

Informiranost pacijenata o štetnim učincima anksiolitika i hipnotika

Cvijić, Tara

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:712480>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Tara Cvijić

INFORMIRANOST PACIJENATA O
ŠTETNIM UČINCIMA ANKSIOLITIKA I
HIPNOTIKA

Diplomski rad

Osijek, 2020.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Tara Cvijić

INFORMIRANOST PACIJENATA O
ŠTETNIM UČINCIMA ANKSIOLITIKA I
HIPNOTIKA

Diplomski rad

Osijek, 2020.

Rad je ostvaren putem internetskih anketa.

Mentorica rada: doc. dr. sc. Suzana Mimica Matanović, dr. med.

Rad ima 43 lista, 11 tablica i 1 sliku.

ZAHVALA

Zahvaljujem najprije svojoj mentorici doc. dr. sc. Suzani Mimica Matanović, dr. med., na velikoj pomoći, korisnim savjetima, beskrajnom strpljenju i vremenu posvećenom ovom diplomskom radu.

Od srca se zahvaljujem Dori na pomoći pri analizi statističkih podataka i na velikoj prijateljskoj potpori tijekom studiranja.

Veliku zahvalnost dugujem Toniju za svu ljubav, podršku i trenutke kada su suze postale smijeh.

Zahvaljujem se Anamariji s kojom je svaki ispit postao manje težak, učenje zabavnije, a trenutci odmora nezaboravni.

Ipak, najveća zahvala ide mojoj obitelji koja je u svakom trenutku bila uz mene i bez njih nikad ne bih postala liječnica, a ni osoba kakva sam danas.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Kemijska klasifikacija anksiolitika i hipnotika	1
1.2. Farmakokinetika anksiolitika i hipnotika.....	1
1.3. Mehanizam djelovanja anksiolitika i hipnotika.....	3
1.4. Indikacije za primjenu anksiolitika i hipnotika.....	4
1.5. Štetni učinci anksiolitika i hipnotika.....	5
1.6. Važne interakcije anksiolitika i hipnotika.....	6
1.7. Antagoniziranje učinaka benzodiazepina.....	7
1.8. Poremećaj zloupotrebe benzodiazepina.....	7
2. CILJEVI.....	9
3. ISPITANICI I METODE.....	10
4. REZULTATI.....	12
4.1. Osnovna obilježja ispitanika.....	12
4.2. Informiranost ispitanika o nuspojavama anksiolitika i hipnotika.....	19
4.3. Ponašanje ispitanika vezano uz uporabu lijekova.....	27
5. RASPRAVA.....	29
6. ZAKLJUČAK.....	35
7. SAŽETAK.....	36
8. SUMMARY.....	37
9. LITERATURA.....	38
10. ŽIVOTOPIS.....	42

1. UVOD

1.1. Kemijska klasifikacija anksiolitika i hipnotika

U anksiolitike i hipnotike ubrajamo nekoliko skupina lijekova koje se razlikuju po kemijskoj strukturi, farmakokinetici, farmakodinamici i drugim obilježjima, no osnovni terapijski, ali i toksični učinci na organizam, zajednički su im. Skupine anksiolitika i hipnotika koje se danas najčešće koriste su benzodiazepini, barbiturati i novi hipnotici. Benzodiazepini su danas u vrlo širokoj upotrebi i često su prepisivani lijekovi iz skupine anksiolitika i hipnotika, a također su i jedni od najprepisivanijih lijekova uopće. Najvažniji predstavnici benzodiazepina su diazepam, oksazepam, alprazolam, triazolam, nitrazepam, lorazepam, dezmetildiazepam (nordiazepam), flurazepam i klordiazepoksid. Promatrajući kemijsku strukturu benzodiazepina, uočavamo da su spojevi koji se najčešće koriste 1,4 – benzodiazepini (1). Za sedativno i hipnotičko djelovanje odgovorna je halogena ili nitro-skupina na poziciji supstituenda na položaju sedmoga ugljikova atoma (2).

Barbiturati se smatraju starijim anksioliticima i hipnoticima te je njihova klinička upotreba ostala ograničena na samo nekoliko indikacija. Istaknuti predstavnici barbiturata su pentobarbital, sekobarbital, fenobarbital (starijeg naziva fenobarbiton) i tiopental. Po kemijskom sastavu svi su barbiturati derivati barbiturne kiseline sa zajedničkom jezgrom (3). Budući da su anksiolitici i hipnotici lijekovi koji su namijenjeni djelovanju na središnji živčani sustav, pretpostavlja se da svi moraju posjedovati mehanizam kojim uspijevaju proći krvno-moždanu barijeru. Kod barbiturata tu ulogu imaju arilni i alkilni supstituenti na položaju petoga ugljikova atoma u zajedničkoj jezgri barbiturata (3). Novi su hipnotici u određenim indikacijama, a prije svega govorimo o poremećajima spavanja, uvelike zamijenili benzodiazepine i barbiturate.

Najvažniji su predstavnici novih hipnotika zolpidem, zaleplon i eszopiklon. Zolpidem je po kemijskoj strukturi imidazopiridin, zaleplon pirazolopirimidin, a zopiklon ciklopirolon (4).

1.2. Farmakokinetika anksiolitika i hipnotika

Kako bi anksiolitici i hipnotici postigli svoj ciljni učinak, moraju se primijeniti onim načinom primjene koji omogućuje njihovu najbržu apsorpciju i najveću bioraspoloživost. Treba imati na umu i biotransformaciju anksiolitika i hipnotika jer brojni anksiolitici i hipnotici podliježu učinku prvog prolaska kroz jetru, što uvelike komplicira njihovu farmakokinetiku. Ne treba

zanemariti niti načine izlučivanja iz organizma anksiolitika i hipnotika, osobito kad govorimo o pojedinim populacijama ljudi.

Poznato je da se većina anksiolitika i hipnotika najčešće primjenjuje oralnim putem. Stoga možemo zaključiti da je apsorpcija anksiolitika i hipnotika nakon oralne primjene dovoljno brza i većinom uspjeva postići željeni učinak. Kako bi taj put primjene lijeka bio učinkovit, sama formulacija lijeka mora biti dovoljno lipofilna. Ipak, postoje razlike između pojedinih anksiolitika i hipnotika u odnosu na brzinu apsorpcije. Ako uzmemo za primjer diazepam, smatra se da je apsorpcija diazepama iznimno brza (primjerice brža u odnosu na oksazepam) (5). Barbiturati se također brzo apsorbiraju nakon oralne primjene, a poznato je i da imaju veliku bioraspoloživost; jedna studija dokazala je bioraspoloživost fenobarbitala nakon oralne primjene od čak 94,9 %, iako su neka istraživanja pokazala i apsolutnu bioraspoloživost od 100 % (6). Noviji hipnotici, zaleplon, zolpidem i zopiklon, također su učinkoviti nakon oralne primjene, brzo se apsorbiraju i imaju visoku bioraspoloživost, no i među njima postoje značajne razlike. Primjerice, iako se sva tri lijeka brzo apsorbiraju nakon oralne primjene, zolpidem ima bioraspoloživost od 70 %, zopiklon od 75 %, a zaleplon značajno manju – samo 30 % (4). Ipak, zaleplon se primjenjuje u istoj dozi kao i ostali lijekovi iz ove skupine zbog svoje visoke potentnosti (4).

Većina benzodiazepina svoju biotransformaciju započinje mikrosomskom oksidacijom u jetri, odnosno N-dealkilacijom i alifatskom hidroksilacijom koje nazivamo i reakcijama prve faze (7). Te su reakcije katalizirane izoformama enzima citokroma P450 – CYP3A4, CYP3A5 i CYP2C19 (8). U drugoj fazi biotransformacije, metaboliti nastali u prvoj fazi prolaze glukuronidaciju, a zatim se izlučuju. Najveća poteškoća na koju nailazimo kod biotransformacije benzodiazepina jest što mnogi od njih imaju aktivne metabolite nastale u prvoj fazi biotransformacije. Primjerice, α -hidroksimidazolam, metabolit prve faze biotransformacije midazolama, jednako je potentan kao ishodišna molekula midazolama, što vrijedi i za N-dezmetildiazepam, metabolit diazepama, koji ima čak i duži poluvijek eliminacije od ishodišne molekule diazepama (8). Ipak, pojedini benzodiazepini, kao što su alprazolam i triazolam, odskaku od tog pravila te njihovi metaboliti imaju kratkotrajan učinak zbog brze pretvorbe u neaktivne glukuronide (2).

Barbiturati se uglavnom metaboliziraju oksidacijom uz pomoć jetrenih enzima. Međutim, barbiturate treba primjenjivati oprezno jer imaju spor metabolizam i dug poluvijek eliminacije te stoga može doći do akumulacije i produljenog učinka. Također je važno spomenuti da su barbiturati induktori spomenutih jetrenih enzima te time mogu promijeniti farmakokinetiku i

smanjiti koncentraciju brojnih drugih lijekova koji se metaboliziraju putem ovih enzima (6). Neki barbiturati nisu u potpunosti eliminirani iz organizma čak ni nakon nekoliko dana, primjerice fenobarbital ima poluvijek eliminacije od, otprilike, 5 dana (8).

Prednost je novijih hipnotika što imaju kratak poluvijek eliminacije i uslijed toga ne dolazi do nakupljanja lijeka u organizmu i produljene sedacije. Između novijih hipnotika postoje minimalne razlike u metabolizmu – zolpidem i zopiklon metaboliziraju se pomoću sustava citokroma P450, a zaleplon se metabolizira (osim pomoću CYP3A4 izoenzima) pomoću aldehid oksidaza (4). Zopiklon je jedini noviji hipnotik koji ima aktivni metabolit, no njegova aktivnost je vrlo slaba – iznosi samo 11% ishodišne molekule zopiklona (4).

Većina metabolita anksiolitika i hipnotika nastalih biotransformacijom u jetri izlučuje se bubrezima i kod oslabljene bubrežne funkcije nije potrebna prilagodba doze lijeka. Međutim, s obzirom na to da značajan broj anksiolitika i hipnotika ima izražen učinak prvog prolaska kroz jetru, ponekad je potrebno prilagoditi dozu kod pacijenata s oštećenjem jetre. Osim toga, kod starijih osoba noviji hipnotici mogu imati produljeni učinak te je potrebno pribjeći redukciji doze ili čak izbjegavati ove lijekove u starijoj populaciji (4).

1.3. Mehanizam djelovanja anksiolitika i hipnotika

Anksiolitici i hipnotici vrše svoju funkciju potičući inhibiciju u središnjem živčanom sustavu. Glavni inhibitorni neurotransmitter u središnjem živčanom sustavu je GABA, a ona može djelovati na dvije vrste receptora – GABA_A i GABA_B receptor. Poznato je da većina anksiolitika i hipnotika djeluje na GABA_A receptor koji se nalazi u 20-25 % sinapsi u mozgu (8). Benzodiazepini, barbiturati, noviji hipnotici, a također i brojne druge tvari kao što su anestetici, etanol i neurosteroidi, alosterički djeluju na GABA_A receptor, što znači da se vežu na različito mjesto na receptoru od GABA (9). Sama struktura GABA_A receptora nije uvijek jednolična jer se on može sastojati od 19 mogućih podjedinica, a glavnu izoformu receptora čine dvije α_1 podjedinice, dvije β_2 podjedinice i jedna γ_2 podjedinica (9). U toj izoformi receptora vezno mjesto za benzodiazepine nalazi se između α_1 i γ_2 podjedinice (1). Funkcionalno gledano GABA_A receptor je transmembranski kloridni kanal, no s obzirom na to da anksiolitici i hipnotici na receptor djeluju alosterički, treba napomenuti da benzodiazepini ne aktiviraju receptor i ne otvaraju kloridni kanal, već povećavaju učestalost otvaranja kanala, dok barbiturati, osim što produljuju vrijeme trajanja faze otvaranja kloridnog kanala, pri visokim koncentracijama mogu otvoriti kloridni kanal (2).

1.4. Indikacije za primjenu anksiolitika i hipnotika

Kao što im samo ime indicira, anksiolitici i hipnotici najčešće se koriste u svrhu postizanja anksiolitičkog učinka u raznim psihijatrijskim oboljenjima te u svrhu postizanja hipnotičkog učinka u poremećajima spavanja. Jedna od indikacija za primjenu benzodiazepina jest veliki depresivni poremećaj, gdje je dokazano da u kombinaciji s antidepresivima smanjuju težinu depresije za 50 % te smanjuju stopu odustajanja od terapije u ranoj fazi bolesti (do 4 tjedna) (10). Budući da je kod 33 - 85 % pacijenata s velikim depresivnim poremećajem kao komorbiditet također prisutna anksioznost, primjena je benzodiazepina u ranoj fazi ove bolesti svakako opravdana (10). Kada govorimo o generaliziranom anksioznom poremećaju, benzodiazepini su, iako se primjenjuju zajedno s antidepresivima, učinkovitiji u reduciranju simptoma (11). Benzodiazepini se povremeno primjenjuju i u drugim poremećajima iz spektra anksioznih poremećaja kao što su panični poremećaj s agorafobijom ili bez agorafobije i socijalna fobija. Osobito su važni u akutnim paničnim napadajima gdje se koriste za zaustavljanje napadaja (12). Opsesivno-kompulzivni poremećaj jedna je od indikacija za primjenu benzodiazepina. U najvećem se broju slučajeva upotrebljavaju zajedno s inhibitorima ponovnog unosa serotonina, a najčešće upotrebljavani benzodiazepin u ovoj indikaciji prema jednoj studiji je klonazepam (13). Zbog svog antikonvulzivnog učinka benzodiazepini se također primjenjuju u epileptičnim napadajima. Prema jednoj njemačkoj studiji najčešće se u tu svrhu koristi lorazepam primijenjen oralno, slijedi ga midazolam primijenjen na bukalnu sluznicu i diazepam primijenjen rektalno (14). Učinak mišićne relaksacije svojstven benzodiazepinima često se primjenjuje u liječenju mišićnog spazma centralnog podrijetla, a neka istraživanja pokazuju da bi mogli naći svoju primjenu i u liječenju astme zbog relaksacije glatkih mišića dišnih puteva i ublažavanja bronhospazma (15).

Dugi su niz godina benzodiazepini bili lijek prvog izbora za liječenje poremećaja spavanja, ali noviji hipnotici sve više preuzimaju njihovu ulogu. Idealan lijek za nesanicu trebao bi smanjiti latenciju za uspavlivanje, poboljšati kvalitetu sna, produžiti trajanje sna i smanjiti osjećaj smetenosti nakon buđenja. U usporedbi s benzodiazepinima, zaleplon i zolpidem minimalno utječu na 3. i 4. fazu sna (NREM faza spavanja) (4). Zaleplon i zolpidem podjednako utječu na latenciju za uspavlivanje, ali zolpidem više utječe na duljinu sna (4). Sva tri novija hipnotika pokazuju smanjenu vjerojatnost pojave fenomena povrata nesаницe u odnosu na benzodiazepine (4). Od ostalih učinaka novijih hipnotika pokazalo se da zolpidem i zaleplon imaju umjereni anksiolitički učinak, a anksiolitički i sedativni učinak dokazan je kod eszopiklona (4). Jedina indikacija gdje barbiturati i dalje nalaze širu primjenu od ostalih

anksiolitika i hipnotika, jest indukcija anestezije – oni mogu dovesti organizam u 3. fazu opće anestezije, dok se benzodiazepini koriste samo kao pomoćno sredstvo u općoj anesteziji (2).

1.5. Štetni učinci anksiolitika i hipnotika

Razvoj tolerancije te fiziološke i psihološke ovisnosti o benzodiazepinima svakako su najproblematičnije nuspojave ovih lijekova. Upravo se zbog ovih štetnih učinaka, osim ako nije nužno, ne preporuča korištenje benzodiazepina dulje od 2 do 4 tjedna u kontinuitetu (16). Tolerancija na sedativni i hipnotički učinak benzodiazepina pojava je pri kojoj je potrebno stalno povećavati dozu lijeka kako bi se postigao isti učinak (16). Jedno istraživanje na pokusnim životinjama dokazalo je kako se tolerancija na anksiolitički i sedativni učinak diazepama ne razvija zbog promijenjene farmakokinetike lijeka (budući da koncentracija lijeka u mozgu nije bila smanjena), već zbog promjena na GABA_A receptoru (17). Kada govorimo o ovisnosti o benzodiazepinima, fiziološka ovisnost obilježena je pojavom simptoma ustezanja – simptomi mogu varirati od slabijih, koji uključuju glavobolju, tremor i pojačano znojenje, do ozbiljnih simptoma kao što su konvulzije, pojava psihoze pa čak i delirium tremens (16). Pri psihološkoj ovisnosti pacijenti imaju osjećaj da ne mogu funkcionirati u uobičajenim životnim okolnostima bez ovih lijekova (16). Uslijed dokazane učinkovitosti u liječenju nesanice te smanjene vjerojatnosti za razvoj ovisnosti i simptoma ustezanja, upotreba novijih hipnotika znatno je porasla (18). Naime, istraživanja su pokazala da je broj izdanih recepata za ove lijekove pacijentima od 65 godina ili starijima, u svijetu porastao za čak 1200% u razdoblju od 1999. do 2010. godine (18). Ipak, za sve novije hipnotike postoji opasnost od zloupotrebe, a posebno je dokazana za zolpidem pri čijoj upotrebi postoji veći potencijal za razvoj ovisnosti (18).

U nizu štetnih učinaka anksiolitika i hipnotika važno je spomenuti i moguća kognitivna oštećenja. I benzodiazepini i noviji hipnotici uzrokuju kognitivna oštećenja čak i pri niskim dozama te primjeni lijekova s kratkim poluvijekom eliminacije (19). Sudionici jednog istraživanja potvrdili su pojavu anterogradne amnezije (nemogućnost prisjećanja događaja koji su se dogodili prilikom djelovanja lijeka) pri korištenju benzodiazepina (20). Također su potvrdili i prisutnost dezinhibijskog ponašanja, karakteristične nuspojave korištenja benzodiazepina – sudjelovanje u nasilnim i kriminalnim aktivnostima i donošenje iracionalnih odluka (20). Ako sagledamo utjecaj zolpidema, zaleplona i zopiklona na pamćenje, uočeno je da zaleplon rjeđe uzrokuje amneziju u eksperimentalnih životinja, dok u kliničkoj primjeni može znatno oštetiti pamćenje samo u visokim dozama (4). Zolpidem i zopiklon mogu uzrokovati anterogradnu amneziju, ali pojava retrogradne amnezije nije uočena (4). Također je

povećan i rizik od pojave demencije u korisnika benzodiazepina, a on raste trajanjem liječenja i povećan je kod primjene dugodjelujućih benzodiazepina (21). Neka istraživanja potvrđuju i kardiovaskularnu toksičnost benzodiazepina (22). Od ostalih štetnih učinaka novijim hipnoticima i benzodiazepinima zajedničko je da povećavaju rizik od padova i fraktura te povećavaju rizik za nesreće prilikom upravljanja motornim vozilima (18).

1.6. Važne interakcije anksiolitika i hipnotika

Kada govorimo o interakcijama anksiolitika i hipnotika, jasno je da ovi lijekovi imaju najznačajnije interakcije s lijekovima koji također imaju inhibicijsko djelovanje na središnji živčani sustav. Budući da je u jednom istraživanju dokazano da benzodiazepini nemaju farmakokinetičke interakcije s opioidima u uobičajenim dozama, nameće se zaključak da su za aditivne učinke istovremenog korištenja benzodiazepina i opioida zaslužne farmakodinamske interakcije (23). Pri istovremenom korištenju benzodiazepina i opioida njihovi zajednički učinci, kao što su sedacija, depresija disanja, oštećene kognitivne funkcije, produljeno vrijeme odgovora i povećan rizik od padova, mogu biti znatno pojačani (24). Prema smjernicama Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (američki *Centers for Disease Control and Prevention*) liječnici trebaju izbjegavati istovremeno propisivanje benzodiazepina i opioida (24). Nadalje, FDA sada zahtijeva jasna upozorenja na etiketama ovih lijekova i brošurama za pacijente (tzv. *black box warning*) iz razloga što je prepoznata opasnost istovremenog korištenja ovih skupina lijekova (24). Istodobno korištenje benzodiazepina i alkohola također može imati aditivne učinke pa se pacijentima koji čak i samo prigodno konzumiraju alkohol, a pritom koriste i benzodiazepine, preporuča korištenje benzodiazepina koji imaju najmanji rizik za takve interakcije (primjerice oksazepam) (25). Pojačana depresija središnjeg živčanog sustava može se javiti i pri korištenju benzodiazepina u kombinaciji s antihipertenzivima (2). Unatoč tomu, benzodiazepini se vrlo često propisuju pacijentima koji boluju od hipertenzije, moguće u svrhu poboljšanja odgovora na antihipertenzivnu terapiju (26). Ipak, prema nekim istraživanjima upitan je utjecaj benzodiazepina na povišeni tlak, a dokazano je da mogu dovesti do povišenog pulsa (27). Benzodiazepini mogu imati interakcije i s antihistaminicima, što se pretežito odnosi na prvu generaciju antihistaminika (28). Budući da druga generacija antihistaminika, kada se koristi s benzodiazepinima, nema aditivni sedativni učinak, smatra se prvom linijom liječenja alergijskog rinitisa, konjunktivitisa i urtikarije u pacijenata koji koriste i benzodiazepine (28). Aditivni učinci mogu se pojaviti i pri upotrebi benzodiazepina istodobno s antikonvulzivima i tricikličkim antidepresivima (2).

1.7. Antagoniziranje učinaka benzodiazepina

Flumazenil je kompetitivni antagonist benzodiazepina koji se veže na isto mjesto na GABA_A receptoru kao i benzodiazepini (29). Indikacije za upotrebu flumazenila su liječenje predoziranja benzodiazepinima i poništavanje sedativnog učinka benzodiazepina nakon anestezije ili endoskopskih zahvata (29). Flumazenil se koristi i u liječenju ovisnosti o benzodiazepinima jer reducira simptome ustezanja (29). Nuspojave flumazenila mogu biti lakše, primjerice mučnina i povraćanje, ali i teže, kao što su srčane aritmije i konvulzije (30). Zbog rizika od konvulzija, flumazenil se ne smije primjenjivati zajedno s tricikličkim antidepressivima (30).

1.8. Poremećaj zloupotrebe benzodiazepina

Zbog velikog potencijala za razvoj ovisnosti i tolerancije na učinke benzodiazepina jasno je da kod primjene ovih lijekova postoji velika opasnost od zloupotrebe. Nekadašnji termini zloupotreba benzodiazepina i ovisnost o benzodiazepinima, koji su bili navedeni u DSM-4-TR (*The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), sada su u DSM-5 zamijenjeni terminom poremećaj zloupotrebe benzodiazepina (31). Prema DSM-5 dijagnostički kriteriji za poremećaj zloupotrebe benzodiazepina, od kojih najmanje dva moraju biti prisutna u periodu od 12 mjeseci, su sljedeći: sedativi, anksiolitici ili hipnotici koriste se u većoj količini ili kroz duži period nego što je to predviđeno receptom; stalno prisutna želja za smanjenjem ili kontrolom uzimanja anksiolitika, sedativa ili hipnotika te neuspješni pokušaji kontrole uzimanja navedenih lijekova; velik se dio ukupnog vremena u danu troši za nabavu anksiolitika, hipnotika ili sedativa te je velik dio vremena u danu potrošen na samo uzimanje navedenih lijekova ili na oporavak od njihovih učinaka; prisutna izrazita žudnja ili poriv za uzimanjem anksiolitika, sedativa ili hipnotika; kontinuirana upotreba anksiolitika, sedativa ili hipnotika koja rezultira neuspješnim obavljanjem svakodnevnih obveza na poslu, u školi ili kod kuće; odricanje od socijalnih i rekreacijskih aktivnosti zbog korištenja anksiolitika, sedativa i hipnotika; kontinuirano korištenje anksiolitika, sedativa ili hipnotika u situacijama kada je to štetno; kontinuirana upotreba anksiolitika, sedativa i hipnotika unatoč spoznaji da osoba pati od psiholoških ili fizičkih poteškoća upravo zbog upotrebe navedenih lijekova; pojava tolerancije na učinak anksiolitika, sedativa ili hipnotika; pojava simptoma ustezanja pri prestanku uzimanja anksiolitika, sedativa ili hipnotika (31). Težina poremećaja može biti definirana kao blagi poremećaj (prisutna 2 do 3 kriterija), srednje teški poremećaj (prisutna 4 do 5 kriterija) te teški poremećaj (prisutnost više od 6 kriterija) (31).

Brojne studije pokazuju da je zloupotreba benzodiazepina postala značajan problem u svijetu. Benzodiazepini su treća najviše zloupotrebljavana skupina lijekova u Sjedinjenim Američkim Državama među odraslima i adolescentima (32). Ta je činjenica povezana s činjenicom da je prepisivanje benzodiazepina u Sjedinjenim Američkim Državama poraslo za 67 % u razdoblju od sredine 90-ih godina prošlog stoljeća do 2013. godine (32). Nadalje, broj smrtnih ishoda povezanih s korištenjem benzodiazepina u razdoblju od 1996. do 2013. godine porastao je za čak 400 %, a broj hitnih intervencija zbog istog razloga porastao je za 300 % u razdoblju od 2004. do 2011. godine (32). Iako se ranije vjerovalo da benzodiazepini nemaju potencijal za zloupotrebu, pokazalo se da to nije točno, osobito u ranjivim skupinama kao što su pacijenti koji već imaju u anamnezi povijest zloupotrebe drugih supstanci, a posebno opioda (32). Zanimljivo je da benzodiazepine najčešće zloupotrebljavaju mlađi odrasli pacijenti – prema jednom istraživanju najveći broj pripadao je dobnoj skupini od 18 do 25 godina (32). Također je u mnogobrojnim populacijskim studijama ustanovljeno da je zloupotreba benzodiazepina povezana s nižim stupnjem obrazovanja, nezaposlenošću, lošijom financijskom situacijom i bračnim stanjem (32). Sasvim je jasno da je zloupotreba anksiolitika i hipnotika postala veliki javnozdravstveni problem te se postavlja pitanje koliko su pacijenti informirani o štetnim učincima ovih lijekova.

2. CILJEVI

Ciljevi ovoga istraživanja jesu:

1. Procijeniti znanje pacijenata o štetnim učincima i nuspojavama anksiolitika i hipnotika u skupini pacijenata koji koriste anksiolitike i hipnotike te u kontrolnoj skupini pacijenata koji ih ne koriste.
2. Usporediti postoje li razlike u informiranosti o štetnim učincima anksiolitika i hipnotika između ispitanika koji uzimaju ove lijekove i kontrolne skupine.
3. Ispitati koje anksiolitike i hipnotike pacijenti najčešće koriste, koriste li ih svakodnevno ili po potrebi te iz kojih razloga ih koriste.
4. Utvrditi koji je najčešći način informiranja pacijenata o nuspojavama lijekova i tko im je preporučio korištenje anksiolitika i hipnotika.
5. Utvrditi kakve su bihevioralne navike pacijenata kad je u pitanju uzimanje lijekova: pridržavaju li se kronične terapije, imaju li naviku samoinicijativnog prestanka uzimanja lijekova, imaju li naviku pročitati uputu o lijeku te nastoje li prijavljivati nuspojave svom obiteljskom liječniku.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Studija je ustrojena kao presječna studija (33).

3.2. Ispitanici

U istraživanje je bilo uključeno 80 pacijenata obaju spolova svih dobnih skupina, od kojih 40 pacijenata uzima anksiolitike i hipnotike redovito ili po potrebi, a ostalih 40 pacijenata čini kontrolnu skupinu koja ne uzima anksiolitike i hipnotike. Ispitanici su intervjuirani putem internetskih anketa u razdoblju od 18. svibnja 2020. do 22. svibnja 2020. godine, a bili su pozvani na sudjelovanje u istraživanju uz pomoć tri liječnika obiteljske medicine. Svi su ispitanici prije ispunjavanja ankete obaviješteni o svrsi i ciljevima istraživanja te su unutar ankete odabrali opciju koja potvrđuje njihovo dobrovoljno sudjelovanje u istraživanju.

3.3. Metode

Podatci su prikupljeni na temelju anonimne internetske ankete sastavljene u svrhu ovoga istraživanja. Anketa je sadržavala sljedeće podatke o ispitanicima: godina rođenja, spol, tjelesna visina, tjelesna masa, stručna sprema, komorbiditeti, razlog zbog kojega pacijenti uzimaju anksiolitike i hipnotike (ukoliko ih uzimaju) te nazive svih lijekova u kroničnoj terapiji (ukoliko koriste neku kroničnu terapiju). Nakon toga uslijedio je niz specifičnih pitanja kojima su prikupljeni podatci o vrsti i broju anksiolitika i hipnotika koje bolesnici koriste (ako ih koriste), izvoru preporuke za korištenje anksiolitika i hipnotika, učestalosti uzimanja (redovito ili prema potrebi), kao i o tome jesu li i koliko educirani o nuspojavama anksiolitika i hipnotika, znaju li kako se mogu spriječiti nuspojave anksiolitika i hipnotika te s kojim se lijekovima ne smiju uzimati. Zadnja skupina pitanja ispitala je koji izvor informacija o nuspojavama lijekova ispitanici najčešće koriste, čitaju li redovito priložene upute o lijekovima, navike ispitanika pri uzimanju kronične terapije te nastoje li prijavljivati nuspojave lijekova svom obiteljskom liječniku.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom.

Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnoga raspona (34). Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na Alpha = 0,05. Za statističku analizu rabljeni su statistički programi MedCalc Statistical Software version 18.11.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2019) i IBM SPSS Statistics 16 (SPSS Inc. Released 2007. SPSS for Windows, Version 16.0. Chicago, SPSS Inc.).

4. REZULTATI

4.1. Osnovna obilježja ispitanika

Istraživanje je provedeno na uzorku od 80 ispitanika. Uzorak je činilo 66 (83 %) žena i 14 (18 %) muškaraca. Dob nije normalno distribuirana, stoga su korišteni medijan i interkvartilni raspon. Medijan dobi je 49, a pritom je minimum dobi 24 godine i maksimum dobi 79 godina. Od ukupnog broja ispitanika, 45 (56 %) ispitanika pripadalo je dobnoj skupini 41 – 60 godina. Tjelesna visina i masa ispitanika te indeks tjelesne mase navedeni su u Tablici 1.

Tablica 1. Tjelesna visina i masa te indeks tjelesne mase ispitanika

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - Maksimum
Tjelesna visina (cm)	168,5 (164 – 175,75)	150 - 190
Tjelesna masa (kg)	70 (63 - 83)	44 - 119
Indeks tjelesne mase (kg/m^2)	24,78 (22,09 – 28,08)	17,04 – 41,45

Ako promatramo razinu obrazovanja, najveći je broj ispitanika, njih 47 (59 %), visoke stručne spreme, dok srednju stručnu spremu ima 17 (21 %) ispitanika (Tablica 2). Promatrajući uhranjenost ispitanika, uočavamo da je najveći broj ispitanika, njih 39 (49 %), normalno uhranjeno, a prekomjernu tjelesnu masu ima 25 (32 %) ispitanika (Tablica 2).

Tablica 2. Osnovna obilježja ispitanika

	Broj (%) ispitanika
Spol	
Muškarci	14 (18)
Žene	66 (83)
Dobne skupine	
24 - 40	24 (30)
41 - 60	45 (56)
61 i više godina	11 (14)
Uhranjenost	
Pothranjenost (ITM < 18,5)	3 (4)
Normalno uhranjeni ($18,5 \leq \text{ITM} \leq 24,9$)	39 (49)
Prekomjerna masa ($25 \leq \text{ITM} \leq 29,9$)	25 (31)
Pretili ($30 \leq \text{ITM}$)	13 (16)
Razina obrazovanja	
Niža stručna sprema	5 (6)
Srednja stručna sprema	17 (21)
Viša stručna sprema	11 (14)
Visoka stručna sprema	47 (59)
Ukupno	80 (100)

*ITM - indeks tjelesne mase

Od ukupnog broja ispitanika, 22 (28 %) ispitanika navelo je da pati od kardiovaskularnih bolesti, 13 (16 %) ispitanika boluje od bolesti endokrinog sustava, dok je 9 (11 %) ispitanika

navelo psihičke poremećaje u svojim dijagnozama. Manji broj ispitanika naveo je da pati od dijagnoza koje pripadaju ostalim skupinama bolesti (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela ispitanika s obzirom na kliničku dijagnozu

	Broj (%) ispitanika
Bolesti kardiovaskularnog sustava	22 (28)
Bolesti respiracijskog sustava	2 (3)
Bolesti probavnog sustava	6 (8)
Bolesti mišićno-koštanog sustava	2 (3)
Bolesti endokrinog sustava	13 (16)
Psihički poremećaji	9 (11)
Neoplazme	2 (3)
Alergije	3 (4)
Bolesti krvi i dislipidemija	3 (4)
Metaboličke bolesti	1 (1)

Od ukupnog broja ispitanika, 44 (55 %) ispitanika navelo je da svakodnevno uzima neke lijekove, dok je 36 (45 %) ispitanika potvrdilo da ne uzima nikakve lijekove. Među ispitanicima koji uzimaju kroničnu terapiju, 23 (29 %) ispitanika navelo je da uzima lijekove s djelovanjem na srce i krvožilni sustav, 21 (26 %) ispitanik uzima lijekove s djelovanjem na živčani sustav, a 12 (15 %) ispitanika uzima lijekove s djelovanjem na endokrini sustav. U Tablici 4 vidljivo je da je manji broj ispitanika naveo uzimanje lijekova iz ostalih skupina u kroničnoj terapiji.

Tablica 4. Raspodjela ispitanika s obzirom na lijekove koje upotrebljavaju u kroničnoj terapiji

	Broj (%) ispitanika
Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	10 (13)
Lijekovi za liječenje bolesti krvi i dislipidemije	5 (6)
Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilni sustav	23 (29)
Nesteroidni protuupalni lijekovi i lijekovi za liječenje uloga	6 (8)
Lijekovi s djelovanjem na endokrini sustav	12 (15)
Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	2 (3)
Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	21 (26)
Lijekovi s djelovanjem na dišne organe	4 (5)

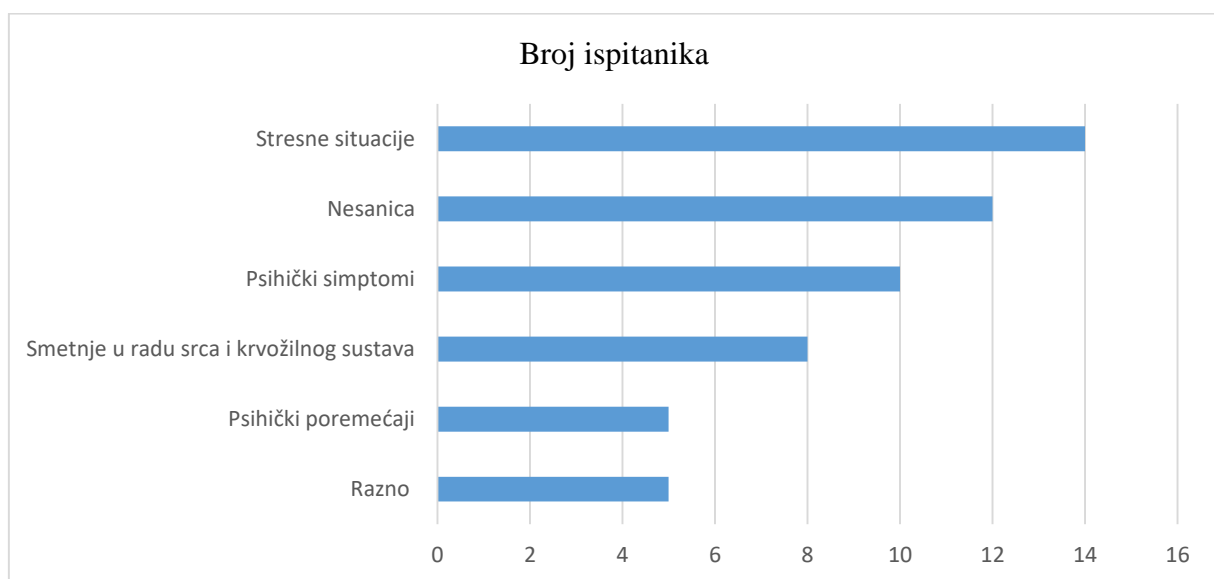
Broj lijekova u kroničnoj terapiji između dobnih skupina značajno se razlikovao. Prema vrijednostima u Tablici 5 vidi se trend rezultata – najmanje lijekova u kroničnoj terapiji uzimaju ispitanici koji pripadaju najmlađoj dobnoj skupini, a najviše ispitanici koji pripadaju najstarijoj dobnoj skupini (Kruskal Wallis test, $p = 0,005$). Medijan broja lijekova u kroničnoj terapiji po ispitaniku u najstarijoj dobnoj skupini je 5 (interkvartilnoga raspona od 2 do 5 lijekova), s maksimumom od 7 lijekova po ispitaniku.

Tablica 5. Osnovna obilježja ispitanika

Dobne skupine	Medijan (Interkvartilni raspon) broja lijekova	Minimum - Maksimum	p^*
24 - 40	1 (1 – 2,25)	1 - 5	
41 - 60	1 (1 - 2)	1 - 4	0,005
61 i više godina	5 (2 - 5)	1 - 7	

*Kruskal Wallis test

Od cijelog uzorka, 45 (56 %) ispitanika potvrdilo je da su nekada tijekom života uzeli anksiolitik ili hipnotik. Od 40 ispitanika koji trenutno uzimaju anksiolitike i hipnotike, 23 (58%) ispitanika navelo je da ih uzima po potrebi, 3 (8 %) ispitanika uzima ih redovito, a 14 (35 %) ispitanika nije navelo uzima li anksiolitike i hipnotike redovito ili po potrebi. Kao najčešći razlog zbog kojeg uzimaju anksiolitike i hipnotike, 14 (35 %) ispitanika navelo je stresne situacije, 12 (30%) ispitanika navelo je nesanicu, dok je 9 (23%) ispitanika priznalo da uzima anksiolitike i hipnotike zbog raznih psihičkih simptoma. Ostali razlozi uzimanja anksiolitika i hipnotika bili su zastupljeni u manjoj mjeri (Slika 1).



Slika 1. Razlozi zbog kojih ispitanici uzimaju anksiolitike i hipnotike

Kao najčešće korišten anksiolitik i hipnotik među ispitanicima istaknuo se diazepam koji uzima 19 (48 %) ispitanika, a slijede alprazolam koji uzima 15 (38 %) ispitanika te zolpidem koji uzima 9 (23 %) ispitanika. Ostale anksiolitike i hipnotike ispitanici uzimaju u vrlo malim postotcima (Tablica 6).

Tablica 6. Raspodjela ispitanika s obzirom na korištenje anksiolitika i hipnotika (n = 40)

	Broj (%) ispitanika
Alprazolam	15 (38)
Diazepam	19 (48)
Zolpidem	9 (23)
Flurazepam	2 (5)
Nitrazepam	1 (3)
Bromazepam	1 (3)

Od 40 ispitanika koji uzimaju anksiolitike i hipnotike, preporuku od obiteljskog liječnika za korištenje dobilo je 23 (58 %) ispitanika, preporuku specijalista psihijatra 13 (33 %) ispitanika, dok je preporuku člana obitelji i samomedikaciju naveo mali broj ispitanika (Tablica 7). Nisu pronađene značajne razlike između izvora preporuke za korištenje anksiolitika i hipnotika u odnosu na dobne skupine.

Tablica 7. Izvor preporuka korištenja anksiolitika i hipnotika s obzirom na dobnu skupinu (n = 40)

Izvor preporuke	Broj (%) sudionika prema dobnim skupinama				<i>p</i> *
	24 - 40	41 - 60	61 i više	Ukupno	
Liječnik obiteljske medicine					
Da	3/8	14/22	6/10	23 (58)	
Ne	5/8	8/22	4/10	17 (43)	0,48 †
Ukupno	8 (100)	22 (100)	10 (100)	40 (100)	
Specijalist psihijatrije					
Da	3/8	6/22	4/10	13 (33)	
Ne	5/8	16/22	6/10	27 (68)	0,73 †
Ukupno	8 (100)	22 (100)	10 (100)	40 (100)	
Preporuka člana obitelji					
Da	1/8	1/22	1/10	3 (8)	
Ne	7/8	21/22	9/10	37 (93)	0,58 †
Ukupno	8 (100)	22 (100)	10 (100)	40 (100)	
Samomedikacija					
Da	3/8	2/22	1/10	6 (15)	
Ne	5/8	20/22	9/10	34 (80)	0,15 †
Ukupno	8 (100)	22 (100)	10 (100)	40 (100)	

†Fisherov egzaktni test

Na pitanje o glavnom izvoru informacija o nuspojavama lijekova najveći broj ispitanika, njih 54 (68%), navelo je da su im glavni izvor informacija o nuspojavama lijekova liječnici, dok je 32 (40%) ispitanika navelo ljekarnike kao glavni izvor informacija. Ostali načini informiranja kod ispitanika bili su zastupljeni u manjim postocima (Tablica 8). Uzimajući u obzir cijeli uzorak, nisu pronađene značajne razlike između izvora informacija o nuspojavama lijekova u odnosu na dobne skupine. Međutim, ispitanici koji uzimaju anksiolitike i hipnotike iz različitih dobnih skupina, razlikuju se po tome koriste li se internetom kao izvorom informacija o nuspojavama lijekova. Pokazalo se da ispitanici koji pripadaju najmlađoj dobnoj skupini, značajno češće biraju internet kao glavni izvor informacija o nuspojavama lijekova u odnose na druge dobne skupine (Fisherov egzaktni test, $p = 0,01$).

4.2. Informiranost ispitanika o nuspojavama anksiolitika i hipnotika

Od ukupnog broja ispitanika, 63 (79 %) ispitanika smatralo je da su upoznati sa štetnim učincima anksiolitika i hipnotika. Značajan je podatak da su svi ispitanici iz najstarije dobne skupine smatrali da su upoznati sa štetnim učincima anksiolitika i hipnotika (Fisherov egzaktni test, $p = 0,03$) (Tablica 8).

Tablica 8. Izvor informacija o nuspojavama s obzirom na dobnu skupinu te upoznatost sa štetnim učincima anksiolitika i hipnotika

Izvor informacija o nuspojavama	Broj (%) sudionika prema dobnim skupinama				<i>p</i> *
	24 - 40	41 - 60	61 i više	Ukupno	
Obitelj, prijatelji, okolina					
Da	10/24	9 (20)	1/11	20 (25)	
Ne	14/24	36 (80)	10/11	60 (75)	0,08 †
Ukupno	24 (100)	45 (100)	11 (100)	80 (100)	
Liječnici					
Da	15/24	30 (67)	9/11	54 (68)	
Ne	9/24	15 (33)	2/11	26 (33)	0,57 †
Ukupno	24 (100)	45 (100)	11 (100)	80 (100)	
Ljekarnici					
Da	11/24	17 (38)	4/11	32 (40)	
Ne	13/24	28 (62)	7/11	48 (60)	0,81 †
Ukupno	24 (100)	45 (100)	11 (100)	80 (100)	

Tablica 8. Izvor informacija o nuspojavama s obzirom na dobnu skupinu te upoznatost sa štetnim učincima anksiolitika i hipnotika

Javni mediji					
Da	1/24	1 (2)	0/11	2 (3)	
Ne	23/24	44 (98)	11/11	78 (98)	1,0 †
Ukupno	24 (100)	45 (100)	11 (100)	80 (100)	
Internet					
Da	12/24	16 (36)	0/11	28 (35)	
Ne	12/24	29 (64)	11/11	52 (65)	0,08 †
Ukupno	24 (100)	45 (100)	11 (100)	80 (100)	
Znanstveni članci					
Da	10/24	7 (16)	0/11	17 (21)	
Ne	14/24	38 (84)	11/11	63 (79)	0,07 †
Ukupno	24 (100)	45 (100)	11 (100)	80 (100)	

Tablica 8. Izvor informacija o nuspojavama s obzirom na dobnu skupinu te upoznatost sa štetnim učincima anksiolitika i hipnotika

Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode					
Da	5/24	4 (9)	1/11	10 (13)	
Ne	19/24	41 (91)	10/11	70 (88)	0,40 †
Ukupno	24 (100)	45 (100)	11 (100)	80 (100)	
Upoznat/a sam s mogućim štetnim učincima/nuspojavama anksiolitika i hipnotika.					
Da	15/24	37 (82)	11/11	63 (79)	
Ne	9/24	8 (18)	0/11	17 (21)	0,03 †
Ukupno	24 (100)	45 (100)	11 (100)	80 (100)	

* χ^2 test; †Fisherov egzaktni test

Na pitanje u kojemu su ispitanici trebali navesti koje nuspojave anksiolitika i hipnotika poznaju, 57 (71 %) ispitanika samostalno je navelo barem jednu nuspojavu, dok je 23 (29 %) ispitanika napisalo da ne znaju niti jednu nuspojavu anksiolitika i hipnotika. Najviše je ispitanika, njih 30 (38%), navelo ovisnost kao nuspojavu, a u manjem postotku kao nuspojave navodili su umor, glavobolju, vrtoglavicu, poteškoće s pamćenjem, halucinacije i pospanost. U pitanju gdje su ispitanici trebali odabrati način na koji su se informirali o ovim nuspojavama, najveći broj ispitanika, njih 26 (33 %) navelo je da su sami pročitali uputu o lijeku, 23 (29 %) ispitanika izjasnilo se da ne zna koje su nuspojave anksiolitika i hipnotika, 17 (21 %) ispitanika informaciju je potražilo kod liječnika ili ljekarnika, 8 (10 %) ispitanika informiralo se putem interneta i 6 (8 %) ispitanika navelo je da su se o nuspojavama anksiolitika i hipnotika

informirali na neki drugi način. Promatranje članova obitelji ili poznanika koji koriste anksiolitike i hipnotike, istaknuo se kao najčešći od ostalih načina informiranja o nuspojavama.

Pri odabiru slažu li se ili ne s tvrdnjama vezanim uz primjenu anksiolitika i hipnotika, svih 80 ispitanika odgovorilo je da anksiolitike i hipnotike nije dopušteno uzimati s alkoholom, da mogu uzrokovati pospanost i omamljenost te da mogu umanjiti sposobnost upravljanja motornim vozilima (Tablica 9).

Tablica 9. Slaganje s tvrdnjama vezanim uz primjenu anksiolitika i hipnotika

Tvrdnja	Broj (%) sudionika		
	Da	Ne	Ukupno
Anksiolitici i hipnotici imaju opasnije nuspojave od nekih drugih lijekova koje uzimam.	58 (73)	22 (28)	80 (100)
Anksiolitici i hipnotici u pretjeranoj dozi mogu dovesti do kome i smrti.	76 (95)	4 (5)	80 (100)
Anksiolitici i hipnotici izazivaju ovisnost.	78 (98)	2 (3)	80 (100)
Anksiolitike i hipnotike dopušteno je uzimati s alkoholom.	0 (0)	80 (100)	80 (100)
Anksiolitici i hipnotici mogu uzrokovati pospanost i omamljenost.	80 (100)	0 (0)	80 (100)
Anksiolitici i hipnotici mogu umanjiti sposobnosti upravljanja motornim vozilima.	80 (100)	0 (0)	80 (100)
Anksiolitici i hipnotici mogu biti štetni po srce.	69 (86)	11 (14)	80 (100)
Anksiolitici i hipnotici mogu imati štetan učinak na pamćenje.	74 (93)	6 (8)	80 (100)

Odgovor na tvrdnju da anksiolitici i hipnotici imaju opasnije nuspojave od drugih lijekova koje uzimaju, značajno se razlikovao između ispitanika koji uzimaju anksiolitike i hipnotike i kontrolne skupine. Naime, u Tablici 10 vidljivo je da se 34 (85 %) ispitanika koji ne uzimaju anksiolitike i hipnotike slagalo s navedenom tvrdnjom u odnosu na 24 (65 %) ispitanika koji ne uzimaju anksiolitike i hipnotike (Fisherov egzaktni test, $p = 0,02$).

Tablica 10. Razlike u slaganju s tvrdnjama kod ispitanika koji uzimaju anksiolitike i hipnotike i koji ih ne uzimaju

Tvrdnja	Broj (%) sudionika prema dobnim skupinama			<i>p</i> *
	Uzima	Ne uzima	Ukupno	
Anksiolitici i hipnotici imaju opasnije nuspojave od nekih drugih lijekova koje uzimam.				
Da	24 (60)	34 (85)	58 (73)	
Ne	16 (40)	6 (15)	22 (28)	0,02 †
Ukupno	40 (100)	40 (100)	80 (100)	
Anksiolitici i hipnotici u pretjeranoj dozi mogu dovesti do kome i smrti.				
Da	40 (100)	36 (90)	76 (95)	
Ne	0 (0)	4 (10)	4 (5)	0,12 †
Ukupno	40 (100)	40 (100)	80 (100)	
Anksiolitici i hipnotici izazivaju ovisnost.				
Da	40 (100)	38 (95)	78 (98)	
Ne	0 (0)	2 (5)	2 (3)	0,49 †
Ukupno	40 (100)	40 (100)	80 (100)	

Tablica 10. Razlike u slaganju s tvrdnjama kod ispitanika koji uzimaju anksiolitike i hipnotike i koji ih ne uzimaju

Anksiolitici mogu biti štetni po srce.				
Da	31 (78)	38 (95)	69 (86)	
Ne	9 (22)	2 (5)	11 (14)	0,04 †
Ukupno	40 (100)	40 (100)	80 (100)	
Anksiolitici i hipnotici mogu imati štetan učinak na pamćenje.				
Da	35 (88)	39 (98)	74 (93)	
Ne	5 (13)	1 (3)	6 (8)	0,20 †
Ukupno	40 (100)	40 (100)	80 (100)	

* χ^2 test; †Fisherov egzakti test

Također se može uočiti da je 38 (95 %) ispitanika iz kontrolne skupine odgovorilo da smatra da anksiolitici i hipnotici mogu imati toksično djelovanje na srce, za razliku od 32 (78 %) ispitanika koji uzimaju anksiolitike i hipnotike i slagali su se s navedenom tvrdnjom (Fisherov egzakti test, $p = 0,04$) (Tablica 10).

Od cijelog uzorka, 72 (90 %) ispitanika potvrdilo je da ne zna s kojim lijekovima se ne smiju istodobno uzimati anksiolitici i hipnotici. Ipak, među odgovorima koje je dalo 8 (10 %) ispitanika najčešći su bili da se anksiolitici i hipnotici ne smiju uzimati s drugim lijekovima iz iste skupine, lijekovima protiv alergija, analgeticima i alkoholom. Ispitanici su u sličnom postotku odgovorili na pitanje znaju li na koji se način mogu spriječiti nuspojave anksiolitika i hipnotika. Naime, 69 (86 %) ispitanika nije upućeno u načine na koje se mogu spriječiti nuspojave anksiolitika i hipnotika, dok je 11 (14 %) ispitanika kao načine sprječavanja nuspojava najčešće navodilo umjerenost i nesvakodnevno korištenje anksiolitika i hipnotika, postepeno odvikavanje od anksiolitika i hipnotika, pridržavanje preporučene doze te dovoljan broj sati sna nakon uzimanja lijeka.

4.3. Ponašanje ispitanika vezano uz uporabu lijekova

Da imaju naviku čitanja uputa o lijeku, potvrdilo je 35 (78 %) ispitanika iz dobne skupine od 41 do 60 godina. Iz iste dobne skupine 34 (76 %) ispitanika potvrdilo je da nastoji redovito prijavljivati nuspojave lijekova svom obiteljskom liječniku. Nadalje, 9/11 ispitanika iz starije dobne skupine potvrdilo je da pažljivo čita upute o lijekovima, da redovito uzimaju svoju kroničnu terapiju te da nastoje prijavljivati nuspojave lijekova svom obiteljskom liječniku (Tablica 11). Nisu pronađene značajne razlike između stavova o farmakoterapiji u odnosu na dobne skupine ispitanika (Tablica 11).

Tablica 11. Ponašanje ispitanika vezano uz uporabu lijekova

	Broj (%) sudionika prema dobnim skupinama				<i>p</i> *
	24 - 40	41 - 60	61 i više	Ukupno	
Pažljivo proučavam uputu o svim lijekovima i oprezan sam uvijek kada upotrebljavam lijekove.					
Da	18/24	35 (78)	9/11	62 (78)	
Ne	6/24	10 (22)	2/11	18 (22)	0,93 †
Ukupno	24 (100)	45 (100)	11 (100)	80 (100)	
Ne volim uzimati lijekove, radije se koristim nekim prirodnim metodama liječenja.					
Da	14/24	28 (62)	5/11	47 (59)	
Ne	10/24	17 (38)	6/11	33 (41)	0,60 †
Ukupno	24 (100)	45 (100)	11 (100)	80 (100)	
Zbog straha od nuspojava ponekad sâm prestajem uzimati neke lijekove.					
Da	7/24	16 (36)	7/11	30 (38)	
Ne	17/24	29 (64)	4/11	50 (63)	0,16 †
Ukupno	24 (100)	45 (100)	11 (100)	80 (100)	

Tablica 11. Ponašanje ispitanika vezano uz uporabu lijekova

Redovito uzimam svoju kroničnu terapiju.					
Da	12/24	31 (69)	9/11	52 (65)	
Ne	12/24	14 (31)	2/11	28 (35)	0,16 †
Ukupno	24 (100)	45 (100)	11 (100)	80 (100)	
Nastojim redovito prijavljivati nuspojave lijekova svojem obiteljskom liječniku.					
Da	13/24	34 (76)	9/11	56 (70)	
Ne	11/24	11 (24)	2/11	24 (30)	0,80 †
Ukupno	24 (100)	45 (100)	11 (100)	80 (100)	

* χ^2 test; †Fisherov egzaktни test

5. RASPRAVA

Anksiolitici i hipnotici su jedni od najpropisivanijih lijekova u svijetu, a i u Hrvatskoj. S obzirom na to da ovi lijekovi imaju razne nuspojave koje variraju od težih do lakših i da anksiolitike i hipnotike koristi značajan dio populacije, nemoguće je ne zapitati se koliko zapravo pacijenti znaju o štetnim učincima ovih lijekova. Ovim istraživanjem htjeli smo utvrditi kakva je informiranost pacijenata o nuspojavama i interakcijama ovih lijekova unutar različitih dobnih skupina i je li među pacijentima potrebno provoditi dodatnu edukaciju u svrhu poboljšanja informiranosti o nuspojavama i smanjenja propisivanja ovih lijekova. Osim toga, ovo istraživanje može imati i ulogu u rasvjetljavanju problema prekomjernog propisivanja anksiolitika i hipnotika te utvrditi je li potrebno pacijente usmjeriti na edukaciju o drugim mogućnostima liječenja stanja zbog kojih se najčešće propisuju anksiolitici i hipnotici.

U ovom trenutku najviše se istraživanja u svijetu provodi među pacijentima starije životne dobi uslijed promijenjene farmakokinetike i farmakodinamike anksiolitika i hipnotika u toj skupini pacijenata. Naše je istraživanje pokazalo da pacijenti starije životne dobi uzimaju značajno veći broj lijekova u kroničnoj terapiji nego pacijenti iz ostalih dobnih skupina. Medijan broja lijekova u kroničnoj terapiji po ispitaniku u najstarijoj dobnj skupini je 5 (interkvartilnoga raspona od 2 do 5 lijekova) s maksimumom od 7 lijekova po ispitaniku. Ovaj podatak poklapa se s jednim švedskim istraživanjem gdje je medijan broja lijekova u kroničnoj terapiji po ispitaniku također bio 5 (35). Ispitanici iz švedskog istraživanja bili su stariji od 65 godina, dok je u našem istraživanju najstarija dobna skupina uključivala ispitanike starije od 61 godinu. Nadalje, najzastupljenija skupina bolesti u našem cjelokupnom uzorku su kardiovaskularne bolesti, kao i u navedenom švedskom istraživanju gdje najviše pacijenata boluje od hipertenzije (35). U našem su istraživanju ispitanici naveli da najčešće koriste lijekove za srce i krvožilni sustav, njih 23 (29%), što je u skladu s podatkom o najzastupljenijoj skupini bolesti. Međutim, u švedskom je uzorku najčešće propisivani lijek paracetamol koji uzima 44 pacijenta (34 %) (35). U istraživanju provedenom na 2/3 populacije Islanda u razdoblju od 2009. do 2012. godine pokazalo se da broj komorbiditeta kod pacijenata raste s dobi te da je 85% ispitanika kojima su propisani anksiolitici i hipnotici imalo dvije ili više dijagnoza, što je u skladu s našim istraživanjem gdje je 10/11 ispitanika iz najstarije dobne skupine koristilo anksiolitike i hipnotike (36). Islandsko istraživanje navodi i da veći broj komorbiditeta dovodi do nesanice što posljedično dovodi do većeg broja prepisanih anksiolitika i hipnotika (36). Ako ovu

informaciju usporedimo s našim istraživanjem, vidimo da je i naših 12 (30 %) ispitanika navelo upravo nesanicu kao razlog uzimanja anksiolitika i hipnotika.

Ipak, kao najčešći razlog zbog kojega uzimaju anksiolitike i hipnotike, 14 (35 %) ispitanika našeg istraživanja navelo je stresne situacije, dok 9 (23 %) ispitanika uzima anksiolitike i hipnotike zbog raznih psihičkih smetnji. Prema istraživanju provedenom 2006. godine u SAD-u, gdje su svi ispitanici pripadali dobnoj skupini od 61 do 95 godina te je uzorak činilo 85 % žena (što je vrlo slično našem istraživanju gdje su žene činile 83 % ispitanika), kao glavni razlog uzimanja anksiolitika i hipnotika pokazala se anksioznost, a navelo ju je 24 (48 %) ispitanika (37). Australски su znanstvenici 2006. godine proveli ispitivanje koje je uključivalo 36 liječnika obiteljske medicine i 23 korisnika benzodiazepina, a u kojemu su se korisnici benzodiazepina izjasnili da najčešće uzimaju benzodiazepine zbog stresnih životnih situacija, poteškoća sa spavanjem i psihičkih poteškoća, što su jedni od najčešćih razloga uzimanja anksiolitika i hipnotika i u našem istraživanju (38). Navedene usporedbe upućuju na činjenicu da pacijenti uglavnom uzimaju anksiolitike i hipnotike iz sličnih razloga.

U našem je istraživanju samo 3 (8 %) ispitanika od ukupno 40 koji uzimaju anksiolitike i hipnotike izjavilo da ih uzimaju redovito. Međutim, istraživanja u svijetu došla su do drugačijih rezultata. U prethodno navedenom istraživanju u SAD-u 14 (28 %) ispitanika tvrdi da uzima anksiolitik jednom dnevno, 10 (20 %) ispitanika uzima jednu do dvije tablete anksiolitika dnevno, dok je čak 13 (26 %) ispitanika priznalo da dnevno konzumira dvije do tri tablete anksiolitika dnevno (37). Osim toga, iz istoga istraživanja 13 (26 %) ispitanika potvrđuje da anksiolitike uzima između 5 i 10 godina (37). U velikom istraživanju u Finskoj, u trajanju od 2006. do 2014. godine, prikazano je da 7,5 % ispitanika kontinuirano koristi alprazolam čak 9 godina (39). U istom istraživanju možemo pronaći da je postotak korištenja diazepama od 41,9 %, među ispitanicima koji kontinuirano koriste benzodiazepine, na drugom mjestu iza klonazepama (39). Uspoređujući s našim istraživanjem, uočavamo da je diazepam najčešće korišteni anksiolitik, a navelo ga je 19 (48 %) ispitanika.

Kad je u pitanju glavni izvor informacija o nuspojavama lijekova, najveći broj naših ispitanika, njih 54 (68 %), navodi liječnike, dok 32 (40 %) ispitanika navodi ljekarnike kao glavni izvor informacija. Važan rezultat našeg istraživanja je činjenica da bi se ispitanici koji uzimaju anksiolitike i hipnotike iz mlađih dobnih skupina, značajno češće odlučili za internet kao glavni izvor informacija o nuspojavama, u odnosu na ispitanike iz najstarije dobne skupine koji uzimaju anksiolitike i hipnotike. Zanimljivo je spomenuti da je čak 38 (84 %) ispitanika iz dobne skupine od 41 do 60 godina navelo znanstvene članke kao izvor informacija o

nuspojavama lijekova, što je očekivano s obzirom na većinski visoko obrazovanu populaciju u našem istraživanju. Slične rezultate dobili su engleski znanstvenici koji su pomoću 230 upitnika podijeljenih u ljekarnama pokušali ustanoviti koji je najučestaliji izvor informacija za pacijente starije od 18 godina kojima je prepisan minimalno jedan lijek. Od ukupnog broja njihovih ispitanika, 160 izjasnilo se da je imalo iskustva s nuspojavama lijekova. Od tih 160 ispitanika, 108 (68,8 %) pacijenata se najradije odlučuje informirati o nuspojavama lijekova kod liječnika obiteljske medicine, 105 (66,8 %) pacijenata odabire letke u ambulancama koji sadrže informacije o nuspojavama lijekova, 43 (27,4 %) pacijenta za izvor informacija o nuspojavama lijekova bira ljekarnika, dok je 59 (37,6 %) pacijenata potvrdilo da se informiraju o nuspojavama lijekova putem interneta (40). Treba spomenuti da je u istom istraživanju prikazano da pacijenti smatraju da im liječnici obiteljske medicine nisu dovoljno dostupni, letke u ambulancama smatraju manje pouzdanima, kao i internet (iako tu metodu informiranja smatraju najlakše dostupnom), dok ljekarnike smatraju pouzdanim i dostupnima, ali se ipak u relativno malom postotku odlučuju priupitati njih za informacije o nuspojavama lijekova (40).

Naše istraživanje pokazalo je da 63 (79 %) ispitanika smatra da su upoznati sa štetnim učincima anksiolitika i hipnotika, a značajan je podatak da to uključuje sve ispitanike iz najstarije dobne skupine. Također je 57 (71 %) ispitanika samostalno navelo barem jednu nuspojavu anksiolitika i hipnotika. Za usporedbu s ovim rezultatima, njemačko istraživanje provedeno tijekom ljeta 2015. godine došlo je do bitno drugačijih spoznaja. Istraživanje je provedeno intervjuiranjem pacijenata koji koriste benzodiazepine duže od 4 tjedna te nekoliko liječnika, ljekarnika i medicinskih sestara. Zdravstveni stručnjaci koji su ispitani tijekom ovog istraživanja ujednačeni su u tvrdnjama da su pacijenti vrlo često upoznati s djelovanjem anksiolitika i hipnotika te sami zahtijevaju recept za neki anksiolitik ili hipnotik bez traženja savjeta zdravstvenog stručnjaka (41). Nadalje, stručnjaci se također slažu da pacijentima nedostaje znanja o nuspojavama anksiolitika i hipnotika kao što su vrtoglavica, nestabilnost pri hodu i depresija pa kada ih iskuse, ne povezuju ih s uzimanjem anksiolitika i hipnotika (41). U našem istraživanju 30 (38 %) ispitanika je samostalno navelo ovisnost kao nuspojavu anksiolitika i hipnotika. Ovaj rezultat poklapa se s prethodno navedenim istraživanjem gdje zdravstveni stručnjaci (kao i sami pacijenti) potvrđuju da su pacijenti svjesni mogućnosti razvoja ovisnosti, no unatoč tomu nastavljaju redovito uzimati anksiolitike i hipnotike (41).

Kada je u pitanju slaganje s tvrdnjama o nuspojavama anksiolitika i hipnotika, značajan broj naših ispitanika iz kontrolne skupine, njih 34 (85 %), tvrdi da su anksiolitici i hipnotici opasniji od drugih lijekova koje uzimaju, u odnosu na 24 (65 %) ispitanika koji uzimaju anksiolitike i

hipnotike i slažu se s ovom tvrdnjom. Ranije navedeno istraživanje provedeno u SAD – u iznosi da pacijenti često podcjenjuju opasnosti uzimanja anksiolitika i hipnotika te da minimaliziraju njihove nuspojave nazivajući ih *malim bijelim pilulama* (37). Naši rezultati prikazuju da značajan broj ispitanika iz kontrolne skupine, njih 38 (95 %), smatra da anksiolitici i hipnotici mogu biti toksični za srce u odnosu na 32 (78 %) ispitanika iz skupine koja uzima anksiolitike i hipnotike i tog je mišljenja. Razlog ovakvog rezultata treba potražiti u činjenici da se anksiolitici i hipnotici vrlo često propisuju uz lijekove za kardiovaskularne bolesti, osobito za hipertenziju, što može zbuniti pacijente. Svih 80 ispitanika koji su sudjelovali u našem istraživanju smatra da anksiolitici i hipnotici mogu umanjiti sposobnost upravljanja motornim vozilima. Iako naše istraživanje ne daje podatak koliki postotak naših ispitanika ipak upravlja motornim vozilima za vrijeme uzimanja benzodiazepina, zanimljivi su rezultati velike španjolske populacijske studije provedene 2016. godine koja je pokazala da 10,97 % populacije vozača vozi pod utjecajem benzodiazepina, a od toga ih 1,13 % koristi benzodiazepine svaki dan (42). Vidljivo je da su ispitanici iz našeg istraživanja dobro upućeni u nuspojave anksiolitika i hipnotika u odnosu na svjetska istraživanja, no postoji mogućnost da se u podlozi ovog zaključka krije činjenica da je više od polovine naših ispitanika visoko obrazovano, njih čak 47 (59 %).

Međutim, unatoč dobroj informiranosti o nuspojavama anksiolitika i hipnotika, naši su ispitanici u vrlo visokom postotku potvrdili da ne znaju s kojim se lijekovima ne smiju istodobno uzimati anksiolitici i hipnotici te kako mogu spriječiti nuspojave anksiolitika i hipnotika. Naime, 72 (90 %) ispitanika ne zna s kojim lijekovima ne smiju uzimati anksiolitike i hipnotike. Kao pozitivan primjer kako doskočiti tom problemu ističe se kvalitetna komunikacija između ljekarnika i pacijenata koji uzimaju benzodiazepine predočena u ranije spomenutom australskom istraživanju, gdje su pacijenti potvrdili da su ih ljekarnici upozorili na lijekove koje ne smiju uzimati istodobno s benzodiazepinima zbog mogućih interakcija (38). Nadalje, 69 (86 %) naših ispitanika nije navelo nijedan način kako spriječiti nuspojave anksiolitika i hipnotika. Ipak, među odgovorima ostalih ispitanika našla se tvrdnja da anksiolitike i hipnotike treba postepeno smanjivati u terapiji, a što može smanjiti simptome ustezanja koji se javljaju prilikom odvikavanja od benzodiazepina. Ljekarnici i pacijenti koji koriste benzodiazepine iz već spomenute njemačke studije slažu se da liječnici obiteljske medicine često predlažu iznenadno i naglo ukidanje terapije benzodiazepinima, a što posljedično smanjuje suradljivost pacijenata pri pokušaju odvikavanja od benzodiazepina (41).

Pohvalan je podatak iz našega istraživanja da 62 (78 %) naših ispitanika ima naviku čitanja uputa o lijekovima i oprezni su pri upotrebljavanju lijekova. Unatoč tomu, brojni svjetski znanstvenici i liječnici su se, poučeni dugogodišnjim iskustvom, okrenuli istraživanju negativnog utjecaja informiranja pacijenata o nuspojavama lijekova i potencijalnog nocebo efekta. Švicarski znanstvenici su 2018. godine revidirali i uspoređivali podatke iz 17 velikih istraživanja povezanih s ovom problematikom. Suprotno očekivanjima, zaključak do kojega su došli jest da se u većini analiziranih istraživanja nije pokazalo da informiranje pacijenata o nuspojavama lijekova utječe na veću pojavnost nuspojava lijekova i na lošiji ishod terapije (43). Međutim, nekoliko istraživanja navodi da je došlo do povećanja broja prijavljenih nuspojava lijekova uslijed kvalitetnijeg informiranja pacijenata (43). Ta činjenica otvara pitanje važnosti sudjelovanja pacijenata u problematici farmakovigilancije. Spoznaja dobivena našim istraživanjem jest da 56 (70 %) naših ispitanika nastoji redovito prijavljivati nuspojave lijekova svom obiteljskom liječniku. Veliko je istraživanje provedeno u Ujedinjenom Kraljevstvu od 2005. do 2007. godine putem telefonskih anketa ograničenih na Veliku Britaniju te opsežnim pregledom literature i analiziranjem takozvanih *Yellow Cards* – obrazaca za prijavu nuspojava lijekova ispunjavanih od strane pacijenata i liječnika. Važan je zaključak da su pacijenti znatno detaljnije opisivali nuspojave lijekova u odnosu na liječnike te su često navodili na koji su im način nuspojave promijenile kvalitetu života (44). Ni u Hrvatskoj ova problematika nije zanemarena pa tako unazad nekoliko godina Agencija za lijekove i medicinske proizvode zajedno s Hrvatskim farmaceutskim društvom u sklopu Europskog tjedna svjesnosti o važnosti prijava sumnji na nuspojave provodi kampanju kojom potiče liječnike i pacijente na prijavu nuspojava lijekova.

Većina naših ispitanika, njih 50 (63 %), nema naviku prestanka uzimanja lijekova zbog straha od nuspojava. Gledajući po dobnim skupinama, u najstarijoj dobnj skupini taj je podatak drugačiji – 7/11 ispitanika priznaje da ponekad prestaje uzimati lijekove zbog straha od nuspojava. Međutim, ako tu informaciju usporedimo s već navedenim istraživanjem engleskih znanstvenika, uočavamo da je većina, odnosno 92 (57,5 %) ispitanika njihovog istraživanja potvrdilo da su nekada prestali uzimati lijek zbog nuspojava (40).

Više od pola, točnije 47 (59 %) naših ispitanika radije poseže za prirodnim metodama liječenja. U pitanju iz naše ankete pojam prirodnih metoda liječenja nije specificiran pa može biti shvaćen u pozitivnom, ali i u negativnom kontekstu. Negativan kontekst uključuje razne nadriliječničke metode i neodobrene, a najčešće i neopravdano skupe, supstance za liječenje raznih stanja. Međutim, gledano u odnosu na problematiku prekomjernog propisivanja anksiolitika i

hipnotika, prirodne metode liječenja mogu označavati i vrlo pozitivan pristup ovom problemu. Pacijenti koji su prošli proces odvikavanja od benzodiazepina, iz spomenutog australskog istraživanja, navode da su im pri odvikavanju od benzodiazepina znatno pomogle razne vrste fizičke aktivnosti, obraćanje pozornosti na kvalitetu spavanja, kvalitetna prehrana, akupunktura, kreativna terapija i radna terapija (38). Isti su pacijenti uvidjeli da uzimanje anksiolitika i hipnotika nije trajno rješenje i da trebaju pronaći kvalitetniji način nošenja sa svojim emocijama i suočavati se s razlozima koji ih dovode do anksioznosti (38). Kako bi se smanjilo prekomjerno prepisivanje anksiolitika i hipnotika, pacijente treba opsežnije informirati o drugim mogućnostima nošenja s negativnim emocijama kao što su kognitivno – bihevioralna terapija i određene vrste psihoterapije usmjerene na rješavanje psihičkih poteškoća.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenoga istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Gledajući obje skupine ispitanika, pokazalo se da su ispitanici dovoljno informirani o nuspojavama anksiolitika i hipnotika.
- Unatoč dovoljnoj informiranosti o nuspojavama anksiolitika i hipnotika ispitanici nisu dovoljno informirani o mogućim interakcijama i načinima sprječavanja nuspojava anksiolitika i hipnotika.
- Nužno je educirati pacijente o mogućim interakcijama i načinima kako se mogu izbjeći nuspojave anksiolitika i hipnotika.
- Ispitanici iz kontrolne skupine svjesniji su opasnosti anksiolitika i hipnotika od ispitanika koji ih koriste.
- Ispitanici najčešće uzimaju anksiolitike i hipnotike zbog nesanice, stresa i raznih psihičkih poteškoća te ih većinom uzimaju po potrebi.
- Diazepam i alprazolam najčešće su korišteni anksiolitici među ispitanicima, a od novijih hipnotika to je zolpidem.
- Ispitanici koji koriste anksiolitike i hipnotike većinom ih uzimaju na preporuku liječnika obiteljske medicine.
- Za većinu ispitanika liječnici su glavni izvor informacija o nuspojavama lijekova.
- Ispitanici su u većini bihevioralnih pitanja o farmakoterapiji pokazali uzorne navike: redovito čitaju uputu o lijeku, drže se svoje kronične terapije, ne odustaju od terapije zbog straha od nuspojava te nastoje prijavljivati nuspojave svom obiteljskom liječniku.
- Pacijente treba uputiti i educirati o drugim mogućnostima liječenja stanja zbog kojih se najčešće propisuju anksiolitici i hipnotici kako bi se smanjilo prekomjerno propisivanje anksiolitika i hipnotika.

7. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Istraživanje je provedeno kako bi se procijenila informiranost pacijenata o štetnim učincima anksiolitika i hipnotika te kako bi se uvidjelo postoji li dodatna potreba za edukacijom pacijenata o nuspojavama ovih lijekova.

USTROJ STUDIJE: Studija je ustrojena kao presječna studija.

ISPITANICI I METODE: Uz pomoć internetske ankete ispitano je 80 ispitanika oba spola iz različitih dobnih skupina. Od 80 ispitanika, 40 je pripadalo kontrolnoj skupini koja ne uzima anksiolitike i hipnotike, a preostalih 40 skupini koja uzima anksiolitike i hipnotike. Ispitanici su pozvani na sudjelovanje u istraživanju uz pomoć tri liječnika obiteljske medicine iz Osijeka.

REZULTATI: Anksiolitike i hipnotike redovito uzima 8% ispitanika, a 58 % ispitanika izjasnilo se da ih uzima na preporuku liječnika. Također, 68 % ispitanika potvrđuje da su im liječnici glavni izvor informacija o nuspojavama lijekova. Najčešći razlog uzimanja anksiolitika i hipnotika je stres, što je navelo 35 % ispitanika, a kao drugi razlozi ističu se nesanica i psihičke poteškoće. Diazepam je najčešće korišteni anksiolitik i koristi ga 48 % ispitanika, alprazolam navodi 38 %, a zolpidem 23 % ispitanika. S nuspojavama anksiolitika i hipnotika upoznato je 79 % ispitanika, a 71 % ih je samostalno navelo barem jednu nuspojavu. Ipak, 90 % ispitanika ne zna s kojim lijekovima ne smiju istodobno uzimati anksiolitike i hipnotike, a 86 % ih ne zna kako se mogu spriječiti njihove nuspojave.

ZAKLJUČAK: Ispitanici su dovoljno informirani o nuspojavama anksiolitika i hipnotika, no ipak postoji potreba za edukacijom o mogućim interakcijama ovih lijekova i načinima sprječavanja nuspojava.

KLJUČNE RIJEČI: anksiolitici; hipnotici; informiranost; nuspojave.

8. SUMMARY

Patient's awareness on adverse effects of anxiolytic and hypnotic medications

OBJECTIVES: This study was conducted to assess patients' awareness of the adverse effects of anxiolytics and hypnotics and to evaluate if there is an additional need to educate patients about the adverse effects of these drugs.

STUDY DESIGN: The study was designed as a cross-sectional study.

STUDY PARTICIPANTS AND METHODS: Using an online survey, 80 adult male and female participants of different age groups were interviewed. Of the 80 subjects, 40 belonged to the control group not taking anxiolytics and hypnotics, and the remaining 40 subjects took anxiolytics and hypnotics. The enrolled participants were patients of three family physicians from Osijek.

RESULTS: Anxiolytics and hypnotics were taken regularly by 8% of participants, and 58% of participants stated that they took them as recommended by the physician. Also, 68% of participants confirmed that their main source of information on drug adverse effects were physicians. The most common reason for taking anxiolytics and hypnotics was stress, which was cited by 35% of participants and insomnia and psychological difficulties stood out as other reasons. Diazepam was the most commonly used anxiolytic and was used by 48% of subjects, while alprazolam was reported by 38% and zolpidem by 23% of subjects. 79% of participants were aware of the adverse effects of anxiolytics and hypnotics and 71% of them reported at least one adverse effect on their own. However, 90% of participants did not know which drugs they should not take concomitantly with anxiolytics and hypnotics and 86% did not know how the adverse effects could be prevented .

CONCLUSION: The participants in our survey were sufficiently informed about the adverse effects of anxiolytics and hypnotics, but there is still a need for education about the possible interactions of these drugs and ways to prevent adverse effects.

KEY WORDS: anxiolytics; hypnotics; patient's awareness; adverse effects.

9. LITERATURA

1. Manchester KR, Lomas EC, Waters L, Dempsey FC, Maskell PD. The emergence of new psychoactive substance (NPS) benzodiazepines: A review. *Drug Test Anal.* 2018;10(1):37-53.
2. Katzung B. i sur. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
3. Ernst BJ, Clark GF, Grundmann O. The Physicochemical and Pharmacokinetic Relationships of Barbiturates - From the Past to the Future. *Curr Pharm Des.* 2015;21(25):3681-91.
4. Drover DR. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotics: zaleplon, zolpidem and zopiclone. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(4):227-38.
5. Bliding A. Effects of different rates of absorption of two benzodiazepines on subjective and objective parameters. Significance for clinical use and risk of abuse. *Eur J Clin Pharmacol.* 1974;7(3):201-11.
6. Ioannides C, Parke DV. Mechanism of induction of hepatic microsomal drug metabolizing enzymes by a series of barbiturates. *J Pharm Pharmacol.* 1975;27(10):739-46.
7. Nelson E, Powell JR, Conrad K, Likes K, Byers J, Baker S, i sur. Phenobarbital pharmacokinetics and bioavailability in adults. *J Clin Pharmacol.* 1982;22(2-3):141-8.
8. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol.* 2008;(182):335-60.
9. Zhu S, Noviello CM, Teng J, Walsh RM Jr, Kim JJ, Hibbs RE. Structure of a human synaptic GABAA receptor. *Nature.* 2018;559(7712):67-72.
10. Fulone I, Silva MT, Lopes LC. Factors Associated with the Combined Use of Antidepressants and Benzodiazepines in Major Depression: A Case-Control Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;119(3):273-7.
11. Gomez AF, Barthel AL, Hofmann SG. Comparing the efficacy of benzodiazepines and serotonergic anti-depressants for adults with generalized anxiety disorder: a meta-analytic review. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(8):883-894.

12. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017; 19(2): 93–107.
13. Starcevic V1, Berle D, do Rosário MC, Brakoulias V, Ferrão YA, Viswasam K, i sur. Use of benzodiazepines in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2016;31(1):27-33.
14. Kadel J, Bauer S, Hermsen AM, Immisch I, Kay L, Klein KM, i sur. Use of Emergency Medication in Adult Patients with Epilepsy: A Multicentre Cohort Study from Germany. *CNS Drugs.* 2018;32(8):771-781.
15. Gallos G, Yim P, Chang S, Zhang Y, Xu D, Cook JM, i sur. Targeting the restricted α -subunit repertoire of airway smooth muscle GABAA receptors augments airway smooth muscle relaxation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;302(2):L248-56. Gallos G, Yim P, Chang S, Zhang Y, Xu D, Cook JM, i sur.
16. Kennedy KM, O'Riordan J. Prescribing benzodiazepines in general practice. *Br J Gen Pract.* 2019;69(680):152-153.
17. Ferreri MC, Gutiérrez ML, Gravielle MC. Tolerance to the sedative and anxiolytic effects of diazepam is associated with different alterations of GABAA receptors in rat cerebral cortex. *Neuroscience.* 2015;310:152-62.
18. Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhals KE, Gee ME, Vollmer KA, i sur. Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. *Clin Ther.* 2016;38(11):2340-2372.
19. Seldenrijk A, Vis R, Henstra M, Ho Pian K, van Grootheest D, Salomons T, i sur. Systematic review of the side effects of benzodiazepines. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2017;161:D1052.
20. Liebreuz M, Schneider M, Buadze A, Gehring MT, Dube A, Caflisch C. High-Dose Benzodiazepine Users' Perceptions and Experiences of Anterograde Amnesia. *J Am Acad Psychiatry Law.* 2016;44(3):328-37.
21. Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(5):733-47.
22. Mesrine S, Gusto G, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Fournier A. Use of benzodiazepines and cardiovascular mortality in a cohort of women aged over 50 years. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(11):1475-1484.

-
23. Ji B, Liu S, Xue Y, He X, Man VH, Xie XQ, i sur. Prediction of Drug-Drug Interactions Between Opioids and Overdosed Benzodiazepines Using Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling and Simulation. *Drugs R D*. 2019;19(3):297-305.
24. Karaca-Mandic P, Meara E, Morden NE. The growing problem of co-treatment with opioids and benzodiazepines. *BMJ*. 2017;356:j1224. The growing problem of co-treatment with opioids and benzodiazepines.
25. Linnoila MI. Benzodiazepines and alcohol. *J Psychiatr Res*. 1990;24 Suppl 2:121-7.
26. Divac N, Veljković S, Nesić Z, Stojanović R, Bajcetić M, Vasiljević Z, i sur. Pattern of utilization of benzodiazepines in patients with hypertension: a pilot study. *Vojnosanit Pregl*. 2006;63(4):370-5.
27. Costa A, Bosone D, Cotta Ramusino M, Perini G, Ghiotto N, Zoppi A, i sur. Effect of Evening Bromazepam Administration on Blood Pressure and Heart Rate in Mild Hypertensive Patients. *Pharmacology*. 2019;104(1-2):1-6.
28. Montoro J, Bartra J, Sastre J, Dávila I, Ferrer M, Mullol J, i sur. H1 antihistamines and benzodiazepines. Pharmacological interactions and their impact on cerebral function. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23 Suppl 1:17-26.
29. Hood SD, Norman A, Hince DA, Melichar JK, Hulse GK. Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(2):285-94.
30. Penninga EI, Graudal N, Ladekarl MB, Jürgens G. Adverse Events Associated with Flumazenil Treatment for the Management of Suspected Benzodiazepine Intoxication--A Systematic Review with Meta-Analyses of Randomised Trials. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;118(1):37-44.
31. Američka Psihijatrijska Udruga. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje. 5. izd. Zagreb: Naklada Slap; 2014.
32. Votaw VR, Geyer R, Rieselbach MM, McHugh RK. The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review. *Drug Alcohol Depend*. 2019;200:95-114. The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review.
33. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.

-
34. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
35. Parodi López N, Wallerstedt SM. Quality of prescribing in older people from a broad family physician perspective: a descriptive pilot study. *BMJ Open* 2019;9:e027290.
36. Linnet K, Gudmundsson LS, Birgisdottir FG, Sigurdsson EL, Johannsson M, Tomasdottir MO, i sur. Multimorbidity and Use of Hypnotic and Anxiolytic Drugs: Cross-Sectional and Follow-Up Study in Primary Healthcare in Iceland. *BMC Fam Pract.* 2016;17:69.
37. Cook JM, Biyanova T, Masci C, Coyne JC. Older Patient Perspectives on Long-Term Anxiolytic Benzodiazepine Use and Discontinuation: A Qualitative Study. *J Gen Intern Med.* 2007;22(8):1094-100.
38. Parr JM, Kavanagh DJ, McD Young R, McCafferty K. Views of General Practitioners and Benzodiazepine Users on Benzodiazepines: A Qualitative Analysis. *Soc Sci Med.* 2006;62(5):1237-49.
39. Kurko T, Saastamoinen LK, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J, Airaksinen M, i sur. Trends in the Long-Term Use of Benzodiazepine Anxiolytics and Hypnotics: A National Register Study for 2006 to 2014. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(6):674-682.
40. O'Donovan B, Rodgers RM, R Cox A, Krska J. Use of Information Sources Regarding Medicine Side Effects Among the General Population: A Cross-Sectional Survey. *Prim Health Care Res Dev.* 2019;20:e153.
41. Mokhar A, Kuhn S, Topp J, Dirmaier J, Härter M, Verthein U. Long-term Use of Benzodiazepines and Z Drugs: A Qualitative Study of Patients' and Healthcare Professionals' Perceptions and Possible Levers for Change. *BJGP Open.* 2019;3(1).
42. Herrera-Gómez F, Gutierrez-Abejón E, Criado-Espejel P, Álvarez FJ. The Problem of Benzodiazepine Use and Its Extent in the Driver Population: A Population-Based Registry Study. *Front Pharmacol.* 2018;9:408.
43. Jose J, AlHajri L. Potential Negative Impact of Informing Patients About Medication Side Effects: A Systematic Review *Int J Clin Pharm.* 2018;40(4):806-822.
44. Avery A, Anderson C, Bond C, Fortnum H, Gifford A. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK 'Yellow Card Scheme': literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technol Assess.* 2011;15(20).

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Tara Cvijić, studentica 6. godine	Datum i mjesto rođenja:
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku	16. studenog 1995., Osijek
Medicinski fakultet Osijek	Kućna adresa:
Studij medicine	Istarska 4, Osijek
J. Huttlera 4, 31 000 Osijek	Tel. +385918906613
Tel. +38531512800	E-mail: tara.cvijic95@gmail.com

OBRAZOVANJE

2002. – 2010. Osnovna škola Jagode Truhelke u Osijeku

2010. – 2014. Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku

2014. – 2020. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet

OSTALE AKTIVNOSTI

2016. – 2017. – demonstrator na Katedri za anatomiju i neuroznanost Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

2017. – „Upoznaj me“, simpozij o inkluziji djece s mentalnim izazovima, organizacijski odbor

2018. – demonstrator na Katedri za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

2018. – Zagreb International Medical Summit kongres, aktivno sudjelovanje, poster „The incidence of allergy to local anesthetics“

2015. – Tjedan mozga, radionica „Govorimo li i kad šutimo?“

2016. – Tjedan mozga, predavanje „Mozak sociopata“

2017. – Tjedan mozga, predavanje „Tajna umnog rada – brokula ili čokolada?“

2018. – Tjedan mozga, predavanje „Kako biti „high“ na sportski način?“