

Liječenje benzodiazepinima i potencijalno ovisničko ponašanje

Marko Kelek¹, Marija Kudumija Slijepčević¹, Zrinka Puharić¹, Rudolf Kiralj¹, Tamara Salaj¹
¹ *Visoka tehnička škola Bjelovar, Stručni studij sestrinstva*

Sažetak: Benzodiazepini su danas široko primjenjivani lijekovi, no imaju niz potencijalno štetnih učinaka. Učinkoviti su u liječenju niza neurotskih anksioznih poremećaja. Osim anksiolitičkog imaju i hipnotičko djelovanje, pa se koriste u liječenju nesanice. Zbog svog miorelaksirajućeg djelovanja često se koriste kod liječenja bolnih sindroma. Farmakokinetičke karakteristike benzodiazepina određuju indikaciju za primjenu. Kao glavne prednosti ističu se netoksičnost i sigurnost u odnosu na druge lijekove sličnog djelovanja. Nedostaci primjene benzodiazepina očituju se u neželjenoj dnevnoj sedaciji i ovisnosti koja se često javlja prilikom duže primjene lijeka. Racionalna primjena benzodiazepina osigurat će njihovu učinkovitost i eliminirati potencijalne opasnosti za pacijenta koji koristi ove lijekove.

Ključne riječi: benzodiazepini, prednosti, nedostaci, nuspojave, ovisnost

Summary: Benzodiazepines are a widely used drugs, but they have a number of potentially adverse effects. They are effective in the treatment of neurotic anxiety disorder. In addition to the anxiolytic and a hypnotic activity, they are useful in the treatment of insomnia. Because of its miorelaxant effect, they are often used in the treatment of pain syndromes. Pharmacokinetic properties of benzodiazepines is indication for administration. They are non-toxicity and safety compared to other drugs of similar actions. Disadvantages of benzodiazepines are reflected in an undesired daily sedation and dependence which often occurs during prolonged application of the drug. Rational use of benzodiazepines will ensure their efficiency and eliminate potential hazards for patients who used these drugs.

Keywords: benzodiazepines, advantages, disadvantages, side effects, addiction

Uvod: U današnje vrijeme benzodiazepini su najčešće propisivani lijekovi, a njihovi učinci su anksiolitički, hipnotički, antikonvulzivni i miorelaksirajući (1,2,3). Indikacijska područja primjene su suzbijanje anksioznosti i psihičke napetosti uz vrlo malo sedacije. Godine 1959. otkriven je prvi lijek iz skupine klordiazepoksida pod imenom Librium (4). Četiri godine kasnije otkriven diazepam s jačim djelovanjem (Valium) koji će postati jedan od najčešće propisivanih lijekova iz skupine benzodiazepina. Do danas je otkriveno i patentirano oko četrdeset lijekova iz skupine benzodiazepina (5). Otkriće benzodiazepina označilo je veliki iskorak u farmakološkom tretmanu anksioznosti, isključivo iz razloga što su oni zamijenili barbiturate koji su imali daleko više negativnih nuspojava, posebno visok stupanj toksičnosti (6). Benzodiazepini djeluju na GABAA receptorsko vezno mjesto za benzodiazepine te povećavaju učestalost otvaranja kloridnih kanala u sklopu GABAA kanala, time što olakšavaju njezin efekt na receptore. Oni se na receptorima za GABA-u ne vezuju za isto mjesto gdje i ova aminokiselina, već svoj facilitatorni efekt provode mijenjajući tercijarnu strukturu receptora čineći ga osjetljivim za djelovanje GABA-e (7). Glavna prednost benzodiazepina u odnosu na ostale lijekove je ta da anksiolitički učinak počinje odmah (8). Noviji benzodiazepini su visoko potentni, djeluju kratkotrajnije te imaju bolju podnošljivost u primjeni (9). Negativni učinci su sedacija, oštećenje motorne koordinacije, kognitivni učinci, a nakon dugotrajne primjene i tolerancija na učinke benzodiazepina i ovisnost (10). Benzodiazepini, osim do smanjenja uznemirenosti (anksioznosti), dovode i do usporenja procesa mišljenja, gubitka anterogradna memorije (ne može se upamtiti sadržaj koji osoba prima dok je pod djelovanjem lijeka), slabljenja psihomotorne koordinacije (otežano je upravljanje vozilima i strojevima uopće) i emocionalne otupjelosti. Veće doze izazivaju pospanost. Zbog ovakvog profila učinaka, benzodiazepini ne mogu izliječiti anksioznost i nisu

pogodni za dužu primjenu od 7-10 dana. Oni se, prije svega, koriste za zbrinjavanje akutno nastale anksioznosti ili kao pomoćno sredstvo kod kroničnih stanja kod kojih je anksioznost osnovni poremećaj (11).

S obzirom na to da se benzodiazepini većinom izlučuju preko bubrega, oboljenja jetre i bubrega, starost, istovremeno davanje nekih lijekova (estrogena, disulfirama, izoniazida) mogu produžiti poluživot lijeka te povećati neželjene učinke i toksičnost (9). Svi benzodiazepini su lipofilne tvari koje se dobro apsorbiraju iz probavnog trakta, prodiru u sva tkiva i podliježu metabolizmu u jetri. Benzodiazepini s dugim djelovanjem kod naglog prestanka uzimanja izazivaju znatno blaži apstinencijski sindrom jer se dugotrajno i postupno izlučuju, dok je kod benzodiazepina s kratkim djelovanjem apstinencijski sindrom posebno jako izražen. Apstinencijski sindrom se može izbjeći prelaskom na benzodiazepine s dugim djelovanjem, a zatim njihovim postupnim ukidanjem (12). Benzodiazepini se često zlorabljavaju sami ili u kombinaciji s drugim (psihoaktivnim) tvarima. Razlog tome je i njihova relativno niska cijena kod uličnih raspačivača droge (6). Poznata ulična imena su „libbies“ za klordiazepoksid, što dolazi od Librium, odnosno „Vitamin V“ za diazepam, što dolazi od imena Valium (6). Sedativi, hipnotici i anksiolitici uzimaju se oralno, povremeno da bi se postigao vremenski ograničen specifični učinak ili pak kontinuirano da se postigne konstantno, uglavnom blago intoksicirajuće stanje (6). Povremena zlorabotrebja je zabilježena kod mlađe populacije, dok su osobe zrele životne dobi sklonije redovitoj zlorabotrebi da primjena visokih doza klordiazepoksida tijekom samo nekoliko mjeseci dovodi do razvoja fizičke ovisnosti, koja se manifestira sindromom obustave nakon prestanka uzimanja lijeka (13). Općenito, benzodiazepini se često rabe u dugotrajnom tretmanu i to iz više razloga: tradicije propisivanja, zbog toga što ih pacijenti preferiraju, zbog poteškoća koje se javljaju kod prekida uzimanja čak i onda kad su uzimane niske doze, zbog brzog djelovanja i dobre učinkovitosti, a s vrlo malo početnih nuspojava (14).

Cilj: Cilj istraživanja je bio ispitati upotrebu i zastupljenost benzodiazepina kod pacijenata te poznavanje adiktivnog djelovanja benzodiazepina u ordinaciji liječnika primarne zdravstvene zaštite Doma zdravlja Bjelovarsko-bilogorske županije.

Ispitanici i metode rada: Metodom anketiranja i uvidom u zdravstvenu dokumentaciju i zdravstveni karton pacijenata provedeno je istraživanje. Ovo presječno istraživanje je obuhvatilo 50 pacijenata koji su se javili u ambulantu opće medicine 1. ožujka 2016. starijih od 18 godina. Od 50 pacijenata koji su se javili taj dan do 15 sati u ambulantu, 39 pacijenata koriste benzodiazepine. Svi oni su pristali na kratku anketu. Prikupljeni podaci upisivani su u posebno izrađen anketni list za ovu potrebu sa sadržanim podacima o spolu, starosnoj dobi ispitanika, vrsti korištenog benzodiazepina te znanju o mogućem štetnom djelovanju lijekova. Korištene su deskriptivne statističke metode.

Rezultati: U istraživanju je sudjelovalo 50 pacijenata, 39 ih koristi benzodiazepine. Prema dobi 10% ispitanika je dobi od 18 do 34 godine, 44% od 35 do 50 godina, 24% starosne dobi između 51 i 65 godine te 22% ispitanika starosne dobi iznad 65 godina. Od ukupnog broja pacijenata koji koriste benzodiazepine, 64% su osobe ženskog spola i 36% osobe muškog spola. Najveći broj anketiranih ispitanika koristi bromazepam (30,77%), slijedi oksapezam (25,64%), diazepam (23,08%), alprazolam (12,82%) i ostali benzodiazepini (7,69%). Najveći broj ispitanih pacijenata (30,77%) benzodiazepine uzima u razdoblju između 6 mjeseci i godine dana, jednak rezultat (20,51%) odnosi se na razdoblje manje od 6 mjeseci te razdoblje između jedne i dvije godine. Slijedi razdoblje između dvije i pet godina (17,95%), dok samo 10,26% ispitanih pacijenata benzodiazepine uzima više od pet godina. Najveći broj ispitanika (46,15%) benzodiazepine uzima po nalogu liječnika, 20,51% njih ne zna razlog korištenja, 17,96% ispitanika ove lijekove uzima iz navike, dok 15,38% ispitanih pacijenata benzodiazepine uzima jer su već ovisni o njima, odnosno bez njih ne mogu. Trećina ispitanika (38,46%) upoznata je s neželjenim učincima djelovanja benzodiazepina, 33,34% nije

upoznato s njihovim štetnim djelovanjem, dok 28,20% ispitanika ni ne zanimaju neželjeni učinci djelovanja tih lijekova. Većina ispitanika (69,23%) smatra da ovi lijekovi mogu stvoriti ovisnost, 28,21% ispitanih pacijenata smatra da benzodiazepini ne izazivaju ovisnost, dok njih 2,56% ne zna da benzodiazepini mogu stvoriti ovisnost.

Rasprava: Prema dobivenim rezultatima, 78% bolesnika primjenjuje benzodiazepine, stoga se može zaključiti da je učestalost propisivanja ovih lijekova visoka. Dobiveni postotak podudara se s istraživanjem koje navodi da benzodiazepini spadaju među najpropisivanije psihotropne lijekove (13). Da ispitanici nisu u dovoljnoj mjeri upoznati s neželjenim učincima djelovanja tih lijekova, zaključujemo jer je 38,46% ispitanika upoznato sa štetnim djelovanjima tih lijekova. Prema rezultatima studije (15) prvi po učestalosti korištenja su dugodjelujući benzodiazepini kao i u ovom istraživanju. Međutim, benzodiazepini, a posebno oni dugodjelujući poput diazepama, često se primjenjuju kao dugotrajna terapija kronične anksioznosti i primarne nesanice što dovodi do povećanog rizika od nuspojava i uzrokuje ovisnost o ovim lijekovima. Najveći broj ispitanih pacijenata (30,77%) benzodiazepine uzima u razdoblju između 6 mjeseci i godine dana, a kako navodi istraživanje (16) rizik za razvoj fizičke ovisnosti je veći ukoliko se koriste visoke doze tijekom dužeg vremenskog razdoblja, znači u ovom slučaju kod 17,95% koji koriste ove lijekove između 2 i 5 godina te kod 10,26% ispitanih pacijenata koji benzodiazepine uzimaju više od pet godina. U najmanjoj mjeri od svih benzodiazepina ispitanici u ambulanti primjenjuju alprazolam (12,82%), koji je vrlo teško ukinuti kao terapiju, jer može prouzročiti apstinencijske simptome dok je još u organizmu (17).

Najveći razlog uzimanja benzodiazepina među ispitanicima je nalog liječnika (46,15%), što se zaključilo i u drugim istraživanjima (14). Među ostalim razlozima, 17,96% ispitanika ove lijekove uzima iz navike, dok 15,38% ispitanih pacijenata benzodiazepine uzima jer su već ovisni o njima, odnosno bez njih ne mogu, što se pokazalo značajnim i u ostalim istraživanjima (14). Iako se radi o presječnom kratkom istraživanju na malenom uzorku, dobiveni rezultati slični su rezultatima drugih istraživanja. Oni upućuju na visoku učestalost primjene benzodiazepina. Obzirom na način djelovanja i moguće štetne posljedice uzimanja navedenih lijekova neupitna je nužnost provođenja edukacije pacijenata, ali i zdravstvenog osoblja o upotrebi i kliničkom djelovanju i mogućim štetnim učincima.

Zaključak

Benzodiazepini su otkriveni 1957. godine te su nakon manje od jednog desetljeća zamijenili barbiturate. Razlog velike popularnosti benzodiazepina je u njihovom brzom djelovanju i njihovoj efikasnosti u otklanjanju anksioznosti, straha, nesanice i napada panike. Oni su manje toksični od barbiturata, ali se već nakon nekoliko tjedana primjene ovih lijekova javlja fizička i psihološka ovisnost. Nakon redovnog korištenja benzodiazepina javlja se tolerancija. Naime, početna doza ima slabije učinke i potrebne su veće doze kako bi se postigao željeni učinak. Uslijed naglog smanjenja doze ili njihove obustave, pojavljuju se apstinencijski simptomi, kao što su anksioznost, povišen krvni tlak, ubrzan rad srca, nesanica i hipersenzibilnost. Dugotrajno korištenje benzodiazepina uzrokuje preveliko oslanjanje na taj lijek, što izaziva psihološku ovisnost. Upotreba benzodiazepina uzrokuje povećan rizik od nesreća, povećan rizik od smrti zbog predoziranja i od samoubojstva, povećan rizik od agresivnog ponašanja, ovisnost i mogućnost zloupotrebe. Zloupotreba benzodiazepina postaje sve veći problem. Mnogi se pacijenti ne pridržavaju danih uputa i prekoračuju dopuštene doze, a koriste ih u kombinaciji s alkoholom ili drugim opijatom. Dakle, benzodiazepini su danas najčešće propisani lijekovi. Indikacijska područja primjene ovih lijekova su opći anksiozni poremećaj, panični poremećaj, nesanica, itd. Svi benzodiazepini imaju hipnotički, anksiolitički, antikonvulzivni i miorelaksirajući učinak, no između pojedinih lijekova postoje

značajne farmakokinetičke razlike. Zbog svoje netoksičnosti i sigurnosti u odnosu na druge lijekove, benzodiazepini se više primjenjuju u odnosu na druge lijekove sličnog djelovanja. Kao česta nuspojava ovih lijekova je neželjena dnevna sedacija, ovisnost koja se može javiti tijekom dugotrajne upotrebe te nelagoda zbog sindroma sustezanja. Stoga je vrlo važna racionalna primjena benzodiazepina, koristiti ih u što manjim dozama i u što kraćem vremenu. Široka i dugotrajna primjena benzodiazepina proizlazi iz brzog djelovanja i dobre učinkovitosti, s malo početnih nuspojava.

Literatura:

1. Trevor JA, Way LW. Anksiolitici i sedativi-hipnotici. U: Katzung GB i sur., ur. Temeljna i klinička farmakologija. 11. Izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2011.
2. Quizlet. Benzodiazepines (<https://quizlet.com/20117045/chapter-12-benzodiazepines-flash-cards/>)
3. Bleakley S, Baldwin D. Anxiety disorders. U: Walker, R, Whittlesea, C ur. Clinical Pharmacy and Therapeutics. 5. Izdanje. Ujedinjeno Kraljevstvo: Churchill Livingstone, 2012.
4. Sternbach LH. The discovery of CNS active 1,4-benzodiazepines (chemistry), U: Usdin E, Skolnick P, Tallman JR i sur., ur. Pharmacology of Benzodiazepines. London: Macmillan Press; 1982.
5. Smith DE, Wesson DR. The benzodiazepines: current standards for medical practice. Boston, MTP Press Limited, 1985.
6. Mimica N, et al. Benzodiazepini: za i protiv. Medicus Psihofarmakologija 2002; 11: 183-188.
7. Barilar JO. Antiepileptici za studente medicine. Gyrus Journal 2014. (<http://stariweb.mef.hr/meddb/slike/pisac152/file5748p152.pdf>)
8. Stevens JC, Pollack MH. Benzodiazepines in clinical practice: consideration of their long-term use and alternative agents. J Clin Psychiatry 2005; 66 (suppl. 2): 21-27
9. Ugrešić N. Farmakologija anksiolitika. Arhiv za farmaciju 2007; 57 (1-2): 106-117.
10. Baldwin DS i suradnici. Benzodiazepines: risks and benefits. A reconsideration. J Psychopharmacol 2013; 27: 967- 71.
11. Etchegaray M, Hardy P. Treatment of generalized anxiety disorders. Presse Med 2008; 37: 859-66.
12. Parr JM i sur. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. Addiction 2009; 104 (1): 13-24.
13. Kovačević JM. Razvoj tolerancije i fizičke zavisnosti tokom ponavljane primjene diazepam kod pacova: uloga modulacije na gaba_A receptorima koji sadrže $\alpha 1$ i $\alpha 5$ podjedinicu. Doktorska disertacija. Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Beograd 2014
14. Vlastelica M, Jelaska M. Zašto su benzodiazepini još uvijek u širokoj primjeni?. Acta Medica Croatica 2013; 66 (2): 137-139.
15. Popović B, Quadranti NR, Matanović SM, Lisica ID, Ljubotina A, Duliba DP, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate prescribing in elderly outpatients in Croatia. Eur J Clin Pharmacol 2014; 70: 737-744.
16. Knežević-Tasić D. Ovisnost o benzodiazepinima 2015 (<http://lorijen.co.rs/zavisnost-od-lekova-za-smirenje-benzodiazepina/>)
17. Folnegović-Šmalc V, VardaR. Uporaba Praxitena® (oksazepam) u kliničkoj praksi. Medicus 2009; 18 (2): 253-257