



Anksioznost i racionalna primena benzodiazepina u svakodnevnoj praksi

Doc. dr Maja Ivković

Šta je anksioznost?

- Difuzna, unutrašnja, slobodno lebdeća napetost, **koja nije posledica realne opasnosti**
- Anksioznost je do izvesnog stepena **iskustvo koje poznaje svaki čovek** (neizvesnost i zabrinutost za zdravlje porodice, napetost pred suočavanje sa teškom situacijom, “trema” pred značajne nastupe)
- **Patološka anksioznost je iracionalni strah, nesrazmeran uzroku**

Mnogo lica anksioznosti

- **Psihička anksioznost** – prekomerna zabrinutost bez jasnog povoda, očekivanje najgoreg, razdražljivost
- **Napetost** - osećaj tenzije, zamorljivosti, plačljivosti, nemira nemogućnosti opuštanja
- **Strahovi** – od mraka, nepoznatog, napuštanja, životinja, saobraćaja, gužve
- **Nesanica** – teškoće zaspivanja, isprekidan san, loš kvalitet sna i umor posle budjenja, košmari, noćni strahovi
- **Kognitivne smetnje** – teškoće koncentracije, poremećaji pamćenja



Još lica anksioznosti

- **Somatski (mišićni) simptomi** – bolovi, sevanje, ukočenost, grčevi, podrhtavanje glasa, povećani tonus
- **Somatski (senzorni) simptomi** – tinitus, zamagljeni vid, topli i hladni talasi, slabost, bockanje
- **Kardiovaskularni simptomi** – tahikardija, palpitacije, bol u grudima, probadanje u krvnim sudovima, nesvestica, preskakanje srca
- **Respiratorni simptomi** – pritisak ili stezanje u grudima, osećaj gušenja, uzdisanje, dispnea
- **Gastrointestinalni simptomi** – otežano gutanje, abdominalni bol, osećaj pečenja, naduvenost, mučnina, povraćanje, podrigivanje, dijareja, opstipacija
- **Genitourinarni simptomi** – učestalo mokrenje, neodložno mokrenje, amenoreja, menoragija, frigidnost, prerana ejakulacija, pad libida, impotencija
- **Vegetativni simptomi** – suvoća usta, crvenilo lica, bledilo lica, preznojavanje, tenziona glavobolja, „dizanje kose na glavi“...

Anksioznost je glavni i/ili jedini simptom anksioznih poremećaja

- **Anksiozni poremećaji u užem smislu**
 - generalizovani anksiozni poremećaj
 - Briga
 - panični poremećaj
 - Napadi panike
- **Fobični poremećaji**
 - agorafobija, socijalna i specifična fobija
 - Izbegavanje situacija zbog straha
- **Poremećaji povezani sa stresom**
 - Postraumatski stresni poremećaj
 - Ponovno preživljavanje traume
- **Opsesivno-kompulzivni poremećaj**
 - “Nametnute” misli
 - Rituali



Anksioznost može biti prateći simptom brojnih drugih poremećaja

- **Mentalni poremećaji** – depresivni, psihotični, bolesti zavisnosti
- **Somatski poremećaji** – neurološki, endokrini, metabolički, kardiološki, infektivni
- **Intoksikacije i medikamentozno uslovljeni poremećaji**

Kada treba lečiti anksioznost?

- Kada postoji **snažna** anksioznost
- Kada su simptomi **dugotrajni**
- Kada postoji **ograničenje** funkcionisanja
- Kada postoje **komorbidna stanja** koja se pogoršavaju zbog anksioznosti

Iskustva iz prakse

- Osobe koje pate od anksioznosti se često **ne obraćaju** za lekarsku pomoć
- Anksioznost **varira** u intenzitetu i obično se simptomi ublažavaju kad se smanji stres ili primene strategije izbegavanja
- Česta je **samo-medikacija**
- Puno pacijenta sa anksioznošću koji se obrate lekaru se **ne dijagnostikuje – do 75%**, a samim tim i ne leči

Opšti ciljevi lečenja

- Značajno smanjenje jačine i učestalosti simptoma
- Uspešnije “nošenje” sa stresnom situacijom
- Smanjenje sklonosti za ponovnu pojavu simptoma
- Sprečavanje komplikacija
- Pобољшanje ukupnog funkcionisanja, bolji kvalitet života

Glavni oblici lečenja

- Farmakološko lečenje (benzodiazepini, antidepresivi, kombinacija benzodiazepina i antidepresiva)
- Psihološko lečenje (psihoterapija)
 - Kognitivno-bihevioralna terapija (KBT)
 - Psihodinamička psihoterapija
 - Bračna psihoterapija
 - Psihoterapija podrškom
- Kombinovano lečenje (farmakoterapija + psihoterapija)

Benzodiazepini

- ✓ Anksiolitici
- ✓ Hipnotici
- ✓ Antikonvulzivi
- ✓ Miorelaksanti



Za ili protiv?

- Iako se primenjuju **60 godina** u brojnim granama medicine, u naučnoj i stručnoj literaturi, kao i kliničkoj praksi prisutna su oprečna mišljenja u vezi njihove upotrebe



Versus



Stahl S. Don't ask, don't tell, but benzodiazepines are still the leading treatments for anxiety disorders. J Clin Psychiatr 2002;

63: 756-7

Istorijat upotrebe

- Prva sinteza **1958.** - hlordiazepoksid
- Ekspanzija 60-70 tih
- **Diazepam** - jedan od najprepisivanijih lekova svih vremena
- Ograničenja upotrebe 90tih
- Oživljavanje poslednjih godina



— Cloos JM, Ferreira V. Current use of benzodiazepines in anxiety disorders. Curr Opin Psychiatry. 2009;22(1):90-5.

Kod nas:

- **Alprazolam**
 - Ksalol
 - Xanax
- **Bromazepam**
 - Bromazepam
 - Lexaurin
 - Lexilium
- **Diazepam**
 - Bensedin,
 - Diazepam
- **Klonazepam**
 - Rivotril
- **Lorazepam**
 - Loram,
 - Lorazepam
- **Midazolam**
 - Dormicum
- **Nitrazepam**
 - Cerson
- **Prazepam**
 - Demetrin
- **Tofizopam**
 - Grandaxin



KOMPARATIVNI PROFIL DELOVANJA RAZLIČITIH BENZODIAZEPINA

Dejstvo na somatsku anksioznost

Legenda

0 = bez efekta
1 = slab efekat
2 = primetan efekat
3 = umeren efekat
4 = snažan efekat
5 = veoma jak efekat

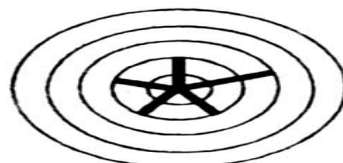
Sedativno
hipnotičko
dejstvo



Dejstvo na
psihičku
anksioznost

Antiepileptičko
dejstvo

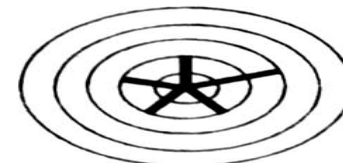
Miorelaksantno
dejstvo



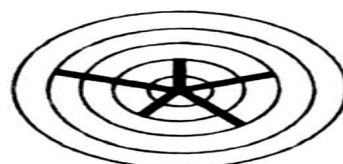
Clordiazepoxid (25 mg)



Diazepam (10 mg)



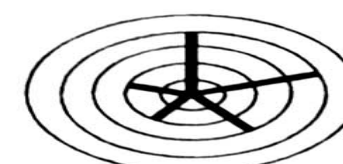
Oxazepam (15 mg)



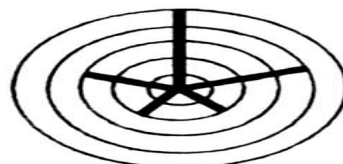
Nitrazepam (5 mg)



Medazepam (10 mg)



Clorazepat (10 mg)



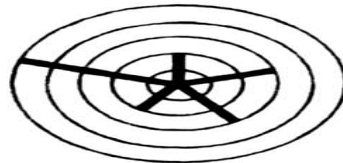
Lorazepam (2,5 mg)



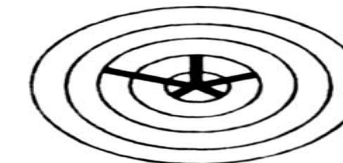
Bromazepam (12 mg)



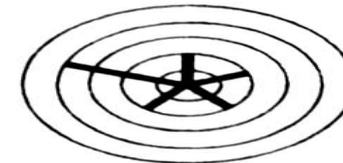
Clonazepam (2 mg)



Flunitrazepam (4 mg)



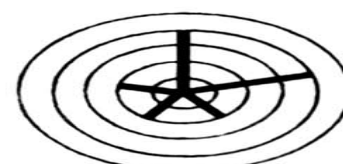
Temazepam (10 mg)



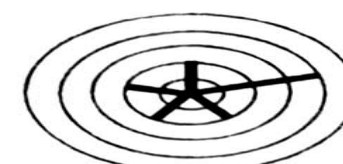
Flurazepam



Clobazam (10 mg)



Alprazolam (0,25 mg)
(0,50mg)



Prazepam (10 mg)

Važna klinička klasifikacija benzodiazepina

- U odnosu na poluvreme eliminacije:
 - kratko poluvreme eliminacije (6-20h):
 - alprazolam, lorazepam
 - srednje poluvreme eliminacije (20-40h):
 - diazepam, bromazepam
 - dugo poluvreme eliminacije (preko 40h):
 - klonazepam

Mehanizam dejstva

- Benzodiazepini ostvaruju svoj anksiolitički efekat posredstvom gama amino buterne kiseline (GABA)
 - jedan od ključnih inhibitornih neurotransmitera u CNS
- Vezujući se za GABA A receptorska mesta, benzodiazepini povećavaju njihov afinitet za GABA, što rezultira otvaranjem hloridnih kanala
- Otvaranjem kanala omogućava se ulazak negativnih jona hlorida u intraćelijski prostor što dovodi do hiperpolarizacije ćelijske membrane i započinjanja inhibitornog postsinaptičkog potencijala koji smanjuje nadražljivost ćelije.

Neželjeni efekti

Uglavnom se javljaju na početku lečenja.

- **Najčešći neželjeni efekti**

- pospanost,
- blagi pad krvnog pritiska,
- vrtoglavica i
- zaboravnost



Lečenje započeti malim dozama koje se postepeno povećavaju

- **Ređe se javljaju**

- smetnje vida sa dvoslikama,
- dizartrija
- lakše izraženo konfuzno stanje
- anterogradna amnezija
- paradoksalna reakcija u vidu agresivnosti
- alergijske reakcije

Predoziranje i toksičnost

- Predoziranje dovodi do
 - izražene pospanosti,
 - poremećaja koordinacije,
 - ataksije,
 - konfuznosti,
 - dizatrije,
 - dipneje,
 - dubokog sna ili
 - kome.

Poseban oprez

- **Kod pacijenata sa:**
 - istorijom zloupotrebe supstanci,
 - kognitivnim poremećajima,
 - oboljenjima bubrega,
 - oboljenjima jetre,
 - Porfirijom
- **Izbegavati tokom trudnoće i laktacije**
 - zbog mogućih teratogenih efekata i
 - zbog mogućnosti pojave apstinencijalnog sindroma kod novorođenčeta.

KONTRAINDIKACIJE

- Myasthenia gravis
- Glaukom

MERE OPREZA

- Moguće razvijanje zavisnosti nakon duže upotrebe
- Nagli prekid može izazvati apstinencijalni sindrom
- Respiratorna insuficijencija,
- Stare osobe, deca, prva tri meseca trudnoće,
- Uzajamno potenciranje delovanja benzodiazepina, hipnotika i alkohola.
- Zabrana upravljanja motornim vozilom

Pozitivno viđenje benzodiazepina:

- Poznat mehanizam delovanja,
- Velika terapijska širina i mala toksičnost,
- Dobra podnošljivost i prihvatljivost od pacijenta,
- Brzo delovanje,
- Velika terapijska efikasnost,
- Široki spektar primene.

Negativna procena benzodiazepina

- Pojava terapijske zavisnosti,
- Veliki potencijal zloupotrebe,
- Simptomatska, a ne - etiološka terapija,
- Paradoksnog efekti: agitacija, agresivnost i suicidalnost.

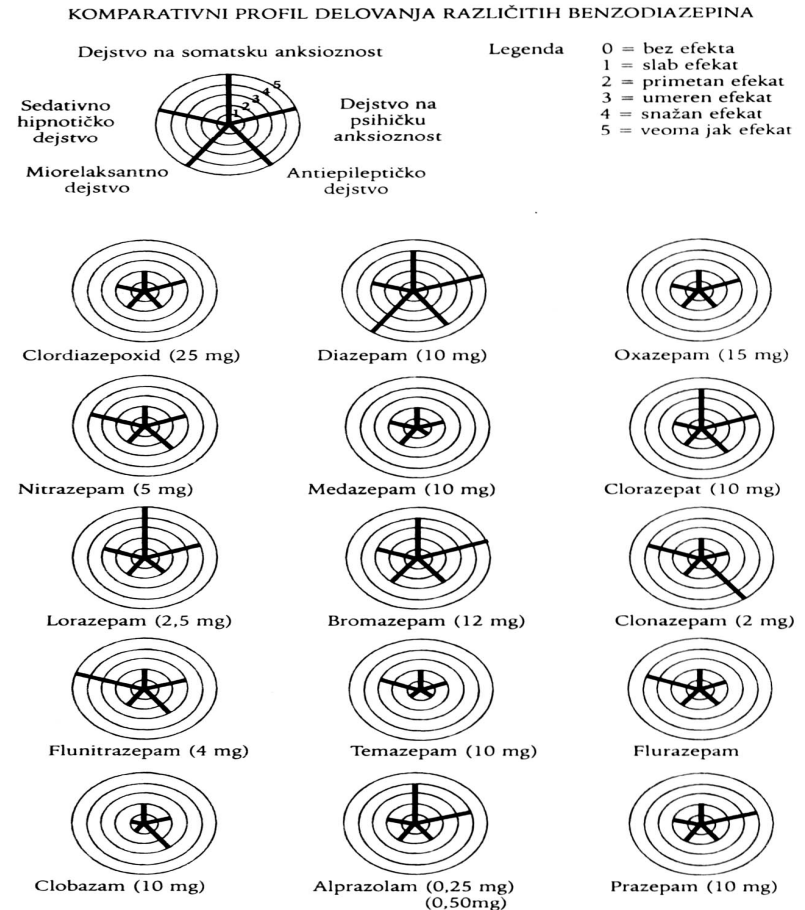
Alprazolam

- Najčešće prepisivan za:
 - ✓ **GAD**
 - ✓ **Panični poremećaj**
 - ✓ Druge anksiozne poremećaje
 - ✓ Anksioznost povezanu sa depresijom
 - ✓ Premenstrualni disforični poremećaj
 - ✓ Sidrom iritabilnog kolona i druge somatske simptome povezane sa anksioznim poremećajima
 - ✓ Somatski poremećaji praćeni anksioznošću
 - ✓ Insomnija
- Najbolja strategija - Primena kod **akutnih simptoma** anksioznosti



Prednosti alprazolama

- Brzi početak dejstva
 - **Trenutno olakšanje** simptoma već posle prve doze
 - **Nekoliko nedelja** terapije sa dnevnim doziranjem do maksimalnog terapijskog efekta
- Manje sedativan od drugih BZP
 - Najizraženiji efekat na **psihičku i somatsku anksioznost**



Doziranje i primena

- **Uobičajeni opseg doza**

- ✓ Anksioznost : 1 - 4 mg/pd
- ✓ Panični poremećaj: 5 – 6 mg/pd

- **Kako dozirati?**

- Započeti sa 0.75 – 1,5 mg/pd podeljeno u 3 dnevne doze
- Povećavati dozu svaka 3 – 4 dana do željenog efekta do maksimalne dnevne doze

- **Korisni saveti**

- ❖ Koristiti najmanju efikasnu dozu što je moguće kraće
- ❖ Za simptome anksioznosti koji se javljaju između doza povećati dozu ili povećati broj dnevnih doza ili dodati + pp
- ❖ Kod dužeg održavanja simptoma razmatrati primenu AD, pregabalina

- **Kako obustaviti?**

- smanjivati dnevnu dozu za 0.5 mg na svaka 3 dana, nekada i sporije



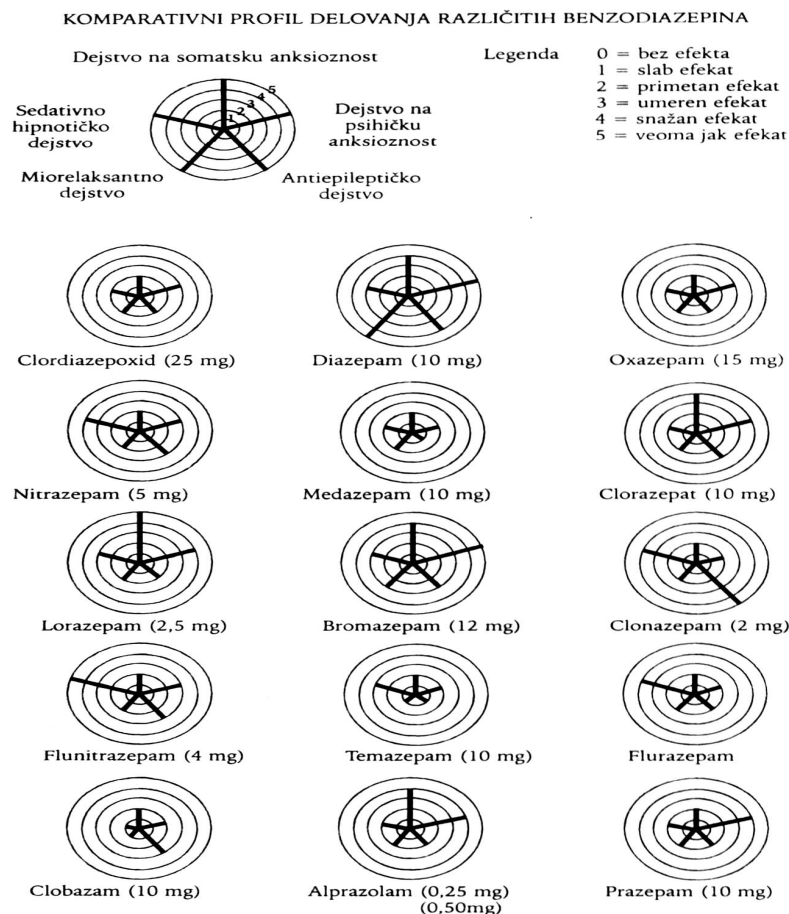
Diazepam

- Najčešće prepisivan za:
 - ✓ Anksiozne poremećaje
 - ✓ Simptome anksioznosti
 - ✓ Akutnu agitaciju, tremor, delirijum tremens
 - ✓ Skeletno-mišićne spazme
 - ✓ Konvulzivne poremećaje (dodatna th)
 - ✓ Status epilepticus (inicijalna th)
 - ✓ Preoperativna anksioliza (iv)
 - ✓ Insomniju
- Najbolja strategija - Primena kod **akutnih simptoma** (anksioznosti, agitacije) i **urgetnih stanja** (delirijum, status epi)



Prednosti diazepama

- ✓ Dostupan u oralnoj i ampularnoj formi
 - Često **prvi izbor** kod **perakutnih simptoma**
- ✓ Suprimira REM fazu zbog čega je efikasniji od drugih BZP kod košmarnih snova
- Najizraženiji efekat: **psihička anksioznost, miorelaksantno i antikonvulzivno dejstvo**



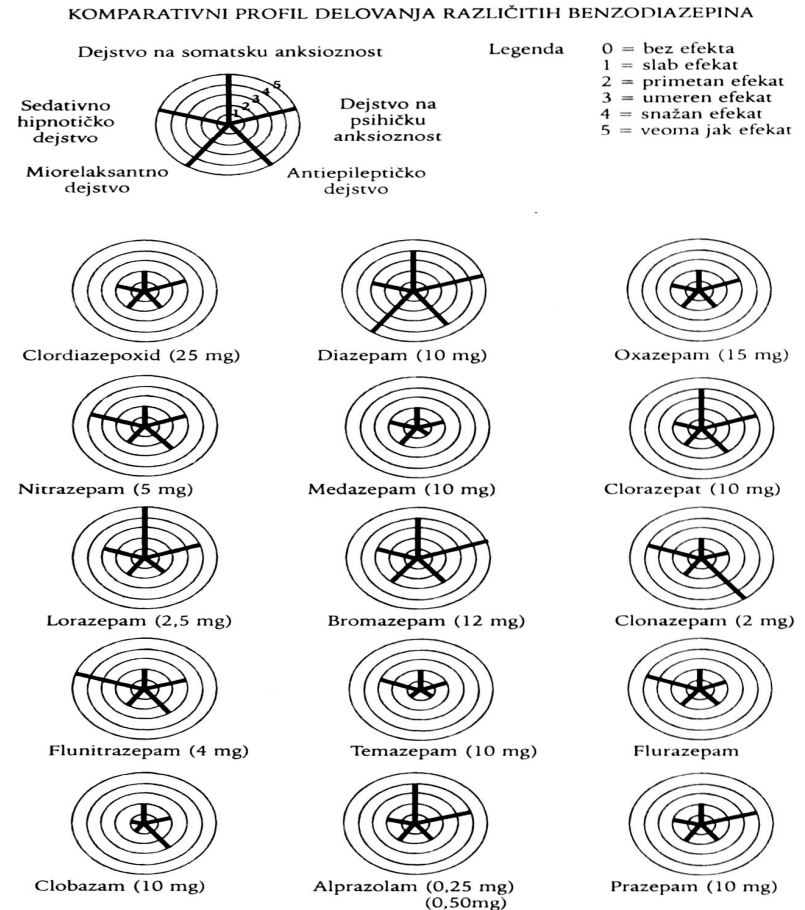
Klonazepam

- Najčešće prepisivan za:
 - ✓ **Panični poremećaj sa ili bez agorafobije**
 - ✓ **Akinetičke epi napade**
 - ✓ **Mioklonične epi napade**
 - ✓ **Absans (petit mal) napade**
 - ✓ Atoničke napade
 - ✓ Druge epi napade
 - ✓ Druge anksiozne poremećaje
 - ✓ Insomniju
- Najbolja strategija - Primena kod **akutnih simptoma** (panike, anksioznosti) i **kriza svesti**



Prednosti klonazepana

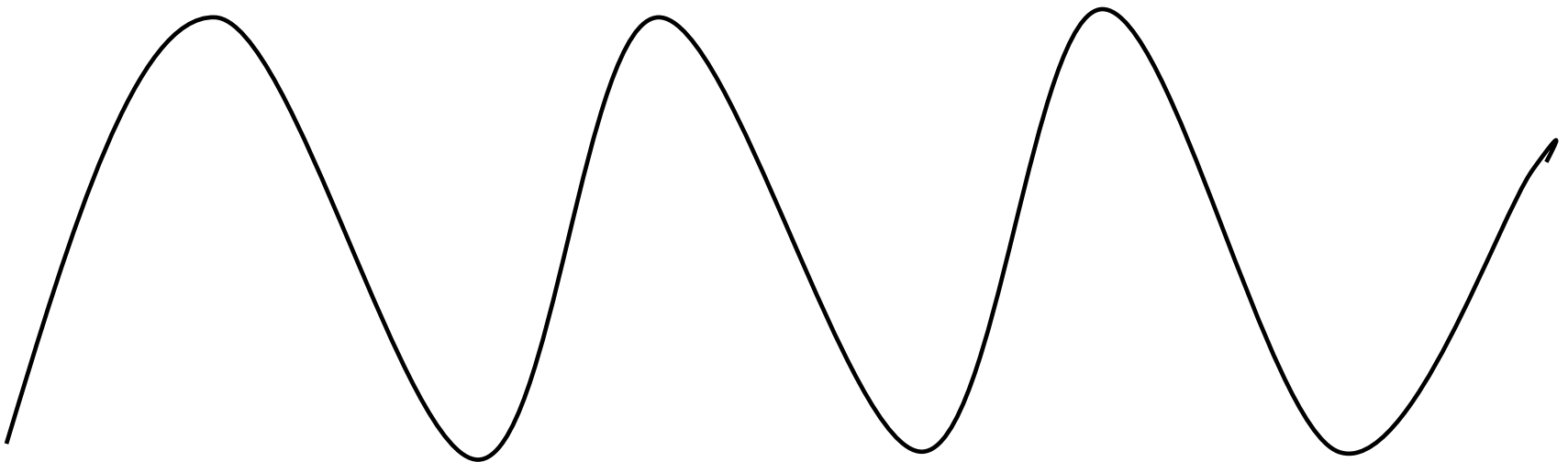
- ✓ Dugotrajnije dejstvo od drugih BZP zbog dugog poluživota
 - **Lakše** je postepeno smanjivati dozu
- ✓ Manji potencijal za zloupotrebu od drugih BZP
- Najizraženiji efekat: **sedativno-hipnotičko i antikonvulzivno dejstvo**



Najčešće zablude

- Dovoljno je da se BZP uzimaju po potrebi
- Kada vam je loše uzmite lek za smirenje
- Tako nećete da postanete zavisni
- Pomoći će vam baš kada vam bude trebalo

Najčešći rezultat



Pitanje zavisnosti od benzodiazepina

➤ **Terapijska zavisnost** vs. “adikcija” (zavisnost od alkohola i narkotika)

✓ Najčešće zablude

- Ako budem uzimao lekove **postaću zavisan**
- Ako budeš uzimao te lekove nećeš **nikada** moći da se skineš sa njih
- Ko jednom počne sa tim lekovima mora **zauvek** da ih uzima

Racionalna primena benzodiazepina se zasniva na sledećim preporukama:

- Dijagnostika i lečenje treba da budu **etiološki** usmereni, a tek onda simptomatski
- Anksiolitike rezervisati za **teže** slučajeve anksioznosti
- Izbegavati propisivanje anksiolitika kada u anamnezi postoji **zloupotreba** alkohola ili lekova
- Benzodiazepine u načelu propisivati **u što je moguće manjoj dozi i u što je moguće kraćem periodu**
- **Izbegavati kombinovanje** benzodiazepina
- Održavati **umerene doze** kako bi se izbegla psihološka i somatska problematika
- **Nikada** kod glaukoma oštrog ugla i mijastenije gravis

I još ovo:

- ✓ Nakon dugotrajne upotrebe ili zloupotrebe anksiolitik **postepeno isključivati**
- ✓ **Ograničiti količinu** propisanih anksiolitika tako da su primerene intervalu između dva kontrolna pregleda
- ✓ Upozoriti pacijenta na moguću početnu sedaciju i moguće **interakcije sa drugim lekovima**
- ✓ **Izbegavati uzimanje “po potrebi”**
- ✓ Skrenuti pažnju pacijentima da propisane lekove **ne pozajmljuju drugima**
- ✓ Uvek imati na umu kako su lekovi **samo deo** jedne celovite strategije lečenja anksioznosti

HVALA NA PAŽNJI !