

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

Studij medicine

Ivana Cipar

**UPORABA I ZLOUPORABA
BENZODIAZEPINA U OBOLJELIH OD
PTSP-A**

Diplomski rad

Osijek, 2018.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

Studij medicine

Ivana Cipar

**UPORABA I ZLOUPORABA
BENZODIAZEPINA U OBOLJELIH OD
PTSP-A**

Diplomski rad

Osijek, 2018.

Rad je izrađen na Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Mentor rada: izv. prof. prim. dr. sc. Dunja Degmečić, dr. med.

Rad ima 31 list, 12 tablica i 1 sliku.

ZAHVALA

Iskreno zahvaljujem svojoj mentorici, izv. prof. prim. dr. sc. Dunji Degmečić, dr. med. na stručnoj pomoći, strpljenju i poticaju tijekom pisanja i izrade ovog diplomskog rada.

Najviše zahvaljujem svojoj obitelji, dečku i prijateljima na neizmjernoj podršci, ljubavi i razumijevanju koje mi pružaju sve ove godine .

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. PTSP – Posttraumatski stresni poremećaj	1
1.2. Benzodiazepini	3
1.2.1. Uporaba i potrošnja	3
1.2.2. Tolerancija, ovisnost i simptomi sustezanja	3
1.3. PTSP i benzodiazepini.....	5
2. HIPOTEZA	7
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	8
4. ISPITANICI I METODE	9
4.1. Ustroj studije	9
4.2. Ispitanici	9
4.3. Metode.....	9
4.4. Statističke metode.....	10
5. REZULTATI.....	11
6. RASPRAVA.....	20
7. ZAKLJUČAK	24
8. SAŽETAK.....	25
9. SUMMARY	26
10. LITERATURA	27
11. ŽIVOTOPIS	31

POPIS KRATICA

MKB-10 – Međunarodna klasifikacija bolesti, 10. revizija

HHN – hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda

GABA – gama-aminomaslačna kiselina

SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

MAOI – inhibitori monoaminooksidaze

TCA – triciklički antidepresivi

APA – Američko psihološko udruženje (engl. *American Psychological Association*)

VA/DoD – Američki odjel za branitelje/Ministarstvo obrane (engl. *U.S. Department of Veterans Affairs/Department of Defense*)

Bendep-SRQ – Samoocjenski upitnik za utvrđivanje ovisnosti o benzodiazepinima (engl. *Benzodiazepine Dependence Self-Report Questionnaire*)

1. UVOD

1.1. PTSP – Posttraumatski stresni poremećaj

U našem zdravstvenom sustavu, u svakodnevnom kliničkom radu, koristi se klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije – MKB-10. Prema njoj, PTSP jest anksiozni poremećaj i pripada kategoriji F43 – Reakcije na teški stres i poremećaji prilagodbe, a definiran je kao poremećaj koji se pojavljuje kao zakašnjeli ili produženi odgovor na stresni događaj izuzetno ugrožavajuće ili katastrofalne naravi, koji će u gotovo svakoga izazvati distres (1). Osoba prvotno reagira intenzivnim strahom i užasom (2), a kasnije se razvijaju tipična obilježja koja uključuju: epizode ponovnog proživljavanja traume, opći osjećaj obamrlosti i emocionalne otupljenosti, simptome izbjegavanja te pojačanu pobuđenost (1, 2).

Epidemiološki podaci o PTSP-u često variraju ovisno o ispitivanoj populaciji (opća populacija ili populacija psihotraumatiziranih), ovisno o korištenim dijagnostičkim kriterijima i skalama, vremenu i socioekonomskom okruženju tijekom kojeg je provedeno istraživanje (3-5). Prema dostupnim podacima, prevalencija poremećaja u općoj populaciji iznosi od 1 do 14 % (4, 5). Iako rat nije jedini traumatski događaj koji može uzrokovati PTSP, nakon Domovinskog rata u Republici Hrvatskoj uočena je izraženija zastupljenost poremećaja (6). Podaci Vlade Republike Hrvatske ukazuju na činjenicu kako je minimalno milijun ljudi bilo izloženo ratnom stresu i pretpostavlja se da se prevalencija PTSP-a među braniteljima kreće od 15 do 30 %, a kod prognanika od 25 do 50 %. U literaturi se navodi da je prevalencija viša u žena te se posebno ističe prevalencija od 55 % u populaciji silovanih žena (4, 5).

Uzrok PTSP-a jest izrazito jak traumatski događaj koji može uključivati smrt ili prijetnju smrću, tešku ozljedu ili prijetnju vlastitom ili tuđem integritetu. Takva trauma uzrokuje ekstreman stres koji kod pojedinih ljudi nadvlada adaptivne mehanizme za nošenje s istim i uzrokuje poremećaj (2, 5). Mnogi različiti tipovi trauma – psihičko, fizičko, seksualno zlostavljanje, prirodne katastrofe, rat, prometne nesreće te druge životno ugrožavajuće situacije, mogu rezultirati razvojem PTSP-a (2, 7). Isto tako, brojni rizični čimbenici pomažu u razjašnjavanju pitanja – zašto pojedine osobe razvijaju poremećaj, a pojedine ne. Rizični su čimbenici podijeljeni u tri skupine: 1. pretraumatski – raniji psihijatrijski poremećaj, ženski spol, bračni status, niži socioekonomski status i obrazovanje, niža inteligencija, traume u djetinjstvu, etničke manjine i obiteljska anamneza psihijatrijskih bolesti; 2. peritraumatski – težina traume te peritraumatske emocije i disocijacija; 3. posttraumatski – nedostatak

socijalne potpore i kasniji životni stresori (4, 7, 8). Patofiziologija poremećaja nije u potpunosti razjašnjena, ali pronađene su promjene u neuroanatomiji i funkcioniranju mozga kod oboljelih pa se tako PTSP veže uz disfunkciju sustava regulacije straha, gdje dolazi do nemogućnosti oblikovanja afektivnih odgovora na podražaje koji više nisu prijatna (9). Istraživanja su pokazala smanjen volumen hipokampusa i amigdale, poremećenu HHN (hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda) os i poremećene funkcije serotonergičnog, dopaminergičnog, noradrenergičnog, glutaminergičnog i GABA sustava (5, 9-11).

Za postavljanje dijagnoze, podaci prikupljeni tijekom razgovora s osobom moraju zadovoljavati određene dijagnostičke kriterije. Prema MKB-10 kriteriji su sljedeći:

- A) Traumatski događaj
- B) Ponovno proživljavanje događaja (prisutnost jednog od sljedećeg – ponavljajuća intruzivna sjećanja, *flashbackovi*, ponovna doživljavanja u snovima i osjećaj uznemirenosti u situacijama izloženosti okolnostima koje podsjećaju ili su povezane s traumom)
- C) Izbjegavanje
- D) Stalni simptomi pojačane pobuđenosti (prisutnost jednog od sljedećeg - djelomična ili potpuna nemogućnost prisjećanja i pretjerana uznemirenost – poteškoće u spavanju, razdražljivost, hipervigilnost, teškoće koncentracije, prestrašenost)
- E) Trajanje (kriteriji B, C i D moraju postojati u periodu do 6 mjeseci nakon izloženosti traumatskom događaju) (2, 4).

Liječenje oboljelih od PTSP-a jest složen proces i obuhvaća farmakološku terapiju, psihoterapiju i socioterapiju. Kombinacijom svih potrebnih metoda postižu se rezultati u vidu smanjenja ili uklanjanja simptoma, ali važno je istaknuti i značaj psihoedukacije, kako oboljelih, tako i njihove okoline. Poznavanjem biološkog modela poremećaja, prema kojem postoji poremećaj brojnih neurotransmiterskih sustava, može se zaključiti da se za liječenje koriste različite klase psihotropnih lijekova. Prema najnovijim istraživanjima, prvi izbor u liječenju jesu SSRI antidepressivi, dok se još koriste i MAO inhibitori, TCA, antikonvulzivi, antipsihotici te benzodiazepini (2, 4, 12).

1.2. Benzodiazepini

Benzodiazepini jesu lijekovi koji pripadaju skupini psiholeptika – lijekova koji smanjuju psihičku aktivnost te im je djelovanje anksiolitičko, sedativno, hipnotičko, miorelaksantno i antikonvulzivno. Navedene učinke postižu agonističkim djelovanjem na GABA receptore u membranama središnjeg živčanog sustava te na taj način pojačavaju učinke glavnog inhibitornog neurotransmitera. GABA receptor kloridni je kanal te se vezanjem benzodiazepina postiže veća učestalost otvorenosti kanala, posljedični utok klora i hiperpolarizacija membrane (inhibicija). Obzirom na navedena svojstva, benzodiazepini su korisni u liječenju anksioznosti, poremećaja spavanja i agitacije, što su ujedno i najzastupljeniji simptomi u bolesnika s PTSP-om (13-16).

Prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji dijele se na anksiolitike (diazepam, alprazolam, lorazepam, oksazepam) te hipnotike i sedative (flurazepam, nitrazepam) (17). Isto tako, razlikuju se prema farmakokinetičkim svojstvima – lipofilnosti, poluvremenu života i postojanju aktivnih metabolita (kratkodjelujući, dugodjelujući), jačini svojih učinaka, što ima značaj u kliničkoj praksi (13-15).

1.2.1. Uporaba i potrošnja

Benzodiazepini jesu jedni od najpropisivanijih lijekova u svijetu. Prema podacima Agencije za lijekove i medicinske proizvode u razdoblju od 2012. do 2016. godine, psiholeptici su u Hrvatskoj na drugom mjestu po potrošnji, s povećanjem potrošnje od 17 % u navedenom razdoblju. Od svih psiholeptika, najviše se koriste upravo anksiolitici, od kojih su najčešće propisivani diazepam i alprazolam (18). Tako velikoj primjeni u prilog idu farmakološka svojstva benzodiazepina zbog kojih se mogu koristiti u različitim kliničkim stanjima, brz početak djelovanja, dobra podnošljivost i mala toksičnost. S druge strane, uz primjenu se vežu i negativni učinci, od čega je najznačajniji razvoj ovisnosti uslijed dugotrajne primjene (14, 15).

1.2.2. Tolerancija, ovisnost i simptomi sustezanja

Benzodiazepini su iznimno učinkoviti u suzbijanju simptoma na početku korištenja, ali bi se trebali primjenjivati samo za stroge indikacije i na ograničeno vrijeme jer prilikom dugotrajne

primjene dolazi do razvoja tolerancije i ovisnosti. Benzodiazepinska zlouporaba i ovisnost poznate su više od 40 godina i uzroci su velikih rasprava (19).

Ovisnost jest, prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, stanje koje nastaje međudjelovanjem živog organizma i sredstva ovisnosti te je obilježeno ponašanjem koje uključuje prisilu za uzimanjem sredstva s ciljem doživljavanja njegova učinka ili s ciljem izbjegavanja nelagode. Psihička ovisnost jest stanje pri kojem sredstvo izaziva nagon za daljnjim uzimanjem zbog stvaranja ugone i zadovoljstva, a fizička se ovisnost očituje simptomima sustezanja pri prekidu uzimanja sredstva (20).

Mehanizmi nastanka tolerancije (smanjenog odgovora na lijek nakon opetovanih izlaganja istom lijeku i potreba za povećanjem doze) za benzodiazepine istražuju se i nisu još uvijek u potpunosti jasni. Molekularni mehanizmi nastanka ovisnosti i tolerancije polaze od pretpostavke da dugotrajna uporaba lijekova uzrokuje promjene na razini receptora pa se tako istražuju desenzitizacija, kočenje ekspresije gena za pojedine podjedinice receptora itd. (13, 21). Također, smatra se da su i drugi neurotransmiterski sustavi uključeni u nastanak. Tolerancija na sedativni i hipnotički učinak razvija se brzo (nakon nekoliko dana), dok ima malo dokaza koji bi pokazali razvija li se tolerancija na anksiozni učinak (21). Upravo nedostatak čvrstih dokaza dovodi do polariziranih mišljenja gdje se, s jedne strane ističe učinkovitost i važnost benzodiazepina u kliničkoj praksi, dok su na drugoj strani naglašava benzodiazepinska ovisnost sa simptomima sustezanja (16).

Sindrom sustezanja javlja se nakon sniženja doze ili potpunog prekida terapije i karakteriziran je različitim simptomima i znakovima. Simptomi se mogu podijeliti u tri skupine:

1. Nespecifični (povezani s anksioznošću) – nesanica, anksioznost, tremor, spazmi mišića, glavobolja, mučnina, zamagljen vid.
2. Senzorni poremećaji – hipersenzitivnost na buku, svjetlost, dodir, mirise; hiposenzitivnost za okus; kvalitativne promjene – pokreta, vida, okusa, sluha, njuha.
3. Komplikacije – psihoza, epileptički napad (19, 21).

Navedeni simptomi mogu se zamijeniti sa simptomima osnovne bolesti zbog kojih su ti lijekovi i propisani i mogu podržavati njihovo daljnje propisivanje. Također, treba razlikovati povratne (engl. *rebound*) simptome anksioznosti i nesаницe koji su blaži, od teškog sindroma sustezanja. Povratna anksioznost i nesanica češće se javljaju kod kratkodjelujućih benzodiazepina.

pina, što vodi do ponovnog posezanja za lijekom i posljedične dugotrajne uporabe. Više doze lijeka, produljeni tretmani, brži početak djelovanja i brža eliminacija rizični su čimbenici koji dovode do ovisnosti i simptoma sustezanja (22).

Prema Izvješću o osobama liječenim zbog zlorabe psihoaktivnih droga u Hrvatskoj u 2015. godini, zbog zlorabe benzodiazepina liječeno je 85 ljudi. Njih 75 % starije je od 30 godina, s tim da ima najviše onih starijih od 50 godina. Većina navodi da su benzodiazepine koristili svakodnevno (23).

1.3. PTSP i benzodiazepini

Benzodiazepini su u prošlosti bili lijek izbora za anksiozne poremećaje, no u posljednjih 20-ak godina smjernice su se bitno promijenile. Smjernice su se obrnule u korist SSRI antidepressiva koji su postali prva linija liječenja, a prema preporukama raznih zdravstvenih i stručnih institucija uporaba benzodiazepina je ili isključena ili reducirana ili svedena na kratkotrajnu primjenu (2 do 4 tjedna). Međutim, klinička praksa pokazuje da se benzodiazepini i dalje često rabe u dugotrajnoj terapiji zbog brojnih razloga – tradicije propisivanja, brzog djelovanja i dobre učinkovitosti te zbog toga što ih pacijenti preferiraju i što izazivaju poteškoće kod prekida korištenja (22).

Razvoj medicine utemeljene na dokazima (engl. *evidence based medicine*) stavio je naglasak na randomizirane kontrolne pokuse koji se obično temelje na uzorcima koji ne mogu predstavljati populaciju ljudi koja bi postojala u kliničkoj praksi (24). To je nedostatak brojnih istraživanja pa postoje oprečna mišljenja o postojećim smjernicama za liječenje PTSP-a.

Tako se prema najnovijim smjernicama (APA i VADoD) benzodiazepini ne bi trebali koristiti u liječenju PTSP-a. Rezultati istraživanja interpretirani su na način da benzodiazepini ne djeluju na glavne simptome PTSP-a, nego samo na sekundarne – anksioznost i nesanicu. Također sve se više istražuje o njihovim nepoželjnim učincima (osim razvoja tolerancije i ovisnosti) – o pogoršanju anksioznosti i razvoju kognitivnih poremećaja (25). Nasuprot tome, u drugom radu, autor ukazuje na problem zastarjelih istraživanja s malim uzorkom koja se koriste kao *evidence based* materijali u smjernicama i tako bacaju sjenu na benzodiazepine. Oni se ne trebaju koristiti kao primarni lijekovi, ali djelovanjem na nesanicu i anksioznost mogu umanjiti i glavne simptome PTSP-a. Zbog ovakvih neslaganja u mišljenju oko terapije benzodiazepinima, naglašena je potreba za izradom kvalitetnijih smjernica u kojima

istraživači trebaju razlučiti različite tipove PTSP-a i uključiti veći broj ljudi u studije. Isto tako, smjernice bi trebale biti interpretirane u kontekstu različitih prezentacija PTSP jer određeni lijek ne odgovara svima i veća se važnost treba pridodati iskustvu kliničara koji propisuju lijekove (26).

Istraživanjem trendova uporabe lijekova među pacijentima s PTSP-om u Hrvatskoj, u razdoblju od 2002. do 2012., uočeno je da najvećim dijelom nisu u skladu s važećim smjericama. Ponajprije se radi o prekomjernoj uporabi benzodiazepina iz čega se može zaključiti da se terapija koristi u svrhu trankvilizirajućih učinaka na nespecifične simptome (27). Uočeno je da anksiolitike koristi 76 % bolesnika s PTSP-om, antidepresive njih 61 %, a potom slijede hipnotici i antipsihotici. Također, primjetan je porast potrošnje svih lijekova tijekom godina, što za antidepresive, koji su prva linija liječenja, znači napredak, dok je za anksiolitike to svakako problematično. Porast uporabe antidepresiva ne prati redukcija korištenja anksiolitika (28, 29).

2. HIPOTEZA

Dugotrajna i neracionalna uporaba benzodiazepina u oboljelih od PTSP-a može izazvati ovisnost o istima.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja jesu:

1. Ispitati karakteristike uporabe benzodiazepina u oboljelih od PTSP-a.
2. Ispitati pojavnost razvoja ovisnosti o benzodiazepinima u oboljelih od PTSP-a.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječno istraživanje (30).

4.2. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 30 ispitanika s dijagnozom PTSP-a koji u terapiji koriste benzodiazepine i bolnički su liječeni u Klinici za psihijatriju KBC-a Osijek, u razdoblju od veljače do lipnja 2018. godine. Svi ispitanici pristali su sudjelovati u istraživanju.

4.3. Metode

Kao instrumenti istraživanja korišteni su upitnici:

1. Sociodemografski upitnik,
2. Bendep-SRQ upitnik (Samoocjenski upitnik za utvrđivanje ovisnosti o benzodiazepinima).

U sklopu sociodemografskog upitnika prikupljeni su podaci o dobi, spolu, bračnom statusu, radnoj aktivnosti, vrsti benzodiazepina u terapiji, dužini trajanja liječenja i komorbiditetima.

Bendep-SRQ jest upitnik za samoprocjenu ovisnosti o benzodiazepinima na osnovu kojeg se utvrđuje ozbiljnost i jačina ovisnosti. Sastoji se od 20 izjavnih rečenica. Prvih 15 izjava vezano je za ispitanikovu učestalost uporabe lijeka, doziranje, suradljivost u primjeni terapije te njihovo mišljenje o učinkovitosti i štetnosti lijeka. Taj dio upitnika ispunjavaju svi ispitanici tako da svaku ponuđenu izjavu ocijene na skali od 1 do 5, pri čemu 1 označava da je izjava u potpunosti neistinita za njih, a 5 da je u potpunosti istinita. Preostali dio ispunjavaju samo oni ispitanici koji su pokušali koristiti manje lijeka ili su pokušali prestati s uporabom, na osnovu čega se utvrđuje moguće postojanje i jačina simptoma sustezanja (depresija, umor, tremor, razdražljivost, nemir). Svaku komponentu moguće je ocijeniti na skali 1 – 5, pri čemu 1 predstavlja da ispitanik uopće nema simptome, a 5 da su simptomi izrazito jaki. Upitnik se interpretira tako da svakih pet izjava predstavlja jednu domenu ovisnosti koja se ispituje. Konačnim zbrajanjem bodova u svakoj kategoriji i prebacivanjem u tzv. Rasch bodove, moguće je utvrđivanje jačine ovisnosti (1 za vrlo nisku, 5 za vrlo visoku ovisnost) kroz četiri domene: problematična uporaba, preokupacija lijekom, smanjena suradljivost i simptomi sustezanja (31).

4.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategorijskim varijablama testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Numerički podaci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Ocjena povezanosti dana je Spearmanovim koeficijentom korelacije (32). Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\text{Alpha} = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc (inačica 18.2.1, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgija).

5. REZULTATI

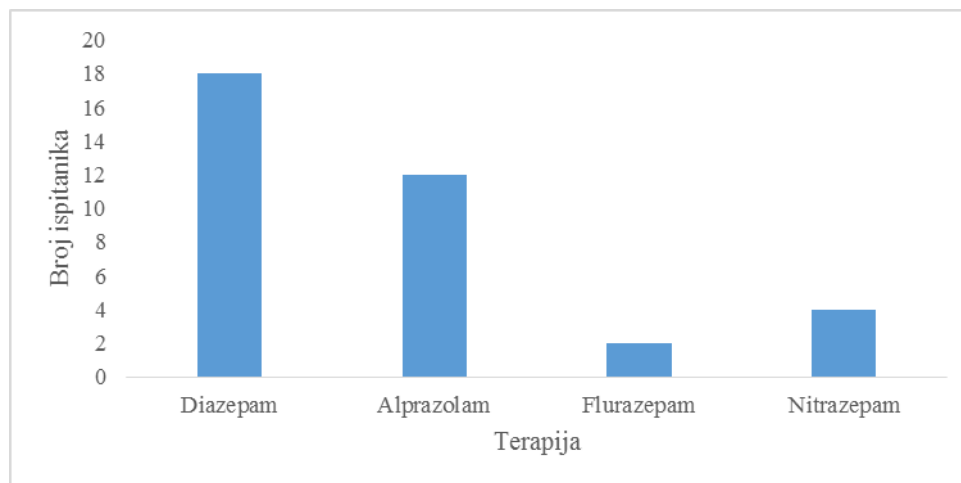
5.1. Opća obilježja ispitanika

Istraživanje je provedeno na 30 muškaraca oboljelih od PTSP-a. Središnja vrijednost (medijan) dobi jest 54 godine (interkvartilnog raspona od 46 do 59 godina), u rasponu od 34 do 71 godine. Prema razini obrazovanja najviše je ispitanika srednje stručne spreme, njih 19 (63 %). Prema radnom statusu umirovljenika je 17 (57 %), a nezaposlenih 10 (33 %) (Tablica 1).

Tablica 1. Ispitanici prema razini obrazovanja i radnom statusu

	Broj (%) ispitanika
Razina obrazovanja	
Osnovna škola	9 (30)
Srednja stručna sprema	19 (63)
Viša stručna sprema	1 (3)
Visoka stručna sprema	1 (3)
Radni status	
Zaposlen	3 (10)
Nezaposlen	10 (33)
Umirovljen	17 (57)
Ukupno	30 (100)

Medijan trajanja terapije jest 12 godina (interkvartilnog raspona od 6 do 20 godina), u rasponu od 0,08 do 26 godina. Najviše ispitanika, njih 18 (60 %), koristi diazepam, dok njih 12 (40 %) koristi alprazolam. Uz jedan od ta dva lijeka, 4 (13 %) ispitanika koriste još dodatno nitrazepam, a dvojica (7 %) dodatno koriste flurazepam (Slika 1).



Slika 1. Ispitanici u odnosu na terapiju koju koriste

S obzirom na komorbiditete, najviše su prisutni mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja, u sklopu čega ispitanici najviše boluju od povratnog depresivnog poremećaja (12/30 ispitanika). Čak 10/30 ispitanika ima endokine, nutritivne i metaboličke bolesti, a 13/30 ih je s bolestima krvožilnog sustava, s esencijalnom hipertenzijom kao najzastupljenijom. Ostale bolesti prisutne su u manjem broju (Tablica 2).

Tablica 2. Ispitanici u odnosu na komorbiditete

MKB	Komorbiditeti	Broj/ ukupno Ispitanika
	Endokine, nutritivne i metaboličke bolesti	10/30
E00 - E90	Dislipidemija	5/10
	Dijabetes mellitus	4/10
	Ostalo	1/10
	Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja	30/30
F00 - F99	Povratni depresivni poremećaj	12/30
	Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja uzrokovani upotrebom alkohola - akutno trovanje	5/30
	Ostalo	13/30
G00 - G99	Bolesti živčanog sustava	1/30
H00 - H95	Bolesti oka, adneksa, uha i mastoidnih procesa	2/30
	Bolesti krvožilnog sustava	13/30
I00 - I99	Esencijalna hipertenzija	9/13
	Ostalo	4/13
J00 - J99	Bolesti dišnog sustava	2/30
K00 - K93	Bolesti probavnog sustava	6/30

	Gastritis	4/6
	Ostalo	2/69
M00 - M99	Bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	3/30
N00 - N99	Bolesti genitalno-urinarnog sustava	1/30
R00 - R99	Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi	2/30
Z00 - Z99	Čimbenici s utjecajem na zdravstveni status i kontakt sa zdravstvenim ustanovama	1/30
X60 - X84	Namjerno samoozljeđivanje	3/30

5.2. Samoocjenski upitnik za utvrđivanje ovisnosti o benzodiazepinima

5.2.1. Problematična uporaba

Točno polovica, tj. 15 (50 %) ispitanika navodi da im lijek sada uglavnom ili u potpunosti manje pomaže nego na početku. Njih 16 (53 %) ne misli da im lijek uništava život, dok ostali to djelomično, uglavnom ili u potpunosti misle. Njih 22 (73 %) ne razmišlja o prestanku korištenja lijeka (Tablica 3).

Tablica 3. Ispitanici prema odgovorima za problematičnu uporabu benzodiazepina

	Broj (%) ispitanika					Ukupno
	U potpunosti je neistina za mene.	Uglavnom je neistina za mene.	Djelomično je istina, djelomično je neistina za mene.	Uglavnom je istina za mene.	U potpunosti je istina za mene.	
Drugi me potiču da uzimam manje lijeka.	17 (57)	0	5 (17)	2 (7)	6 (20)	30 (100)
Lijek mi sada manje pomaže nego na početku.	11 (37)	0	4 (13)	7 (23)	8 (27)	30 (100)
Zbog lijeka upadam u nevolje.	20 (67)	3 (10)	3 (10)	1 (3)	3 (10)	30 (100)
Razmišljam o prestanku korištenja lijeka.	22 (73)	1 (3)	1 (3)	3 (10)	3 (10)	30 (100)
Mislim da lijek uništava moj život.	16 (53)	0	6 (20)	2 (7)	6 (20)	30 (100)

5.2.2. Preokupacija

Ako im je lijek nedostupan, nervozno je 19 (63 %) ispitanika, a osjećaj sigurnosti kad je lijek uz njih ima 23 (77 %) ispitanika. Čak 20 (67 %) ispitanika ne provodi mnogo vremena razmišljajući o lijeku, a prije nego li što uzmu lijek 13 (43 %) ispitanika misli samo o tome (Tablica 4).

Tablica 4. Ispitanici prema odgovorima za preokupaciju benzodiazepinima

	Broj (%) ispitanika					Ukupno
	U potpunosti je neistina za mene.	Uglavnom je neistina za mene.	Djelomično je istina, djelomično je neistina za mene.	Uglavnom je istina za mene.	U potpunosti je istina za mene.	
Uzimam duplu dozu lijeka na vlastitu ruku.	18 (60)	1 (3)	3 (10)	1 (3)	7 (23)	30 (100)
Postanem nervozan ako mi lijek nije dostupan.	6 (20)	1 (3)	4 (13)	3 (10)	16 (53)	30 (100)
Osjećam se sigurno kad je lijek uz mene.	5 (17)	1 (3)	1 (3)	3 (10)	20 (67)	30 (100)
Prije nego što uzmem lijek, to je jedina stvar o kojoj mislim.	10 (33)	3 (10)	4 (13)	4 (13)	9 (30)	30 (100)
Mnogo vremena provodim razmišljajući o lijeku.	20 (67)	2 (7)	1 (3)	2 (7)	5 (17)	30 (100)

5.2.3. Smanjena suradljivost

Da se na njih uglavnom ili u potpunosti odnosi da uzimaju veću količinu lijeka, no što im je propisano ili da uzimaju veliku dozu lijeka odjednom navodi 5 (16 %) ispitanika, a za dvojicu je djelomična istina ili je uglavnom istina da prepravljaju ono što je napisano u receptu (Tablica 5).

Tablica 5. Ispitanici prema odgovorima za smanjenu suradljivost

	Broj (%) ispitanika					Ukupno
	U potpunosti je neistina za mene.	Uglavnom je neistina za mene.	Djelomično je istina, djelomično je neistina za mene.	Uglavnom je istina za mene.	U potpunosti je istina za mene.	
Uzimam veću količinu lijeka no što mi je propisano.	24 (80)	0	1 (3)	4 (14)	1 (3)	30 (100)
Brzo potrošim lijek.	22 (73)	2 (7)	0	1 (3)	5 (17)	30 (100)
Prepravljam ono što je napisano u receptu.	28 (94)	0	1 (3)	1 (3)	0	30 (100)
Idem po novu kutiju lijeka prije zakazanog termina.	17 (57)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	10 (33)	30 (100)
Uzimam veliku dozu lijeka odjednom.	22 (73)	1 (3)	2 (7)	1 (3)	4 (13)	30 (100)

5.2.4. Simptomi sustezanja

Dio upitnika koji se odnosi na simptome sustezanja ispunilo je 23 (77 %) ispitanika, odnosno svi oni ispitanici koji su pokušali koristiti manje lijeka ili su pokušali prestati s uporabom lijeka. Simptome depresije i drhtanja nema 4 (17 %) ispitanika, umornima se uopće ne osjeća 7 (30 %) ispitanika, a simptome razdražljivosti i nemira nema samo 2 (9 %) ispitanika. Svi ostali imaju različito gradirane simptome. Osjećaj nemira posebno je istaknut te 15 (62 %) ispitanika osjeća jak ili iznimno jak nemir (Tablica 6).

Tablica 6. Ispitanici u odnosu na simptome sustezanja

	Broj (%) ispitanika					Ukupno
	Ne uopće	Pomalo	Prilično jako	Jako	Iznimno jako	
Osjećam se depresivno.	4 (17)	5 (22)	6 (26)	5 (22)	3 (13)	23 (100)
Umoran sam.	7 (30)	3 (13)	7 (30)	4 (17)	2 (9)	23 (100)
Drhtim.	4 (17)	9 (39)	4 (17)	4 (17)	2 (9)	23 (100)
Osjećam se razdražljivo.	2 (9)	6 (26)	4 (17)	6 (26)	5 (22)	23 (100)
Osjećam nemir.	2 (9)	2 (9)	4 (17)	9 (39)	6 (26)	23 (100)

5.3. Rasch bodovi

5.3.1. Problematična uporaba

Prema Rasch skali, najveći broj ispitanika ima visoku problematičnu uporabu, njih 11 (37 %). Po 8 (27 %) ispitanika ima umjerenu ili jako visoku problematičnu uporabu, dok ostalih troje ima jako nisku problematičnu uporabu (Tablica 7).

Tablica 7. Ispitanici prema Rasch bodovima u odnosu na problematičnu uporabu

	Broj (%) ispitanika
Problematična uporaba	
jako niska	3 (10)
umjerena	8 (27)
visoka	11 (37)
jako visoka	8 (27)
Ukupno	30 (100)

5.3.2. Preokupacija

Najveći broj ispitanika, njih 11 (37 %), pripada skupini s jako visokom preokupacijom. Točno 13 (43 %) ispitanika ima visoku ili umjerenu preokupaciju, a ostalih 6 (20 %) ima nisku ili jako nisku preokupaciju (Tablica 8).

Tablica 8. Ispitanici prema Rasch bodovima u odnosu na preokupaciju

	Broj (%) ispitanika
Preokupacija	
jako niska	3 (10)
niska	3 (10)
umjerena	7 (23)
visoka	6 (20)
jako visoka	11 (37)
Ukupno	30 (100)

5.3.3. Smanjena suradljivost

Polovica ispitanika pripada skupini s urednom suradljivošću, dok 5 (17 %) ispitanika ima visoke probleme sa suradljivošću, a njih 10 (33 %) ima jako visoke probleme sa suradljivošću (Tablica 9).

Tablica 9. Ispitanici prema Rasch bodovima u odnosu na smanjenu suradljivost

	Broj (%) ispitanika
Smanjena suradljivost	
niska	15 (50)
visoka	5 (17)
jako visoka	10 (33)
Ukupno	30 (100)

5.3.4. Simptomi sustezanja

Najveći broj ispitanika, njih 10/23 (44 %), ima jako visoke simptome sustezanja, dok ih samo troje (13 %) pripada skupini s jako niskim ili niskim simptomima sustezanja (Tablica 10).

Tablica 10. Ispitanici prema Rasch bodovima u odnosu na simptome sustezanja

	Broj (%) ispitanika
Simptomi sustezanja	
jako niski	2 (9)
niski	1 (4)
umjereni	5 (22)
visoki	5 (22)
jako visoki	10 (44)
Ukupno	23 (100)

5.4. Utjecaj trajanja terapije na domene skale

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenjena je povezanost pojedinih domena skale s trajanjem terapije u godinama. Ispitanici koji su dulje na terapiji imaju značajno smanjenu suradljivost (Spearmanov koeficijent korelacije $Rho = 0,478$ $P = 0,008$), dok trajanje terapije nije značajno povezano s problematičnom uporabom, preokupacijom ili simptomima sustezanja (Tablica 11).

Tablica 11. Ocjena povezanosti trajanja terapije u godinama s domenama skale ovisnosti

	Spearmanov koeficijent korelacije (Rho) (P vrijednost) trajanja terapije u godinama
Problematična uporaba	0,259 (0,17)
Preokupacija	0,320 (0,09)
Smanjena suradljivost	0,478 (0,008)
Simptomi sustezanja	0,190 (0,37)

Samo troje (10 %) ispitanika koriste terapiju do godine dana, dok svi drugi koriste više od godinu dana. Ispitanici koji koriste terapiju do godine dana imaju umjerenu problematičnu uporabu, jako nisku do umjerenu preokupaciju, suradljivost im uopće nije smanjena i nisu ispunjavali dio upitnika o simptomima sustezanja. Fisherovim egzaktnim testom utvrđeno je da nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika u odnosu na jačinu ovisnosti u pojedinoj domeni i prema trajanju terapije (Tablica 12).

Tablica 12. Ispitanici prema trajanju terapije u odnosu na jačinu ovisnosti u pojedinoj domeni

	Broj ispitanika u odnosu na trajanje terapije			P*
	više od 1 godine	do 1 godine	Ukupno	
Problematična uporaba				
jako niska	3/27	0	3/30	0,05
umjerena	5/27	3/3	8/30	
visoka	11/27	0	11/30	
jako visoka	8/27	0	8/30	
Preokupacija				
jako niska	2/27	1/3	3/30	0,14
niska	3/27	0	3/30	
umjerena	5/27	2/3	7/30	
visoka	6/27	0	6/30	
jako visoka	11/27	0	11/30	
Smanjena suradljivost				
niska	11/27	3/3	15/30	0,26
visoka	5/27	0	5/30	
jako visoka	10/27	0	10/30	
Simptomi sustezanja				
jako niski	2/23	0	2/23	-
niski	1/23	0	1/23	
umjereni	5/23	0	5/23	
visoki	5/23	0	5/23	
jako visoki	10/23	0	10/23	

*Fisherov egzkatni test

6. RASPRAVA

U ovom radu istražena je uporaba i potencijalna zlouporaba benzodiazepina u oboljelih od PTSP-a. Ispitane su karakteristike uporabe benzodiazepina te pojavnost razvoja benzodiazepinske ovisnosti.

Istraživanje je provedeno na 30 muškaraca oboljelih od PTSP-a, središnje vrijednosti dobi 54 godine, u rasponu od 34 do 71 godine. Iako je prema literaturi prevalencija PTSP-a veća u žena, u Klinici za psihijatriju KBC-a Osijek u razdoblju od veljače do lipnja, bolnički su liječeni samo muškarci. Navedena činjenica može se objasniti većom zastupljenosti poremećaja u branitelja nakon Domovinskog rata i time da u Hrvatskoj većinu oboljelih od PTSP-a čine upravo oni kojima je PTSP ratne etiologije (5, 6), a kod muškaraca su kao stresori češće ratne traume, dok su kod žena češći fizički napadi i prijetnje (33). Velik postotak branitelja je umirovljen, a recidivi PTSP-a provocirani su blažim traumama u odnosu na ono što je prethodilo razvoju poremećaja (5). U ovom radu umirovljenika je 57 %, a nezaposlenih je 33 %.

Svi ispitanici u terapiji koriste ili diazepam ili alprazolam, što odgovara podacima Agencije za lijekove i medicinske proizvode prema kojima su upravo ta dva lijeka najpropisivaniji benzodiazepini u Hrvatskoj (18). Uz jedan od ta dva lijeka, 4 ispitanika koriste još dodatno nitrazepam, a dvojica dodatno koriste flurazepam. Medijan trajanja terapije je 12 godina u rasponu od 1 mjesec do 26 godina. Mnoge smjernice preporučuju da se dugotrajna uporaba benzodiazepina treba izbjegavati prvenstveno zbog tolerancije i rizika za razvoj ovisnosti. Unatoč tome, dugotrajna je uporaba kontroverzna tema u kliničkoj praksi s brojnim „za i protiv“ raspravama. Isto tako postoje različita mišljenja što se smatra dugotrajnom uporabom pa je prema istraživanju u kojem je uspoređen 41 rad, dugotrajna uporaba benzodiazepina definirana trajanjem terapije dužim od 6 mjeseci. Prema tom istraživanju relativni udio dugotrajnih korisnika benzodiazepina među odraslim korisnicima iznosi 6 % do 76 % (34). U ovom radu samo troje (10 %) ispitanika lijek koristi manje od jedne godine (do 6 mjeseci).

PTSP može biti izoliran ili u komorbiditetu s drugim psihijatrijskim poremećajima, što se događa u 80% slučajeva. Najčešće se javlja s velikim depresivnim poremećajem, anksioznim poremećajem, alkoholizmom i ovisnosti o psihoaktivnim tvarima (4). U ovom radu najviše su prisutni mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja, u sklopu čega ispitanici najviše boluju od povratnog depresivnog poremećaja (12/30 ispitanika). Osim psihijatrijskih komorbiditeta,

bolesnici s PTSP-om imaju i različite somatske bolesti. Brojne studije povezuju izloženost traumatskim događajima i PTSP s kardiovaskularnim bolestima, dijabetesom, gastrointestinalnim i autoimunim bolestima (35). Podaci iz ovog rada podudaraju se s podacima iz literature i uočavamo da 10/30 ispitanika ima endokrine, nutritivne i metaboličke bolesti (4 ih je s dijabetesom), a 13/30 ih je s bolestima krvožilnog sustava i esencijalnom hipertenzijom kao najzastupljenijom.

Prevalencija uporabe benzodiazepina visoka je i varira između 7 % i 21 %, ovisno o državi. Upravo zbog toga, potrebno je odrediti profil prosječnog korisnika tih lijekova. U brojnim studijama utvrđeni su čimbenici koji pridonose dugotrajnoj (kroničnoj) uporabi benzodiazepina: ženski spol, starija dob, niži stupanj obrazovanja, nezaposlenost, određene psihičke karakteristike (neuroticizam, depresija) i somatski faktori (kronične bolesti, kronična bol). Kad se koriste u pravoj indikaciji, kratkoročno, u standardnoj terapijskoj dozi, benzodiazepini nemaju gotovo nikakvih štetnih učinaka. No, dugotrajna uporaba nosi sa sobom posljedice poput kognitivnih poteškoća, padova, prometnih nesreća i ovisnosti (36). Nadalje, rizični čimbenici koji pogoduju razvoju benzodiazepinske ovisnosti su: duža uporaba lijeka, viša doza, niže obrazovanje, alkoholizam i ovisnost o psihoaktivnim sredstvima, dok su manje prediktivni - kratak poluvijek lijeka, depresija i anksioznost. Za kliničku praksu to znači da identifikacija nekoliko rizičnih faktora ukazuje na povećan rizik za razvoj ovisnosti. Obzirom da se samo na osnovu faktora ne može procijeniti težina i jakost ovisnosti, preporuča se korištenje upitnika, primjerice Bendep-SRQ (koji je i korišten u našem radu), kako bi se ocijenila težina i kako bi se poduzeli sljedeći koraci (37).

Bendep-SRQ samoocjenskim upitnikom ispituje se jačina ovisnosti o benzodiazepinima kroz četiri domene – problematična uporaba, preokupacija, smanjena suradljivost i simptomi sustezanja. Na osnovi zaokruženih brojeva obzirom na istinitost ili neistinitost tvrdnji koje smo ispitivali, u oboljelih od PTSP-a najznačajnije je sljedeće:

- Ispitanicima lijek sada uglavnom ili u potpunosti manje pomaže nego na početku, što navodi 50 % ispitanika. Njih 53 % ne misli da im lijek uništava život, dok ostali to djelomično, uglavnom ili u potpunosti misle.
- Ukoliko im je lijek nedostupan, nervozno je 63 % ispitanika, a osjećaj sigurnosti kad je lijek uz njih ima 77 % ispitanika.

- Ispitanici, njih 16 % izjavili su da se na njih uglavnom ili u potpunosti odnosi da uzimaju veću količinu lijeka no što im je propisano, ili da uzimaju veliku dozu lijeka odjednom.
- Dio upitnika koji se odnosi na simptome sustezanja ispunilo je 77 % ispitanika, odnosno svi oni ispitanici koji su pokušali koristiti manje lijeka ili su pokušali prestati s uporabom lijeka. Svi su imali neke od navedenih simptoma (depresija, umor, drhtanje, razdražljivost, nemir) različitog stupnja. Osjećaj nemira posebno je istaknuti jer 62 % ispitanika osjeća jak ili iznimno jak nemir.

Zbrajanjem bodova u svakoj kategoriji i prebacivanjem u tzv. Rasch bodove utvrdili smo jačinu ovisnosti kroz sve četiri domene i dobili smo sljedeće rezultate:

1. Problematična uporaba – 64 % ispitanika ima jako visoku ili visoku problematičnu uporabu, dok ih 36 % ima umjerenu ili nisku problematičnu uporabu.
2. Preokupacija – 80 % ispitanika su jako ili iznimno jako preokupirani lijekom, a ostalih 20 % pripada kategoriji s umjerenom, niskom i jako niskom preokupacijom.
3. Suradljivost – Polovica ispitanika uredne su suradljivosti, dok ostala polovica pripadaju skupini s visokim i jako visokim problemima u suradljivosti.
4. Simptomi sustezanja – 87 % ispitanika ima jako visoke, visoke ili umjerene simptome. Ostalih 13 % ima jako niske ili niske simptome sustezanja.

Manthey i sur. 2012. godine proveli su studiju u kojoj su prikazali korelaciju između sociodemografskih, fizičkih, psihičkih, ovisničkih karakteristika i ovisnosti o benzodiazepinima u oboljelih od depresije i anksioznosti. Težina ovisnosti ustanovljena je Bendep-SRQ upitnikom i utvrđeni su sljedeći rezultati: problematična uporaba povezana je s većom učestalošću kontakta s doktorom i težinom nesanice; preokupacija je povezana s težinom anksioznosti, uporabom antidepresiva, alkoholizmom i višom dozom lijeka; nedostatak suradljivosti povezan je s višom dobi, nezaposlenosti, nesanicom, uporabom antidepresiva i alkoholizmom (38).

Za razliku od toga, u ovom istraživanju uočeno je da ispitanici koji su dulje na terapiji benzodiazepinima imaju značajno smanjenu suradljivost (Spearmanov koeficijent korelacije $Rho = 0,478$ $P = 0,008$), dok trajanje terapije nije značajno povezano s ostalim domenama.

Najbolje rezultate za sve domene imaju ispitanici koji benzodiazepine koriste manje od godinu dana – njih troje (10 %). Oni imaju umjerenu problematičnu uporabu, jako nisku do

umjerenu preokupaciju, suradljivost im uopće nije smanjena i nisu ispunjavali dio upitnika o simptomima sustezanja, ali utvrđeno je da nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika u odnosu na jačinu ovisnosti u pojedinoj domeni i prema trajanju terapije.

Iako je benzodiazepinska ovisnost ozbiljan problem i u teoriji i u praksi, podaci o prevalenciji ovisnosti u pojedinim dijagnostičkim kategorijama koje u terapiji koriste benzodiazepine oskudni su (39). Voyer i sur. 2010. godine pokazali su da je 10 % korisnika benzodiazepina, u populaciji starih, ovisno o istima prema DSM-4 klasifikaciji. Zabrinjavajuća je i činjenica da ih je 43% smatralo da su ovisni, što pokazuje da je udio ovisnosti još veći. Nadalje, Janhsen i sur. 2015. godine pokazali su da u Njemačkoj ima između 128 000 i 1,6 milijuna ljudi koji su ovisni o benzodiazepinima (40). No, ove su studije uključivale pacijente s različitim dijagnozama, nisu ispitivane demografske i kliničke karakteristike i ozbiljnost bolesti koji bi mogli utjecati na stupanj ovisnosti, stoga se naglašava potreba za novim istraživanjima o benzodiazepinskoj ovisnosti u oboljelih koji se dugoročno liječe istima (39).

U literaturi nismo pronašli podatke o benzodiazepinskoj ovisnosti u oboljelih od PTSP-a pa ne možemo usporediti rezultate ovog istraživanja s drugima. Zabrinjavajuće je da ispitanici u ovom radu u većini slučajeva imaju jako visoke i visoke rezultate za svaku pojedinu domenu, što ide u prilog ovisničkom ponašanju. Također, samo 10 % ispitanika koristi terapiju manje od godine dana. No, treba naglasiti da se radi o samoocjenskom upitniku i da na rezultate mogu utjecati razni faktori (osobnost, životni stil ispitanika) te da se za konačnu dijagnozu ovisnosti trebaju provesti daljnje pretrage.

Dok god postoji nedosljednost između stvarne uporabe benzodiazepina u praksi i smjernica za liječenje, postoji i potreba za prospektivnim studijama kako bi se razjasnio uzročni odnos između uporabe ovih lijekova i razvoja ovisnosti (39).

7. ZAKLJUČAK

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

1. Velika većina ispitanika, njih 90 % benzodiazepine koristi dulje od godine dana, što se smatra dugotrajnom ili kroničnom uporabom.
2. Više od polovice ispitanika, njih 64 % ima jako visoku ili visoku problematičnu uporabu.
3. Čak 80 % ispitanika jako su ili iznimno jako preokupirani lijekom.
4. Polovica ispitanika pokazuje smanjenu suradljivost.
5. Većina ispitanika, njih 77 % pokušalo je koristiti manje lijeka ili su pokušali prestati s uporabom lijeka te su svi imali određene simptome sustezanja prilikom toga.
6. Ispitanici koji su dulje na terapiji benzodiazepinima imaju značajno smanjenu suradljivost.
7. Potrebno je provoditi istraživanja, pokrenuti rasprave, napraviti smjernice i podizati svijest o boljoj kontroli propisivanja benzodiazepina, sve u svrhu racionalizacije njihove primjene.

8. SAŽETAK

CILJEVI ISTRAŽIVANJA: Ciljevi istraživanja bili su ispitati karakteristike uporabe benzodiazepina u oboljelih od PTSP-a te ispitati pojavnost razvoja ovisnosti o benzodiazepinima u oboljelih od PTSP-a.

USTROJ STUDIJE: Presječno istraživanje.

ISPITANICI I METODE: U istraživanje je uključeno 30 ispitanika s dijagnozom PTSP-a koji u terapiji koriste benzodiazepine i bolnički su liječeni u Klinici za psihijatriju KBC-a Osijek. Kao instrumenti istraživanja korišteni su sociodemografski upitnik i Bendep-SRQ samoocjenski upitnik za utvrđivanje težine ovisnosti o benzodiazepinima kroz 4 domene: problematična uporaba, preokupacija, smanjena suradljivost i simptomi sustezanja.

REZULTATI: Većina ispitanika, njih 90 % benzodiazepine koristi dulje od godine dana, što se smatra dugotrajnom ili kroničnom uporabom. Njih 64 % ima jako visoku ili visoku problematičnu uporabu. Točno 80 % ispitanika jako su ili iznimno jako preokupirani lijekom. Polovica ispitanika ima smanjenu suradljivost, a svi koji su pokušali koristiti manje lijeka ili su pokušali prestati s uporabom imali su određene simptome sustezanja. Ispitanici koji su dulje na terapiji benzodiazepinima imaju statistički značajno smanjenu suradljivost (Spearmanov koeficijent korelacije $Rho = 0,478$ $P = 0,008$).

ZAKLJUČAK: Ispitanici u većini slučajeva imaju jako visoke i visoke rezultate za svaku pojedinu domenu Bendep-SRQ upitnika, što ide u prilog ovisničkom ponašanju. Potrebno je provoditi istraživanja, pokrenuti rasprave, napraviti smjernice i podizati svijest o boljoj kontroli propisivanja benzodiazepina u svrhu racionalizacije njihove primjene.

Ključne riječi: benzodiazepini; benzodiazepinska ovisnost; PTSP

9. SUMMARY

Use and misuse of benzodiazepines in patients with PTSD

OBJECTIVES: The objectives of the study were to examine the characteristics of benzodiazepine use in patients with PTSD, and to examine the development of benzodiazepine dependence in patients with PTSD.

STUDY DESIGN: Cross-sectional study.

PARTICIPANTS AND METHODS: The research included 30 patients diagnosed with PTSD, who have been prescribed benzodiazepines in their therapy and were hospitalized at the Clinic of Psychiatry, Clinical Hospital Centre Osijek. The instruments used in this study were: socio-demographic survey and Benzodiazepine Dependence Self-Report Questionnaire (Bendep-SRQ), which reflects the severity of benzodiazepine dependence via 4 dimensions: problematic use, preoccupation, lack of compliance and withdrawal symptoms.

RESULTS: 90 % of the participants are long-term benzodiazepine users. 64 % of the participants are recorded to have high or very high problematic use. 80 % of the participants are preoccupied with the medication, and half of them are recorded to lack compliance. All participants who tried to use less medication or tried to cease the use of the medication had some withdrawal symptoms. Participants who receive benzodiazepine therapy for a longer period of time have statistically significant lack of compliance (Spearman correlation coefficient $Rho = 0.478$ $P = 0.008$).

CONCLUSION: In most cases, participants have very high and high scores for each dimension of the Bendep-SRQ, so these facts indicate addictive behaviour. Further studies, discussions and better guidelines for benzodiazepine use are extremely needed.

Key words: benzodiazepines; benzodiazepine dependence; PTSD

10. LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema - MKB-10. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
2. Vukšić Ž. Anksiozni poremećaji. U: Filaković P, urednik. Psihijatrija. 1. izd. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2014. str. 329-351.
3. Atwoli L, Stein DJ, Koenen KC, McLaughlin KA. Epidemiology of posttraumatic stress disorder: prevalence, correlates and consequences. *Curr Opin Psychiatry*. 2015;28(4):307-311.
4. Kozarić-Kovačić D, Kovačić Z, Rukavina L. Posttraumatski stresni poremećaj. *Medix*. 2007;71:102-106.
5. Folnegović Šmalc V. Posttraumatski stresni poremećaj. *Medix*. 2010;89/90:134-137.
6. Komar Z, Lončar M, Vukušić H, Dijanić Plašć I, Folnegović-Grošić P, Groznica I i sur. Percepcija oboljenja od PTSP-a kod hrvatskih branitelja. *Medix*. 2010;89/90:122-124.
7. Breslau N, Troost JP, Bohnert K, Luo Z. Influence of predispositions on posttraumatic stress disorder: does it vary by trauma severity. *Psychol Med*. 2013;43:381- 390.
8. Ramchand R, Rudavsky R, Grant i sur. Prevalence of, risk factors for, and consequences of Posttraumatic stress disorder and other mental health problems in military populations deployed to Iraq and Afghanistan. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17:37.
9. Tarabić BN, Tomac P. Posttraumatski stresni poremećaj. *Gyrus*. 2013;1:34-41.
10. Levy-Gigi E, Szabo C, Richter-Levin G, Keri S. Reduced hippocampal Vol. is associated with overgeneralization of negative context in individuals with PTSD. *Neuropsychology*. 2015;29(1):151-161.
11. Up to date. Posttraumatic stress disorder in adults: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. Dostupno na adresi: <https://www.uptodate.com/contents/posttraumatic-stress-disorder-in-adults->

- epidemiology-pathophysiology-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis. Datum pristupa: 1. lipnja 2018.
12. Mimica N, Uzun S, Kozumplik O, Folnegović Šmalc V. Farmakoterapija posttraumatskog stresnog poremećaja. *Medix*. 2010;89/90:61-64.
 13. Trevor AJ, Way WL. Anksiolitici i sedativi-hipnotici. U: Katzung BG, urednik. *Temeljna i klinička farmakologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 371-382.
 14. Koić O. Biološki terapijski postupci u psihijatriji. U: Filaković P, urednik. *Psihijatrija*. 1. izd. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2014. str. 190-202.
 15. Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Uzun S, Rušinović M. Benzodiazepini: za i protiv. *Medicus*. 2002;2:183-188.
 16. Lader M. Benzodiazepine harm: How can it be reduced?. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(2):295-301.
 17. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj 2016: Hrvatska udruga poslodavaca u zdravstvu. Zagreb; 2016.
 18. Draganić P, Škribulja M, Oštarčević M. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2012.-2016. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode – HALMED; 2018.
 19. Janhsen K, Roser P, Hoffmann K. The problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances - prescribing practice, epidemiology and the treatment of withdrawal. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112:1-7.
 20. Degmečić D, Kovač V. Duševni poremećaji i poremećaji ponašanja uzrokovani uporabom psihoaktivnih tvari. U: Filaković P, urednik. *Psihijatrija*. 1. izd. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2014. str. 263-285.
 21. Hood SD1, 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.
 22. Vlastelica M, Jelaska M. Zašto su benzodiazepini još uvijek u širokoj primjeni?. *Acta Med. Croatica*. 2013;66:137-139.

23. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Izvješće o osobama liječenim zbog zlouporabe psihoaktivnih droga u Hrvatskoj u 2015. godini. Dostupno na adresi: <http://www.hzjz.hr/sluzbe/sluzba-za-epidemiologiju/odjel-za-nadzor-i-istrazivanje-ne-zaraznih-bolesti/odsjekza-pracenje-ovisnosti-s-registrom-osoba-lijecenih-zbog-zlouporabe-psihoaktivnih-droga/>. Datum pristupa: 15. travnja 2018.
24. Davidson J. Pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder: going beyond the guidelines. *BJPsych Open*. 2016;2(6):16-18.
25. Bernardy NC. The Role of Benzodiazepines in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). *PTSD Research Quartely*. 2013;23(4):1-9.
26. Roth LS. PTSD and benzodiazepines: A myth agreed upon. *Fed Pract*. 2010;27:12-21.
27. Letica-Crepulja M, Korkut N, Grahovac T, Curać J, Lehpamer K, Frančišković T. Uporaba lijekova među pacijentima s posttraumatskim stresnim poremećajem u Hrvatskoj: usporedba s važećim smjernicama za liječenje. U: Jukić V, urednik. *Knjiga sažetaka 6. hrvatski psihijatrijski kongres s međunarodnim sudjelovanjem*. Zagreb: HPD; 2014. str. 178-179.
28. Letica-Crepulja M, Korkut N, Grahovac T, Curać J, Lehpamer K, Frančišković T. Drug Utilization Trends in Patients With Posttraumatic Stress Disorder in a Postconflict Setting: Consistency With Clinical Practice Guidelines. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(10):1271-1276.
29. Letica-Crepulja M, Stevanovic A, Rebic J, Grahovac-Juretic T, Protuđer M, Frančišković T. Kvantitativna analiza korištenja lijekova u pacijenata s posttraumatskim stresnim poremećajem u Hrvatskoj. *Knjiga sažetaka*. Split; 2017. str. 51-52.
30. Marušić M. i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
31. Kan CC, Breteler MHM, Timmermans EAY, van der Van AHGS, Zitman FG. Scalability, reliability and validity of Benzodiazepine dependence self-report questionnaire in outpatient benzodiazepine users. *Compr Psychiatry*. 1999;40(4):283-291.

-
32. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
33. Hollander E, Simeon D. Epidemiologija: posttraumatski poremećaj. U: Hollander E, Simeon D, urednici. Anksiozni poremećaji. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2006. str. 10-14.
34. Kurko TAT, Saastamoinen LK, Tähkääpää S, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J i sur. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns – a systematic review of register-based studies. *Eur Psychiatry*. 2015;30(8):1037-1047.
35. Boscarino JA. Posttraumatic stress disorder and physical illness: results from clinical and epidemiological studies. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1032:141-153.
36. Manthey L, van Veen T, Giltay EJ, Stoop JE, Neven AK, Penninx BW i sur. Correlates of (inappropriate) benzodiazepine use: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(2):263-272.
37. Kan CC, Hilberink SR, Breteler MH. Determination of the main risk factors for benzodiazepine dependence using a multivariate and multidimensional approach. *Compr Psychiatry*. 2004;45(2):88-94.
38. Manthey L, Lohbeck M, Giltay EJ, van Veena T, Zitman Brenda FG, Penninx WJH. Correlates of benzodiazepine dependence in the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *Addiction*. 2012;107(12):2173-82.
39. Fujii K, Uchida H, Suzuki T, Mimura M. Dependence on benzodiazepines in patients with panic disorder: a cross-sectional study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;69(2):93-9.
40. Jacob L, Rapp MA, Kostev K. Long-term use of benzodiazepines in older patients in Germany: a retrospective analysis. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017;7(6-7):191–200.

11. ŽIVOTOPIS

Opći podatci:

Ime i prezime: Ivana Cipar

Datum i mjesto rođenja: 1. ožujka 1994., Slavonski Brod

Adresa stanovanja: Hrvatskih branitelja 67A, Bartolovci, 35252 Sibirj, Republika Hrvatska

Telefon: +385 99 5129 859

E – mail: cipar.ivana@gmail.com

Obrazovanje:

Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Studij medicine u Osijeku, 2012. – 2018.

Klasična gimnazija fra Marijana Lanosovića s pravom javnosti, Slavonski Brod, 2008. – 2012.

Osnovna škola Ivan Mažuranić, Sibirj, 2000. – 2008.