PROPISIVANJE BENZODIAZEPINA U ORDINACIJI DOKTORA PORODIČNE MEDICINE

BENZODIAZEPINE PRESCRIBING IN THE FAMILY MEDICINE DOCTOR'S PRACTICE

Biljana Đukić, Renata Stjepanović, Lana Nežić*

Sažetak. *Prekomjerno propisivanje benzodiazepina je problem u mnogim zemljama, što zahtijeva proširenje znanja i stavova o njihovom racionalnom propisivanju. U Domu zdravlja Banja Luka, tokom šest mjeseci, pomoću upitnika ispitano je poznavanje benzodiazepina i način njihovog propisivanja među doktorima porodične medicine. Na pitanja iz upitnika odgovorio je i 981 pacijent. Rezultati su pokazali da je 341 pacijentu (34,76%) od ukupnog broja ispitanih, propisan benzodiazepin, uglavnom diazepam (252 pacijenata, 73,90%). Benzodiazepini su najčešće propisivani za nepsihijatrijske, organske bolesti i to za esencijalnu hipertenziju i druge kardiovaskularne bolesti (66,27%). Značajan broj pacijenata je benzodiazepin uzimao prema potrebi, duže od godine (69,79%) ili nekoliko mjeseci (26,39%). Većina pacijenata nije poznavala moguća neželjena dejstva benzodiazepina (87,68%). Postoji neracionalano propisivanje benzodiazepina kod organskih bolesti, naročito kod kardiovaskularnih bolesti, tako da je neophodno uticati na propisivačke navike doktora, radi njihovog racionalnog propisivanja.*

Ključne riječi: Benzodiazepini, Farmakoepidemiologija, Porodična medicina

Uvod

Propisivanje psihotropnih lijekova, često je predmet farmakoepidemioloških i psihijatrijskih istraživanja. Oni se često primjenjuju, kako u ordinacijama porodične medicine, tako i u bolničkim ustanovama. Zbog brojnih neželjenih dejstava (zavisnost, suicidalnost, itd.) i mogućnosti zloupotrebe ovih lijekova, vrlo je važno da se racionalno propisuju.

Od svih psihotropnih lijekova, u svijetu su najviše korišćeni anksiolitici, odnosno benzo-diazepini [1]. U Francuskoj je 1991. godine registrovana najveća potrošnja benzodiazepina na svijetu (11% odraslih) [1], a registrovana je visoka potrošnja i u ostalim evropskim zemljama, npr. u Italiji [2], što je dovelo do pojačane kontrole i zakonskih restrikcija propisivanja i izdavanja ovih lijekova.

U Sjedinjenim Američkim Državama su, naročito tokom protekle decenije, provedene opsežne studije potrošnje psihotropnih lijekova. Najveći broj istraživanja odnosi se na potrošnju anksiolitika, odnosno benzodiazepina, zbog visoke prevalencije anksioznih poremećaja u SAD (14,6%) [3]. Propisivanje hipnotika u SAD, takođe je predmet brojnih istraživanja, zbog česte prakse da se benzodiazepini i zolpidem propisuju dugoročno, što može imati brojne neželjene posljedice, od nastanka tolerancije i zavisnosti, do ugrožavanja bezbjednosti [4].

U protekloj deceniji, u svijetu je izražen rast incidence depresivnih poremećaja [5]. Depresija je često udružena sa generalizovanom anksioznošću, opsesivno-kompluzivnim ili paničnim poremećajem, socijalnom fobijom i postraumatskim stresnim sindromom, što zahtijeva kombinovanu primjenu benzodiazepina sa antidepresivnim lijekovima [6].

Prema rezultatima epidemioloških studija u SAD i u Holandiji, oko 50% pacijenata sa dijagnozom depresije se liječi isključivo kod doktora porodične medicine, pa se brojni radovi bave obrascem propisivanja i potrošnje psihotropnih lijekova u vanbolničkim uslovima [7,8].

Prekomjerna upotreba benzodiazepina je prisutna kod starijih osoba, kod kojih su česta neželjena dejstva: padovi i frakture, poremećaji motorike i kognitivne smetnje [9].

Ekonomске i socijalne teškoće su poznati faktori koji imaju negativne efekte na psihosocijalno funkcionisanje, mentalno i fizičko zdravlje i utiču na potrošnju lekova [10].

U Republici Srpskoj nije provedeno opsežno ispitivanje primjene benzodiazepina u vanbolničkim uslovima, tako da je cilj ispitivanja bio da se analizira propisivanje benzodiazepina u ordinaciji doktora porodične medicine.

Materijal i metode

Ispitivanjem su obuhvaćeni svi pacijenti koji su posjetili dvije ordinacije doktora porodične medicine Doma zdravlja Banja Luka, dva dana u sedmici, ponedjeljkom i srijedom, u periodu od 01. jula do 31. decembra 2006. godine, odnosno 981 pacijent (61% žena i 39% muškaraca, stariji od 18 godina) bez obzira na razlog dolaska.

Upitnik, koji je posebno pripremljen za ovo ispitivanje, popunjavali su doktori porodične medicine i njihovi pacijenti. Prvi dio upitnika su ispunjavali doktori i sadržavao je: opšte podatke o pacijentu (starost, pol, obrazovanje), dijagnozu i propisanu terapiju. Drugi dio upitnika sadržavao je pitanja o korišćenju benzodiazepina i taj dio upitnika popunjavali su pacijenti. Pitanja su se odnosila na to da li pacijent koristi benzodiazepine, zašto ih koristi i u kojim dozama, koliko dugo, po čijoj preporuci i da li ih uzima na recept.

Na osnovu podataka iz upitnika utvrđeni su najčešći razlozi za korišćenje benzodiazepina kod pacijenata koji posjećuju doktora porodične medicine, kao i ostale činjenice vezane za njihovo korišćenje (samoinicijativno uzimanje, doziranje, zavisnost i dr).

Rezultati

Od 981 pacijenta, koji su posjetili doktore porodične medicine njih 341 (34,76%) je dobio recept za neki od benzodiazepina. Najveći broj pacijenata kojima su propisani benzodiazepini su bile žene, njih 221 (64,81%), a prema stepenu obrazovanja najviše je bilo sa srednjim obrazovanjem, odnosno 176 (51,61%). Benzodiazepini su najčešće propisivani pacijentima starijim od 60 godina (32,84%), a veoma često i onima prosječne starosti od 40 do 59 godina starosti (tabela 1).

Tabela 1. Opšte karakteristike ispitivanih pacijenata

Karakteristika	Korišćen anksiolitik/ hipnotik n=341 (34,74%)	Nije korišćen anksiolitik/ hipnotik n=640 (65,24%)
<i>Pol</i>		
Muški	120 (35,19%)	258 (40,31%)
Ženski	221 (64,81%)	382 (59,69%)
<i>Prosječna starost (godine)</i>		
18-29	23 (6,74%)	76 (11,88%)
30-39	41 (12,02%)	118 (18,44%)
40-49	76 (22,29%)	134 (20,94%)
50-59	89 (26,10%)	149 (23,28%)
60 i stariji	112 (32,84%)	163 (25,47%)
<i>Stepen obrazovanja</i>		
niži	94 (27,57%)	158 (24,69%)
srednji	176 (51,61%)	306 (47,81%)
visoki	71 (20,82%)	176 (27,50%)

Najčešće propisivan lijek iz grupe benzodiazepinskih anksiolitika i hipnotika je bio diazepam. Od 341 pacijenata, 252 (73,90%) je dobilo recept za diazepam, odnosno od ukupnog broja pacijenata koji su posjetili porodičnog ljekara i učestvovali u istraživanju, 25,69% je dobilo recept za diazepam. Od ostalih recepata za anksiolitike i hipnotike, 21,11% čine recepti za bromazepam (72 pacijenta), 4,11% za lorazepam (14 pacijenata) i 0,88% za alprazolam (3 pacijenta) (slika 1).

Kod 252 pacijenata kojima je propisan diazepam, samo u 46 (18,25%) slučajeva diazepam je propisan za dijagnozu koja je indikacija za njegovu primjenu, a to su neurotski poremećaj i nesanica.

Slika 1. Propisivanje pojedinih benzodiazepina u ordinacijama doktora porodične medicine Doma zdravlja Banja Luka

Najveći broj pacijenata kojima je uz terapiju za osnovnu bolest doktor porodične medicine propisao diazepam, imali su dijagnozu kardiovaskularnih oboljenja, i to hipertenziju u 109 (43,25%) slučajeva, anginu pectoris u 22 (8,73%) slučajeva, kardiomiopatiju u 20 (7,94%) slučajeva i stanje poslije cerebrovaskularnog infarkta 16 (6,35%), što čini ukupno 66,27% pacijenata koji su primali diazepam (slika 2). Ostali pacijenti, koji su pored terapije za osnovnu bolest primali diazepam, imali su dijagnozu peptičkog ulkusa, dijabetes melitusa i drugih bolesti (39 pacijenata, 15,48%).

Slika 2. Indikacije za propisivanje diazepam u ordinacijama doktora porodične medicine Doma zdravlja Banja Luka

Odgovore na drugi dio upitnika ispunili su svi pacijenti koji su dobili recept za benzodiazepine ($n=341$). Od pacijenata koji su ih koristili, 158 (46,33%) kao razlog uzimanja navodi anksioznost, 122 (35,78%) nesanicu, a 61 (17,89%) hipertenziju i anginu pectoris (tabela 2). Benzodiazepine je na recept uzimalo 305 (89,44%) pacijenata, dok se samostalno na uzimanje benzodiazepina odlučilo 36

(10,56%) pacijenata. Benzodiazepine je svakodnevno uzimalo 82 (24,05%) pacijenta, a po potrebi 259 (75,95%). Pacijenata koji uzimaju benzodiazepine kraće od mjesec dana bilo je 3,81%, više mjeseci 26,39% i godinu i više mjeseci 69,79%. Najveći broj pacijenata uzimao je benzodiazepine u jednoj dnevnoj dozi i to uveče 249 (73,02%), zatim u jednoj jutarnjoj dozi 59 (17,30%), i u dve pojedinačne dnevne doze 33 (9,68%). Neželjena dejstva benzodiazepina i mogućnost nastanka zavisnosti poznavalo je 12,32% pacijenata.

Tabela 2. Karakteristike primjene anksiolitika/hipnotika u ordinaciji doktora porodične medicine Doma zdravlja Banja Luka

Karakteristika primjene anksiolitika/hipnotika	n (%)
<i>Razlog uzimanja</i>	
anksioznost	158 (46,33)
nesanica	122 (35,78)
hipertenzija	61 (17,89)
<i>Način dobijanja</i>	
na recept	305 (89,44)
bez recepta	36 (10,56)
<i>Način uzimanja</i>	
svakodnevno	82 (24,05)
po potrebi	259 (75,95)
<i>Vrijeme uzimanja</i>	
ujutro	59 (17,30)
uveče	249 (73,02)
ujutro i uveče	33 (9,68)
<i>Dužina uzimanja</i>	
kraće od mjesec	13 (3,81)
više mjeseci	90 (26,39)
duže od godine	238 (69,79)
<i>Poznavanje neželjenih dejstava</i>	
da	42 (12,32)
ne	299 (87,68)

Rasprava

Rat i poslijeratni period na prostoru bivše Jugoslavije, velike migracije stanovništva, politički potresi i ekonomske teškoće, neminovno su se odrazili na zdravlje stanovništva i rad zdravstvene službe. Poznato je da je u zemljama koje su iskusile slične krize i ratna zbivanja, potrošnja psihotropnih lijekova, naročito anksiolitika, bila značajno povećana, o čemu govore rezultati istraživanja

autora u Izraelu i Libanu [10,11] Potrošnja benzodiazepina tokom devedesetih godina u Srbiji je bila dominantna, tj. diazepam je često bio najviše propisivan lijek u vanbolničkim uslovima [12], pa je tako, 1996. i 1997. godine bio na prvom mjestu po potrošnji, a od 1998. do 2001. godine potrošnja se izrazito povećavala, sa maksimumom 1999. godine, što je i razumljivo, uzimajući u obzir krizna događanja te godine (agresija NATO na Srbiju), poslije čega slijedi pad potrošnje [13].

U Republici Srpskoj, do sada je urađena samo sveobuhvatna analiza potrošnje lijekova u bolničkim uslovima u poslijeratnom periodu (1994. do 1999. godine), gdje se pokazalo da je diazepam bio najčešće propisan lijek od svih psihofarmaka, i da se 1998. i 1999. godine nalazio na trećem mjestu deset najpropisivanijih lijekova [14]. Na osnovu podataka iz Centralne apoteke Banja Luka u periodu od 1994. do 2002. godine, broj recepata za anksiolitike je bio značajno veći u odnosu na ostale iz grupe psihofarmaka. Diazepam je bio najčešće izdavan lijek naročito u 2001. i 2002. godini, uz zanemarljivo malu potrošnju antidepresivnih lijekova [15]. Ispitivanja su, takođe, potvrdila veliku popularnost ovih lijekova, naročito diazepama, kod pacijenata i kod doktora, s obzirom da je trećina ispitivane populacije dobila recept za benzo-diazepine, od kojih su većina bile žene.

Na osnovu podataka dobijenih od doktora, benzodiazepini su propisani u iznenađujuće velikom procentu pacijenata sa nepsihijatrijskim dijagnozama, prije svega kod 66,27% pacijenta sa dijagnozom kardiovaskularnih oboljenja (hipertenzija, srčana insuficijencija, angina pectoris). Pacijenti koji su uzimali benzodiazepine nisu imali značajno drugačije vrijednosti krvnog pritiska na kontrolnom pregledu u odnosu na one koji su uzimali samo antihipertenzivnu terapiju [16], iako je i među doktorima i pacijentima prisutno shvatanje da benzodiazepini imaju povoljan efekt na krvni pritisak [17]. Tome su u prilog išle i brojne studije koje su pokazivale da postoji pozitivna korelacija anksioznosti i nastanka hipertenzije, mada su neke studije pokazale da u pogledu psiholoških varijabli (anksioznost, agresivnost, tip ličnosti i dr.) nema razlike između pacijenata sa hipertenzijom i zdravih [18]. Ostale dijagnoze kod kojih je primećeno značajno propisivanje benzodiazepina, a koje su nepsihijatrijske, su one kod kojih su benzodiazepini indikovani (npr. epilepsija, mišićni spazmi), te se

takva praksa može smatrati opravdanom. Smatra se da čak 85% pacijenata koji boluju od depresije u životu ispolje neki oblik anksioznog poremećaja i da čak 50% pacijenata koji se u primarnoj zdravstvenoj zaštiti vode pod dijagnozom nekog oblika anksioznog poremećaja, u stvari, ima neprepoznatu depresiju [19]. Depresivni poremećaji su često neadekvatno liječeni, a najčešće primjenom benzodiazepina, zbog njihovog promptnog anksiolitičkog dejstva u odnosu na dejstvo antidepresiva koje nastupa tek nakon 2 do 3 sedmice [7,8.] Sve više značaja pridaje se upravo komorbiditetu anksioznog i depresivnog poremećaja. Odnos anksiolitici/antidepresivi smatra se jednim od pokazatelja kvaliteta propisivačke prakse u primarnoj zdravstvenoj zaštiti [20].

Kao najčešći razlog uzimanja benzodiazepina (46,33%) pacijenti su navodili uznemirenost i strah (simptomi koji odgovaraju anksioznosti), zatim nesanicu (35,78%) i hipertenziju (17,89%). Međutim, način uzimanja benzodiazepina (73,02% pacijenata uzima jednu dozu uveče), odgovara doziranju ukoliko je indikacija nesanica, koju kao razlog uzimanja ovih lijekova navodi svega 35,78% pacijenata. Većina pacijenata je navela da benzodiazepine koristi više mjeseci, odnosno godina. Poznato je da se na efekte benzodiazepina razvija tolerancija i to na hipnotičke brže u odnosu na anksiolitičke [21]. Istraživanja sa kontrolnom placebo grupom su pokazala da poslije 2 do 3 sedmice nema razlike u hipnotičkim efektima benzodiazepina i placeba [22]. Međutim, poznato je da dugotrajna upotreba malih doza benzodiazepina dovodi do razvoja tolerancije i gubitka hipnotičkog efekta, ali ih pacijenti uzimaju zbog anticipatornog straha od pogoršanja usljed prekida terapije [23]. Moguće je i da zbog toga što tri četvrtine (75,95%) pacijenata ove lijekove uzima povremeno, da takav način primjene (jedanput dnevno) uslovljava spor razvoj tolerancije i ne dovodi do potrebe za povećanjem doze.

Zaključak

Propisivanje anksiolitika i hipnotika iz grupe benzodiazepina je učestalo kod pacijentima kod kojih ne postoji jasna indikacija za njihovu primjenu.

Postoji neracionalano propisivanje benzo-diazepina kod organskih bolesti, naročito esencijalne hipertenzije i drugih kardiovaskularnih bolesti.

Uočena je veoma slaba informisanost pacijenata o dejstvu ovih lijekova i potencijalnim rizicima koje nosi njihova upotreba.

Neophodno je uticati na propisivačke navike doktora i znanje o benzodiazepinima, radi njihovog racionalnog propisivanja.

Literatura

- Fourrier A, Letenneur L, Dartigues JF, Moore N, Bégaud B. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. Characteristics of users and factors associated with subsequent use. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001; 57: 419-25.
- Balestrieri M, Bortolomasi M, Galletta M, Bellantuono C. Patterns of hypnotic drug prescription in Italy. A two-week community survey. *Br J Psychiatry*. 1997; 170: 176-80.
- Skaer TL, Robison LM, Sclar DA, Galin RS. Psychiatric comorbidity and pharmacological treatment patterns among patients presenting with insomnia: an assessment of office-based encounters in the USA in 1995 and 1996. *Clin Drug Invest*. 1999; 18: 161-7.
- Seltzer JK, Kurt TL, Knodel LC, Dean B, Burch C. Drug utilization review of sedative/hypnotic agents in Texas Medicaid patients. Texas Medicaid Vendor Drug Program Drug Utilization Review Board. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2000; 40: 495-9.
- A public health approach to mental health. In: The World health report: 2001. Mental health: new understanding, new hope. Geneva: WHO; 2001: 1-17.
- Lenze EJ, Mulsant BH, Mohlman J, Shear MK, Dew MA, Schulz R, Miller MD, Tracey B, Reynolds CF 3rd. Generalized anxiety disorder in late life: lifetime course and comorbidity with major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005; 13: 77-80.
- Way K, Young C, Opland E, et al. Antidepressant utilization patterns in a national managed care organization. *Drug Benefit Trends*. 1999; 11: 6BH-11BH.
- van Rijswijk E, Borghuis M, van de Lisdonk E, Zitman F, van Weel C. Treatment of mental health problems in general practice: a survey of psychotropics prescribed and other treatments provided. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007; 45: 23-9.
- Pimlott NJ, Hux JE, Wilson LM, Kahan M, Li C, Rosser WW. Educating physicians to reduce benzodiazepine use by elderly patients: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2003 Apr 1;168(7):835-9.
- Herz M. Benzodiazepine prescribing in community in crisis. *Fam Pract* 1993; 10: 317-9.
- Naja WJ, Pelissolo A, Haddad RS, Baddoura R, Baddoura C. A general population survey on patterns of benzodiazepine use and dependence in Lebanon. *Acta Psychiatr Scand*. 2000; 102: 429-31.
- Đukić Lj. Vodič kroz anatomsko-hemijsko-terapijsku (ATC) klasifikaciju lekova registrovanih u Saveznoj republici Jugoslaviji (SRJ). Beograd: Zavod za farmaciju Srbije, 1999.
- Divac N, Jasović M, Djukić L, Vujnović M, Babić D, Bajcetić M, Samardžić R. Benzodiazepines utilization and self-medication as correlates of stress in the population of Serbia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004; 13: 315-22.
- Babić Đurić D. Farmakoepidemiološka analiza upotrebe lijekova u Kliničkom centru Banja Luka u periodu od 1994. do 1999. godine [magistarski rad]. Banja Luka: Univerzitet u Banjoj Luci, 2000.
- Nežić L, Škrbić R, Stoisavljević-Šatara S, Stojaković N, Vučen M. Utilization of psychotropic drugs in Banja Luka region: 8-year follow-up. 20th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, 2004, Bordeaux, France. (Suppl. Pharmacoepidemiology)
- Divac N. Farmakoepidemiološka analiza primene psihofarmaka u kliničkim uslovima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti [magistarski rad]. Beograd: Univerzitet u Beogradu, 2004.
- Dmitriev KV, Fedorova VI, Nedostup AV. Clonazepam in the treatment of labile arterial hypertension in the elderly. *Ter Arkh*. 2001; 73: 58-61.
- Härter MC, Conway KP, Merikangas KR. Associations between anxiety disorders and physical illness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003; 253: 313-20.
- Friedman R, Schwartz JE, Schnall PL, Landsbergis PA, Pieper C, Gerin W, Pickering TG. Psychological variables in hypertension: relationship to casual or ambulatory blood pressure in men. *Psychosom Med*. 2001; 63: 19-31.
- Stein D, Hollander E. Anxiety Disorders Comorbid with Depression: Social anxiety disorder, post-traumatic stress disorder, generalized anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder. London: Martin Dunitz Ltd, 2002.
- Johnson DA. The use of benzodiazepines in depression. *Br J Clin Pharmacol*. 1985; 19 (Suppl 1): 31S-35S.
- Kripke DF, Hauri P, Ancoli-Israel S, Roth T. Sleep evaluation in chronic insomniacs during 14-day use of flurazepam and midazolam. *J Clin Psychopharmacol*. 1990; 10 (4 Suppl): 32S-43S.
- Schneider-Helmert D. Why low-dose benzodiazepine-dependent insomniacs can't escape their sleeping pills. *Acta Psychiatr Scand*. 1988; 78: 706-11.

Summary. Excessive prescribing of benzodiazepine is a problem in many countries, which requires enhancement of the knowledge and attitude of their rational prescription. In the Outpatient Department Banja Luka, in the course of 6 months, the knowledge and the way of prescribing the benzodiazepine was examined by means of the questionnaires amongst the family medicine doctors. The questionnaire was also answered by 981 patients. The results showed that 341 patient (34.76%) out of the total number of examined ones, was prescribed benzodiazepine, mostly diazepam (252 patients, 73.90%). Benzodiazepines were most often prescribed for non-psychiatric diseases, such is essential hypertension and other cardio-vascular diseases (66.27%). A significant number of patients took benzodiazepine on need basis, in the period of over one year (69.79%) or several months (26.39%). Majority of the patients were not aware of possible unwanted effects of benzodiazepine (87.68%). There is an irrational prescribing of benzodiazepine in cases of organic diseases, particularly cardio-vascular diseases, thus it is necessary to influence the prescribing habits of the doctors in order to achieve a rational prescribing.

Key words: Benzodiazepines, Pharmacoepidemiology, Family medicine practice

Biljana Đukić, Renata Stjepanović

Dom zdravlja Banja Luka, Banja Luka

*Lana Nežić

Katedra za farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet Banja Luka, Banja Luka