

# (ZLO)UPOTREBA I ADIKTIVNI POTENCIJAL BENZODIAZEPINA: ANALIZA POTROŠNJE U SRBIJI U PERIODU 2014–2016

Janko Samardžić<sup>1</sup>

Janko Zeković<sup>2</sup>

Aleksandar Stevanović<sup>2</sup>

Jasna Jančić<sup>2,3</sup>

Ivan Dimitrijević<sup>2,4</sup>

1. Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu Beograd, Srbija
2. Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu Beograd, Srbija
3. Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Beograd, Srbija
4. Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

---

UDK: 17.023.32:311.6.929

---

## Kratak sadržaj

Benzodiazepini kao supstance zloupotrebe ili rekreativne droge su u velikoj meri potisnuli barbiturate, metakvalon i glutetimid. Prednost benzodiazepina, primenjenih u medicinske svrhe ili u cilju zloupotrebe, u odnosu na starije agense je svakako u bezbednijem profilu i manjem riziku od ozbiljnih toksičnih efekata u slučaju predoziranja. Benzodiazepini jesu mnogo bezbedniji agensi u slučaju predoziranja u poređenju sa barbituratima, međutim i oni poseduju neželjene efekte, uključujući razvoj tolerancije i zavisnosti. Benzodiazepini kraćeg dejstva, poput lorazepama, bromazepama i alprazolama, pokazuju najveći adiktivni potencijal i upravo oni su najčešće korišćeni anksiolitici u

našoj populaciji. Analiza potrošnje benzodiazepina u našoj zemlji ukazuje na moguće neracionalno propisivanje i zloupotrebu. Istraživanja korišćenja benzodiazepina i analiza posledica njihove dugotrajne primene imaju za cilj promenu stava pacijenata, edukaciju kao i podizanja svesti o boljoj kontroli propisivanja ovih lekova od strane zdravstvenih radnika. Poslednjih godina sprovode se intenzivna istraživanja s namerom da se pronađu selektivni anksiolitički agensi koji će obezbediti istu ili sličnu efikasnost i podnošljivost sa manje neželjenih efekata.

**Ključne reči:** benzodiazepini, potrošnja, zloupotreba, adiktivni potencijal

## UVOD

Zloupotreba lekova (engl. prescription drug abuse) može se definisati kao svaka upotreba lekova pri kojoj se ne slede uputstva lekara. Ovo uključuje: uzimanje leka koji je propisan za nekog drugog, uzimanje veće doze, uzimanje na drugi način (npr. drobljenje tableta i ušmrkavanje tableta) i uzimanje leka za drugu svrhu (npr. da bi se osetilo naglo poboljšanje raspoloženja)<sup>[1]</sup>. Od najvećeg značaja za oblast bolesti zavisnosti je zloupotreba opioida (metadon, hidrokodon, oksikodon, buprenorfin), anksiolitika i hipnotika (benzodiazepini) i stimulansa (amfetamin, metilfenidat). Zloupotrebljavaju se i druge klase lekova poput preparata protiv prehlade i kašlja, nazalnih dekongestiva, sedativnih antihistaminika, antiholinergika, antipsihotika, antidepresiva i antikonvulziva<sup>[2,3]</sup>. Osim toga, lekovi koji se nalaze u slobodnoj prodaji, mogu biti korišćeni kao prekursori sinetetičkih droga (npr. od kodena se sintetiše dezomorfin, a od pseudoefedrina metamfetamin). Zloupotreba lekova je globalni problem. Prema podacima iz SAD-a, među osobama koje prvi put koriste nezakonitu supstancu, lekovi su supstanca izbora isto toliko često kao i marihuana<sup>[4]</sup>. Prema ovom istraživanju, psihijatrijske lekove je unazad mesec dana zloupotrebljavalo 2,5% osoba, uzrasta iznad 12 godina. Većina (55%) ih je nabavila besplatno od prijatelja ili rođaka, oko 18%

su ih dobili na recept od lekara, a 4,7% su ih kupili na ilegalnom tržištu. Prema istraživanju Nemačkog Centra za borbu protiv bolesti zavisnosti smatra se da je čak oko 2 procenta stanovništva zavisno od lekova<sup>[5]</sup>. Koliko ljudi pogrešno koristi (zloupotrebljava) lekove i time se nalazi na granici zavisnosti, ne može se sasvim precizno utvrditi.

Benzodiazepini, kao jedna od najčešće (zlo)upotrebljivanih grupa lekova, imaju široku primenu u medicini i psihijatriji. Farmakološki profil benzodiazepina uključuje sledeće efekte: sedacija, anksioliza, hipnotičko, miorelaksantno i antikonvulzivno dejstvo na somatske i psihičke korelate anksioznosti. Ponavljana primena benzodiazepina dovodi do fiziološke zavisnosti i tolerancije, sa sindromom obustave kao glavnom manifestacijom nakon 4-6 nedelja primene kod čak 15-30% osoba prilikom pokušaja smanjenja doze leka ili prekida primene<sup>[6]</sup>. Benzodiazepini imaju relativno povoljnu farmakokinetiku i farmakološki profil dejstva. Glavna prednost je njihovo brzo delovanje, koje se može uočiti već nakon prvog uzimanja leka. Relativno su netoksični i bezbedniji od drugih lekova sličnog delovanja (npr. barbiturata). Uzeti i u prekomernoj dozi izuzetno retko mogu da dovedu do smrtnog ishoda, ali treba imati u vidu da je u prisustvu ostalih depresora CNS-a, posebno alkohola, povećan rizik od toksičnih efekata i tada benzodiazepini mogu izazvati čak i smrtonosnu respiratornu

depresiju<sup>[7]</sup>. Česti neželjeni efekti su pospanost, konfuzija, anterogradna amnezija i oslabljena koordinacija. Tolerancija se javlja kod svih benzodiazepina, kao i tendencija ka stvaranju zavisnosti, što je njihova glavna mana. Osim toga, opisane su i paradoksalne reakcije na primenu benzodiazepina u vidu pojačane anksioznosti, impulsivnosti i agresivnosti kao rezultat bihevioralne dezinhibicije, naročito kod dece i starijih osoba<sup>[8]</sup>. Benzodiazepini prema anatomsko-terapijsko-hemijskoj (ATC) klasifikaciji spadaju u glavnu anatomsku grupu N-lekovi koji deluju na nervni sistem, u okviru grupe N05-anksiolitici, sedativi i hipnotici, osim klonazepam koji je svrstan u glavnu terapijsku grupu N03-antiepileptici. Benzodiazepini i srodni lekovi se prema ATC klasifikaciji dele na sledeći način:

- N03 – Antiepileptici
  - N03AE – Derivati benzodiazepina
    - klonazepam
- N05B – Anksiolitici
  - N056BA – Derivati benzodiazepina
    - alprazolam, bromazepam, diazepam, lorazepam, oksazepam, hlordiazepoksid, prazepam
- N05C – Hipnotici i sedativi
  - N05CD – Derivati benzodiazepina
    - flurazepam, midazolam

U kliničkom smislu, razlikujemo visokopotentne benzodiazepine čije se delovanje ispoljava već pri vrlo malim dozama (do nekoliko miligrama dnev-

no) i niskopotentne benzodiazepine koji se primenjuju u dozama od nekoliko desetina miligrama dnevno. Niskopotentni benzodiazepini, poput oksazepama, efikasni su u stanjima generalizovane anksioznosti, dok su u stanjima epizodične anksioznosti za lečenje paničnog poremećaja efikasniji visokopotentni benzodiazepini, poput alprazolama, klonazepama i lorazepama.

## CILJ RADA

- Analizirati potrošnju najčešće korišćenih benzodiazepina iz grupe anksiolitika (ATC: N056BA) u Srbiji u periodu 2014-2016.

- Analizirati povezanost farmakološkog profila najčešće korišćenih benzodiazepina i njihov adiktivni potencijal

## METOD

U radu je primenjen integrativni me-

tod prikupljanja relevantnih podataka koji se odnose na zloupotrebu lekova, posebno pojedinih preparata benzodiazepina i njihov značaj za razvoj bolesti zavisnosti kod nas. Sproveden je pregled najsavremenije literature uz pomoć baze PubMed-a i referentnih udžbenika iz ove oblasti. Sprovedena analiza potrošnje najčešće korišćenih čvrstih oralnih preparata (tableta) benzodiazepina iz grupe anksiolitika u Srbiji u periodu 2014-2016, primenom ATC/DDD metodologije koju preporučuje Svetska zdravstvena organizacija (SZO), a prema podacima Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS). Kao indikator potrošnje korišćen je broj utrošenih definisanih dnevnih doza na 1000 stanovnika na dan (DDD/TID). Analizirana je potrošnja pet benzodiazepinskih preparata iz grupe anksiolitika (ATC-N05BA): diazepam, lorazepam, bromazepam, prazepam i alprazolam, a korišćena je sledeća formula:

**Formula za DDD/TID (DDD / 1000 stanovnika / dan):**

$$\text{DDD/TID} = \frac{(x_1 y_1 p_1 + x_2 y_2 p_2 + \dots + x_n y_n p_n)}{d \cdot s \cdot b} \cdot 1000$$

x – ukupan broj tableta u pakovanju leka  
y – doza leka u pakovanju  
p – količina izdatog leka u odgovarajućoj godini  
d – DDD (definisana dnevna doza) leka

s – ukupan broj stanovnika u Republici Srbiji u odgovarajućoj godini  
b – broj dana u godini

## REZULTATI I DISKUSIJA

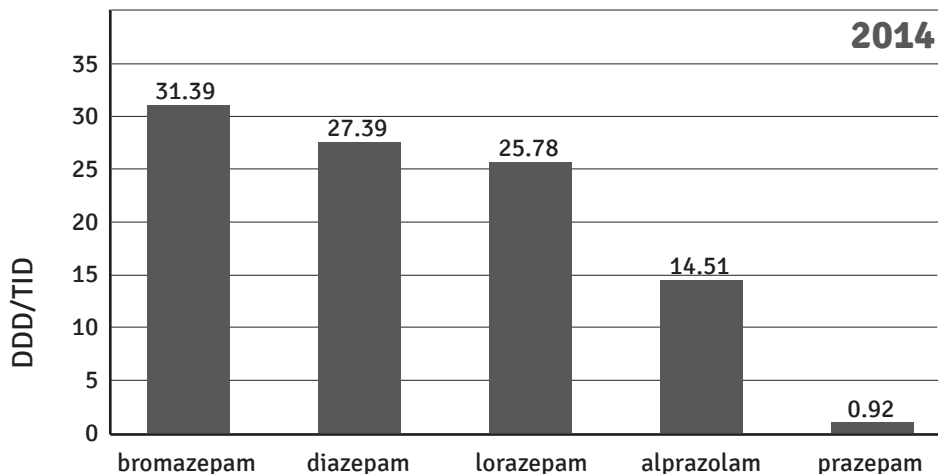
U svetu i kod nas rađena su različita istraživanja o zloupotrebi lekova, uključujući benzodiazepine, ali su još uvek ograničeni farmakoepidemiološki i farmakoeekonomski podaci iz ove oblasti. Opsežna studija u Evropskoj Uniji iz 2016. godine, koja je obuhvatila 5 zemalja (Nemačka, Danska, Španija, Švedska i Velika Britanija) pokazala je, po prvi put razmere zloupotrebe lekova u Evropi [9]. Iako su stope zloupotrebe niže nego u SAD-u (npr. za opioidne analgetike do 13% ispitivane populacije u EU vs. do 20% u SAD-u), one pokazuju trend rasta. Među najčešće zloupotrebaljanim lekovima su opioidi, sedativi, anskiolitici i stimulansi, pri čemu Nemačka ima najnižu stopu zloupotrebe, zatim Danska, dok Velika Britanija, Švedska i Španija imaju znatno više stope. U ovoj studiji je pokazano da je zloupoteba lekova češća kod odraslih osoba muškog pola. Osim toga, zabeležen je značajan porast istovremene zloupoterebe više lekova i nedozvoljenih supstanci, kod čak 50% ispitivane populacije (politoksikomalnija, poly-drug abuse), posebno među mlađim osobama.

Analiza potrošnje psihotropnih lekova u našoj zemlji, uključujući benzodiazepine, pokazuje trend rasta poslednjih desetak godina<sup>[10]</sup>. U periodu 2014-2016. godina, najveću prevalencu korišćenja imaju sledeći benzodiazepinski preparati iz grupe anksiolitika: bromozepam,

diazepam, lorazepam, alprazolam i prazepam (Grafikon 1-4). Osim prazepama, koji pokazuje značajan pad potrošnje, svi ostali benzodiazepinski preparati beleže rast. Potrošnja bromazepama, kao najčešće primenjivanog benzodiazepina u Srbiji, nakon drastičnog porasta u 2015. godini za gotovo 30% u odnosu na 2014, beleži pad potrošnje u 2016. godini za 7%, sa tendencijom daljeg pada što je povoljan trend. Za razliku od njega, lorazepam je pokazao tendenciju smanjenja potrošnje u 2015. za 13%, da bi zatim došlo do naglog porasta potrošnje u 2016. godini za preko 30%. Potrošnja diazepamama u Srbiji pokazuju rast poslednjih godina, sa vrednostima indikatora DDD/TID 27,39 u 2014, 27,33 u 2015. vs. 29,75 u 2016. godini. Međutim, u poređenju sa Hrvatskom, to je još uvek manja potrošnja, s obzirom da je u Hrvatskoj za diazepam zabeležana vrednost od 35,76 DDD/TID u 2015. godini<sup>[11]</sup>. Potrošnja alprazolama u Srbiji pokazuju konstantni rast poslednjih godina (prosečno za 20%), sa vrednostima indikatora DDD/TID 14,51 u 2014, 16,61,36 u 2015. i 20,58 u 2016. godini. Takođe, u poređenju sa Hrvatskom još uvek je manja potrošnja, s obzirom da je u Hrvatskoj zabeležana vrednost od 26,17 DDD/TID u 2015. godini<sup>[10]</sup>. Sličan trend potrošnje predstavnika ove grupe lekova prisutan je i u drugim zemljama regiona<sup>[12]</sup>.

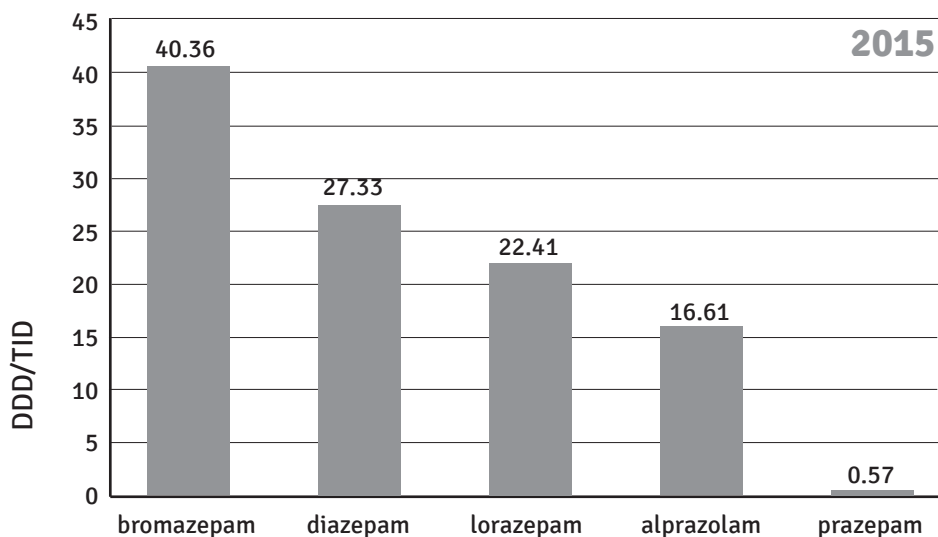
### Grafikon 1 / Figure 1:

Potrošnja benzodiazepina iz grupe anksiolitika u 2014. godini izražena u DDD/TID  
/ Consumption of benzodiazepine anxiolytics in 2014, expressed as DDD/TID  
(DDD/1000 inhabitants/day)



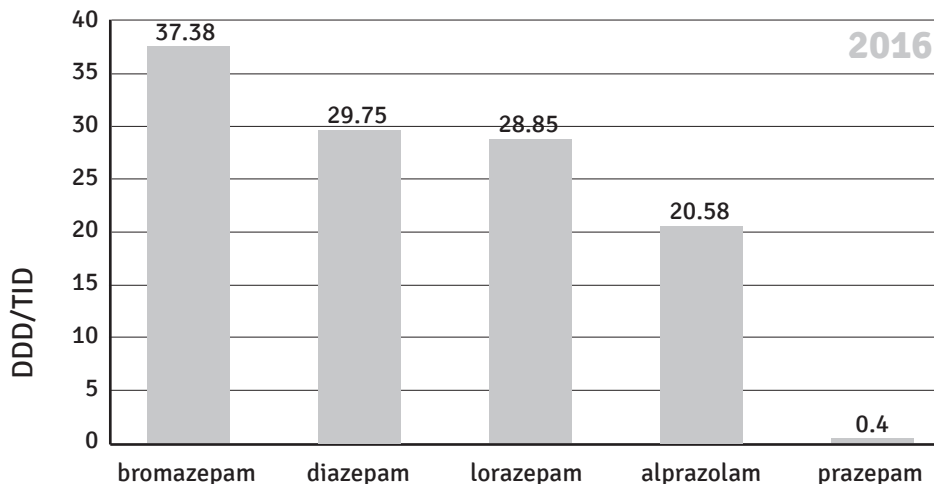
### Grafikon 2 / Figure 2:

Potrošnja benzodiazepina iz grupe anksiolitika u 2015. godini izražena u DDD/TID  
/ Consumption of benzodiazepine anxiolytics in 2015, expressed as DDD/TID  
(DDD/1000 inhabitants/day)



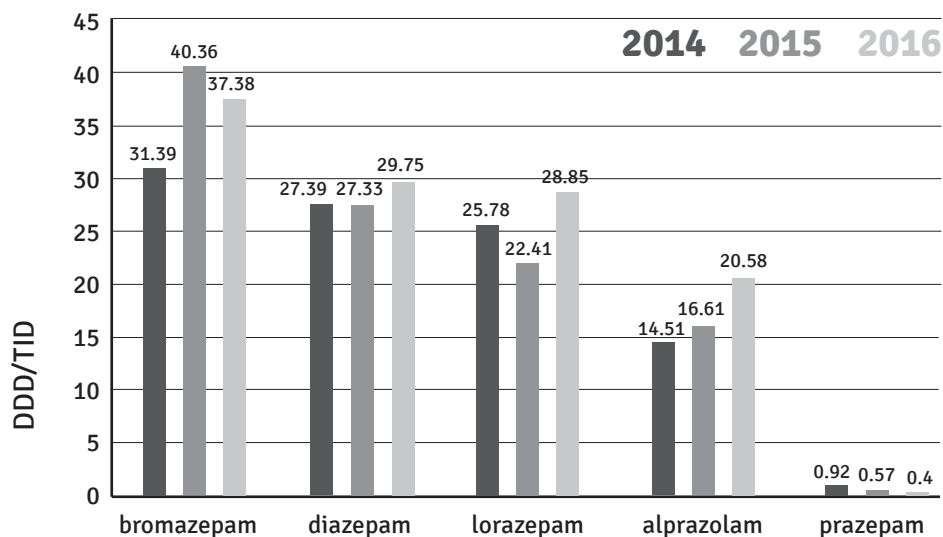
### Grafikon 3 / Figure 3:

Potrošnja benzodiazepina iz grupe anksiolitika u 2016. godini izražena u DDD/TID  
/ Consumption of benzodiazepine anxiolytics in 2016, expressed as DDD/TID  
(DDD/1000 inhabitants/day)



### Grafikon 4 / Figure 4:

Uporedna potrošnja benzodiazepina iz grupe anksiolitika u Srbiji u periodu 2014-2016, izražena u DDD/TID  
/ The comparative consumption of benzodiazepine anxiolytics in Serbia for the period 2014-2016, expressed as DDD/TID  
(DDD/1000 inhabitants/day)



Benzodiazepini kao anksiolitici češće se koriste kod belaca nego u drugim etničkim grupama, a dvostruko više ih koriste žene u odnosu na muškarce. Obično propisuju osobama u šestoj i sedmoj deceniji života, ali ne-medicinska upotreba je najveća kod mladih ljudi od 18 do 25 godina. Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut", objavljenim u okviru publikacije Nacionalno istraživanje o stilovima života stanovništva Srbije iz 2014. godine, u periodu od 12 meseci lekove iz grupe anksiolitika, sedativa i hipnotika uzimalo je 22,4% ispitanika iz opšte populacije (13,9% muškaraca i 30,9% žena), a u poslednjih 30 dana njih 14,6% (8% muškaraca i 21,2% žena), sa izuzetno visokom prevalencom među starijom populacijom<sup>[13]</sup>. Pilot istraživanjem koje je obuhvatilo studentsku populaciju na Medicinskom fakultetu u Beogradu, dobijeni su donekle neočekivani rezultati. Iako bi se očekivalo da su studenti medicine manje skloni uzimanju lekova iz ove grupe, a u skladu sa svojim godinama i znanjem, podaci pokazuju da je čak 22% studenata i 25% studentkinja uzimalo neki od benzodiazepinskih preparata za potrebe ublažavanja studentskog stresa (ikada). Podaci su povoljniji ako se posmatra period od poslednjih 12 meseci – 15,6% svih anketiranih studenata je koristilo benzodiazepine, a 7,1% u poslednjih 30 dana. Na osnovu dobijenih podataka možemo zaključiti da je korišćenje benzodiazepina široko rasprostranjeno, kako

u opštoj tako i studentskoj populaciji. S druge strane, prevalenca primene benzodiazepina u većini zemalja pokazuju silazni trend poslednjih godina. Studija iz 2018. godine u opštoj populaciji u Brazilu, pokazuje prevalencu od 9,8%, odnosno 6,1%, kada se analizira upotreba benzodiazepina ikada, odnosno poslednjih 12 meseci<sup>[14]</sup>. U Finskoj se, takođe, beleži trend značajnog smanjenja dugotrajne primene benzodiazepina u opštoj odrasloj populaciji, sa 5,3% na 3,6%, u periodu od 2006. do 2014. godine. Međutim, treba napomenuti istovremeni porast primene visokopotentnog benzodiazepina klonazepam<sup>[15]</sup>. U poređnom analizom rezultata, zaključujemo da se benzodiazepini u visokom procentu koriste u našoj populaciji, ukazujući na mogućnost neracionalnog propisivanja i zloupotrebu, kao i na neophodnost sprovođenja strožijih mera u cilju postizanja bolje kontrole prilikom njihovog propisivanja od strane zdravstvenih radnika.

Brojne kliničke studije u različitim zemljama sveta tokom poslednjih godina upozorile su na neracionalnu primenu benzodiazepina, uprkos svesnosti o opasnostima njihove dugotrajne primene. U SAD-u sprovedena je retrospektivna, deskriptivna analiza koja je uključivala oko 60% apoteka na teritoriji SAD-a. 5,2% odraslih u dobi od 18 do 80 godina je uzimalo benzodiazepine. Procenat onih koji su koristili benzodiazepine je rastao sa godinama života: 2,6% (18-35 godina), 5,4% (36-50 godina), 7,4% (51-64go-



dina) i 8,7% (65-80 godina). Upotreba benzodiazepina je bila gotovo dvostruka viša kod žena nego u muškaraca<sup>[16]</sup>. U studiji Kafeel i sar.<sup>[17]</sup>, među najkorišćenijim benzodiazepinima su alprazolam i bromazepam, a potom slede lorazepam i ostali, što je slično situaciji u Srbiji. Kao tri najčešća razloga za upotrebu korisnici su naveli depresiju, poremećaj sna i bol. Osim toga, pokazano je da 18% ispitanika nastavlja samoinicijativno da uzima benzodiazepine i nakon završetka propisane terapije, dok je 8% ispitanika povećalo dozu i to do dvostruko više od propisane. Iz odgovora ispitanika proizlazi da su razlozi povećanja doze izostanak efekta uobičajene doze, najverovatnije usled razvoja tolerancije, kao i potreba za stalnim uzimanjem zbog pogoršanja simptoma usled izostanka primene doze leka, najverovatnije zbog razvoja zavisnosti.

Adiktivni potencijal benzodiazepina, kao ozbiljan neželjeni efekat njihove primene, uočen je ubrzo nakon kliničkog uvođenja prvog leka iz ove grupe. Publikovani nalazi su ukazali na to da benzodiazepini, kao i kratkododelujući barbiturati, dovode do sindroma obustave, kao glavne karakteristike fizičke zavisnosti, ali da je ovaj sindrom slabije izražen i da se javlja kasnije nakon obustave benzodiazepina. Sindrom obustave može biti različitog intenziteta, od blagog i kratkotrajnog do veoma ozbiljnog, a simptomi apstinencijalne krize se mogu podeliti na simptome anksioznosti (nesanica,

napetost, iritabilnost, tremor), simptome izmenjene percepcije (derealizacija, depersonalizacija, hipersenzitivnost na stimuluse) i retke simptome (depresija, psihoza, epileptični napadi, delirijum)<sup>[2]</sup>. Lekovi iz grupe benzodiazepina koji češće izazivaju zavisnost su benzodiazepini kraćeg dejstva, poput lorazepama, bromazepama i alprazolama. Faktore rizika predstavljaju velike doze leka, dug period upotrebe (duže od 3 meseca) i nagli prekid uzimanja. Ponavljana primena benzodiazepina dovodi do fizičke ili fiziološke zavisnosti i tolerancije, sa sindromom obustave kao glavnom manifestacijom nakon 4-6 nedelja primene kod približno 15-30% pacijenata prilikom pokušaja smanjenja doze leka ili prekida primene. Poznato je da ponavljana primena benzodiazepina dovodi do razvoja tolerancije na pojedine bihejvioralne efekte brže nego na ostale. Istraživanja su pokazala da se tolerancija prvo razvija na sedativni efekat benzodiazepina i zavisi od izbora benzodiazepina koji se koristi<sup>[18]</sup>. Razvoj tolerancije na anksiolitičko dejstvo dalje je predmet rasprave. Važno je napomenuti da dugotrajnu primenu benzodiazepina kod ljudi može ometati i izostanak razvoja tolerancije na neželjene efekte, kao što je slučaj sa kognitivnim oštećenjem izazvanim benzodiazepinima. Studije su pokazale da se potpuna tolerancija na otežano sticanje memorije i ostale kognitivne efekte ne razvija čak ni nakon nekoliko godina ponavljane primene benzodiazepina<sup>[19]</sup>. Istraživanja u

prethodnim godinama doprinela su boljem razumevanju tolerancije, ali tačni mehanizmi koji se nalaze u osnovi ovog fenomena i dalje nisu poznati. Smatra da je tolerancija na efekte benzodiazepina prvenstveno farmakodinamske, a ne farmakokinetičke prirode.

## ZAKLJUČAK

Benzodiazepini iz grupe anksiolitika se u visokom procentu koriste u našoj populaciji, ukazujući na potencijalno neracionalno propisivanje i zloupotrebu. Istraživanja korišćenja benzodiazepina i analiza posledica njihove dugotrajne primene imaju za rezultat promenu stava pacijenata, edukaciju kao i podizanja svesti o boljoj kontroli propisivanja ovih lekova od strane zdravstvenih radnika. S druge strane, benzodiazepini su, kao efikasni i gotovo nezamenljivi lekovi u pojedinim indikacionim područjima, izloženi negativnoj kampanji od strane farmaceutske industrije pre svega iz farmakoekonomskih razloga<sup>[20]</sup>. Stoga su neophodna dalja kvalitativna istraživanja koja bi omogućila da se objektivno utvrde faktori koji utiču na prekomernu upotrebu ovih lekova, kao i da se procene i potencijalno revidiraju farmakoterapijski stavovi i propisivačke navike u praksi. Poslednjih godina sprovode se intenzivna bazična istraživanja s ciljem da se pronađu selektivni anksiolitički agensi koji će obezbediti istu ili sličnu efikasanost i podnošljivost sa manje neželjenih efekata.

# BENZODIAZEPINE (AB)USE AND ADDICTIVE POTENTIAL: ANALYSES OF CONSUMPTION IN SERBIA FOR THE PERIOD 2014-2016

**Janko Samardžić<sup>1</sup>**

**Janko Zeković<sup>2</sup>**

**Aleksandar Stevanović<sup>2</sup>**

**Jasna Jančić<sup>2,3</sup>**

**Ivan Dimitrijević<sup>2,4</sup>**

1. Institute of Pharmacology,  
Clinical Pharmacology and  
Toxicology, Faculty of Medicine,  
University of Belgrade,  
Belgrade, Serbia
2. Faculty of Medicine,  
University of Belgrade  
Belgrade, Serbia
3. Clinic of Neurology and Psychiatry  
for Children and Youth,  
Belgrade, Serbia
4. Clinic for Psychiatry,  
Clinical Center of Serbia,  
Belgrade, Serbia

---

**UDK: 17.023.32:311.6.929**

---

## Summary

Benzodiazepines, as substances of abuse or recreational drugs, have largely suppressed the use of barbiturates, methaqualone and glutethimide. The advantage of benzodiazepines, used for medical use or abuse, compared with older drugs is certainly a safer profile and lower risk of serious toxic effects after overdose. Benzodiazepines are much safer drugs in the case of overdose compared with barbiturates, however they also have a number of side effects, including the development of tolerance and dependence. Short-term benzodiazepines, such as lorazepam, bromazepam and alprazolam, have the greatest addictive potential and they are the most commonly used anxiolytics in our population. The benzodiazepine consumption analysis in our country points to possible irrational prescribing and abuse. Benzodiazepines research and analysis of the consequences of their long-term use are aimed on changing patients' attitude, education, and raising awareness of better control of prescribing these medicines by health-care professionals. In recent years an intensive research has been carried out to discover selective anxiolytic agents that will provide the same or similar efficacy and tolerability with less side effects.

### Key words:

benzodiazepines, consumption,  
abuse, addictive potential

## LITERATURA / LITERATURE

1. NIH: National Institute on Drug Abuse – Medline Plus – Prescription Drug Abuse – [www.nlm.nih.gov/medlineplus/prescriptiondrugabuse.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/prescriptiondrugabuse.html)
2. Dimitrijević I. Bolesti zavisnosti, dijagnostika, lečenje, prevencija. Medicinski fakultet u Beogradu, CIBID, 2015.
3. Xu W, Chen YL, Zhao Y, Wang LJ, Li JJ, Liu CF. A clinical study of toxication caused by carbamazepine abuse in adolescents. *Biomed Res Int* 2018; 2018:3201203.
4. Manubay JM, Muchow C, Sullivan MA. Prescription drug abuse: epidemiology, regulatory issues, chronic pain management with narcotic analgesics. *Prim Care* 2011; 38(1):71-90.
5. Nemački centar za borbu protiv bolesti zavisnosti, [www.zfp-web.de](http://www.zfp-web.de)
6. Dell'osso B, Lader M. Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of psychiatric disorders? A critical reappraisal. *Eur Psychiatry* 2013; 28(1):7-20.
7. Samardžić J, Svob Strac D. Benzodiazepines and anxiety disorders: from laboratory to clinic. In: Durbano F, Marchesi B, editors. *New Developments in Anxiety Disorders*. InTech; 2016. p. 23-45.
8. Preston JD, O'Neal JH, Talaga MC. *Handbook of clinical psychopharmacology for therapists*, 7th Edition. Oakland, CA. New Harbinger Publications Inc. 2013.
9. Novak SP, Håkansson A, Martinez-Raga J, Reimer J, Krotki K, Varughese S. Nonmedical use of prescription drugs in the European Union. *BMC Psychiatry* 2016;16:274.
10. Stojkov S, uric D, Milovanović S, Mitrović M, Radonjić V. Characteristics of psycholeptic and psychoanaleptic medicine use in general population in Subotica for the period 2009/2012. *Engrami* 2015;37(4):65-78.
11. HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode Hrvatske, [www.almp.hr](http://www.almp.hr)
12. Šoškić M, Dabanović V, Čukić M, Mugoša S. Benzodiazepine use in general population, the municipality of Berane, Montenegro. *Racionalna terapija* 2016;8(2):9-14.
13. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut". *Nacinl n istrživnj stilvim ži vt stvnništ v Srbi*, 2014.
14. Madruga CS, Paim TL, Palhares HN, et al. Prevalence of and pathways to benzodiazepine use in Brazil: the role of depression, sleep, and sedentary lifestyle. *Braz J Psychiatr*. 2018; doi: 10.1590/1516-4446-2018-0088. [Epub ahead of print]
15. Kurko T, Saastamoinen LK, Tuulio-Henriksson A, et al. 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):674-82.
16. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015;72(2):136-42.
17. Kafel H, Rukh R, Iqbal J, Naveed S. Irrational dispensing and self medication of benzodiazepines by

- general population of a big city. *J Pharma Sci Innov* 2014; 3(2):178-81.
18. Vinkers CH, Olivier B. Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use: A future for subtype-selective GABA(A) receptor modulators? *Adv Pharmacol Sci* 2012; 2012:416864.
19. Lader M. Benzodiazepines revisited- will we ever learn? *Addiction* 2011;106(12):2086-109.
20. Balon R, Chouinard G, Cosci F, et al. International Task Force on Benzodiazepines. *Psychother Psychosom* 2018;87(4):193-94.

**Janko Samardžić**

Institut za farmakologiju, kliničku  
farmakologiju i toksikologiju  
Medicinski fakultet,  
Univerzitet u Beogradu  
Dr Subotića 1, Beograd, Srbija

**[janko.samardzic@med.bg.ac.rs](mailto:janko.samardzic@med.bg.ac.rs)**