

## Benzodiazepini: za i protiv

### *Benzodiazepines: Pro and Contra*

Ninoslav Mimica<sup>1</sup>, Vera Folnegović-Šmalc<sup>1</sup>, Suzana Uzun<sup>1</sup>, Margita Rušinić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za opću i forenzičku psihijatriju i kliničku psihofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Psihijatrijska bolnica Vrapčec

10090 Zagreb, Bolnička cesta 32

<sup>2</sup>PLIVA d.d., Medicus

10000 Zagreb, Ulica grada Vukovara 49

**Sažetak** Benzodiazepini se općenito dobro podnose, imaju relativno malo nuspojava, a učinkoviti su u liječenju anksioznih i njima srodnih poremećaja. Učinkoviti su hipnotici, pa se rabe u liječenju poremećaja spavanja. Benzodiazepini su također djelotvorni kao miorelaksansi ili antikonvulzivi, a uvelike se rabe za ublažavanje sindroma alkoholnog sustezanja. Imaju primjenu i kao intravenski anestetici. Farmakokinetičke osobine pojedinog benzodiazepina određuju i indikaciju za primjenu. Bez obzira na široku primjenu benzodiazepina, njihova primarna indikacija i nadalje ostaju anksiozni poremećaji, i to ponajprije opći anksiozni poremećaj i panični poremećaj. Ovi lijekovi su relativno netoksični i sigurniji od drugih lijekova sličnog djelovanja, a uzeti u prekomjernoj dozi rijetko dovode do letalnog ishoda. Najčešća nuspojava ovih lijekova je neželjena dnevna sedacija, a najproblematičnija nuspojava je ovisnost, koja se može javiti u mnogih bolesnika tijekom kronične upotrebe. Nelagoda zbog posljedičnog sindroma sustezanja također predstavlja značajnu teškoću. Stoga u primjeni benzodiazepina treba biti vrlo racionalan, tj. treba ih propisivati samo onda kada je to indicirano, davati što je moguće nižu dozu u što kraćem vremenu. Terapija anksioznih stanja ne bi trebala trajati dulje od 4 tjedna u kontinuitetu, a terapija za insomniju treba biti sporadična.

**Ključne riječi:** benzodiazepini, farmakoterapija, nuspojave

**Summary** Benzodiazepines are generally well tolerated, have relatively few side-effects, and are efficacious in treatment of anxious and related disorders. Because benzodiazepines are effective hypnotics they are used in treatment of sleep disorders. Benzodiazepines are also efficacious as myorelaxant agents or anticonvulsants, and are widely used for diminishing withdrawal syndrome. They are also used as intravenous anesthetics. Pharmacokinetic features of particular benzodiazepine determine their indication for use. Despite wide use of benzodiazepines, their primary indication remains for anxiety disorders in particular generalized anxiety disorder and panic disorder. This medication is relatively nontoxic and safer than other medication of similar effect, and when taken in overdose rarely lethal. The most common side-effect of these medications is unwanted daily sedation, and most problematic side-effect is dependence, which can develop in many patients on chronic treatment. Also another significant problem is the discomfort caused by the withdrawal syndrome. Because of all this the use of benzodiazepines should be very rational, i. e. they should be prescribed only when indicated, the lowest possible dose should be administered for as short time as possible. If possible the therapy of anxious states should not be longer than 4 weeks in continuum, and the therapy for insomnia should be sporadic.

**Key words:** benzodiazepines, pharmacotherapy, side-effects

Prvi benzodiazepin patentiran još davne 1959. godine, bio je klordiazepoksid, kasnije opće poznat pod tvorničkim imenom Librium (1). Kontinuirano istraživanje srodnih supstancija dovelo je 1963. godine do pronalaska diazepam, anksiolitika koji je 3-10 puta potentniji od svog prethodnika, a ima širi spektar djelovanja, antikonvulzivno i jače miorelaksirajuće djelovanje. Istraživanje derivata benzodiazepina se nastavilo i nakon nekoliko desetljeća dovelo do toga da danas na svjetskom tržištu postoji 40-ak lijekova iz ove skupine (2). Razvoj benzodiazepina znači veliki napredak u farmakološkom tretmanu anksioznosti (3). Ovi lijekovi potpuno su zamijenili do tada upotrebljavane barbiturate, koji su imali znatno nepovoljniji profil nuspojava, poglavito visoku toksičnost (4).

### *Mehanizam djelovanja benzodiazepina*

Benzodiazepini pojačavaju GABA-ergičku aktivnost. Gamma-aminomaslačna kiselina (GABA) pripada u glavne inhibitorne neurotransmitere u SŽS-u, nalazi se u 30-40% svih sinapsa (5), a djelovanje ostvaruje putem triju specifičnih receptora: GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> i GABA<sub>C</sub> (6). GABA<sub>A</sub>-receptor, putem kojeg benzodiazepini djeluju, zapravo je kloridni kanal složene strukture (7). Benzodiazepini povećavaju učestalost otvorenog stanja receptorskog kanala, ali ne mijenjaju niti njegovu vodljivost niti duljinu otvorenosti kanala (8). Mehanizam djelovanja svih benzodiazepina, koji se nalaze u širokoj primjeni, jest jednak i

razlike među njima potječu samo od razlika u njihovoj farmakokinetici (9). Neke karakteristike (10-14) najčešće propisivanih benzodiazepina u Republici Hrvatskoj navedene su na tablici 1, a njihova molekularna struktura vidljiva je na tablici 2.

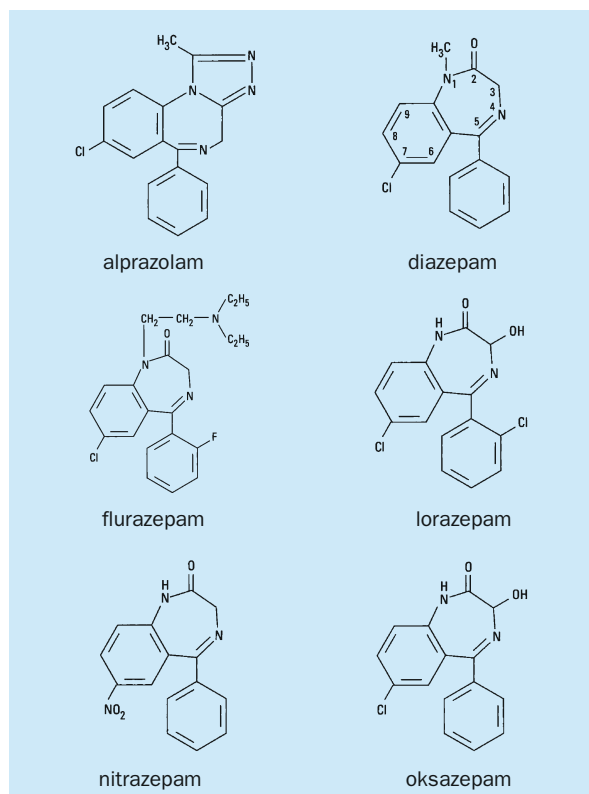
## Indikacijska područja za primjenu benzodiazepina

Benzodiazepini se općenito dobro podnose, imaju relativno malo nuspojava, a učinkoviti su u liječenju anksioznih i njima srodnih poremećaja. Nadalje, učinkoviti su hipnotici, pa se rabe u liječenju poremećaja spavanja. Benzodiazepini su također djelotvorni kao miorelaksansi ili antikonvulzivi, a uvelike se rabe za ublažavanje sindroma alkoholnog sustezanja. Imaju primjenu i kao intravenski anestetici (15).

Bez obzira na široku primjenu benzodiazepina, njihova primarna indikacija i nadalje ostaju anksiozni poremećaji, i to ponajprije opći anksiozni poremećaj (16) i panični poremećaj (17, 18). No, i bolesnici koji boluju od opsesivno-kompulzivnog poremećaja, socijalne fobije (19) i post-traumatskog stresnog poremećaja često mogu profitirati od ovih lijekova (15, 20, 21).

Ostale indikacije za primjenu benzodiazepina su epilepsija, motorički poremećaji, akutni psihotični poremećaji (6), shizofrenija (22), katatonija (23, 24), manija (25,

Tablica 2. Molekularna struktura nekih benzodiazepina



Tablica 1. Najčešće propisivani benzodiazepini u RH (po abecednom redu) i njihove karakteristike

Lijek	Približne ekvivalentne doze (mg)	Brzina djelovanja	Aktivni metaboliti	Prosječno vrijeme poluživota (sati)	Dužina djelovanja	Uobičajene doze za odrasle (mg/dan)
alprazolam	0,5	srednje	da	12	kratko	0,5 - 6
bromazepam	2,25	brzo	da	17	kratko	3 - 36
diazepam	5	brzo	da	100	dugo	2 - 40
flurazepam	5	brzo	da	100	dugo	15 - 30
klonazepam	0,25	brzo	ne	34	dugo	1,5 - 6
lorazepam	1	srednje	ne	15	kratko	2 - 6
medazepam	5	brzo	da	8	kratko	20 - 50
midazolam	1,25 - 1,7	brzo	da	2,5	kratko	7,5 - 15
nitrazepam	5	brzo	ne	15	kratko	5 - 10
okszepam (Praxiten 15, PLIVA)	15	polako	ne	8	kratko	30 - 90

26), depresija (27) odnosno bipolarni afektivni poremećaji (25), akatizija (28, 29), agitirana stanja (30) i dr.

Farmakokinetičke osobine pojedinog benzodiazepina određuju i indikaciju za primjenu. Benzodiazepini kratkog i srednje dugog djelovanja, s brzim nastupom djelovanja, rabe se kao hipnotici, a oni dugog djelovanja i sporije resorpcije kao anksiolitici. Brzina nastupa djelovanja ovisi o lipofilnosti. Među najlipofilnije benzodiazepine ubraja se diazepam, koji zato ima i najbrži nastup djelovanja, zbog brzog prolaska krvno-moždane barijere (7). Međutim, zbog brze redistribucije u masno tkivo brzo dolazi do slabljenja učinka (31). S druge strane spektra nalazi se lorazepam, koji je znatno manje lipofilan te stoga ima polaganiji nastup djelovanja, ali i duži učinak (7).

## *Prednosti benzodiazepinskih anksiolitika*

Glavna prednost benzodiazepinskih anksiolitika je njihovo promptno djelovanje, koje se može opservirati već nakon prvog uzimanja lijeka. Nadalje, ali s time u svezi, benzodiazepini su relativno netoksični i sigurniji od drugih lijekova sličnog djelovanja (32). Uzeti i u prekomjernoj dozi rijetko dovode do letalnog ishoda. Alkohol minimalno potencira djelovanje benzodiazepina (33), pa stoga nealkoholičarima nije zabranjeno konzumiranje manjih količina alkohola dok su na terapiji benzodiazepinima, iako im svakako treba naglasiti da će alkoholni efekt biti pojačan (34).

U terapiji općeg anksioznog poremećaja s uspjehom se danas rabe brojni benzodiazepini (npr. klordiazepoksid, diazepam, klorazepat, prazepam, halazepam, klonazepam, alprazolam, lorazepam, oksazepam i drugi), a studije koje su ih komparirale u ovoj indikaciji nisu uspjele ni jedan među njima izdvojiti kao učinkovitiji (35).

Niskopotentni benzodiazepini, kao što je primjerice oksazepam, djelotvorni su prije svega u stanjima kontinuirane anksioznosti, npr. opći anksiozni poremećaj, akutni stresni poremećaj itd., dok su u stanjima epizodične anksioznosti, prije svega za liječenje paničnog poremećaja djelotvorniji viskopotentni benzodiazepini (alprazolam, klonazepam, lorazepam) (36). Oksazepam je zbog svoje specifične farmakokinetike anksiolitik jako dobre podnošljivosti, a posebice je prikladan za liječenje kontinuirane anksioznosti u osoba starije životne dobi te u bolesnika s oštećenom jetrom (37).

## *Mane benzodiazepinskih anksiolitika*

Zbog razvoja tolerancije na anksiolitičko djelovanje benzodiazepina savjetuje se vremensko ograničenje terapije na maksimalno 4 tjedna u kontinuitetu. No, u kliničkoj praksi, to je često vrlo teško postići.

Najčešća nuspojava benzodiazepinske terapije je neželjena dnevna sedacija, na što bolesnika treba upozoriti,

Tablica 3. Dijagnostički kriteriji za F13.3 Sustezanje od sedativa, hipnotika i anksiolitika (prema DSM-IV)

- |          |   |
|----------|---|
| <b>A</b> | Prekid (ili redukcija) uzimanja sedativa, hipnotika ili anksiolitika (uzimanje je dugotrajno i u visokim dozama).   |
| <b>B</b> | Dva (ili više) od sljedećih znakova razvijaju se u razdoblju od nekoliko sati do nekoliko dana poslije Kriterija A: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. vegetativna hiperaktivnost (npr. znojenje ili puls veći od 100)</li> <li>2. tremor ruku</li> <li>3. nesanica</li> <li>4. mučnina ili povraćanje</li> <li>5. prolazne vidne, taktilne ili slušne halucinacije ili iluzije</li> <li>6. psihomotorička agitiranost</li> <li>7. anksioznost</li> <li>8. grand mal napadi</li> </ol> |
| <b>C</b> | Simptomi iz kriterija B uzrokuju klinički značajne smetnje ili oštećenja u socijalnom, radnom ili drugom važnom području funkcioniranja.  |
| <b>D</b> | Simptomi nisu uzrokovani općim zdravstvenim stanjem niti se mogu bolje objasniti u sklopu nekog drugog duševnog poremećaja.   |

a u najvećem broju slučajeva dade se regulirati odnosno umanjiti titracijom i pravilnim izborom lijeka.

Možda najveći strah pri upotrebi benzodiazepina postoji od stvaranja ovisnosti tijekom kronične upotrebe (38). Kod osoba kod kojih se razvila ovisnost (a takvih je u bolesnika koji rabe benzodiazepine duže od 4 tjedna i do 35%) javlja se sindrom sustezanja kod nagle obustave ili drastičnijeg sniženja doze (9). Ovisnost se može razviti i kod fetusa odnosno novorođenčeta ako majka za vrijeme trudnoće uzima benzodiazepine (39). Simptomi koji se mogu javiti u sindromu sustezanja (21) navedeni su na tablici 3.

Katkad benzodiazepini mogu izazvati, najčešće u starijih osoba ili djece, i paradoksalni učinak, tj. pojačanu anksioznost, uzbuđenje, iritabilnost odnosno hostilnost. Opisani su i slučajevi depresivnosti, tj. suicidalnog ponašanja ili pak euforije tijekom kronične upotrebe benzodiazepina (3).

Benzodiazepini zbog svog dvostrukog sedativnog i mio-relaksirajućeg djelovanja mogu dovesti, poglavito u starijih osoba, do padova (40) i posljedičnih trauma, npr. prijeloma kuka (41). Također, ovi lijekovi mogu u bolesnika starije dobi dovesti do oštećenja memorije (42).

## *Prednosti benzodiazepinskih hipnotika*

Benzodiazepini su najpropisivaniji, a vjerojatno i najbolji hipnotici. Izbor hipnotika iz ove skupine ovisi o tipu nesani- ce, a u odabiru je od presudnog značenja poluživot lijeka,

tj. trajanje hipnotičkog učinka. Tako ćemo kod bolesnika koji imaju teškoće usnivanja rabiti benzodiazepin s brzim početkom djelovanja i kratkim učinkom (triazolam), kod teškoća prosnivanja hipnotik srednje duža djelovanja (temazepam), a kod preuranjenog buđenja hipnotik koji djeluje 7-8 sati (nitrazepam, flurazepam) (7, 43).

## *Mane benzodiazepinskih hipnotika*

Usprkos početnoj velikoj učinkovitosti u mnogih bolesnika tolerancija se brzo razvija, brže od tolerancije na anksiolitičko djelovanje. Takozvana povratna ili „rebound“ insomnija može se javiti tijekom terapije benzodiazepinima ili kod sustezanja od benzodiazepina. Zakazivanje psihomotoričkih sposobnosti i memorije tijekom dana, najčešće nakon primjene sporo eliminirajućih benzodiazepina, poglavito je izraženo u starijoj populaciji. Ovisnost se može relativno brzo razviti, već nakon nekoliko tjedana kontinuirane upotrebe, a sindrom sustezanja može se javiti u slučaju naglog prekida već nakon nekoliko dana (38). Bolesnici koji boluju od kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) moraju izbjegavati benzodiazepine zbog njihova depresivnog učinka na respiraciju (9).

## *Zloropaba benzodiazepina*

I benzodiazepini, kao i mnogi drugi lijekovi, rabe se izvan indikacijskog područja, tj. zlorabe se sami ili u kombinaciji s drugim (psihoaktivnim) tvarima (44). Benzodiazepini imaju (relativno nisku) cijenu kod uličnih raspacivača droge, a dolaze pod raznim uličnim imenima (kao npr. „libbies“ za klordiazepoksid, što dolazi od Librium, odnosno „Vitamin V“ za diazepam, što dakako dolazi od najpoznatijeg tvorničkog imena Valium) (34). Sedativi, hipnotici i anksiolitici uzimaju se oralno, sporadično da bi se postigao vremenski ograničen specifični efekt ili pak kontinuirano da se postigne konstantno, uglavnom blago, intoksicirajuće stanje. Povremenoj zloropabi sklonije su mlađe osobe, a redovitoj zloropabi sredovječne osobe koje lijekove nabavljaju najčešće kod obiteljskog liječnika (ili kod više njih) pod izlikom da im trebaju za regulaciju nesanice, odnosno anksioznosti (45).

## *Intoksikacija benzodiazepinima*

S obzirom na to da benzodiazepini spadaju među najpropisivnije lijekove uopće, njihova dostupnost doprinosi izboru i čestoj primjeni pri pokušaju samoubojstva. Zbog svoje vrlo velike terapijske širine (širok raspon između minimalne terapijske doze i minimalne toksične doze), općenito se smatraju sigurnim lijekovima, tj. lijekovima s niskom toksičnošću kod predoziranja. Naime, izuzetno je rijetka smrt bolesnika kod ingestije samih benzodiazepina. Opasnost raste s kombinacijama ingestiranih lijekova, s vulnerabilnom dobi (djeca i starije osobe) te u bolesnika s KOBP-om. Dijagnostički

Tablica 4. Dijagnostički kriteriji za F13.00 intoksikaciju sedativima, hipnoticima i anksioliticima (prema DSM-IV)

- A** Nedavno uzimanje sedativa, hipnotika ili anksiolitika.
- B** Klinički značajno neprilagođeno ponašanje ili psihološke promjene (npr. neodgovarajuće seksualno ili agresivno ponašanje, promjenljivo raspoloženje, pogrešno rasuđivanje, oštećeno socijalno ili radno funkcioniranje) koje su se razvile tijekom ili kratko nakon uzimanja sedativa, hipnotika ili anksiolitika.
- C** Jedan (ili više) od sljedećih znakova koji su se razvili tijekom ili kratko nakon uzimanja sedativa, hipnotika ili anksiolitika:
  1. nerazumljiv govor
  2. nekoordiniranost
  3. nesiguran hod
  4. nistagmus
  5. poremećaj pažnje i pamćenja
  6. stupor ili koma
- D** Simptomi nisu posljedica općeg zdravstvenog stanja i ne mogu se bolje objasniti u sklopu nekog drugog duševnog poremećaja.

kriteriji za intoksikaciju sedativima, hipnoticima i anksioliticima (21) navedeni su na tablici 4.

U terapiji intoksikacije benzodiazepinima rabe se supportive mjere kojima se nastoji smanjiti daljnja apsorpcija (ispiranje želuca, primjena aktivnog ugljena, laksativa) uz praćenje vitalnih funkcija. Antidot flumazenil (Anexate) visoko je specifičan i djeluje u bolesnika koji su otrovani samo benzodiazepinima, pa se u komatoznih bolesnika može upotrijebiti i u diferencijalnodijagnostičke svrhe (46).

## *Preporuke obiteljskom liječniku za racionalnu primjenu benzodiazepina*

- Benzodiazepini su još uvijek najbolji anksiolitici
- Učinkoviti su i kao sedativi
- Može se često i brzo razviti tolerancija
- Kod naglog prekida uzimanja mogu izazvati rebound insomniju kao i sindrom sustezanja
- Zbog toga njihova uporaba treba biti maksimalno racionalna.

## *Zaključak*

Benzodiazepini su lijekovi koji se danas vrlo često propisuju. Učinkoviti su u terapiji općeg anksioznog poremećaja, paničnog poremećaja i poremećaja spavanja te mnogih drugih srodnih stanja. Svi benzodiazepini imaju hipnotički, anksiolitički, antikonvulzivni i miorelaksirajući učinak, no između pojedinih lijekova postoje značajne

kliničke razlike. Farmakokinetičke osobine pojedinog benzodiazepina određuju i indikaciju za primjenu. Ovi lijekovi su relativno netoksični i sigurniji od drugih lijekova sličnog djelovanja, a uzeti u prekomjernoj dozi rijetko dovode do letalnog ishoda. Najčešća nuspojava ovih lijekova je neželjena dnevna sedacija, a najproblematičnija nuspojava je ovisnost, koja se može javiti u mnogih bolesnika tijekom kronične upotrebe. Nelagoda

zbog posljedičnog sindroma suzdržavanja također predstavlja značajnu teškoću. Stoga u primjeni benzodiazepina treba biti vrlo racionalan, tj. treba ih propisivati samo onda kada je to indicirano, rabiti što je moguće nižu dozu, u što kraćem vremenu. Po mogućnosti terapija anksioznih stanja ne treba trajati dulje od 4 tjedna u kontinuitetu, a terapija za insomniju treba biti sporadična.

## Literatura

1. STERNBACH LH. The discovery of CNS active 1,4-benzodiazepines (chemistry), U: Usdin E, Skolnick P, Tallman JR, Jr, et al ur. Pharmacology of Benzodiazepines. London: Macmillan Press 1982: 7-14.
2. SMITH DE, WESSON DR. The benzodiazepines: current standards for medical practice. Boston: MTP Press Limited, 1985.
3. JUDD LL. The therapeutic use of psychotropic medication, U: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, ur. Harrison's principles of internal medicine, vol 2. New York: McGraw-Hill Book Company 1987: 2099-107.
4. SOYKA M. Abuse of, and dependence on, medically prescribed drugs, U: Lauter H, ur. Contemporary Psychiatry, vol 3 - Specific psychiatric disorders. Berlin: Springer 2001: 273-82.
5. ZORUMSKI CF, SENBERG KE. Insights into the structure and function of GABA-benzodiazepine receptors: ion channels and psychiatry. Am J Psychiatry 1991; 148: 162-73.
6. MOLNAR S, HOTUJAC Lj. Benzodiazepini - mehanizam djelovanja, indikacije i problem ovisnosti. Soc psihijat 2001; 29: 16-26.
7. HOTUJAC LJ, ŠAGUD M. Racionalna primjena benzodiazepina. Pharmaca 1995; 33: 47-59.
8. JUDAŠ M, KOSTOVIĆ I. Temelji neuroznanosti. Zagreb: MD 1997.
9. ASHTON H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. Drugs 1994; 48: 25-40.
10. HOTUJAC LJ, BABIĆ T, BORIČEVIĆ V, ŽUNIĆ J, JUKIĆ V, BAUDOIN Z. Lijekovi s učinkom na živčani sustav, U: Vrhovac B, Reiner Ž ur. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Med-ekon 2000: 404-76.
11. BAZIRE S. Psychotropic drug directory 2000: the professionals' pocket handbook and aide memoire. Snow Hill: Quay Books 2000.
12. SHILOH R, NUTT D, WEIZMAN A. Atlas of psychiatric pharmacotherapy. London: Martin Dunitz 2000.
13. DE PRINS L. Psychotropics 2000/2001. Valby, Denmark: Lundbeck 2001.
14. BENCARIĆ L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu, 2002.
15. BALLENGER JC. Benzodiazepines, U: Schatzberg AF, Nemeroff CB ur. Textbook of psychopharmacology. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc. 1998; 271-86.
16. NUTT D, ARGYROPOULOS S, FORSHALL S. Generalized anxiety disorder: diagnosis, treatment and its relationship to other anxiety disorders. London: Martin Dunitz 1998.
17. BALLENGER JC, LYDIARD RB. Panic disorder: results of a patient survey. Hum Psychopharmacol Clin Exp 1997; 12: S27-33.
18. KASPER S, RESINGER E. Panic disorder: the place of benzodiazepines and selective serotonin reuptake inhibitors. Eur Neuropsychopharmacol 2001; 11: 307-21.
19. Van VLIET IM, WESTENBERG HGM. Pharmacotherapy of social anxiety disorder, U: Westenberg HGM, den Boer JA ur. Social anxiety disorder. Amsterdam: Synthesis 1999: 157-73.
20. Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja (MKB-10): Klinički opisi i dijagnostičke smjernice. - Deseta revizija. Zagreb: Medicinska naklada; 1999.
21. Američka psihijatrijska udruga: Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, Četvrto izdanje, Međunarodna verzija. Jastrebarsko: Naklada Slap 1996.
22. ŠTRKALJ-IVEZIĆ S, FOLNEGOVIĆ-ŠMALC V, MIMICA N, i sur. Dijagnostičke i terapijske smjernice (algoritam) za liječenje shizofrenije. Preporuke Hrvatskog društva za kliničku psihijatriju Hrvatskog liječničkog zbora. Liječ Vjesn 2001; 123: 287-92.
23. UNGVARI GS, CHIU HF, CHOW LY, LAU BS, TANG WK. Lorazepam for chronic catatonia: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. Psychopharmacology (Berl) 1999; 142: 393-8.
24. UNGVARI GS, KAU LS, WAI-KWONG T, SHING NF. The pharmacological treatment of catatonia: an overview. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2001; 251 (Suppl 1): 31-4.
25. MIMICA N, FOLNEGOVIĆ-ŠMALC V, IVEZIĆ S. Psihofarmakološke strategije u akutnoj fazi manične odnosno depresivne faze bipolarnog poremećaja, Dijagnostičke i terapijske smjernice (algoritam): bipolarni poremećaj - Priručnik za praćenje seminara. Zagreb, Croatia: Hrvatski liječnički zbor - Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju i Sekcija za psihosocijalne metode liječenja psihoza; 2002: 31-40.
26. MAKARIĆ G, FOLNEGOVIĆ-ŠMALC V, MIMICA N, RUŠINOVIĆ M. Antimanic agents: a pharmacoepidemiologic study. Neurol Croat 1997; 46: 46.

27. MIMICA N, IVEZIĆ S, FOLNEGOVIĆ-ŠMALC V. Praktične smjernice u liječenju bolesnika s nepsihotičnom depresijom, Dijagnostičke i terapijske smjernice (algoritam): depresija - Priručnik za praćenje seminara. Zagreb, Croatia: Hrvatski liječnički zbor - Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju.; 2001: 49-61.
28. KAPLAN HI, SADOCK BJ, GREBB JA. Benzodiazepine receptors agonists and antagonists, U: Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry - behavioral sciences, clinical psychiatry. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994: 906-16.
29. HIROSE S, ASHBY CR. Immediate effect of intravenous diazepam in neuroleptic-induced acute akathisia: an open-label study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 524-7.
30. TUETH MJ, DeVANE LC, EVANS DL. Treatment of psychiatric emergencies, U: Schatzberg AF, Nemeroff CB ur. *Textbook of psychopharmacology*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc.; 1998: 917-29.
31. COLE JO. The drug treatment of anxiety and depression. *Med Clin North Am* 1988; 72: 815-30.
32. BUCKLEY NA, DAWSON AH, WHYTE IM, O'CONNELL DL. Relative toxicity of benzodiazepines in overdose. *Br Med J* 1995; 310: 219-21.
33. GOODWIN DW, GUZE SB. *Psychiatric diagnosis* (3rd ed.). New York: Oxford University Press; 1984.
34. MAXMEN JS. *Essential psychopathology*. New York: Norton 1986.
35. SHADER RJ, GREENBLATT DJ. Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *N Engl J Med* 1993;328:1398-904.
36. JAKOVLJEVIĆ M, LACKOVIĆ Z, i sur. Benzodiazepini u suvremenoj medicini. Zagreb: Medicinska naklada 2001.
37. AYD FJ, Jr. Oxazepam: Update 1989. *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5: 1-15.
38. SALZMAN C. Benzodiazepine dependence, U: Michels R, Cooper AM, Guze SB, i sur. ur. *Psychiatry*, vol 2. Philadelphia, New York: Lippincott - Raven; 1996/97, poglavlje 115, 1-7.
39. HUIĆ M, BILUŠIĆ M. Lijekovi u trudnoći. *Medicus* 2002;11:87-91.
40. COOPER JW. Reducing psychotropic drugs reduces falls in elderly people. *Br Med J* 2001;323:402.
41. WANG PS, BOHN RL, GLYNN RJ, MOGUN H, AVORN J. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry* 2001;158:892-8.
42. WERTHEIMER J. Psychiatric treatment and rehabilitation of the elderly mentally ill, U: Henn F, Sartorius N, Helmchen H, Lauter H, ur. *Contemporary Psychiatry*, vol 2 - Psychiatry in special situations. Berlin: Springer; 2001: 155-66.
43. HINDMARCH I. Human psychopharmacological differences between benzodiazepines, U: Hindmarch I, Beaumont G, Grandon S, Leonard BE ur. *Benzodiazepines: current concepts*. Chichester: John Wiley & Sons; 1990: 73-92.
44. COLE JO, CHIARELLO RJ. The benzodiazepine as drugs of abuse. *J Psychiatr Res* 1990; 24 (Suppl 2): 135-44.
45. CIRAULO DC, GREENBLATT DJ. Sedative-, hypnotic-, or anxiolytic-related disorders, U: Kaplan HI, Sadock BJ ur. *Comprehensive textbook of psychiatry*/VI, vol 1. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995: 872-87.
46. HOTUJAC LJ, ŠAGUD M. Benzodiazepini, U: Duraković Z, i sur. ur. *Klinička toksikologija*. Zagreb: Grafos; 2000: 345-9.