s oštećenjem bubrežne funkcije.

Kronična uporaba drugih benzodiazepina prije primjene midazolama može smanjiti njegov učinak zbog razvoja križne tolerancije (Potokar et al., 1999). Treba istaknuti i da infuzije midazolama mogu inducirati toleranciju i sindrom ustezanja već nakon nekoliko dana primjene.

5.8. NITRAZEPAM

Nitrazepam je dugodjelujući benzodiazepin brzog nastupa djelovanja namjenjen oralnoj primjeni. Primjenjuje se u dozi 5 ili 10 mg/dan, a vršne koncentracije se postižu za oko 2 sata nakon primjene. Prosječno vrijeme poluživota mu je oko 29 sati s tim da se u likvoru zadržava mnogo duže, oko 68 sati (Kangas et al., 1977). Primarna indikacija mu je liječenje kratkotrajnih problema usnivanja, učestalog buđenja, ranog buđenja ili kombinacije navedenog, a ponekad se koristi i za kratkotrajno liječenje refraktorne epilepsije. Kod liječenja Westovog sindroma, utvrđeno je da je nitrazepam učinkovitiji od klonazepama (Djurić, Marjanović i Zamurović, 2001).

Nuspojave nitrazepama se ne razlikuju od klasičnih benzodiazepinskih nuspojava, kao ni interakcije, kontraindikacije i razvoj ovisnosti. Tolerancija se javlja već nakon tjedan dana primjene, a posebnu pažnju treba posvetiti kod primjene u starijih osoba zbog velike incidencije padova i fraktura (Trewin, Lawrance i Veitch, 1992), te u osoba koje boluju od hipotiroidizma jer to stanje može dovesti do usporenja metabolizma nitrazepama koje vodi do značajnog nakupljanja lijeka u organizmu (Kenny et al., 1984) i posljedičnih nuspojava.

5.9 OKSAZEPAM

Oksazepam je niskopotentni, kratkodjelujući benzodiazepin sporog nastupa djelovanja. Čak prema jednoj britanskoj studiji (Serfaty i Masterton, 1993), on je benzodiazepin s najsporijom apsorpcijom i najsporijim nastupom djelovanja uopće. Primjenjuje se oralno u prosječnoj dnevnoj dozi od 30-90 mg/dan ovisno o indikaciji. Vršne koncentracije u plazmi se postižu nakon 3 sata od primjene, a prosječno vrijeme poluživota mu je oko 8 sati. Metabolizira se glukuronidacijom te ne stvara farmakološki aktivne metabolite.

Indiciran je u liječenju anksioznih poremećaja s blažom kliničkom slikom, nesanice u slučaju kada osoba ima problema s održavanjem sna, zatim u kontroli simptoma alkoholnog ustezanja te u liječenju anksioznosti povezane s depresijom. Oksazepam je zbog svoje specifične farmakokinetike anksiolitik jako dobre podnošljivosti, a posebno je prikladan za liječenje kontinuirane anksioznosti u osoba starije životne dobi te u bolesnika s oštećenom jetrom (Mimica et al., 2002, prema Ayd, 1990). Kod djece mlađe od 6 godina se ne primjenjuje.

Profil nuspojava, kontraindikacije te razvoj ovisnosti i tolerancije su značajke zajedničke oksazepamu i ostatku skupine benzodiazepina, osim što se oksazepam kod predoziranja smatra općenito manje toksičnim u odnosu na druge lijekove iz skupine (Buckley et al., 1995).

6. DRUGE SKUPINE LIJEKOVA S ANKSIOLITIČKIM DJELOVANJEM

Iako se benzodiazepini smatraju anksioliticima u užem smislu i zasigurno su najkorišteniji, postoje i drugi lijekovi s anksiolitičkim svojstvima koji se s njima često kombiniraju. U prvom redu to mogu biti neki antidepresivi sa sedativnim i anksiolitičkim djelovanjem, potom neki antipsihotici, osobito druge i treće generacije, te antiepileptici. Ima i lijekova iz drugih skupina, koji nisu psihofarmaci u užem smislu, a koji imaju sedativno djelovanje, kao npr. antihistaminici. Anksiolitici benzodiazepini se u liječenju uvijek kombiniraju, prvenstveno zbog razvoja tolerancije i ovisnosti na benzodiazepine koji uvjetuju njihov što brži izlazak iz kontinuirane terapije.

Pored benzodiazepinskih anksiolitika u liječenju anksioznosti koristi se još i buspiron kojeg nema na našem tržištu i nebenzodiazepinski anksiolitici kao npr. zolpidem. Zolpidem je jako omiljen među bolesnicima za korekciju nesanice.

U liječenju anksioznih poremećaja, pogotovo dugoročnom liječenju, osobitu ulogu imaju selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) zbog svog antipaničnog, antiopsesivnog, sedativnog i anksiolitičkog učinka. To su npr. citalopram, escitalopram, fluvoksamin, paroksetin, fluoksetin i sertralin. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, kao što su venlafaksin i duloksetin, također su često korišteni. Nešto rjeđe koriste se TCA, amitriptilin, maprotilin, imipramin i dr., prvenstveno zbog svojih čestih i značajnih nuspojava. Od ostalih antidepresiva, anksiolitičko-sedativni učinak imaju neki IMAO, zatim trazodon, mirtazapin, mianserin i dr.

Nadalje, tu su i antipsihotici prve generacije, s jakim sedativnim djelovanjem, poput promazina i levopromazina, te od novijih antipsihotika olanzapin, kvetiapin, risperidon i sl. Antipsihotici u malim dozama povećavaju ukupan odgovor na liječenje.

Anksiolitčki, ali više sedativni učinak imaju i antihistaminici I. generacije, npr. hidroksizin ili prometazin. Kada simptomi samo djelomično odgovaraju na terapiju nekim lijekom, mogu se primjeniti određeni antikonvulzivi koji onda pojačavaju ukupni odgovor tako što pojačavaju funkciju GABA-e, npr. gabapentin, ili moguće djeluju na pojačanje ili inhibiciju učinaka neurotransmitera povezanih s anksioznošću te blokadom natrijevih kanala, npr. lamotrigin, topiramat, valproična kiselina ili karbamazepin.

S obzirom da su brojni somatski simptomi anksioznosti produkt pojačane aktivnosti simpatičkog živčanog sustava, logično je da se lijekovi koji blokiraju tu aktivnost mogu upotrijebiti u ublažavanju istih. Danas se stoga rutinski koriste β-blokatori, propranolol i atenolol, a nešto manje i α_1-blokatori kao prazosin te centralni α_2-blokatori kao što je klonidin ili gvanfacin.

7. ZAKLJUČAK

Zaključno mogu reći da su kroz povijest korišteni brojni anksiolitici, koji su bili više ili manje uspješni, no gotovo svima im je zajednička značajka razvoj tolerancije i ovisnosti te brojne nuspojave i toksičnost što ih čini poprilično nesigurnim lijekovima u kontekstu moderne farmakologije i moderne medicine. Iako su se pojavom benzodiazepina, sigurnost i učinkovitost anksiolitika drastično popravili, ni oni nisu postali iznimka od nedostataka koji prate starije anksiolitike, a ako uzmemo u obzir da ih se usprkos tome već 50 godina smatra najboljim dostupnim anksioliticima, jasno je da postoji potreba za još učinkovitijim i prije svega sigurnijim anksioliticima. Buspiron je tu bio na dobrom tragu, ali se ipak u kliničkoj praksi nije nametnuo kao zamjena za, u praksi već dobro prihvaćene, benzodiazepine. Od otkrića buspirona do danas, na žalost nije bilo nikakvih većih pomaka u terapiji anksioznosti, a s obzirom na kompleksnost fiziologije i patofiziologije ljudskog mozga, mislim da bi bilo nerealno za očekivati brze rezultate i skokovite pomake. No bez obzira na to, potreba za sigurnijim i učinkovitijim anksioliticima je realna te se nadam da će znanost uskoro naći rješenje za taj problem jer to, prije svega, trebaju naši pacijenti, ali i mi liječnici ako nam je stalo do obavljanja našeg poziva na najvišoj mogućoj razini.

8. ZAHVALE

Hvala mojim roditeljima i sestri na podršci tijekom studiranja, bez njih ništa ne bi bilo moguće. Zahvaljujem i svojoj mentorici prof. dr. sc. Almi Mihaljević-Peleš, dr. med. na uloženom trudu, pomoći i strpljenju pri izradi ovog rada te na prenesenom znanju iz psihijatrije u Klinici za koju me vežu iznimno lijepe uspomene tijekom studiranja. Također se zahvaljujem članovima komisije doc. dr. sc. Martini Rojnić-Kuzman, dr. med. te prof. dr. sc. Draženu Begiću, dr. med. na uloženom vremenu pri ocjenjivanju ovog rada.

9. LITERATURA

Alprazolam (Rx). (n.d.). Preuzeto 28. travnja 2015 iz Medscape: http://reference.medscape.com/drug/xanax-niravam-alprazolam-342896#0

Alprazolam. (Studeni 2014). Preuzeto 28. travnja 2015 iz Drugs.com: http://www.drugs.com/pro/alprazolam.html

Appleton, R., Macleod, S., & Martland, T. (2008). Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(3).

Ashton, H. (1994). Guidelines for the rational use of benzodiazepines: When and what to use. *Drugs, 48*(1), 25-40.

Ayd, F. Jr. (1990). Oxazepam: update 1989. *International Clinical Psychopharmacology, 5*(1), 1-15.

Barbee, J. G. (1998). Mixed Symptoms and Syndromes of Anxiety and Depression: Diagnostic, Prognostic, and Etiologic Issues. *Annals of Clinical Psychiatry, 10*(1), 15-29.

Battaglia, J. (2005). Pharmacological Management of Acute Agitation. *Drugs, 65*(9), 1207-1222.

Begić, D. (Ur.). (2012). *Suvremeno liječenje anksioznih poremećaja.* Zagreb: Medicinska naklada.

Benyamini, Y., Roziner, I., Goldbourt, U., Drory, Y., Gerber, Y., & Israel Study Group on First Acute Myocardial Infarction (2013). Depression and anxiety following myocardial infarction and their inverse associations with future health behaviors and quality of life. *Annals of Behevioral Medicine, 46*(3), 310-321.

Bishop, K. I., & Curran, H. V. (1995). Psychopharmacological analysis of implicit and explicit memory: a study with lorazepam and the benzodiazepine antagonist flumazenil. *Psychopharmacology, 121*(2), 267-278.

Brunton, L. L., Lazo, J. S., & Parker, K. L. (2005). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (11. izd.). McGraw-Hill.

Buckley, N. A., Dawson, A. H., Whyte, I. M., & O'Connell, D. L. (1995). Relative toxicity of benzodiazepines in overdose. *British Medical Journal, 310*(6974), 219-221.

Buspirone. (ožujak 2014). Preuzeto 21. svibnja 2015 iz Drugs.com: http://www.drugs.com/pro/buspirone.html

Chan, C. Y., & Farb, D. H. (1985). Modulation of neurotransmitter action: control of the gamma- aminobutyric acid response through the benzodiazepine receptor. *The Journal of Neuroscience, 5*(9), 2365-2373.

Chloral hydrate (Rx). (n.d.). Preuzeto 13. svibnja 2015 iz Medscape: http://reference.medscape.com/drug/somnote-chloral-hydrate-342929#0

Clonazepam (Rx). (n.d.). Preuzeto 1. svibnja 2015 iz Medscape: http://reference.medscape.com/drug/klonopin-clonazepam-342900#0

Clonazepam. (prosinac 2014). Preuzeto 1. svibnja 2015 iz Drugs.com: http://www.drugs.com/pro/clonazepam.html

DeLong, R. E., Phillis, J. W., & Barraco, R. A. (1985). A possible role of endogenous adenosine in the sedative action of meprobamate. *European Journal of Pharmacology, 118*(3), 359-362.

Diazepam (Rx). (n.d.). Preuzeto 30. travnja 2015 iz Medscape: http://reference.medscape.com/drug/valium-diastat-diazepam-342902#4

Djurić, M., Marjanović, B., & Zamurović, D. (2001). West syndrome--new therapeutic approach. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 129*(1), 72-77.

Ellinwood, E. H. Jr. (1975). Emergency treatment of adverse reactions to CNS stimulants. U *A Treatment Manual for Acute Drug Abuse Emergencies* (str. 76-230). Rockville, Maryland: Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration.

Flurazepam (Rx). (n.d.). Preuzeto 30. travnja 2015 iz Medscape: http://reference.medscape.com/drug/dalmane-som-pam-flurazepam-342904#0

Flurazepam. (siječanj 2015). Preuzeto 30. travnja 2015 iz Drugs.com: http://www.drugs.com/cdi/flurazepam.html

Fukuda, M., Nakajima, N., & Tomita, M. (1999). Generalized tonic-clonic seizures following withdrawal of therapeutic dose of bromazepam. *Pharmacopsychiatry, 32*(1), 42-43.

Gregurek, R., Braš, M., Filaković, P., Fingler, M., Lončar, Z., Mihaljević-Peleš, A., Pačić-Turk, Lj., Šagud, M. (2006). *Suradna i konzultativna psihijatrija - Psihijatrijski i psihološki problemi u somatskoj medicini.* Zagreb: Školska knjiga.

Ho, K. M., & Ismail, H. (2008). Use of intrathecal midazolam to improve perioperative analgesia: a meta-analysis. *Anaesthesia and Intensive Care, 36*(3), 365-373.

Hoehn-Saric, R. (1982). Neurotransmitters in Anxiety. *Archives of General Psychiatry, 39*(6), 735-742.

Hotujac, Lj., & Šagud, M. (2000). Benzodiazepini. U Z. Duraković (Ur.), *Klinička toksikologija* (str. 345-9). Zagreb: Grafos.

Hotujac, Lj. i sur. (2006). *Psihijatrija.* Zagreb: Medicinska naklada.

Hrachovy, R. A., Frost, J. D., Kellaway, P., & Zion, T. E. (1983). Double-blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasms. *The Journal of Pediatrics, 103*(4), 641-645.

Huf, G., Alexander, J., Allen, M. H., & Raveendran, N. S. (2009). Haloperidol plus promethazine for psychosis-induced aggression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(3).

Judd, L. L. (1987). The therapeutic use of psychotropic medication. U E. Braunwald, K. J. Isselbacher, R. G. Petersdorf, J. D. Wilson, J. B. Martin, & A. S. Fauci (Ur.), *Harrison's Principles of Internal Medicine* (Svez. 2, str. 2099-2107). New York: McGraw-Hill Book Company.

Kangas, L., Kanto, J., Siirtola, T., & Pekkarinen, A. (1977). Cerebrospinal-fluid concentrations of nitrazepam in man. *Acta Pharmacologica et Toxicologica, 41*(1), 74-79.

Kemper, N., Poser, W., & Poser, S. (1980). Benzodiazepine dependence: addiction potential of the benzodiazepines is greater than previously assumed. *Deutsche Medizinische Wochenschrift, 105*(49), 1707-1712.

Kenny, R. A., Kafetz, K., Cox, M., Timmers , J., & Impallomeni, M. (1984). Impaired nitrazepam metabolism in hypothyroidism. *Postgraduate Medical Journal, 60*(702), 296-297.

Liang, J. J., Tweer, M. S., Hayes, S. E., Gulati, R., & Hayes, S. N. (2014). Prevalence and predictors of depression and anxiety among survivors of myocardial infarction due to spontaneous coronary artery dissection. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention, 34*(2), 138-142.

Lorazepam (Rx). (n.d.). Preuzeto 1. svibnja 2015 iz Medscape: http://reference.medscape.com/drug/ativan-loraz-lorazepam-342906#0

McLean, M. J., & Macdonald, R. L. (1988). Benzodiazepines, but not beta carbolines, limit high frequency repetitive firing of action potentials of spinal cord neurons in cell culture. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 244*(2), 789-795.

Medication in Treatment of Anxiety. (prosinac 2009). Preuzeto 4. svibnja 2015 iz Anxiety and Depression Association of America: http://www.adaa.org/sites/default/files/Medications-Chart_updated-1209.pdf

Meprobamate (Rx). (20. svibnja 2015). Dohvaćeno iz Medscape: http://reference.medscape.com/drug/meprobamate-342920#0

Midazolam (Rx). (n.d.). Preuzeto 2. svibnja 2015 iz Medscape: http://reference.medscape.com/drug/versed-midazolam-342907#0

Midazolam. (kolovoz 2014). Preuzeto 2. svibnja 2015 iz Drugs.com: http://www.drugs.com/pro/midazolam-injection.html#s2

Mimica, N., Folnegović-Šmalc, V., Uzun, S., & Rušinović, M. (2002). Benzodiazepini: za i protiv. *Medicus, 11*(2), 183-188.

Nemeroff, C. B. (2003). Anxiolytics: past, present, and future agents. *The Journal of Clinical Psychiatry, 64*, 3-6.

Oxazepam (Rx). (n.d.). Preuzeto 4. svibnja 2015 iz Medscape: http://reference.medscape.com/drug/serax-oxazepam-342908#0

Panagioti, M., Scott, C., Blakemore, A., & Coventry, P. A. (2014). Overview of the prevalence, impact, and management of depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 9*(1), 1289-1306.

Patat, A., & Foulhoux, P. (1985). Effect on postural sway of various benzodiazepine tranquillizers. *British Journal of Clinical Pharmacology, 20*(1), 9-16.

Peppers, M. P. (1996). Benzodiazepines for alcohol withdrawal in the elderly and in patients with liver disease. *Pharmacotherapy, 16*(1), 49-57.

Potokar, J., Coupland, N., Wilson, S., Rich, A., & Nutt, D. (1999). Assessment of GABA(A)benzodiazepine receptor (GBzR) sensitivity in patients on benzodiazepines. *Psychopharmacology, 146*(2), 180-184.

Poulos, C. X., & Zack, M. (2004). Low-dose diazepam primes motivation for alcohol and alcohol-related semantic networks in problem drinkers. *Behavioural Pharmacology, 15*(7), 503-512.

Prasad, K., Al-Roomi, K., Krishnan, P. R., & Sequeira, R. (2005). Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(4).

Racamier, P. (1956). *La psychoanalyse d'aujourd'hui.* Paris: Press Univ de France.

Rho, J. M., Donevan, S. D., & Rogawski, M. A. (1997). Barbiturate-like actions of the propanediol dicarbamates felbamate and meprobamate. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 280*(3), 1383-1391.

Riss, J., Cloyd, J., Gates, J., & Collins, S. (2008). Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurologica Scandinavica, 118*(2), 69-86.

Saravay, S. M., Steinberg, H., & Torem, M. (1990). Importance of consultation-liaison psychiatry. *The American Journal of Psychiatry, 174*(4), 538.

Scharf, M. B., Kales, A., Bixler, E. O., Jacob, J. A., & Schweitzer, P. K. (1982). Lorazepam-efficacy, side effects, and rebound phenomena. *Clinical Pharmacology and Therapeutics, 31*(2), 175-179.

Serfaty, M., & Masterton, G. (1993). Fatal poisonings attributed to benzodiazepines in Britain during the 1980s. *British Journal of Psychiatry, 163*, 386-393.

Smith, D. E., & Wesson, D. R. (1985). *The Benzodiazepines: current standards for medical practice.* Boston: MTP Press Limited.

Stark, D. P., & House, A. (2000). Anxiety in cancer patients. *British Journal of Cancer, 83*(10), 1261-1267.

Trevor, A. J., & Way, W. L. (2011). Anksiolitici i sedativi-hipnotici. U B. G. Katzung, S. B. Masters, A. J. Trevor, V. Trkulja, M. Klarica, & M. Šalković-Petrišić (Ur.), *Temeljna i klinička farmakologija* (11. izd., str. 371-386). Zagreb: Medicinska naklada.

Trewin, V. F., Lawrence, C. J., & Veitch, G. B. (1992). An investigation of the association of benzodiazepines and other hypnotics with the incidence of falls in the elderly. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 17*(2), 129-133.

Van Dalfsen, A. N., Van Den Eede, F., Van Den Bossche, B., & Sabbe , B. G. (2006). Benzodiazepines in the treatment of catatonia. *Tijdschrift voor Psychiatrie, 48*(3), 235-239.

10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Matija Cvitković

Datum i mjesto rođenja: 23. kolovoza 1990., Karlovac, Republika Hrvatska

Adresa: Miroslava Krleže 5a, 47000 Karlovac

Kontakt e-mail: matija.cvitkovic2@gmail.com

Obrazovanje:

- 2009. - Medicinski fakultet u Zagrebu, smjer doktor medicine
- 2005. - 2009. Gimnazija Karlovac, opći smjer

Osobne vještine:

- Strani jezici:
  - Engleski jezik razumijevanje razina C2, govor i pismo razina C1
  - Njemački jezik razumijevanje, govor i pismo razina A2
  - Francuski jezik razumijevanje, govor i pismo razina A1
- Računalne vještine:
  - Napredno poznavanje Microsoft Office alata – MS Word, MS Powerpoint, MS Outlook i MS OneNote

Aktivnosti, priznanja i nagrade:

- 2015. Položio KPR/AVD tečaj Europskog vijeća za reanimatologiju
- 2014. Dobitnik gradske stipendije grada Karlovca
- 2010. – 2015. Član studentske odbojkaške sekcije Medicinskog fakulteta Zagreb
- 2009. Dobitnik državne stipendije Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta
- 2009. Dobitnik nagrade za učenika generacije 2009. Gimnazije Karlovac