

# Употреба на бензодиазепини кај пациенти на метадонски третман

Татјана Петрушевска\*

Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје, Скопје, Република Македонија;  
Министерство за здравство, Скопје, Република Македонија

## Извадок

**Цитирање:** Петрушевска Т. Употреба на бензодиазепини кај пациенти на метадонски третман. Макед Мед Електр С. 2015 Сеп 15; 2015; 50006. [Докторска дисертација] http://dx.doi.org/10.3889/mmej.2015.50006

**Клучни зборови:** употреба на бензодиазепини (БЗД); третман со одржување со метадон (ММТ); злоупотреба на супстанции; епидемиологија.

**Кореспонденција:** Татјана Петрушевска. Министерство за здравство, Скопје, Република Македонија. E-mail: tanja.petruševska@gmail.com

**Примено:** 09-Сеп-2015; **Ревидирано** 12-Сеп-2015; **Прифатено:** 14-Сеп-2015; **Објавено:** 15-Сеп-2015

**Печатарски права:** © 2015 Татјана Петрушевска. Оваа статија е со отворен пристап дистрибуирана под условите на Неплокализирана лиценца (CC BY 3.0), која овозможува неограничена употреба, дистрибуција и репродукција на било кој медиум, доколку се цитираат оригиналниот(ите) автор(и) и изворот.

**Конкурентски интереси:** Авторот изјавува дека нема конкурентски интереси.

**ВОВЕД:** Во Република Македонија се бележи генерален тренд на зголемување на бројот на зависници за кои постои медицинска индикација за третман со одржување со метадон (ММТ). Укажувањата од истражувањата дека користењето на комбинација од повеќе дроги, а посебно употребата на бензодиазепини (БЗД) е честа појава кај пациентите кои се наоѓаат на ММТ, мора да бидат земени во предвид со цел за оптимизирање на резултатите од третманот.

**МОТИВ:** Досега во нашата земја, не е спроведено ниедно системско истражување кое укажува на епидемиологијата на употреба/злоупотреба на бензодиазепини кај зависниците кои се наоѓаат на ММТ ниту за карактеристиките со кои тие се разликуваат од останатите пациенти на третман. Ова истражување е прво од ваков вид и укажува на оригинални согледувања во однос на овој проблем, овозможи споредување на резултатите со истите во другите земји и ги посочи местата и препораките за интервенција.

**ЦЕЛИ:** Студијата имаше за цел да ја истражи употребата/злоупотребата на БЗД кај пациентите на ММТ и да укаже на местата и препораките за интервенција.

**МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ:** Истражувањето претставува квантитативна аналитичка студија на пресек (cross sectional study) која се имплементираше од декември 2012 до јули 2013 година. Се спроведе анонимно неповрзано анкета на 458 зависници кои се на ММТ, во однос на употребата/злоупотребата на БЗД. Селекцијата на испитаниците за студијата (испитуваната и контролната група) е направена според однапред утврдени инклузивни и ексклузивни критериуми, а тајноста на добиените одговори и коментари беше загарантирана. Се користеше стандардизиран прашалник наменет за ваков вид на истражување составен од пет целини и тоа со демографски податоци, историја на употреба на психоактивни супстанции, употреба на БЗД, здравствена состојба и лични ставови за тврдења во однос на разновидни животни ситуации, состојби и чувства.

**РЕЗУЛТАТИ:** Преваленцата на злоупотреба на БЗД кај пациентите на ММТ е 86.66%. Просечната старост во однос на првата проба на БЗД изнесува  $21.9 \pm 6.1$  година. Првиот пат БЗД биле пропишани од лекар, за 24.1% од испитаниците. БЗД без рецепт користеле, 85.8%. Во моментот примаат терапија со БЗД на рецепт 22.4%; обично користат повеќе од пропишаната доза 38.7%; користат пропишана доза 17.3%; користат помалку од пропишаното 6.8%; немале никогаш рецепт за БЗД 37.2%. Користеле БЗД пред да влезат во ММТ 70.7% од испитаниците во испитуваната група. БЗД го зголемиле/започнале по почетокот на ММТ 60.1%. Во животот секогаш користеле само БЗД кои им биле пропишани од лекар 7.8% од испитаниците во испитуваната група. За почеток на користење на непропишани БЗД во испитуваната група 41.9% ја селектирале причината "за да можам да спијам" следено со "од љубопитство - да видам каков ефект имаат" 38.1%, "да се релаксирам"; "да го намалам притисокот" 36.4%, "за да се справам со стресот и напнатоста" 29.% и "за да се чувствувам добро" 26.3%. Најмалку селектирана причина е "за да се поминам убаво со моите пријатели" 5.8%, и "за да се почувствувам „high“" 7.7%. Во последниот месец, 50% од пациентите во испитуваната група користеле БЗД над 20 дена, во последните 3 месеци 50% односно 70% од испитаниците користеле БЗД консеквентно над 66 дена односно над 90 дена. Анализата за користење на БЗД во текот на денот покажа над 3 пати дневно, а над 50% од испитаниците користеле консеквентно БЗД над 10 односно над 7.5 години во текот на животот. Во последниот месец, кај 70% од пациентите дневната доза е над 50 мг. Во целиот примерок на пациенти на ММТ како најчест здравствен проблем е селектирана употребата на хероин кај 42% следена со хепатитис Ц кај 41.6% и вознемиреност/стрес кај 33.5%. Пропишана терапија за психолошки/емоционални проблеми (вклучувајќи вознемиреност или депресија), примаат 54.3% од испитаниците во испитуваната група. Кај 75% од испитаниците чувството на депресија е присутно во над 3 дена во неделата.

**ЗАКЛУЧОЦИ:** Анализата покажа дека пациентите започнале/го зголемиле внесувањето на БЗД за време на ММТ и имаат сигнификантно зголемено ризично однесување во насока на продолжување и/или повторно земање на дрога, можност за предозирање и инфекции со крвно преносливи заболувања. Затоа е потребно развивање на ефективни третман програми кои во исто време ќе имаат за цел надминување на проблемите со опијатната зависност, симптомите на анксиозност и злоупотреба на БЗД.

# The Use of Benzodiazepines in Patients with Methadone Treatment

Tatjana Petrushevska\*

Faculty of Medicine, Ss Cyril and Methodius University of Skopje, Skopje, Republic of Macedonia; Ministry of Health, Skopje, Republic of Macedonia

**Citation:** Petrushevska T. [The Use of Benzodiazepines in Patients with Methadone Treatment]. *Maced Med Electr J.* 2015 Sep 21; 2015;50006. [PHD] [Macedonian] <http://dx.doi.org/10.3889/mmej.2015.50006>

**Key words:** benzodiazepines use; methadone program; substance abuse; epidemiology.

**\*Correspondence:** Tatjana Petrushevska. Ministry of Health, Skopje, Republic of Macedonia. E-mail: [tanja.petrushevska@gmail.com](mailto:tanja.petrushevska@gmail.com)

**Received:** 09-Sep-2015; **Revised:** 12-Sep-2015; **Accepted:** 14-Sep-2015; **Published:** 15-Sep-2015

**Copyright:** © 2015 Tatjana Petrushevska. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Competing Interests:** The author have declared that no competing interests exist.

## Abstract

**INTRODUCTION:** In Macedonia, the general trend is increasing number of addicts with a medical indication for therapeutic substitution treatment with methadone (MMT). Benzodiazepines (BZD) use is common in patients who are on methadone treatment, and must be taken into account in order to optimize the results of treatment.

**MOTIVE:** In our country, so far, there is not conducted any systematic research which suggests epidemiology of use/abuse of benzodiazepines among drug addicts who are on methadone treatment for any characteristics (differentiation from other patients on treatment). This study is the first of its kind in the country and suggests original observations with respect to this issue. It provides country results to be compared with the results from other countries, to indicate them and to recommend intervention.

**OBJECTIVES:** The study aimed to explore the use/abuse of benzodiazepines by patients on methadone treatment and to indicate needs and to recommend intervention.

**MATERIAL AND METHODS:** The research is quantitative analytical study (cross-sectional study) which was implemented from December 2012 to July 2013. A randomized anonymous survey, in terms of the use/abuse of benzodiazepines, was conducted on 458 addicts who are on treatment with methadone substitution treatment. The selection of respondents for the study (experimental and control group) was made according to predetermined inclusion and exclusion criteria. Secrecy of the answers and comments was guaranteed. A standardized questionnaire was used, designed for this type of research, consists of five sections, and socio-demographic data, history of use of psychoactive substances, the use of BZD, health and personal views on the assertions of various life situations and feelings.

**RESULTS:** The prevalence of abuse of BZD in patients on methadone treatment is 86.66%. The average age in the first try of BZD is  $21.9 \pm 6.1$  years. For 24.1% BZD were prescribed by a doctor the first time when it was used. BZD without prescription were use by 85.8% of the respondents. At the moment treatment with BZD prescription receive 22.4%; usually 38.7% use more than the prescribed dose of BZD, use prescribed dose 17.3%, use less than the prescribed 6.8% and never had a prescription for BZD 37.2% vs. 50%. BZD use before entering the methadone program was 70.7% of respondents in the experimental group. BZD has increased/started after the methadone program 60.1%. In the life always used only BZD, which were prescribed by a doctor, said 7.8% of respondents in the experimental group. For start of use of not prescribed BZD, in the experimental group, 41.9% had selected cause "so I can sleep," followed by "probing - to see the effect of", 38.1% "to be relax" i.e., to reduce the pressure/tension "36.4%" to deal with stress and anxiety, "and 29%" to feel good" 26.3%. At least selected reason was "to the spent good time with my friends" 5.8% and to feel "high" 7.7%. In the last month, 50% of patients in the experimental group used BZD over 20 days in the last 3 months, 50% or 70% of respondents used BZD consequently over 66 days or 90 days. Analysis for the use of BZD within a day has shown use more than three times daily, and over 50% of respondents used consequently BZD over 10 or more than 7.5 years in their lifetime. In the last month, the daily dose of 70% of patients in the experimental group was over 50 mg. In the total sample of patients on methadone treatment as the most common health problem is selected heroin at 42% followed by hepatitis C in 41.6% and anxiety/stress at 33.5%. Prescribed treatment for psychological/emotional problems (including depression or anxiety), are receiving 54.3% of the participants in the experimental group. In 75% of respondents feeling of depression is present in more than 3 days a week.

**CONCLUSIONS:** The analysis have shown that patients who started/increased intake of BZD during the MMT treatment has significantly increased risk behavior in favor of prolongation and/or repeated drug intake, possibility for overdosing and infections with blood transmitted diseases. Because of that, it is necessary effective programs for treatment which in the same time will aimed the goal for overcome of the problems with opiate dependence, symptoms of anxiety and misuse of BZD.

*“Употреба на бензодиазепини кај пациенти на метадонски третман“*

**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ, УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“, СКОПЈЕ**



**Татјана ПЕТРУШЕВСКА**  
**Министерство за здравство**

**УПОТРЕБА НА БЕНЗОДИЈАЗЕПИНИ КАЈ ПАЦИЕНТИ НА  
МЕТАДОНСКИ ТРЕТМАН**  
**-докторски труд-**

**Скопје, 2015**

## **Б л а г о д а р н о с т**

*Ми представува особена чест да ја изразам мојата најдлабока благодарност до Проф.Д-р Оливера Стојчева Танева, Проректор за наука при Медицинскиот факултет, универзитет „Свети Кирил и Методиј“ Скопје, за подриката, мурдите совети и насоки, воведувањето во методологијата на научна работа, кои ми беа исклучително корисни за успешното завршување на докторските студии и заокружувањето на докторската дисертација.*

*Изработката на докторската дисертација бара голема работа, истражување и посветеност. Сепак, имплементацијата не ќе беше можна без подриката на голем број почитувани колеги и пријатели за што благодарам на Прим.д-р спец Славица Гајдасиќ Кнежевиќ; ГОБ „8-ми септември“; ЈЗУ Психијатриска болница „Скопје“ , Центри за третман на зависност од дрога; колегите од Институтот за судска медицина и медицинска деонтологија, Медицински факултет Скопје; Министерството за здравство и Министерството за внатрешни работи.*

*Благодарност до членовите на Комисијата за одбрана на Докторската дисертација за ценетите совети, укажувања, насоки и подриката.*

*Особена благодарност за долгогодишните пријатели и колеги на Европскиот Центар за следење на дроги и зависности од дроги, Агенција на Европската комисија, за соработката, стручната и научна подришка.*

*Неизмерна благодарност до моите сакани: мојата сестра Светле, мојата мајка и Тони.*

***“Употреба на бензодијазепини кај пациенти на метадонски третман“***

***Посветено на мојот татко,  
Прим.Д-р спец Илија Петрушевски***

**Комисија за одбрана на докторската дисертацијата:**

- 1. Проф. д-р Марија Ралева, претседател*
- 2. Проф. д-р Весна Велиќ Стефановска , ментор*
- 3. Проф.д-р Даниела Чапаровска, член*
- 4. Проф. д-р Бети Зафировска Ивановска, член*
- 5. Проф. д-р Розалинда Исјановска, член*

## СОДРЖИНА

РЕЗИМЕ .....	9
ABSTRACT .....	10
<b>Кратенки</b> .....	<b>11</b>
1. <b>ВОВЕД</b> .....	<b>12</b>
<b>1.1.Развој на бензодиазепините</b> .....	<b>12</b>
<b>1.2.Карактеристики на бензодиазепините</b> .....	<b>13</b>
1.2.1.Механизам на дејство .....	13
1.2.2.Фармакокинетика на бензодиазепините .....	15
<b>1.3.Класификација на Бензодиазепините</b> .....	<b>17</b>
<b>1.4.Преваленца на употреба на бензодиазепини</b> .....	<b>17</b>
<b>1.5.Употреба, злоупотреба, зависност и толеранција на БЗД</b> .....	<b>21</b>
<b>1.6.Несакани ефекти при употреба на БЗД</b> .....	<b>23</b>
1.6.1.Употреба на бензодиазепини со други психоактивни супстанции .....	24
<b>1.7.Употреба на БЗД за време на бременост</b> .....	<b>27</b>
<b>1.8. Бензодиазепини во Република Македонија</b> .....	<b>28</b>
<b>1.9.Злоупотреба на БЗД од пациентите на МТна одржување (ММТ)</b> .....	<b>32</b>
1.9.6.Смртни случаи поврзани со употреба на метадон и БЗД, 2002-2013 год. ....	38
2. <b>МОТИВ ЗА ИСТРАЖУВАЊЕТО</b> .....	<b>40</b>
3. <b>ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО</b> .....	<b>41</b>
<b>3.1.Генерална цел</b> .....	<b>41</b>
<b>3.2.Специфични цели</b> .....	<b>41</b>
4. <b>РАБОТНИ ХИПОТЕЗИ</b> .....	<b>41</b>
5. <b>МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ</b> .....	<b>42</b>
<b>5.1.Дизајн на студијата</b> .....	<b>42</b>
<b>5.2.Примерок на истражувањето</b> .....	<b>43</b>
5.2.1.Критериуми за селекција .....	44
<b>5.3.Инструмент на истражувањето</b> .....	<b>44</b>
<b>5.4.Согласност</b> .....	<b>47</b>
6. <b>Статистичка обработка на резултатите</b> .....	<b>48</b>

7.РЕЗУЛТАТИ .....	49
<b>7.1.Социодемографски карактеристики на примерокот.....</b>	<b>49</b>
7.1.1.Дескриптивна анализа на примерокот според возраст .....	51
7.1.2.Дескриптивна анализа на примерокот според пол .....	55
7.1.3.Дескриптивна анализа на примерокот според националност.....	56
7.1.4.Дескриптивна анализа на примерокот според вероисповест .....	58
7.1.5.Дескриптивна анализа на примерокот според образование.....	59
7.1.6.Дескриптивна анализа на примерокот според брачен статус.....	61
7.1.7.Дескриптивна анализа на примерокот според “со кого живееш“ .....	62
7.1.8.Анализа на примерокот “со кого најчесто минува слободното време“.....	65
7.1.9.Анализа на примерокот според имање деца,нивниот број и поминато време со нив.....	68
7.1.10.Дескриптивна анализа на примерокот според работен статус .....	73
7.1.11.Дескриптивна анализа на примерокот според здравствено осигурување .....	76
7.1.12.Анализа на примерокот според оценка на општа здравствена состојба .....	77
7.1.13.Анализа на примерокот според оценка на физички карактеристики.....	78
7.1.14.Анализа на примерокот според должина на метадонски третман и дневна доза метадон.....	81
<b>7.2.Користење на супстанции .....</b>	<b>84</b>
7.2.1.Анализа според користење на алкохол, цигари, дрога.....	84
7.2.2.Анализа според причини за ПОЧЕТОК на користење дроги.....	89
7.2.3.Анализа на примерокот според користење на хероин во последните 30 дена .....	91
7.2.4.Анализа на примерокот според возраст на прием во метадонски програм.....	91
7.2.5.Анализа на примерокот според начин на внесување на хероин .....	93
7.2.6.Анализа на примерокот според несакани ефекти поради користење хероин/други дроги.....	95
7.2.7.Анализа според користени дроги во последниот месец и вкупно во животот .....	96
7.2.8.Анализа според сите најголеми причини за продолжување со користење хероин/други дроги .....	106
7.2.8.Анализа според сите најголеми причини за продолжување со користење хероин/други дроги .....	106
7.3.1.Анализа на примерокот според користење на бензодиазепини .....	108
7.3.2.Анализа според причини за почеток на користење на непропишани БЗД.....	118
7.3.3.Анализа според користени БЗД во текот на денот,последниот месец и последните три месеци ...	120
7.3.4.Анализа на примерокот според лоши/несакани ефекти поради користење на БЗД .....	124
7.3.5.Анализа според сите најголеми причини за продолжување со користење на непропишани БЗД ...	125
7.3.6.Анализа според ставови, навики, однесувања при користење на БЗД .....	127



7.3.7.Анализа на примерокот според спремност за прекин на користење на бензодиазепини.....	133
<b>7.4.Здравствени проблеми .....</b>	<b>136</b>
7.4.1.Анализа на примерокот според моментални здравствени проблеми .....	136
7.4.2.Анализа на примерокот според психолошки/емоционални проблеми .....	139
7.4.3.Анализа на примерокот според религиозен/ алтернативни приод .....	147
7.4.4.Траење на метадонска програма .....	149
<b>7.5. Други прашања .....</b>	<b>150</b>
7.5.1.Анализа на примерокот според лекувања од алкохол/дрога .....	150
7.5.2.Анализа на примерокот според законодавниот систем.....	152
7.5.3.Анализа на примерокот според фактори кои најмногу вознемируваат .....	157
<b>7.6.Одредување на предиктивна улога на одредени параметри во однос на употреба на БЗД за време на метадонски третман .....</b>	<b>159</b>
7.6.1.Социо-демографски параметри .....	159
7.6.2.Параметри за историја на користење на БЗД .....	161
7.6.2.Причини за почеток, продолжеток и позитивни промени од користење на БЗД.....	163
7.6.3.Психолошки/емоционални проблеми.....	166
<b>7.7.Anxiety Sensitivity Index - ASI3 .....</b>	<b>169</b>
<b>7.8.State Anxiety Score - SAS.....</b>	<b>171</b>
<b>7.9.CES Depression Scale (CES-D) .....</b>	<b>172</b>
<b>7.10.Perceived Stress Scale (PSS) .....</b>	<b>173</b>
<b>8.ДИСКУСИЈА.....</b>	<b>175</b>
<b>8.1.Демографски карактеристики на испитаниците .....</b>	<b>175</b>
<b>8.2.Историја на употреба на психоактивни супстанции .....</b>	<b>182</b>
<b>8.3.БЕНЗОДИАЗЕПИНИ.....</b>	<b>193</b>
<b>8.4.Здравствени проблеми.....</b>	<b>207</b>
8.4.1.Хронични здравствени проблеми.....	207
8.4.2.Психолошки/емоционални проблеми.....	213
<b>8.5.Anxiety Sensitivity Index - ASI3 .....</b>	<b>214</b>
<b>8.6.State Anxiety Score - SAS.....</b>	<b>216</b>
<b>8.7.CES Depression Scale (CES-D) .....</b>	<b>217</b>
<b>8.8.Perceived Stress Scale (PSS) .....</b>	<b>218</b>

9. ЗАКЛУЧОЦИ.....	220
<b>9.5.Подрачје на примена, ограничување на студијата и можни натамошни студии во ова подрачје .....</b>	<b>225</b>
10.ПРЕПОРАКИ.....	228
11.РЕФЕРЕНЦИ.....	230
АНЕКС 1 .....	246
ИСТРАЖУВАЊЕ ЗА ЗДРАВЈЕТО И УПОТРЕБАТА НА БЕНЗОДИАЗЕПИНИ .....	246

## РЕЗИМЕ

**Вовед:** Во Р.Македонија се бележи генерален тренд на зголемување на бројот на зависници за кои постои медицинска индикација за ММТ. Укажувањата од истражувањата дека користењето на комбинација од повеќе дроги, а посебно употребата на бензодиазепини е честа појава кај пациентите кои се наоѓаат на ММТ, мора да бидат земени во предвид со цел за оптимизирање на резултатите од третманот.

**Мотив:** Досега во нашата земја, не е спроведено ниедно системско истражување кое укажува на епидемиологијата на употреба/злоупотреба на БЗД кај зависниците кои се наоѓаат на ММТ ниту за карактеристиките со кои тие се разликуваат од останатите пациенти на третман. Ова истражување е прво од ваков вид и укажува на оригинални согледувања во однос на овој проблем, овозможи споредување на резултатите со истите во другите земји и ги посочи местата и препораките за интервенција.

**Цели:** Студијата имаше за цел да ја истажи употребата/злоупотребата на БЗД кај пациентите на ММТ и да укаже на местата и препораките за интервенција.

**Материјал и методи:** Истражувањето преставува квантитативна аналитичка студија на пресек (cross sectional study) која се имплементираше од декември 2012 до јули 2013 година. Се спроведе анонимно неповрзано анкетирање на 458 зависници кои се на ММТ, во однос на употребата/злоупотребата на БЗД. Селекцијата на испитаниците за студијата (испитуваната и контролната група) е направена според однапред утврдени инклузиони и ексклузиони критериуми, а тајноста на добиените одговори и коментари беше загарантирана. Се користеше стандардизиран прашалник наменет за ваков вид на истражување составен од пет целини и тоа социо-демографски податоци, историја на употреба на психоактивни супстанции, употреба на БЗД, здравствена состојба и лични ставови за тврдења во однос на разновидни животни ситуации, состојби и чувства.

**Резултати:** Преваленцата на злоупотреба на БЗД кај пациентите на ММТ е 86.66%. Просечната старост во однос на првата проба на БЗД изнесува  $21,9 \pm 6,1$  година. Првиот пат БЗД биле пропишани од лекар, за 24.1% од испитаниците. БЗД без рецепт користеле, 85.8%. Во моментот примаат терапија со БЗД на рецепт 22.4%; обично користат повеќе од пропишаната доза 38.7%; користат пропишана доза 17.3%; користат помалку од пропишаното 6.8%; немале никогаш рецепт за БЗД 37.2%. Користеле БЗД пред да влезат во ММТ 70.7% од испитаниците во испитуваната група. БЗД го зголемиле/ започнале по почетокот на ММТ 60.1%. Во животот секогаш користеле само БЗД кои им биле пропишани од лекар 7.8% од испитаниците во испитуваната група. За почеток на користење на непропишани БЗД во испитуваната група 41.9% ја селектирале причината “за да можам да спијам” следено со “од љубопитство - да видам каков ефект имаат” 38.1%, “да се релаксирам т; „да го намалам притисокот“ 36.4%, “за да се справам со стресот и напнатоста“ 29.% и “за да се чувствувам добро“ 26.3%. Најмалку селектирана причина е “за да со поминам убаво со моите пријатели“ 5.8%, и “за да се почувствувам „ high““ 7.7%. Во последниот месец, 50% од пациентите во испитуваната група користеле БЗД над 20 дена, во последните 3 месеци 50% односно 70% од испитаниците користеле БЗД консеквентно над 66 дена односно над 90 дена. Анализата за користење на БЗД во текот на денот покажа над 3 пати дневно, а над 50% од испитаниците користеле консеквентно БЗД над 10 односно над 7,5 години во текот на животот. Во последниот месец, кај 70% од пациентите дневната доза е над 50мг. Во целиот примерок на пациенти на ММТ како најчест здравствен проблем е селектирана употребата на хероин кај 42% следена со хепатитис Ц кај 41.6% и вознемиреност /стрес кај 33.5%. Пропишана терапија за психолошки/ емоционални проблеми (вклучувајќи вознемиреност или депресија), примаат 54.3% од испитаниците во испитуваната група. Кај 75% од испитаниците чувството на депресија е присутно во над 3 дена во неделата.

**ЗАКЛУЧОЦИ:** Анализата покажа дека пациентите започнале/ го зголемиле внесувањето на БЗД за време на ММТ и имаат сигнификантно зголемено ризично однесување во насока на продолжување и/или повторно земање на дрога, можност за предозирање и инфекции со крвно преносливи заболувања. Затоа е потребно развивање на ефективни третман програми кои во исто време ќе имаат за цел надминување на проблемите со опијатната зависност, симптомите на анксиозност и злоупотреба на БЗД.

**КЛУЧНИ ЗБОРОВИ:** употреба на БЗД, ММТ, злоупотреба на супстанции, епидемиологија

## **ABSTRACT**

**Introduction:** In Macedonia, the general trend is increasing number of addicts with a medical indication for therapeutic substitution treatment with methadone. Benzodiazepines use is common in patients who are on methadone treatment, and must be taken into account in order to optimize the results of treatment.

**Motive:** In our country, so far, there is not conducted any systematic research which suggests epidemiology of use / abuse of benzodiazepines among drug addicts who are on methadone treatment for any characteristics (differentiation from other patients on treatment). This study is the first of its kind in the country and suggests original observations with respect to this issue. It provides country results to be compared with the results from other countries, to indicate them and to recommend intervention.

**Objectives:** The study aimed to explore the use / abuse of benzodiazepines by patients on methadone treatment and to indicate needs and to recommend intervention.

**Material and Methods:** The research is quantitative analytical study (cross-sectional study) which was implemented from December 2012 to July 2013. A randomized anonymous survey, in terms of the use/abuse of benzodiazepines, was conducted on 458 addicts who are on treatment with methadone substitution treatment. The selection of respondents for the study (experimental and control group) was made according to predetermined inclusion and exclusion criteria. Secrecy of the answers and comments was guaranteed. A standardized questionnaire was used, designed for this type of research, consists of five sections, and socio-demographic data, history of use of psychoactive substances, the use of BZD, health and personal views on the assertions of various life situations and feelings.

**Results:** The prevalence of abuse of BZD in patients on methadone treatment is 86.66%. The average age in the first try of BZD is  $21,9 \pm 6,1$  years. For 24.1% BZD were prescribed by a doctor the first time when it was used. BZD without prescription were use by 85.8% of the respondents. At the moment treatment with BZD prescription receive 22.4%; usually 38.7% use more than the prescribed dose of BZD, use prescribed dose 17.3%, use less than the prescribed 6.8% and never had a prescription for BZD 37.2% vs 50%.

BZD use before entering the methadone program 70.7% of respondents in the experimental group. BZD has increased / started after the methadone program 60.1%. In the life always used only BZD which were prescribed by a doctor said 7.8% of respondents in the experimental group.

For start of use of not prescribed BZD, in the experimental group, 41.9% had selected cause "so I can sleep," followed by "probing - to see the effect of", 38.1% "to be relax" ie to reduce the pressure / tension "36.4%" to deal with stress and anxiety, "and 29%" to feel good" 26.3%. At least selected reason was "to the spent good time with my friends" 5.8% and to feel "high" 7.7%.

In the last month, 50% of patients in the experimental group used BZD over 20 days in the last 3 months, 50% or 70% of respondents used BZD consequently over 66 days or 90 days. Analysis for the use of BZD within a day has shown use more than three times daily.

Over 50% of respondents used consequently BZD over 10 or more than 7.5 years in their lifetime. In the last month, the daily dose of 70% of patients in the experimental group was over 50 mg.

In the total sample of patients on methadone treatment as the most common health problem is selected heroin at 42% followed by hepatitis C in 41.6% and anxiety / stress at 33.5%. Prescribed treatment for psychological / emotional problems (including depression or anxiety), receiving 54.3% of the participants in the experimental group.

The respondents have State anxiety score which indicates moderate anxiety. In 75% of respondents feeling of depression is present in more than 3 days a week. Respondents in both groups have PSS score which indicates the existence of high stress.

The respondents selected the "anxiety / anxiety" in 48.7%, followed by the situation "sleep disorder" represented by 45.3% and "major depression" with 39.7%, anxiety / anxiety 48.73% vs 29.31%; "Bipolar disorder" 4.56%; "Post-traumatic stress disorder" 8.61%; "Obsessive compulsive disorder" 2.79% vs 3.45%; "Panic disorder" 8%; "Phobia" (social phobia and specific phobias) 9.87%; attacks 10.15%.

**KEY WORDS:** benzodiazepines use, methadone program, substance abuse, epidemiology

## **Кратенки**

- ASI** - Addiction Severity Index -индекс за одредување на сериозноста на зависноста
- АД** - Анти депресивни лекови
- БЗД** - Бензодиазепини
- BMI** - индекс на телесна маса
- EMCDDA**- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction- Европски центар за следење на дрога и зависности од дрога
- ESPAD** - European School Project on Alcohol and other Drugs
- EQUATOR** - European Quality Audit of Opioid Treatment - истражување-базирано на проценки на третманот со одржување со метадон
- FDA** - Агенција за храна и лекови на САД (U.S.Food and Drug Administration FDA)
- FPIA** - Fluorescence Polarization Immunoassay – Имунолошко истражување со флуоресцентна поларизација
- HCV** - Hepatitis C virus (HCV) хепатитис Ц вирус
- ЈЗУ** - Јавно Здравствена Установа
- ФЗОМ** - Фонд за здравствено осигурување на Република Македонија
- ПЗУ** - Приватна Здравствена Установа
- PTSD** -Post-traumatic stress disorder, пост трауматско стресно растројство
- ОСТ** - Opiate substitution teatment –Супституционен третман за опијатна зависност
- ОМТ** - Opioid maintenance treatment - Опиоиден третман со одржување
- ММТ** - Methadone Maintenance Treatment- Третман со одржување со метадон
- СЗО** - Светска Здравствена Организација
- СТ** - Супституционен третман (третман со употреба на супстанции како замена за дрога, метадон и/или бупренорфин)
- ЦНС** - Централен Нервен Систем
- CAN**- Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs

## 1. ВОВЕД

### 1.1. Развој на бензодиазепините

Откриени од Leo Sternbach во 1930 година, БЗД во медицинската пракса биле воведени во шеесетите години на XX век (1). Првиот БЗД патентиран во 1959 година бил регистриран со заштитено име Либриум или Интернационално незаштитено име (INN) Methminodiazepoxide, во 1960 година (2). По првичното воведување на БЗД во 1950-тите, биле развиени околу 3000 бензодиазепински молекули, но само околу 50 од нив денес се во клиничка употреба (3). Една година по пласирањето на пазарот, БЗД веќе биле пропишувани од над 2.000 лекари и употребувани од преку 20,000 пациенти, а десетина години подоцна стануваат и нај пропишуваните лекови во светот (4,1). БЗД биле широко применувани како терапија од избор за долгорочен третман на несоница, стрес и вознемиреност, но истовремено и како мускулни релаксанти, антиконвулзивни лекови и премедикација(4,5). Прифатени како лекови кои се сигурни и безбедни во однос на предозирање, со малку несакани ефекти и неспоредливо помал ризик за развивање на зависност, БЗД започнале во целост да ги заменуваат претходно долго употребуваните барбитурати (1,4). Сепак, резултатите од истражувањата на ефектите од масовната примена на БЗД неколку години по нивното воведување, укажале на адиктивни предизпозиции т.е. појава и развој на зависност(6-9). Според многу автори, употребата на БЗД самостојно, носи незначеан ризик за појава на респираторен или циркулаторен колапс, а потенцијално токсични ефекти или смртен исход е можен само при нивно комбинирано користење со други психоактивни супстанции (10).

Согласно Конвенцијата на Обединетите Нации за борба против нелегална трговија со дроги, триесет и пет супстанции кои според хемиската структура се класифицирани во групата на БЗД, се под меѓународна контрола. Според делувањето и степенот на штетно дејство врз организмот на човекот тие се вбројуваат во група на психотропни супстанции (11). БЗД се едни од најпознатите и најшироко пропишувани лекови во САД (повеќе од 112 милиони рецепти во 2007 година)(12), но и во светот(13,14).

Дури и со последователните воведувања на бројни други БЗД, диазепам остана лек од прв избор помеѓу лековите од групата на БЗД и од 1985 година е вклучен во есенцијалната листа на лекови на Светската Здравствена Организација (СЗО) заради неговото делување како анти конвулзант, анксиолитик, неговиот седативен ефект и како пред-медикација(15). Есенцијалната листа на лекови на СЗО се ревидира на секои 2 години почнувајќи од 1977 година согласно новите добиени сознанија за сигурноста,

безбедноста и ефективноста на лековите и појавените несакани ефекти на лековите. Покрај диазепамот во листата се вклучени и мидазолам и карбамазепам(16). Евидентирани се и сознанијата дека диазепамот применет по советна индикација кај припадниците на машкиот пол, со текот на времето, условува и зголемување на функционирањето во физичка смисла(17).

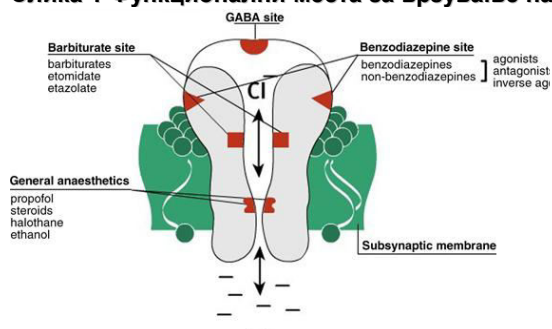
## 1.2. Карактеристики на бензодиазепините

Првите БЗД како хлордиазепоксид и диазепам имаат карактеристична хемиска структура прифатена како класична 1,4 бензодиазепинска структура од каде произлегува и името на целата фармаколошка група на лекови. Лековите во групата на БЗД и покрај индивидуалните бројни разлики, имаат слични својства на врзување и типичен сличен спектар на делување. Кај подоцна откриените БЗД покрај 1,4 бензодиазепинската структура согледано е присуство и на 1,5 бензодиазепинска структура.

### 1.2.1. Механизам на дејство

БЗД делуваат на една од главните групи на невротрансмитери во мозокот - гама аминокбутерна киселина (GABA). Овој невротрансмитер има инхибиторен ефект на моторните неурони, така што неговото присуство условува намалување или стопирање на невронската активност и предизвикува смирување на организмот преку смирувачки ефекти на мозокот(18). Во анксиозна состојба, полипептидите ги стимулираат нервните клетки и го супримираат ослободувањето на GABA. БЗД делуваат на рецепторите за ослободување на GABA и ја зголемуваат нејзината активност што резултира со намалување т.е. завршување на анксиозната состојба(19). Механизмот на дејство е врзувањето на БЗД со рецепторот GABA A што резултира со зголемување на афинитетот на GABA за рецепторот, зголемување на фреквенцијата на отворање на каналот низ кој

Слика 1 Функционални места за врзување на GABA рецепторите.

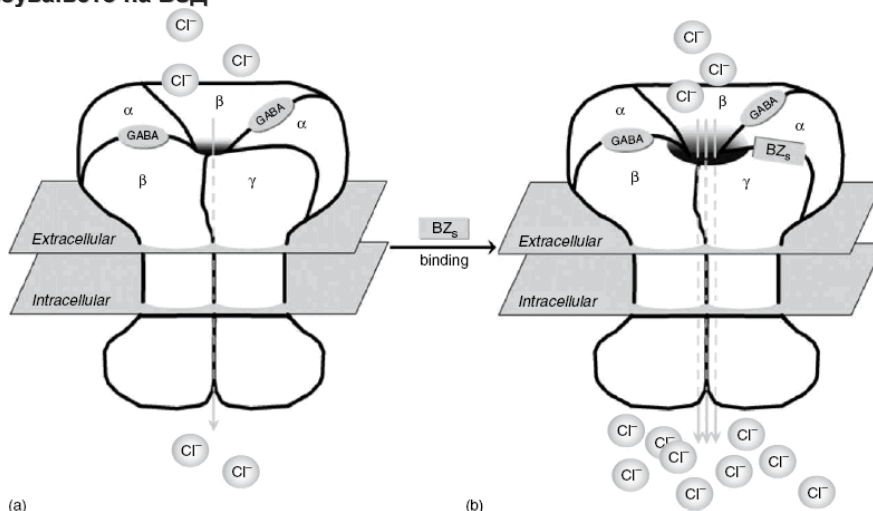


Извор: Adapted from the PACT Sedation module (European Society Intensive Care Medicine <http://www.esicm.org> website). Reprinted from Richards G, Schoch P, Haefely W: Benzodiazepine receptors: *in vivo* and *in vitro* studies. *Seminars in Neuroscience* 1991, 3:191–203.

се движат хлоридни јони, заради хиперполаризација на мембраната, со што од друга страна се потенцира инхибиторниот ефект(20).

Врзувањето на ендогениот лиганд GABA на GABA рецепторот води кон отворање на каналот, овозможувајќи пасивно поминување на хлоридните јони во неврните и пренос на ексцитаторните сигнали. Протокот на хлоридни јони преку GABA A каналите предизвикува хиперполаризација на неврните, со што се забавува преносот. Овој физиолошки процес е од суштинско значење за прекин на неконтролирано активирање на мозокот. Со внес на БЗД во организмот, доаѓа до терапевтски ефект познат како Алостерична модулација, односно БЗД се врзуваат за рецептор-комплексот GABA A условувајќи зголемен проток на хлоридни јони преку каналот, со подобрување на врзувањето на GABA за GABA рецепторниот комплекс (21). Со овој ограничено модулаторен капацитет БЗД се разликуваат од барбитуратите, кои имаат својство директно да го отвораат каналот за проток на хлоридни јони. Ова е компаративна разлика во однос на безбедноста на БЗД. Кога се земаат во преголема доза, барбитуратите се способни за производство масивни инхибиторни афекти на неврните што може да доведе до респираторна депресија, кома и на крајот смрт. Спротивно на тоа, максималните ефекти на БЗД се ограничени од страна на физиолошката достапност на GABA, намалување на нивниот потенцијал за генерирање на прекумерна инхибиција на неврните. Иако во тек на седација може да дојде до респираторна депресија, сепак настапување на смрт само како резултат на земање на БЗД, е ретка појава. Кај здрави особи при земање на високи дози на БЗД до смртоносни инхибиторни ефекти може да дојде само при комбинација со други седативни супстанции (пример алкохол)(22).

Слика 2 Зголемена активност на коплексот рецептор GABA A од страна на БЗД, а) пред врзувањето на БЗД и б) по врзувањето на БЗД

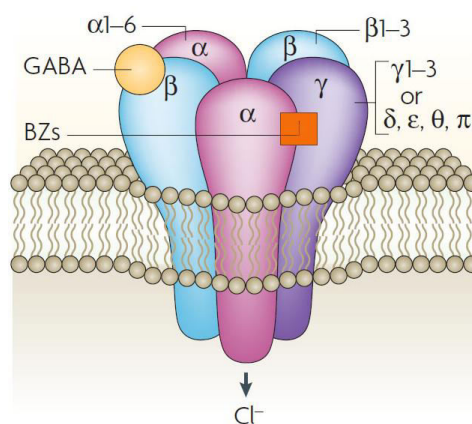


Извор : <http://thehealthscience.com/Benzodiazepines>



БЗД се врзуваат за одреден специфичен дел (страна) од GABA рецепторите, а со тоа и степенот на модулација е ограничен, што го објаснува "таван - ефектот" на нивото на депресија на централниот нервен систем (ЦНС)(23). Се смета дека окупирањето на рецепторите за БЗД во ниво на 20% обезбедува анксиолитичен ефект; со оглед на држењето на 30% до 50% на рецепторите е поврзана со седација, а 60% се потребни за состојби на хипноза. Исто така, различни бензодиазепините може да имаат различни афинитети за БЗД рецепторите; оние со висока активност на  $\alpha 1$  се поврзани со посилни хипнотички ефекти, додека оние со повисоки афинитет за GABA A рецепторите содржи  $\alpha 2$  и / или  $\alpha 3$  поединици имаат добри анти-анксиозност активност(24).

Слика 3 ГАБА-А рецептор



Извор:Nature reviews, 2008(25)

### 1.2.2. Фармакокинетика на бензодиазепините

На фармакокинетиката на БЗД (определување на почетокот на дејството и времетраењето на ефектот на БЗД) влијание начинот на употреба, апсорпцијата, волуменот на дистрибуција, метаболизмот и екскрецијата на лекот(26). БЗД може да се администрираат интрамускулно, интравенски, преку уста, сублингвално, интраназално или ректално во гел форми. За фармакокинетските карактеристики на БЗД, од важност се растворливоста во липиди, врзување за плазма протеините, молекуларната големина и обемот има влијание на дистрибуцијата. Фармакодинамиката односно реакција на рецепторите на присуството на БЗД во организмот и механизмот на дејство, во најголем дел зависи од состојбата на пациентот (ренална инсуфициенција, состојба на црниот дроб), историја на користење на БЗД предходно, дозата (27). Состојба на болест и промени поврзани со стареењето влијаат на полуживот на елиминација, времето потребно да се намали концентрација на БЗД во плазмата за половина (26).

Администрирани орално, БЗД обично добро се апсорбираат во гастроинтестиналниот тракт и ја достигнуваат максималната концентрација во крвта за 30 минути до 6-8 часа, а големата лисолубилност на повеќето БЗД овозможува лесна пенетрација во крвно-мозочната бариера. БЗД циркулираат главно врзани за плазматските протеини (28). Биотрансформацијата на БЗД се одвива во црниот дроб, а елиминацијата е скоро целосно преку урина (29).

Можни се две главни процеси на метаболизирање на БЗД: оксидација (со цитохром ензими P450) (фаза I), или глукуроноидна конјугација (фаза II) (30).

Разликата во двата процеси е значајна, бидејќи врз оксидација значајни се и одредени надворешни влијанија, (на пример, старост), состојби на болест (на пример, хепатална цироза, пушење), или истовремена употреба на други лекови кои можат да го нарушат оксидирачки капацитет (на пример, циметидин). Постојат лекови кои го ослабнуваат дејството на ензимите (орални контрацептиви, антифунгални лекови, а и некои антибиотици) или го потенцираат (карбамазепин, фенитоин, рифампицин, кантарион) со што или ќе ја зголемат или намалат елиминација на БЗД соодветно (26). Тешки несакани ефекти може да се случи кога БЗД се администрираат со други лекови како што се опиоиди, при што доаѓа до респираторни депресивни ефекти на спонтаното дишење, во зависност од дозата (26).

Конјугацијата е помалку подложна на овие фактори.

Постоечка болест, процеси и промени поврзани со стареењето влијаат на полуживотот (елиминација), и е особено важно да се имаат предвид при администрирање БЗД. Полуживот (елиминација) е времето потребно концентрација на лекот во плазмата да се намали до 50% во текот на фазата на елиминација.

Диазепамот има особен метаболизам во црниот дроб, бидејќи произведува активни метаболити оксазепам, темазепам и desmethyldiazepam, од кои секој има активности. Овие метаболити и нивните активности влијаат на долгиот полуживот на елиминација на диазепам, што се зголемува приближно 1 час за секоја година на возраст над 40 (26). Со пропишување на овој лек, лекарите мора да се разгледа можните несакани ефекти поврзани со активен метаболит, како што поголема седација и антероградна амнезија. Овие несакани ефекти може да бидат сериозни и долготрајни, особено кај постарите лица и лицата со хепатална или ренална дисфункција. За интравенска администрација, диазепамот мора да бидат подготвен во раствор со пропилен гликол да биде растворливи во вода; овој раствор може да предизвика болка при аплицирање, а во некои случаи, тромбоза (18).

### 1.3.Класификација на Бензодиазепините

БЗД може да бидат класифицирани во неколку групи согласно одредени критериуми и тоа. (а) полу-живот на метаболити; (б) времетраење на дејството; (ц) терапевтски ефекти и (д) замена на атоми во бензодиазепинското јадро.

Согласно **полу-животот на метаболитите**, БЗД се класифицирани во три класи и тоа (31): (1) бензодиазепини со долг полуживот, поголем од 48 часа (diazepam); (2) бензодиазепини со среден полу-живот, поголем од 24 часа (nitrazepam) и (3) бензодиазепини со краток полу-живот, помал од 24 часа (midazolam).

Според **времетраењето на делувањето**, БЗД се поделени на (32): (1) БЗД со долготрајно дејство кое изнесува над 50 часа. Во оваа група спаѓаат: diazepam, clordiazepoxid, clorazepat, clonazepam, flurazepam, quazepam и halazepam; (2) БЗД со средно дејство кое изнесува од 10 до 50 часа. Со оваа група се опфатени: clobazam, flunitrazepam, nitrazepam; и (3) БЗД со дејство околу 10 часа, каде се вбројуваат: lorazepam, alprazolam и (4) БЗД со кратко дејство кое изнесува помалку од 10 часа, каде се вклучени: oxazepam, temazepam, midazolam.

Базирано на **клиничката употреба т.е. терапевтските ефекти**, БЗД се класифицираат како: (1) анксиолитици (diazepam, clordiazepoxid, medazepam); (2) хипнотици (nitrazepam, flunitrazepam); (3) антиконвулзиви (clonazepam, clobazam, diazepam, clorazepat); (4) мускулни релаксанти (diazepam) и (5) премедикатори за анестезија (midazolam).

### 1.4.Преваленца на употреба на бензодиазепини

Светската Здравствена Организација проценува дека БЗД заедно со лековите за кардиоваскуларни и цереброваскуларни заболувања се нај пропишуваната и нај применуваната група на лекови во светот (33). Примарната индикација за примена на БЗД (34) на Европската Агенција за лекови, е третман на симптоми на анксиозност и нарушување на спиењето. Употребата на БЗД е често хронична (35) и поголемиот број од луѓето ги земаат со години независно од водичите базирани на медицинска евиденција и добрите практики кои укажуваат дека третманот со БЗД треба да се лимитира на неколку недели (36,37). Поради широката терапевтска примена, БЗД создаваат оправдана загриженост поврзана со нивната масовна и нерационална употреба /злоупотреба како и потенцијалниот ризик за развој на зависност(38). Ова дава повод за оправдана

перцепција, крајот на XX век и почетокот на XXI век да се доживува како "време на анксиозност".

Според СЗО просечно 10% од генералната популација во светот употребува БЗД како анксиолитици или хипнотици, од кои една третина тоа го прави континуирано, а останатите во период подолг од 180 дена (39). Студии за масовната употреба на БЗД укажуваат дека, во изминатите 25 години, повеќе од 500 милиони луѓе ги употребиле лековите од оваа група за третман на несоница, анксиозност, мускулен спазам, стрес, епилепсија или премедикација (40). Долготрајната употреба на БЗД е карактеристична за анксиозни нарушувања, несоница, одвикнување од алкохол, како адјувантна (помошна) терапија при третман на шизофренија, за третман на депресија и како мускулни релаксанти. Краткорочната употреба на БЗД и придобивките се добро познати, но нивните долгорочна употреба има ризици кои одат во прилог на развивање на зависност која се манифестира со дневна поспаност, отапени рефлексии, оштетување на меморијата и зголемен ризик од паѓање и фрактури на колкот кај постарите луѓе (41). Продолжената употреба на БЗД дури може да ги влоши симптомите на депресија (42,43).

Во просек една од пет жени и еден од десет мажи во Европа користат БЗД најмалку еднаш годишно (44). Конзистентни се наодите дека жените двапати повеќе употребуваат БЗД од мажите (45), а хроничната употреба расте пропорционално на возраста (45-48).

Со две одвоени лонгитудинални 10 годишни студии кај општата популација во Холандија, спроведена со евалуација на медицинските наоди (издавање на БЗД) на лица на возраст од 55-64 годишна возраст, анализирана е хроничната употреба на БЗД. За хронична употреба во рамките на студијата се смета употреба од 180 дена од вкупно 360, на лековите од групата на БЗД, со согледување и на различните социјални, психијатриски и соматски променливи и почетокот на хронична БЗД употреба. Со овие истражувања, утврдено е дека да се биде жена, со една или повеќе хронични болести, состојба на депресија, проблеми со спиењето, се поврзани ризик фактори за БЗД употреба (49,50). Спроведените студии покажаа повисока фреквенција на употреба на БЗД кај жените, што може да резултира од повисока преваленција на анксиозни растројства кај жените, кои се укажува дека се почести кај лица со низок социо-економски статус (пониско ниво на образование, ниски приходи)(51). Во студија спроведена во Франција во согледано е дека преваленцата на тековната употреба на БЗД е 7.5% позастапена кај жени 9.7% отколку кај мажи 5.2%(52). Ова е потврдено и во други студии, согласно кои кај жените речиси два пати поверојатно од кај мажите да бидат пропишани БЗД рецепти и оваа практика се зголемува со возраста (53). Се покажува дека повеќето припаднички на женскиот пол кои употребуваат БЗД, сметаат дека ќе им помогнат за третман на анксиозни состојби, (во ранг од страв до клаустрофобии), да бидат „смирени“ и „релаксирани“ во секој дневните состојби (54).

Се проценува дека потрошувачка на БЗД кај возрасната популација во светот е континуирано висока и варира помеѓу 10 до 20% (55). БЗД во голем размер се препишуваат и во развиените земји (49,52). Во студија спроведена во САД, на национално ниво, со анализа на податоците на службите за итна медицинска помош, утврдено е дека седативите-хипнотици се најчесто злоупотребувани фармацевтски препарати со 35% застапеност. За споредба БЗД многу почесто се злоупотребуваат од лековите кои содржат опијати (32%). Од лековите кои се користат за самоубиство, БЗД се најчести фармацевтски препарати со 26% застапеност и од нив најмногу се злоупотребува алпразолам, клоназепам, лоразепам, а диазепамот е на четврта позиција според злоупотреба во САД (56).

Медицинските евиденции укажуваат дека високо липофилните БЗД (лековите кои ја минуваат крвно мозочната бариера побрзо), како што е диазепамот, како и супстанциите со краток полу-живот, а висока потентност (голема моќност), како што е лоразепамот или алпразоламот, се нај употребуваните БЗД, а со тоа и највеќе поврзани со злоупотреба (57,58).

Утврдено е дека времетраењето на употреба на БЗД е повеќе од 6 месеци и тоа кај 75.9% од корисниците и се зголемува со возраста и фактори поврзани со употреба на БЗД како возраст, пореметување на расположението и анксиозни растројства(52). И покрај спроведените бројни активности од здравствените власти, здруженијата на лекари, здравствените професионалци, со цел намалување на преваленцата на користење на БЗД кај општата популација, истражувањето во Франција спроведено неколку години подоцна, кај лица постари од 18 години и репрезентативен примерок од 51,216 пациенти и понатаму покажува дека стапката на пропишување на БЗД е околу 12%, што е еднакво како пред 1 декада (59).

БЗД се употребуваат кај повеќе од 20% од луѓето на возраст од 65 години во Канада и Шпанија и кај околу 15% во Австралија (Податоци за 3970 лица на возраст од 65 на кои им се издадени БЗД рецепти се анализирани)(53). Преваленцата на редовна употреба на БЗД во Швајцарија според спроведеното истражување е 51.5% од популацијата(60).

Резултатите од лонгитудиналната 10 годишна студија спроведена во Амстердам, со цел да се истражи трендот на користење на БЗД кај примерок од популацијата на возраст од 55-64 години, социо-демографските карактеристики, физичкото и менталното здравје, покажаа конзистентен процент на користење на БЗД во текот на десетте години на анализа. Долгата употреба на БЗД е и понатаму висока и е во пораст и изнесува 80%, со постојана доминантност на жените, потоа кај луѓето со ниско образование, со ниски приходи, со хроничи заболувања, функционални ограничувања, когнитивни оштетување, депресија, анксиозност, проблеми со спиењето(49).

Меѓународна студијата е спроведена во: Белгија, Франција, Германија, Италија, Холандија и Шпанија со цел утврдување на процентот на користење на лекови од групата на БЗД и анти-депресивни лекови (АД). Опфатот на студијата е 21,425 лица на возраст од 18 години кои не се во институција (третман во здравствена установа) и покажа дека 9.17 % од испитаниците користеле БЗД а 34.38 % од испитаниците користеле АД лекови во претходните 12 месеци. Резултатите од следените индикатори за време на студијата покажаа дека емоционалните проблеми условуваат повеќе да се употребуваат АД лекови во споредба со БЗД, 13.58% наспроти 5.17 % од испитаниците. Зголемувањето на возраста исто така условува повеќе да се употребуваат АД лекови во споредба со БЗД, 6.52% наспроти 4.86%. Дванаесет месечната преваленција при состојби на големи депресивни епизоди е причина 5% од испитаниците да употребуваат АД лекови наспроти 2.82% од испитаниците кои во овие состојби употребуваат БЗД; додека анксиозни растројства, исто така, се причина за примена на АД кај 2.13% или БЗД 1.85% од испитаниците (46).

Иако преваленцата на употребата на БЗД е во опаѓање во многу европски земји, што се должи на промени во употребата на анксиолитиците, сепак употребата на хипнотиците останува непроменета од 1981 година (45). Се проценува дека во земјите на западна Европа фреквенцијата на користење на БЗД е висока, а епидемиолошките податоци за тоа се најчесто инсуфициентни поради разликите во дефинициите и научните критериуми (60). Во согласност со литературата, преваленцата на употреба на БЗД варира помеѓу 2 и 17%, земајќи ги пред вид различното дефинирање на употреба на БЗД и периодот на обсервација (45).

БЗД се уште широко се користат во психијатријата, неврологијата и медицината воопшто. Анксиозното растројство и тешка несоница се едни од по важните индикации, но БЗД се лекови кои широко се пропишуваат на симптоматско ниво, што резултира со потенцијал за прекумерна употреба и препознавање на БЗД како лекови кои се злоупотребуваат и создаваат зависност. Иако краткорочната ефикасност на БЗД е медицински етаблирана, до 4 недели и во мала доза (61), долгорочната ефикасност останува контроверзна, бидејќи релевантните податоци се оскудни и се преклопуваат, а повлекувањето на симптомите и враќањето на зависноста неможе јасно да се разликуваат. БЗД, во големи размери се пропишуваа 50-тина години, главно за лекување на анксиозност и несоница, иако речиси од нивното воведување се контроверзни, со поларизирани мислења, од една страна во поглед се посочува нивната ефикасност, подносливост и прифатливост од пациентот, наспроти нивните несакани ефекти, зависност и злоупотреба кои и понатаму се сериозни проблеми (62).

Пријавените стапките на употреба на бензодиазепините кај пациенти со шизофренија варираат во голема мера, од 14% до 41% (63-67).

Анализите покажуваат дека максималната преваленца на употребата на анксиолитици е на возраст од 50-65 години, додека пикот во употребата на БЗД хипнотици е над 65 години (47). Сепак БЗД, независно дали анксиолитици или хипнотици, се слични како во потенцијалот за создавање на зависност така и во обемот и видот на симптомите на повлекување (68). Евидентирани се сознанија, од спроведена студија во Холандија, дека помала возраст, примена на ниски дози на БЗД и период на употреба од 16 - 60 дена е поврзана со подобро ментално функционирање во текот на времето (17).

И покрај повторените препораки за ограничување на БЗД за краткорочна употреба (2-4 недели), лекарите ширум светот се уште ги пропишуваат со месеци или години. Овој тренд на пропишување резултираше голем дел од пациентите, долгорочни корисници на БЗД да станат зависни од нив и исто така доведе до нерационална употреба на БЗД и без медицинска потреба (69). Истражувањата во Франција во системот на пропишување на лековите, особено од групата на БЗД, утврдиле дека БЗД често се пропишуваат несоодветно (во смисла кој може да ги употребува БЗД, за која индикација, времетраење на третманот) (70). Генерална порака која се праќа од експерите е неопходноста да се редуцира пропишувањето на БЗД, особено кај старите лица, заради нивните значителни несакани ефекти (71).

Според европските студии на преваленца, доколку се из земе алкохолот, БЗД заедно со канабисот се најчесто злоупотребуваните психоактивни супстанции кај возачите (72). Интоксикација при употреба на БЗД може да настане при нивно комбинирање со алкохол, бидејќи со тоа се зголемува ризикот од предозирање, имајќи предвид дека двете супстанции се депресори на централниот нервен систем (ЦНС).

## 1.5. Употреба, злоупотреба, зависност и толеранција на БЗД

Употребата на БЗД во терапевски цели, во ниски до средни дози, вклучува анксиолитична терапија, терапија со седативи со хипнотичко својство, антиконвулзивна терапија и терапија за опуштање на мускулите (73,74). Нова индикација е дека дел од БЗД како алпразолам, лоразепам и клоназепам имаат примена и за третман на панични напади (75,76) и акутна манија (77-80). БЗД делуваат на централниот нервен систем, а според многу студии нивната несоодветна употреба може да создаде физичка (81) и психолошка зависност (82), како и нагон за самоповредување или криминални активности (83).

Иако примарно биле создадени и користени исклучиво во мали дози, со текот на времето дозите на пропишување на БЗД се зголемувале (73), што резултирало со зголемување на нивната злоупотреба со пропишани рецепти и/или употреба без рецепти. Овие два

проблеми иницирале нов јавно здравствен проблем наречен “злоупотреба на БЗД“ (4,84-86).

Глобално, меѓу експертите постои недостигот на консензус за потенцијалот на БЗД да предизвикаат зависност. Ако се земаат хронично, БЗД може да предизвикаат зависност (87). Полемии постојат и околу тоа дали нормална терапевтска доза на БЗД може да предизвика физички зависност или можеби таа делува како база за евентуална идна зависност (6). Според дел од авторите, зголемувањето на дозата на употреба на БЗД е суштински показател на зависност, а толеранцијата е неразделно поврзана со зависност и злоупотреба (1)(88).

Долго време резултатите од истражувањата упатувале на тоа дека е потребно да биде направена дистинкција меѓу различни состојби во однос на употребата т.е. злоупотребата на БЗД и развојот на зависност (1,6,89). При тоа како посебни состојби во кои може да се најде поединецот посочени се:

(а) **Злоупотреба** на БЗД со редовни или повремени самоиницијативни земања на големи дози на бензодиазепини за немедицински цели. Во вакви околности барањето на БЗД станува составен дел од дневното однесување на поединецот;

(б) **Неправилна употреба** на БЗД со редовна орална ингестија на големи количини на БЗД;

(в) **Физичка зависност** при користење на нормална терапевтски дози што се манифестира со појава на апстиненцијални кризи од алкохол тип кои се јавуваат при прекинување на внесот.

Зависноста од бензодиазепини се манифестирана со симптоми на повлекување, па дури и појава на напади, при нагло престанување (90). Овие симптоми може тешко да се разликуваат од другите анксиозни нарушувања како што е паника (91). Симптомите обично се развиваат по три дена на прекин на БЗД.

Заради можноста БЗД да бидат злоупотребени (92), многу лекари избегнуваат да препишуваат БЗД (84). До денес, нема специфичен меѓународно прифатен третман за зависност од БЗД, додека видовите на интервенции се разликуваат, а заедничко име е тотална абстиненција од БЗД (93).

Според вкупните согледувања на истражувачите од Универзитетот Leiden во Холандија (94), БЗД зависноста може да биде поврзан со: *социо демографски фактори* (женски пол (95), помала возраст (95), пониско образование(95) и пензионирање(95), *психолошки и психијатриски фактори* (депресија)(96-99), анксиозност (94-97), употреба на антидепресиви



(99), непријателство (95), емоционални проблеми (94) и понизок квалитет на животот(96), *физички фактори* (соматизација) (98), *фактори поврзани со зависноста* (третман на зависност) (95), употреба на дрога (97), *фактори поврзани со БЗД употреба* (висока дневна доза) (95,99), долгорочна БЗД употреба (95,100), краток полуживот на БЗД (95), и истовремена употреба на неколку БЗД (95).

Толеранција може да се развие со континуирана употреба на БЗД (101).

Последните истражувања евидентираат дека БЗД имаат адиктивни предиспозиции преку зголемување на нивото на допамин (102). Новооткриениот механизам на БЗД "за производство на награда" се споредува со механизмот на делување на опијати, канабиноиди и гама хидро бутерна киселина GHB, со намалување на инхибиторното влијание врз лачењето на допамин, со што се зголемува нивото на допамин во клетките (103). И покрај децении на базични и клинички истражувања, разбирањето дека БЗД имаат тенденција да се изгуби нивното делување со текот на времето, се јавува толеранција, со последните истражувања се евидентира дека истите се нецелосни (104). Толеранцијата на БЗД се развива во различни степени на различни дејства на БЗД. Она што го докажуваат последните испитувања е дека толеранцијата се развива релативно брзо за седативните и антиконвулзивните дејства на БЗД, додека толеранција на анксиолитичните и амнестичките ефекти веројатно не се развива воопшто (69). Во светлината на овој доказ, се сознанијата за невродаптивниот механизам како основа за толеранција на БЗД, вклучувајќи ги и промените на рецепторите, интрацелуларни промени и промени во невростероидниот систем (73).

## 1.6. Несакани ефекти при употреба на БЗД

Најчестите несакани дејства кај сите БЗД вклучуваат сонливост, летаргија и замор. БЗД се поврзани со голем број на несакани ефекти вклучувајќи толеранција, зависност, симптоми на повлекување и потенцијал за злоупотреба, оштетување во текот на денот на когнитивните и психомоторните перформанси (вклучувајќи зголемен ризик од несреќи и падови), негативни ефекти врз дишењето и нарушување на нормалното спиење и брзо движење на очите (105). Повисоки дози условуваат нарушена моторна координација, вртоглавица, испревртен говор, матна визија, промени во расположението, еуфорија, но и непријателско или непредвидливо однесување во некои случаи, редуцирана координација, непосакувана седација (106,107). БЗД се елиминираат полека од телото, така повторувани дози во текот на еден подолг период може да резултираат со значителна акумулација во масните ткива, со што може да се јават некои симптоми на прекумерна медикација (оштетено размислување, дезориентираност, конфузија, нејасен

говор). Појава на толеранција, зависност и повлекување се несакани ефекти поврзани со долгорочна употреба на БЗД (108).

БЗД може да делуваат синергистички со други супстанции кои се депресанти на ЦНС (централниот нервен систем), алкохол, хипнотици, лекови за смирување, антидепресиви, невротептици, антиконвулзиви, антихистаминици (109). До состојба на фатално предозирање може да дојде доколку корисникот на БЗД истовремено користи и алкохол, со или без опијати. Покрај тоа, забележани се и фармакокинетски интеракции на БЗД со други лекови, како на пример, селективни серотонински инхибитори (SSRIs) – лекови кои се употребуваат за третман на депресија, анксиозни нарушувања и некои растројства на личноста, може да го зголеми нивото на диазепам во крвта (110) и nefazadone (антидепресант) може да го зголеми нивото на алпразолам во крвта (111) преку хепаталниот ензим, што доведува до зголемување на седативните-хипнотички ефекти или несакани ефекти.

Согледана е поврзаност на употребата на БЗД и зголемување на ризикот од сообраќајни несреќи, по извршена студија во Франција, во која се анализирани податоци од три национални системи за прибирање на податоци: база на податоци за здравствена заштита и осигурување, полициски извештаи и база на податоци за повреди поврзани со сообраќајни незгоди (112). Прегледот на литературата од извршените епидемиолошки студии кои ја испитувале причините за сообраќајните несреќи, укажува дека најголем ризик за несреќи се поврзува со употреба на БЗД (113). Концентрациите на БЗД откриени кај возачите на моторни возила често ги надминуваат терапевтските дози според анализата на пријавите во Шведска и во Северна Ирска (114,115).

Студиите кои ги анализирале психомоторните ефекти кај возачи, сугерираат дека БЗД го забавуваат реагирањето во единица време и ги нарушуваат вештините за возење, со тоа го зголемуваат ризикот за сообраќајни несреќи кај лицата кои земале БЗД (116).

### 1.6.1. Употреба на бензодиазепини со други психоактивни супстанции

Дефинирањето на погрешната употреба т.е. на злоупотребата на БЗД претставува континуиран предизвик за научниот свет. Препишувањето на БЗД на пациенти кои користат дрога или злоупотребувале на дрога во минатото, треба да биде со внимание (87). Засега, критериумите кои се користат за да се дефинира зависноста од БЗД вклучуваат: неуспешни обиди да се намали или да се прекине употребата; чувство на непријатност кога не се земаат БЗД (82); историја на долготрајна употреба и ескалација во дозирањето; високи нивоа на вознемиреност и покрај земањето на БЗД (69) итн. Се разликуваат три групи на лица кои злоупотребуваат БЗД и тоа (69) : (а) пациенти на кои

БЗД им се пропишани за краткорочна употреба во терапевтски цели но, тие ги користат подолго време - се проценува дека половина од нив имаат развиена зависност; (б) пациенти на кои БЗД им се пропишани во терапевтски цели, но потоа тие сами си ја зголемиле дозата со посета на друг лекар или со нелегално набавување и (в) лица кои бараат БЗД за рекреативна употреба без рецепт. Третата група има тенденција да вклучува зависници кои истовремено користат повеќе психоактивни супстанции, а БЗД ги користат со повеќе цели меѓу кои: да ги потенцираат ефектите од другите дроги, да ги намалат апстиненцијалните ефекти и/или да предизвикаат очекувани ефекти со орална или интравенска злоупотреба. Студиите кои ги истражуваат ефектите од употреба на БЗД поради проблеми со анксиозност укажуваат дека ефектите се чувствуваат одредено време, по кое се јавува потреба за зголемување на дозите и вклучување на нови БЗД за да се минимизира непријатноста. На тој начин се чини дека континуираната употреба на БЗД не ја намалува анксиозноста, туку допринесува за привремено повлекување на симптомите по што следи нивно засилување (82). Употреба на повеќе контролирани супстанции е многу потешко да се третира успешно отколку користење само на една супстанција (117,118).

Злоупотребата на БЗД е поврзана со послаби психосоцијални прилагодувања, повисоки нивоа на злоупотреба на повеќе дроги и поголемо преземање ризик кај опиоидни зависни пациенти (119). Злоупотребата и неправилната употреба на БЗД како и нивното комбинирање со други опојни дроги е сериозен јавно здравствен проблем во голем дел од земјите во светот (120,120). Употребата на повеќе дроги во исто време ја зголемува можноста за небезбедно однесување и ризик за заразување со ХИВ и други крвно преносливи болести (121,122). Ризикот за предозирање и за смртен исход, исто така се потенцира при симултано користење на повеќе видови дроги (123,124).

Метадонот како целосен агонист на опиоиди, нашироко се користи како третман за хронична болка и за терапија на одржување кај зависниците од хероин (125,126). Околностите на труењата со метадон вклучуваат предозирање и лек-лек интеракции, често интеракции со БЗД, кои најчесто се користат од страна на опиоидните зависници да се намали анксиозноста, да се зајакнат опиоидни ефекти и за лекување на симптомите на повлекувањето на дрогата (127).

Резултатите од спроведената ретроспективна лонгитудинална студија во еден од најголемите метадонски центри во Кина, укажуваат на животна преваленца од 80.3% за употреба на повеќе психоактивни супстанции (128). Резултатите од извршените студии укажуваат дека од 18-54% од новите лица кои се вклучуваат на метадонски третман (ММТ) исто така бараат и детоксикација од БЗД (129,130). Сепак, во повеќе истражувања се потврдува сознанието дека хероинските/метадонските корисници, конзистентно ја повторуваат употребата на БЗД (83).

Овој проблем е од особено голема важност за зависниците од психоактивни супстанции (69), бидејќи овие лица се со зголемен ризик за користење БЗД како начин за справување со анксиозноста настаната како последица од прекилот на употребата на опијати (131). Се проценува дека БЗД се најчесто злоупотребувани лекови од корисниците на дрога и тоа со застапеност од околу 32% (132). Истовремената употреба на БЗД со опиоиди е главен проблем кај пациентите со опиоидна зависност, особено во поглед на морбидитет, морталитет и општата клиничка слика (133).

Лицата кои се вклучуваат во програми со метадонски третман на одржување (ММТ) често продолжуваат да злоупотребуваат контролирани психоактивни супстанции (134). Иако во различни студии податоците на кои се посочува се различни, сепак, се проценува дека помеѓу 28-76% од клиентите на ММТ имаат најмалку еден психијатриски ко-морбидитет (135,136). Базирано на евидентираните податоци, лицата на ММТ со психијатриски ко-морбидитет имаат значително повеќе нарушувања поврзани со употреба на разни видови контролирани психоактивни супстанции, во текот на животот (137), имаат и поголеми нарушувања и проблеми од користењет на контролирани супстанции (138) и употребуваат повеќе психоактивни супстанции и за време на третманот со метадон (139). Употребата на БЗД од страна на пациентите на ММТ е поврзано со многу покомплексна клиничка слика и може негативно да влијае на резултатите од третманот (140). Преваленцијата на употреба на БЗД меѓу пациентите на одржување со метадон се движи од 50 до 70% (141).

Резултатите сугерираат и дека злоупотребата на БЗД може да биде поврзана и со зголемена злоупотреба на други нелегални дроги (142,143). Ран почеток на употреба на опиоиди, невработеност, зависност од дрога на член од семејството, издржување на казна затвор, се состојби поврзани со истовремена дневна употреба на БЗД кај опиоидни зависни лица (144). Дополнително, истражувањата укажуваат дека поединците кои злоупотребуваат БЗД се со зголемен ризик да продолжат со злоупотребата на опијати (145) и да се откажат од метадонскиот третман (60,146,147). Докажано е дека употребата на БЗД е сигнификантно поврзана со употреба на повеќе психотропни субстанции, повисоки нивоа на психо-бихевиорални проблеми, повисоки стапки на депресија, анксиозност (97), губење на меморија, панични нарушувања (149,150).

Синдром на повлекување на БЗД е група на симптоми кои се јавуваат кога се земаат БЗД подолго време и по развиена физичка зависност, лицето се подложува на намалување на дозата или прекин (151).

Долгорочна употреба на БЗД е дефинирана како секојдневна употреба за најмалку три месеци (152), со ескалација на дозата, губење на ефикасноста, зголемен ризик од несреќи и падови, како и когнитивни (153), невролошки и интелектуални пречки.

Прекилот на употреба на БЗД може да резултира со појава на карактеристичен синдром на повлекување со зголемена анксиозност, несоница и сетилни нарушувања (154).

Повлекувањето на БЗД се карактеризира со раздразливост, зголемена напнатост и анксиозност, напади на паника, тремор на рацете, потење, тешкотии со концентрацијата, конфузија и когнитивни потешкотии, проблеми со меморијата, сува уста, гадење, главоболка, мускулна болка и вкочанетост, халуцинации, напади, психоза и обиди за самоубиство (155). Овие симптоми продолжуваат се додека БЗД се администрираат повторно или се додека не се поврати сензитивноста на БЗД рецепторите пред земањето на БЗД (156).

Акутно повлекување на синдромот настанува по 5-28 дена, со максимум околу 2 недели. БЗД, базирано на искуствата на пациентите и лекарите, предизвикува тешки и трауматски состојби. Целта е за помалку од шест месеци да се оствари целосно повлекување на несаканите ефекти од зависноста кон БЗД (157), но поради фактори како што се големината на дозата која се користела, видот на БЗД, дали се издавале на рецепт, состојбата за која пациентот добивал БЗД на рецепт, начинот на живот, личноста, стресови од околината, поддршка, може да биде потребно, една година или повеќе, да се повлечат симптомите на повлекување на БЗД од организмот (69).

## **1.7.Употреба на БЗД за време на бременост**

Опиоидната зависност кај бремени жени е здравствено прашање од голем интерес за јавноста поврзано со високи трошоци за општеството, но уште позначајно за здравствената состојба за жените и нивните деца (158). БЗД се најчесто употребуваните лекови на рецепт кои делуваат на нервниот систем кај бремени жени кои се на ММТ (159). И покрај широката употреба на БЗД за време на бременост и лактација, малку се достапни информациите за нивното влијание врз развојот на фетусот и на доенчињата. Минимизирањето на ризиците од БЗД терапија кај бремени жени и доилки вклучува користење на лекови за кои има воспоставено евиденција за безбедност на најниската доза за најкратко можно траење на третманот, избегнување на употреба на БЗД во текот на првиот триместар и избегнување на употреба на повеќе лекови во исто време (160). Со употреба на БЗД кај бремени пациентки на ММТ, може да се зголемат ризиците на несакани неонатални резултати (161,162). Пријавени се малформации, како што се расцеп на усна и расцеп на непцето(163,164). Диазепамот и неговите метаболити, N-desmethyldiazepam, кои се и фармаколошки активни, слободно ја минуваат плацентата во текот на раната бременост, како резултат на нивната висока растворливост во липиди. По шестиот месец од бременоста, дополнително БЗД се врзуваат за плазматските протеини

на фетусот поинтензивно отколку плазма протеините на мајките. Значителна акумулација на диазепам може да се случи во масното ткиво, а присуство на високи концентрации се докажани во мозокот, белите дробови и срцето (165).

Најголемиот број на лекови кои се дел од групата БЗД според Агенцијата за храна и лекови на САД, ФДА (U.S. Food and Drug Administration FDA) се вклучени во категорија „Д“ за употреба кај бремени жени, што значи постоење на медицински евидентирани сознанија за ризик врз фетусот, добиени од испитувања или спроведени студии, како и искуство на луѓето. Но, потенцијалните придобивки од употреба на лекот кај бремени жени може да бидат позначајни за здравствената состојба и покрај потенцијалните ризици.

Од исклучителна важност е да се истакне дека во категорија „Х“ лекови за употреба за време на бременост, според ФДА, од групата на БЗД е седативот flurazepam (166) кој има маркетинг авторизација и во Република Македонија. Во оваа група се сврстуваат лекови каде студиите кај животни и луѓе покажаа абнормалности кај фетусот и/или постои позитивен доказ за ризик на човековиот фетус, базирано врз основа за негативни податоци од спроведени испитувања или медицинско искуство. Ризиците кои се вклучени во употреба на лекот кај бремени жени јасно ги надминуваат потенцијалните придобивки.

## **1.8. Бензодиазепини во Република Македонија**

Главната цел на третманот за одржување на зависниците од дрога и во Република Македонија и глобално е да се елиминира употребата на „улична дрога“ и ризичното однесување во поглед на кривичните активности за да се обезбеди дрогата, појавата на крвно преносливи болести, како и да се овозможи лицето да функционира во рамките на семејството и општеството како целина (167). Студиите кои се спроведуваат имаат за цел да се провери ефикасноста, сигурноста на третманот за одржување (со метадон), задржување на пациентот во програмите за третман, дефинирање на дневната доза на супституциона терапија и со советување и соодветна терапија да се намали, колку што е можно, степенот на паралелна употреба на други супстанции како што се лековите од групата на БЗД, алкохол итн (168).

Во текот на последните две децении, како што е утврдено во најголемиот број студии, појавата на зависност од дрога кај жените е поголема отколку порано и се јавува со побрзо темпо отколку кај мажите (168). Сепак истражувањата спроведени во Република Македонија не го потврди овој тренд. Многу е поголем бројот на мажи кои злоупотребуваат дрога, особено хероин, отколку бројот на жени. Сознанијата зборуваат

дека женската популација во Република Македонија повеќе користи лекови кои содржат психоактивни супстанции, како што се лековите од групата на БЗД (169).

ЕСПАД е ЕУ истражување за употреба на алкохол и дрога кај училишната младина, кое се спроведува во земјите на ЕУ на секои четири години почнувајќи од 1995 год, а целна група се учесници на возраст од 16 години. Во Република Македонија ЕСПАД е организиран во 1999 год, потоа во 2008 год (170), а во 2012 год ова истражување беше реализирано само на територија на град Скопје. Според резултатите на ESPAD спроведена во Р.Македонија во 2008 година, користењето на пропишани БЗД-транкилизери е околу 10%. За споредба, резултатите од ЕСПАД во 35 земји на ЕУ укажуваат на просечно 8% користење на пропишани БЗД и просечно 4% употреба на не пропишани транкилизери или седативи. Резултати покажуваат дека користењето на БЗД кај младината во Р.Македонија е поголемо отколку Европскиот просек на користење на овие лекови. Ако се гледа по земји, единствено повеќе БЗД користи младината на Полска (18%), Литванија (16%) и Франција (15%)(171).

Спроведено е анкетно истражување на територијата на Република Македонија во 12 општини во 2013 година, од страна на студентите од Високата медицинска школа во Битола и Фармацевтскиот факултет во Скопје(172). Целна група на истражувањето се: студентска популација, како и истражување помеѓу општата популација, со вклученост 1328 лица (764 женски) и тоа: здравствени професионалци (410) и не медицински лица (918). Испитаниците се на возраст 20 до 61 години. Резултатите од студијата укажуваат на заклучокот дека постои значително консумирање на БЗД меѓу македонските граѓани, вклучувајќи ја и младата генерација. Најмногу причини за користење на БЗД е несоница во двете групи, со вкупно присуство на 15%. Вториот фактор кој е наведен е стресот, со 11.75%, а проблемите во семејството и животната средина се 3.83%.

Во Република Македонија, поголеми потрошувачи на БЗД се лицата од женска популација (58.16%), а според возраста, поприсутни се кај возрасната група од 31-40 години (40.1%). Значителен процент од граѓаните набавуваат БЗД сами, без консултација со медицинско лице (11.14%). Една третина од испитаниците, како оправдување го посочуваат постоењето на лесен начин на набавка на БЗД, без лекарски рецепт (32%).Одреден број граѓани (9.26%) управуваат со возила кога имаат употребено БЗД, а 11.90% донеле одлука за зголемување на дозата на БЗД терапија самостојно, без консултација со лекар, што е една третина од вкупниот број на испитани лица кои се корисници на БЗД (563).

Во Република Македонија, постои мрежа и различни модели на лекување и интервенции за третман на лица со развиена зависност од хероин. Со цел да се согледа севкупната состојба со третманот на зависност од дрога, во целата држава, а во насока на

сеопфатна анализа во докторскиот труд, беше споредено засебно истражување во период септември - декември 2013, кое ја опфати медицинската евиденција на сите пациенти на супституциона терапија на национално ниво во текот на 2012 година (173). За таа цел се анализираа медицинските податоци за пациентите на опиоидна супституциона терапија (OST) со метадон во сите 12 јавни здравствени центри кои пружаат третман на територија на Република Македонија, три приватни центри кои се наоѓаат во главниот град Скопје и 3 затвори (два во Скопје и еден во Битола). Податоците за OST со бупренорфин се анализираа од Универзитетската клиника за токсикологија Универзитет "Св Кирил и Методиј", која единствено го пружа овој вид на третман.

Вкупниот број пациенти на супституциона терапија во 2012 во Република Македонија, во сите капацитети за третман беше 1857 (1356 се во јавниот, 141 во приватни, 360 во затвор), од кои 10% се на бупренорфин и 90% се на метадон, 52% во возрастната група 20-34. Односот на машки и женски хероин клиенти е 9:1; 162 се жени (9%); 107 (66%) се во третман во возрастната група од 20-34 години. Просечниот број пациенти на супституциона терапија е 0.1% од вкупното население во секоја од 10 градови кои беа анализирани (Скопје, Струмица, Куманово, Штип, Охрид, Гевгелија, Битола, Велес, Кавадарци и Тетово). Средната возраст на првата употреба на хероин е 18 години; 40% од пациентите немаат средно училиште. Со своето семејство живеат 65% пациентите на OST; 487 пациенти (36%) имаат деца; 80% од пациентите користат бензодиазепини.

Употреба на БЗД како секундарна дрога, во медицинското досие на пациентите, ја евидентираат сите јавни центри за OST, освен еден OST центар во Скопје и во еден каде делумно се собираат медицински податоци за БЗД. Анализата се однесува на јавните здравствени установи за супституционен третман со опфатеност на 831 пациенти, од кои БЗД употребуваат 608 (73%) пациенти.

Анализа утврди дека: а) постои разлика помеѓу користење БЗД и градот на живеење; б) постои разлика во БЗД употреба и дистрибуција по пол и возраст: 41% (398) од пациентите се во возрастната група од 20-34 години; в) има разлики меѓу полот: доминираат машките 662 пациенти (92%) во споредба со пациенти од женски пол кои се 58 (8%).

Анализата на статистичките податоци на Министерството за здравство (174) на Република Македонија, покажа дека од групата на БЗД, во текот на период од 10 години во Република Македонија, со различна динамика и популарност изразена во употреба, се наоѓаат во промет повеќе психотропни супстанции. Најупотребуван лек во МКД е дијапамот, со повеќе од половина количина на сите користени БЗД.

Во рамките на анализата се направи споредба на три генерации на лекови и тоа: употребата на фенобарбитон, наспроти БЗД како група на лекови кои ја истиснале од употреба групата на барбитурати и новата група на лекови т.н. не-бензодиазепините или



"Z-дроги", кои се развија со цел да ги заменат БЗД со цел да понудат посигурна терапија за пациентите, со помалку несакани ефекти.

Диазепамот е најупотребуваниот препарат од лековите за оваа фармаколошка индикација, со пад на употребата во периодот 2004-2006 год, кога доминација има барбитуратот - фенобарбитон, како и осцилации на употребата во 2010 и 2011 год.

Анализата на употребата БЗД покажа дека покрај Диазепам и Бромазепам, значителна е употребата на Алпразолам, Флуразепам, Лоразепам, Медазепам, Празепам. Додека употребата на Флуразепам и Алпразолам е на константно ниво, со постепен благ пораст до 2012 год, Лоразепамот бележи зголемување на употребата и тоа во 2007 год за 7.4 % односно процент на употреба од 8.3% во 2006 год, а нивото на употреба во 2007 год е 15,6%. Потоа употребата опаѓа на 6.4% со што се бележи пад од 9.2%. Исто така се бележи уште еден пик на зголемена употреба на лоразепамот во 2012 година за 10% и истата изнесува 21%. Употребата на медазепамот бележи неколку осцилирања и тоа во 2004 год има пад на употребата од 9% и истата изнесува 7.6%, потоа се бележи пораст во 2005 год од 5.3% и изнесува 13%, по благ пад повторно, следува пораст на употребата во 2008 год и таа изнесува 12.9%, за да во 2010 год се регистрира голем пад на употребата на медазепам за 9%. Осцилирањето на употребата се покажува и со повторниот пораст во 2012 год кога се постигнати 11.4% на употреба на овој БЗД. Употребата на празепам е релативно стабилна и висока, со 3 забележани осцилации и тоа мал пад на ниво од 5,6% во 2004 год, период на стабилна континуирано ниво на употреба и пик во 2010 год до ниво на 11.4% во 2009 год и 14% во 2012 год. За одбележување е дека сите пет БЗД бележат пад на употребата во 2013 год и тоа од 2% алпразолам, 7% флуразепам, пад од 18% лоразепам, 5% медазепам и 5% празепам.

Соодносот на употреба на двата најупотребувани БЗД во МКД е 70% диазепам, наспроти 30% бромазепам. Употребата на диазепам во анализираните десет години е во континуитет висока, со забележани одредени осцилации и тоа: во 2004 год има пад од 10% и употребата достигнува ниво од 30%, за да потоа постепено расте за 5% во 2005 год, потоа дополнителни 1,4% во 2006 год, раст од дополнителни 8,3% во 2007 год и 13% во 2008 год, за да се потигне висок пик од 62% на употреба во 2009 година. Потоа се бележи драстичен пад од 40% на употребата во 2010 год и достигнување на рекордно ниско ниво на употреба од 20,9%. Во 2011 год употребата бележи повторно голема промена овој пат со пораст од 45,5% и достигнување на највисоко ниво на употреба од 66,4%. Во 2012 год забележана е повторна осцилација со намалување на употребата од 33%, за да се постигне нивото на употреба во 2013 год од 60,9%. И употребата на бромазепамот е со осцилации, но не со толку јаки пикови како што е случајот со диазепамот.

Од сите пропишани рецепти и издадени лекови од групата на БЗД, обработени во базата на податоци на Министерството за здравство која за првпат почна со својата примена во 2013 година, најпропишуван БЗД за период од 12 месеци е диазепам со 50.7%, потоа алпразолам со 27.7% и бромазепам 18.8% од рецептите во оваа категорија. Фенобарбитонот, лекот од групата на барбитурати има опфатеност од 1,7% на пропишани рецепти.

Иако согласно законската регулатива на Р.Македонија, БЗД се издаваат на лекарски рецепт (175, 176), состојбите на терен укажуваат на нивна слободна продажба во одредени аптеки. Од извештаите на Фондот за здравствено осигурување на Република Македонија – ФЗОМ (186) во периодот од 2008 до 2012 година, втори по бројот на реализирани рецепти се лековите со дејство на централниот нервен систем. Овие лекови исто така, имаат значаен пораст во структурата на вкупно издадените лекови на рецепт и тоа од 13% во 2008 година на 15% во 2010 и 2011 година (178,179). Во периодот на анализа 2008-2013 год, според ФЗОМ диазепамот е на второ место нанаяпропишувани лекови, а алпразоламот на десето место, од сите лекови кои се со авторизација за пуштање во промет во МКД.

### **1.9.Злоупотреба на БЗД од пациентите на МТна одржување (ММТ)**

Употребата на БЗД е нашироко распространета кај опиоидните пациенти на субституциона терапија за одржување(180). Пациентите кои се на метадонски третман со одржување и кои исто така злоупотребуваат БЗД се во зголемен ризик да продолжат да користат повеќе дроги (181) и пократко да се задржат на третман (129). Употребата на БЗД кај опиоидни зависни пациенти, се поврзува со послаби психосоцијални прилагодувања, употреба на повеќе видови на психоактивни супстанции и однесување со поголемо преземање на ризик (119).

Ако покрај метадон како супституциона програма, се употебува и диазепам, сознанијата сугерираат дека забележано е зголемување на одредени психолошки и субјективни ефекти, кои може да се поврзат со релативно поголема употреба /злоупотреба на диазепам кај оваа популација (182). Во прилог на ова се и резултатите од студијата во Англија според која, високите дози на диазепам значително го модификуваат субјективниот одговор и психолошките карактеристики на пациентите кои се на метадонска програма за одржување (183,143).

Lance P. и соработниците согледале дека БЗД имаат повеќе намени за зависниците од повеќе контролирани психоактивни супстанции: тие се користат да се подобрат

еуфоричните ефекти на опиоидите (да се "интензивираат" дозите на метадон), да се ублажат симптомите на повлекување или синдромот на апстиненција, да ги ублажат издигнувањата при употреба на кокаин, синергистички да се зголеми дејството на алкохолот и за надминување на состојбите при откажување од зависност (58). Извршени се анализи (119) со цел да се оцени исходот на третманот кај пациенти на метадонски третман на одржување (ММТ), наспроти хероински потпомогнат третман, при: базично ниво на употреба на БЗД, редовна употреба на БЗД и употреба на БЗД со различни модели на пропишување на рецепт. Резултатите укажуваат дека третманот со базично ниво на употреба на БЗД е во корелација со пократко задржување на третман (ММТ или хероински потпомогнат третман), но не со послаб исход. Активната употреба на БЗД е во корелација со полош исход од третманот.

Студиите идентификуваат сигнификантно поголеми потешкотии за успешно лекување на зависности предизвикани од повеќе психоактивни супстанции споредено со зависност од една контролирана супстанција (опојна дрога или психотропна супстанција) (184). Употребата на БЗД е поголема кај пациентите со тешки ментални заболувања и нарушувања поврзани со зависност (substance use disorder) отколку кај лица само со тешки ментални нарушувања (185). Пропишувањето на БЗД е почесто кај пациентите со појавени тешки ментални нарушувања и нарушување поврзано со користење на супстанции и не е поврзано со било кои мерливи резултати на третманот освен зголемување на злоупотреба на БЗД. Со тоа се препорачува разгледување на друг вид третман за анксиозност кај оваа популација (186). Меѓу БЗД, диазепамот е една од најпознатите, нај пропишувани и нај злоупотребувани молекули (187).

Медицинските сознанија се дека дозата на диазепам од 10mg до 20mg може да предизвика еуфорија, чувство дека си под дејство на дрога, седација и намалување на когнитивните функции. Целта која се постигнува со оваа доза е да се потенцира еуфорија иницирана од опиоиди, зголемување на ефектот за време на часовите по земањето, или намалување на надворешните симптоми на откажување, неземање на дрога (188).

Резултатите од клиничките студии укажуваат на генерално зголемување на злоупотребата на лекови кои се пропишуваат на рецепт, од зависниците на дрога, како и на злоупотреба на БЗД од пациентите на терапевски супституционен третман со метадон (189-192). Резултатите од едногодишна проспективна студија за злоупотреба на БЗД од страна на пациенти кои се на метадонски третман во центар за третман на зависности во Израел, укажуваат на животната преваленца од 66.3% и моменталната преваленца од 50.8%. Според оваа студија злоупотребата на БЗД е проблем за зависниците од хероин како пред, така и во текот на нивната метадонска терапија (201). Се претпоставува дека

примарна мотивација за оваа злоупотреба е анксиозноста (состојба на вознемиреност, стрес, фобии) (193-198).

Во спроведената студија во Англија, со анализа на податоците од токсиколошка база на податоци каде се евидентираат смртните случаи, согледано е дека употребата на БЗД, потврдено со позитивна анализа на урината, 48 часа од настанокот на смртен исход, е во значителен процент застапена кај случаите со предозирање со дрога, кои се предмет на оваа анализа. Овие сознанија се поддршка на статусот на употребата на БЗД како значаен ризик фактор за настанување на опиоидна предозираност, особено за смртните случаи со предозирање со метадон. Употребата на БЗД речиси десет пати го зголемува ризикот од фатално предозирање (199).

БЗД широко се употребуваат како од хероинските корисници кои не се на третман, така и од страна на пациентите на метадон и бупренорфин кои се на третман. Субституциониот третман со метадон конзистентно се покажува како сигурен и ефективен третман на зависност од дрога, но континуирано загрижува злоупотребата и на други лекови, комбинацијата со седативи како што се БЗД, бидејќи се поврзува со различни штетни дејства меѓу кои седација, нарушени моторни и когнитивни перформанси, респираторна депресија, па дури и можно предозирање и смрт (147).

Студии кај зависници од хероин на третман со метадон, покажуваат дека преваленцата на употреба на БЗД е 70%, при што навиките за употреба/злоупотреба, начинот и дневната доза симболизира повеќе злоупотреба заради уживање, отколку заради постигнување на некаков терапевтски ефект (200). Истражувањата индицираат и се почеста пракса на инјектирање на БЗД, што го потенцира ризикот за крвно преносливи инфекции (201-204).

Одделни студии индицираат дека употребата на диазепам кај опиятни зависници, кој не е пропишан од лекар, понекогаш е мотивирана од потребата да се намалат симптомите на земање на дрога и на не-комфорност (214).

Шеесет и еден проценти на употреба на БЗД кај пациенти на ММТ е преваленца утврдена со студија на пресек, спроведена кај ММТ во Швајцарија. Уште повеќе, оваа студија посочува за сигнификантно поврзување на злоупотребата на БЗД со траума доживеана во детството, за кое известиле високи 67% од пациентите и тоа во форма на траума од средно до сериозно ниво на злоупотреба (емоционална злоупотреба, емоционална негрижа, физичка негрижа) (206).

Во спроведени истражувања во Австралија, потврдено е дека еден од три хероински корисници имаат обезбедено рецепт за БЗД во предходниот месец (207). Два од три хероински зависници известуваат за не-медицинска употреба во минатата година и 91% известуваат за животна преваленца во употребата на БЗД (208). Во студија спроведена помеѓу пациенти на третман од опиятна зависност, кои се на програма со метадон, во

Шпанија, потврди дека 46.5% од пациентите на третман редовно употребуваат БЗД (209). Податоците од спроведени студии во Швајцарија укажуваат дека 51.5% од пациентите на метадонски програм со одржување се „редовни“ корисници на БЗД (60). Во Германија спроведена студија која опфати скрининг на урината на неделна база помеѓу пациентите на третман со терапија со хероин наспроти пациенти на терапија на одржување со метадон, утврди употреба на БЗД во просек на неделна основа, 52.3 % кај пациентите кои се на третман со хероин и 60.3 % кај метадонските пациенти (119). Студија на пресек спроведена во Франција утврди 31% на проблематични корисници на БЗД (60).

Причините за злоупотреба за БЗД се поврзуваат со нивната лесната достапност, зголемувањето на ефектот од хероинот и метадонот за продуцирање на чувство „high“, за надминување на несоница, зајакнување на пријатните чувства, редуцирање на вознемиреноста и симптоми кои се јавуваат заради намалување на концентрацијата на опиоидни супстанции во организмот (199,203). Злоупотреба на БЗД обично се дефинира како рекреативна, не-медицинска употреба со цел да стане интоксизиран или " high "(210). По голем дел од учесници во истражување спроведено во Канада, кои се на метадонски третман на одржување, (87.0%) известуваат за употреба на алкохол, нелегални супстанции, не пропишани лекови кои содржат опиоиди и кои се издаваат на рецепт, не пропишани БЗД во изминатите 30 дена (211). Студијата спроведена во Балтимор, САД, откри преваленца од 47% од употреба на БЗД во текот на животот кај клиентите на Метадонски субституционен третман за одржување и меѓу нив 39.8 % немаат рецепт со пропишана терапија, по индикација, од страна на лекар, а уште повеќе според утврдените протоколи во овој метадонски центар каде е спроведено остражувањето, БЗД не се дозволени за паралелна употреба (212).

Студии спроведени во Европа и Австралија индицираат исклучителна претпазливост при третман на зависност од хероин, особено супституционен третман со бупренорфин. До несакани ефекти како екстремна поспаност и летаргија, губење на свест, предозирање и смрт може да дојде при употреба на бупренорфин заедно со БЗД особено при интравенска апликација (213).

Истовремена злоупотреба на БЗД и опиоиди е значајна, бидејќи потенцијално може да има негативни консеквенци на општата здравствена состојба, дава можност за предозирање со летални последици и лоши резултати од третманот (214).

Лица кои земаат дрога, или проблематични корисници на дрога (215) најчесто започнуваат со употреба на опиоиди, кои се издаваат со лекарски рецепт, имаат неколку предозирања. Да се биде од женски пол, и/или повеќе години на употреба на опиоиди, и/или со историја на психијатриски третман, се значајни предвесници на почетна употреба на БЗД. Употребата на БЗД од страна на пациентите на метадонска терапија на

одржување е поврзано со посложена клиничка слика и може негативно да влијае на исходите третманот (140).

Во ретроспективна анализа на податоците од две контролирани клинички испитувања спроведени на 361 пациенти на третман со одржување со метадон, во САД, добиени се податоци дека не легалната употреба на БЗД, е поврзана со поголема употреба на кокаин, зголемена сериозност на психосоцијални проблеми и повеќе ХИВ ризични однесувања во програмата за одржување на пациентите со метадон, наспроти поединците на третман со метадон, но кои известуваат дека не употребуваат БЗД (216). Не-пропишаните БЗД употреба е уникатен индикатор за доживување на психијатриски симптоми особено различни видови на анксиозност (217). БЗД корисници во супституционите програми согледано е дека имаат повисоко ниво на анксиозност, суицидни идеи, повеќе обиди за самоубиство и пониско ниво на психолошкото функционирање од оние кои не користат БЗД (140).

Студиите согледуваат можност е дека не пропишаните БЗД да се користат од страна на лицата кои имаат зависност од дрога, за себе лекување, односно за надминување на вознемирувачките психијатриски симптоми, како што се генерализирани анксиозни растроства. Но, исто така е можно појавата на анксиозност да е поврзана со симптомите на одвикнување од БЗД што може да предизвикаат или да ги влошат постоечките симптоми на анксиозност (87). Алтернативно, овие лица би можеле да имаат двојна ранливост од користењето на БЗД и психијатриски симптоми (218,219).

Употребата на БЗД кај пациентите на опиоиден супституциски третман влијае на работната меморија, а за дополнителен број на забележани слабости се известува во голема мерка од страна на пациентите и тоа индицира и можни нарушувања. Наодите покажуваат дека за обновување на функционалноста на меморијата треба време (220).

Анализата извршена во Швајцарија, утврди дека во програмите со метадонскиот третман за одржување (ММТ) лекарот е соочен секојдневно со побарувачката од пациентите за пропишување бензодиазепин, а постои и недостаток на податоци врз основа на докази за индикации и времетраењето на употребата на БЗД на рецепт од страна на пациентите на одржување со метадон. Злоупотребата на БЗД кај пациентите на ММТ е поврзана со положен исход од апстиненција од дрога и психо-социјална рехабилитација (60).

Третманот од БЗД зависност, со прогресивно намалување на дозата, има мала ефикасност кај лицата кои неможе да се контролираат колку лекови земаат (224). Диазепамот може значително да го измени одговорот на опиоидниот супституционен третман со метадон или бупренорфин (143). Ко-употребата на БЗД и метадон кај пациенти на субституционен метадонски програм на одржување е поврзана со намалени резултати, во однос кога се зема метадонот самостојно (216).

Фармакодинамските интеракции помеѓу два лека се од големо значење, особено кога два или повеќе лекови со можност за производство на слични фармаколошки ефекти во организмот, се земени во иста временска рамка што може да резултира со значителни негативни ефекти (222). На пример, кога бупренорфин и БЗД (на пр: алпразолам) се инјектираат заедно, постои голема можност за смртен исход, како резултат на поврзана депресија на централниот нервен систем (ЦНС) (223); бидејќи со инјектирањето на БЗД, се постигнуваат високи плазматски концентрации на два лека со седативен потенцијал и својства да предизвикаат респираторна депресија што е потенцијално опасно по живот (224). БЗД може да придонесат и за труење со метадон, со опструкција на горните дишни патишта (225). Високи дози на диазепам се поврзани со временски зависно зголемување на интензитетот на субјективните ефекти на дрога (силината на дејството на дрогата, седацијата) и намалување на психолошки перформанси (времето на реакција) и кај пациенти метадон и на бупренорфин (192).

Во одделот за психијатрија при Клиничката болница во Женева, употребата на БЗД на почетокот на метадонскиот третман на одржување, ја анализираат како редовна, често анархична, со екстремно тешки можности за моментален прекин и абстиненција. Лекарите кои препишуваат метадон терапија на одржување, често се наоѓаат себеси во дилема: да не пропишуваат БЗД и да ја негираат високата преваленција на редовна злоупотреба на БЗД, со што би поттикнале предвремено напуштање на метадонската терапија на одржување; или пропишување со ризик за одржување на БЗД зависност кое може да се смета за медицинска одлука за надминување на одредена состојба без оправдување базирано на докази (60).

Резултатите од студијата спроведена во Израел, кај пациенти кои се на ММТ, а паралелно употребуваат БЗД, укажуваат дека: употребата на БЗД значително се редуцира за време на првата недела од третманот со метадон и тоа од 55 на 43%, иако спротивно на ова, одреден број на пациенти започнале да користат БЗД во период на отпочнување на третман со ММТ. Во студијата утврдено е дека корисниците на БЗД се корисници на повеќе супстанции во исто време; нивната доза на Метадон е повисока од оние кои не злоупотребуваат БЗД, а кај пациентите зависни од БЗД утврдено е дека започнале со хероин порано од пациентите на ММТ кои не користат БЗД; пациентите кои се на ММТ и користат БЗД според самостојните проценки имаат (чувствуваат) повисок степен на психопатологија и ниво на психолошки стрес (157).

Во споредба со пациенти на супституционен третман на одржување (СТ) кои не користат БЗД, пациенти на СТ кои употребата на БЗД ја манифестираат со повисоко ниво на употреба на повеќе супстанции, користат паралелно (хероин, кокаин), имаат повисоко ниво на психопатологија (вклучувајќи депресија и анксиозност), посиромашно

функционираат на социјален план (вклучувајќи ја невработеност и криминални активности), практикуваат инјектирање на дрога што носи ризик од крвно преносливи инфекции. Покрај тоа, пациентите на СТ кои користат БЗД често имаат и повисоки дози на метадон од оние кои не користат БЗД (140,145, 147,190) .

Во повеќето спроведени студии се сугерира дека голем дел од метадонските програми не се насочени на паралелните ко-морбидитети на пациентите, особено проблемите со анксиозност и можноста метадонскиот третман да предизвика појава или влошување на злоупотребата на БЗД. Се издвојува потреба од понатамошни студии кои ќе ги истражуваат механизмите како да се спречи злоупотребата на БЗД со цел третманите да се ефикасни и насочени кон намалување или одстранување на секаква појава на зависност од психоактивна супстанција или почетни симптоми на зависност, како и симптоми на анксиозни пореметувања (212).

Спроведена студија на пресек во Базел, Швајцарија, кај пациенти на ММТ, истражувајќи ги мотивите и начините на употреба на БЗД и можно постоење на психијатриски ко-морбидитет кај репрезентативен примерок (193) на пациенти, укажа на продолжена употреба на БЗД од страна на поголемиот број пациенти, високо ризично однесување, честа парентерална примена на БЗД (со инјектирање), со насока дека третманот на психијатриски ко-морбидитет, особено анксиозност, депресија и нарушување на спиењето, е неопходо потребен за редуцирање на злоупотребата на БЗД, особено кај пациенти на одржување со метадон (220-226).

Покрај морбидитет, БЗД злоупотреба и зависноста е забележана кај 20-80% од метадон поврзани смртни случаи (147).

#### 1.9.6. Смртни случаи поврзани со употреба на метадон и БЗД, 2002-2013 год.

За потребите на Докторскиот труд, се реализираше ретроспективна анализа на пресек со разгледување на посмртните токсиколошки иследувања кои се спроведени за испитување на фаталните труења со дрога во години 2002-2013 год (227). При анализата, се разгледуваа информациите за полот, возраста, потрошувачката на дрога, годината на труење. Наркотиците, при изведувањето на токсиколошките иследувања, се потврдени со полу-квантитативна имуно анализа со флуоресцентна поларизација (FPIA) во урината (опсег 250-4000 ng / ml). Забележани се вкупно 165 смртни случаи. Од нив 145 (87,9%) се мажи (87.9%) и 20 (12.1%) се жени .

Дека постои статистички значајна разлика меѓу машките и женските лица за смртните случаи поврзана со дрога поради возраста (Mann-Whitney U Test = 925, Z = -2626, P = 0,0087). За  $p < 0,05$  има значителни разлики меѓу половите поради причина за



предозирање (Pearson Chi-square = 9743, df = 4 p = 0,0449). Смртните случаи поврзана со дрога кај машките беа главно поради предозирање поради хероин / опијати во 80 (51.17%) случаи проследено со смртните случаи поврзана со дрога, поради комбинација на метадонот и БЗД во 25 (11.72%) случаи. Смртните случаи поврзана со дрога меѓу женските беа главно поради друга причина од предозирање во 7 (35%) случаи проследено со смртните случаи поврзана со дрога поради хероин / опиум во 5 (25%) случаи. Од сите смртни случаи поврзана со дрога 50 (30,3%) се поврзани со употреба на повеќе дроги. За  $p < 0,01$  постои значителни разлики меѓу анализирани возрасни групи, поради причина за предозирање (Pearson Chi-square = 33.886, df = 12 p = 0,0007).

Средната возраст за машки лица за смртните случаи поврзана со дрога е  $27,75 \pm 6,119$  (минимална возраст -17 години и максимална возраст - 50 години), а за женски на средна возраст бил  $31,75 \pm 6,273$  (минимална возраст - 22 години и максимална возраст - 45 години ). Постои статистички значајна разлика во возраста за смртните случаи поврзана со дрога меѓу машките и женските лица (Mann-Whitney U Test=925, Z=-2,626, p=0,0087).

Во последните четири години согласно добиените податоци од Институтот за судска медицина, криминологија и медицинска деонтологија, при Медицинскиот факултет во Скопје, се евидентира тенденција на зголемување на смртноста поврзана со дроги каде основен причинител е метадонот, кој во чест случај е комбиниран со БЗД. Од сите смртни случаи од дрога во 2010 година, кај 50% како основна причина е предозираност од метадонот, од кои кај 10% тој е комбиниран со БЗД. Во 2011 година, од сите смртни случаи од дрога кај 64% како основна причина е метадонот од кои кај 29% тој е комбиниран со БЗД. Во 2012 год, кај 78% од смртните случаи од дрога причина е метадонот, а кај 55,5 % од нив тој е употребуван во комбинација со БЗД. Од сите смртни случаи од дрога во 2013 година, кај 57% како основна причина е предозираност од метадонот, од кои кај 50% тој е комбиниран со БЗД.

Во Република Македонија, анализата на податоците во период од 10 год (1998-2008год) во студија на пресек спроведена во Клиниката за токсикологија, Универзитетски клинички центар „Св. Кирил и Методиј“ Скопје, укажуваат на зголемување на стапката на труења кај мажите (34% до 45.4%), нема значајна разлика во самоубиствени обиди (73.1% до 75.6%) и леталниот исход (3.12% до 3.11%). Бројот на труења со БЗД покажува зголемување речиси за два пати (38.4% до 57.5%) (228).

Податоците за акутно труење во Република Македонија ги обработува Токсиколошкиот информативен центар на Република Македонија.

Во 2012 год во пријавени се 451 случаи на акутна интоксикација со наркотици и психотропни супстанции и тоа: со БЗД 298 лица; антидепресиви 30 лица, со неуролептици 27 лица, со хипнотици 6 лица, со метадон 31 лица, со опиоидни аналгетици 18 лица, со хероин 16, кокаин 8 лица, со Cannabis sativa 10 лица, со екстази 3 лица, со бупренорфин 4

лица. Во 2013 год во пријавени се 513 случаи на акутна интоксикација со наркотици и психотропни супстанции и тоа: со БЗД 327 лица; 15 лица имале труење БЗД во комбинација со алкохол; антидепресиви 26 лица, со опиоидни аналгетици 6 лица, со хероин 20, кокаин 3 лица. Податоците покажуваат зголемена преваленција на акутна интоксикација поврзани со лекови од групата на БЗД, со 298 случаи во 2012год и 327 случаи во 2013година. Оваа состојба ја нагласува потребата за спроведување на истражувања во оваа област, која ќе се утврди причината.

## 2.МОТИВ ЗА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Според многу студии, третманот со метадон има значаен ефект врз подобрување на здравјето на зависниците и намалувањето на морталитетот, злоупотребата на дроги и криминалните активности за обезбедување на дрога (229-232). Долгорочните резултати од овој тераписки супституционен третман зависат од многу фактори меѓу кои злоупотребата на други психоактивни супстанции е од посебна важност (233,234). Затоа укажувањата од истражувањата дека користењето на комбинација од повеќе дроги е честа појава кај пациентите кои се наоѓаат на метадонски третман, мора да бидат земени во предвид со цел за оптимизирање на резултатите од третманот (235). Во последните десетина години, користењето на бензодиазепини во популацијата на зависници на метадонски третман е предмет од интерес на многу студии во кои се истакнува дека преваленцата варира од 24.9% до 50.6% (171,236,237). Во одредени студии животната преваленција на редовни БЗД употреба, а веројатно и зависност е 79% (60). Сепак во земјите на централна и источна Европа епидемиолошките студии кои укажуваат на овој проблем се генерално недоволни или непотполни.

Во рамките на проблемот на злоупотребата на дроги Р.Македонија бележи генерален тренд на зголемување на бројот на зависници за кои постои медицинска индикација за тераписки супституционен третман со метадон. Досега во нашата земја, не е спроведено ниедно системско истражување кое укажува на епидемиологијата на употреба /злоупотреба на бензодиазепини во популацијата на зависници кои се наоѓаат на метадонски третман ниту за карактеристиките со кои тие се разликуваат од останатите пациенти на третман. Ова истражување е прво од ваков вид во нашата земја и се очекува да укаже на оригинални согледувања во однос на овој проблем, да овозможи споредување на резултатите со истите во другите земји и да ги посочи местата и препораките за интервенција.

## 3. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

### 3.1. Генерална цел

Студијата има за цел да ја истражи употребата/злоупотребата на бензодијазепини кај пациентите на метадонски третман и да укаже на местата и препораките за интервенција.

### 3.2. Специфични цели

1. Да се одреди преваленцата на употреба/злоупотреба на БЗД кај пациентите на метадонски третман.
2. Да се согледа дали и поради кои причини пациентите за време на метадонскиот третман, започнуваат, продолжуваат или ја зголемуваат употребата на БЗД.
3. Да се утврдат евентуалните разлики во карактеристиките на пациентите кои употребуваат/злоупотребуваат БЗД и другите пациенти на метадонски третман (причини и времетраење на зависност, комбинирање на повеќе психоактивни дроги, дневна доза на одржување, здравствени проблеми итн.).
4. Да се одреди пропорцијата на пациенти на метадонски третман кои употребуваат/злоупотребуваат БЗД кои би прифатиле да влезат во програма за одвикнување доколку истата им е на располагање.

## 4. РАБОТНИ ХИПОТЕЗИ

1. Бројот на пациентите кои употребуваат/злоупотребуваат БЗД е сигнификантно поголем споредено со останатите пациенти на метадонски третман.
2. Постои негативна поврзаност помеѓу метадонскиот третман и започнувањето, продолжувањето или зголемување на употребата на БЗД од пациентите вклучени во програмата.
3. Пациентите на метадонски третман кои употребуваат/злоупотребуваат БЗД сигнификантно повеќе имаат историјата на користење на пропишани лекови за ментални проблеми, полоша здравствена состојба и склоност кон комбинирање на психоактивни дроги споредено со останатите пациенти во истата програма.

4. Сигнификантно помал дел од пациентите на метадонски третман кои употребуваат/злоупотребуваат БЗД изјавуваат дека иницијалното користење им било пропишано од лекар.
5. Значајно поголем дел од пациентите на метадонски третман кои употребуваат/злоупотребуваат БЗД истите ги набавуваат без рецепт од лекар.
6. Постои суштинска разлика во причините за иницијална проба на БЗД помеѓу пациентите на метадонски третман кои употребуваат т.е. не употребуваат БЗД.
7. Сигнификантно поголем дел од пациентите на метадонски третман кои употребуваат/злоупотребуваат БЗД би прифатиле да влезат во програма за одвикнување доколку истата им е на располагање.
8. БЗД корисниците а имаат различен психолошки профил од не-корисниците на БЗД, кој се одразува во нивното расположение, анксиозност и стрес во живот.

## 5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

### 5.1. Дизајн на студијата

Истражувањето под назив **“Употреба на бензодиазепини кај пациенти на метадонски третман“** преставува квантитативна аналитичка студија на пресек (cross sectional study) која се спроведе од декември 2012 до јули 2013 година, во соработка со ЈЗО Психијатриска болница “Скопје“ од Скопје, Р.Македонија (Центар за третман на зависности од дрога во Клинички Центар, Центар за третман на зависности од дрога во Кисела Вода), ГОБ “8 Септември“ (Центар за третман на зависности од дрога во ГОБ “8 Септември“) и Институтот за епидемиологија и биостатистика при Медицинскиот факултет во Скопје. Се спроведе анонимно неповрзано анкетирање на зависниците кои се на тераписки супституционен третман со метадон во однос на употребата / злоупотребата на БЗД. Студијата е дизајнирана по модел на идентично истражување спроведено во Балтимор на University of Maryland Medical Center (211).

Селекцијата на центрите за третман на зависности од дрога во рамките на ЈЗО Психијатриска болница “Скопје“ од Скопје (Центар за третман на зависности од дрога во Клинички Центар, Центар за третман на зависности од дрога во Кисела Вода) и Центарот за третман на зависности од дрога во рамките на ГОБ “8 Септември“, е направена поради

следните истражувачки претпоставки: (1) голема фреквенција на пациенти – околу 50% од сите пациенти на метадонски третман во земјата; (2) добра организација на работа; и (3) доследно спроведување на стандардите за добри практики на СЗО.

## 5.2. Примерок на истражувањето

Со истражувањето беа опфатени сите пациенти кои во периодот од декември 2012 до јули 2013 година беа вклучени на терапевски супституционен третман со метадон во трите центри за третман на зависности од дрога во Јавните здравствени установи и тоа двата центри за третман на зависности од дрога во рамките на ЈЗО Психијатриска болница “Скопје“ од Скопје (Центар за третман на зависности од дрога во Клинички Центар и Центарот за третман на зависности од дрога во Кисела Вода), како и Центарот за третман на зависности од дрога во рамките на ГОБ “8 Септември“. За периодот од интерес на истражувањето, согласно досегашното искуство од работата на центрите, се процени дека бројот на пациенти кои ќе бидат опфатени со програмата на терапевски супституционен третман со метадон ќе изнесува околу 500. Со истражувањето се опфатени вкупно 458 испитаници односно сите лица кои во периодот од интерес биле опфатени со програмата за терапевски супституционен третман со метадон во центрите за третман на зависности од дрога на територија на Скопје.

Сите испитаници примарно вклучени во судијата партиципираа во целиот процес на истражувањето, со исклучок на 15 лица кои во старт одбија да учествуваат во било каква студија, од лични причини (по долги години третман немаат желба да учествуваат во истражувања, не гледаат надеж дека нешто ќе се смени во севкупниот систем и/или заради лична разочараност и нерасположение), со што повратната стапка на учество (response rate) изнесува 97.86%.

Вкупниот број на испитаниците кои учествуваа во студијата во текот на анализата на пополнетите прашалници поделени се во две групи, согласно изјавата за употреба/злоупотреба на БЗД испитаниците и тоа:

**А) испитувана група** - ја сочинуваат пациентите на супституционен третман со метадон кои употребуваат/злоупотребуваат БЗД. Согласно литературата (211)(60) се процени дека на оваа група ќе и припаѓаат минимум 60% од вкупниот број испитаници (300 пациенти) што во случај на ова истражување изнесуваше 397 пациенти или 86,68%.

**Б) контролна група** - ја сочинуваат пациентите на супституционен третман со метадон кои не употребуваат БЗД 61 пациенти или 13%.

Ваквата поделба е направена со цел да овозможи споредување на испитаниците од двете групи во однос на прашањата од интерес на истражувањето.

Учеството во студијата беше доброволно и анонимно со загарантирана тајност на добиените одговори и коментари. Согласност за учество во студијата е побарана и добиена од секој пациент. На учениците не е понуден надомест за учество и тие можеа да го напуштат анкетањето во било кој момент без никакви последици по својата одлука. На првата страна од анкетниот прашалник, со болдирани впечатливи букви, на учесниците беше потенцирано да не го пишуваат своето име на ниедно место на прашалникот. Беа преземени контролни мерки за да се превенира повеќе-кратно пополнување на прашалникот од едно лице.

Пополнувањето на прашалниците е правено во фокус групи и на почетокот на учесниците им беше појаснето што сè се подразбира под бензодиазепини. После секоја фокус група пополнетите прашалници беа предавани во затворен плик и групно со што се превенира нивното поврзување со пациентот.

### 5.2.1. Критериуми за селекција

Селекцијата на испитаниците за студијата е спроведено според однапред утврдени инклузиони и ексклузиони критериуми.

Инклузиони критериуми:

- спремност и желба за учество;
- влученост во терапевски супституционен третман со метадон;
- согласност за доброволно учество во истражувањето (за лица помлади од 18 години лична согласност и согласност од родител/старател);
- независно од пол, националност, место на живеење, ниво на образование, работен статус, брачен статус, социо-економски статус;
- соработливост и одговорност.

Ексклузиони критериуми:

- прекумерна вознемиреност
- отсуство на спремност и желба за учество

### 5.3. Инструмент на истражувањето

За остварување на целите на студијата е користен стандардизиран прашалник дизајниран од група експерти од Медицинскиот Центар при Универзитетот Мериленд во

Балтимор (University of Maryland Medical Center - Балтимор) наменет посебно за ваков вид на истражување (211). Прашалникот како и дозволата за негова употреба во рамките на нашето истражување беа добиени од Медицинскиот Центар при Универзитетот Мериленд по барање на авторот на овој поднесок и писмена поддршка од European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) каде спроведувањето на ваков вид истражување во Р.Македонија се проценува како приоритет.

Прашалникот е составен од пет целини и тоа социо-демографски податоци, историја на употреба на психоактивни супстанции, употреба на БЗД, здравствена состојба и лични ставови за тврдења во однос на разновидни животни ситуации, состојби и чувства (Анекс 1 од овој поднесок). **Првиот дел** од прашалникот содржи прашања за демографските карактеристики на испитаниците и тоа: возраст, пол, етничка припадност, вероисповест, брачен статус, степен на образование, работен однос, родителство, здравствено осигурување итн. **Вториот дел** од прашалникот е составен од единаесет прашања кои се однесуваат на историјата на употреба на психоактивни супстанции (времетраење на употреба, возраст на започнување, причини за почеток на користење, видови на употребувани психоактивни супстанции, начин на апликација, дневна количина, несакани ефекти од користење); користени психоактивни супстанции во последните 30 дена (видови и причини); возраст на прием на метадонскиот третман. **Третиот дел** од прашалникот содржи дваесет и три прашања поврзани со употребата на БЗД (времетраење на зависност, здравствени односно нездравствени причини за почеток/продолжување на користење, возраст на прво користење, дневна количина, сакани и несакани ефекти при користењето, комбинирање со други лекови); користење на БЗД во последните 30 дена (причини); и лични ставови за влез во програма за одвикнување од БЗД. **Четвртиот дел** од прашалникот преку единаесет прашања ја обработува здравствената состојба на испитаниците и евентуалната поврзаност со употребата/злоупотребата на БЗД (хронични заболувања, крвно преносливите инфекции, ментални и емоционални проблеми вклучувајќи анксиозност и депресија итн.). Во **петиот дел** од прашалникот се однесува на лични ставови за тврдења во однос на разновидни животни ситуации, состојби и чувствува. Во овој дел од прашалникот користена е Ликертова скала (Likert-type scales) на можни одговори дадени во четири и пет степени (238-241).

Прашалникот содржи прашања коишто се однесуваат на психолошката состојба на испитаниците, вклучувајќи ја чувствителноста кон анксиозност, т.е. Индекс на чувствителност кон анксиозност (Anxiety Sensitivity Index ASI-3).

ASI индексот е краток, полу-структуриран прашалник дизајниран за да обезбеди важни информации за аспекти на животот на пациентот, а добиените сознанија можат да

придонесат за осознавање на причините за злоупотреба на супстанции. Тоа е првиот чекор во развојот на профилот на пациентот и е од значење за понатамошниот третман. Инструментот е дизајниран за да добијат сознанија за проблемот со однесувањето на пациентот, а се фокусира посебно на 30 дена пред спроведувањето на анализата.

Индекс на чувствителност кон анксиозност (Anxiety Sensitivity Index ASI-3) (сет на прашања) се примени кај секој поединечен пациент, во форма на 18 прашања за само-евалуација. Преку добиените одговори со ASI дава можност за подобро разбирање на анксиозноста од физички/телесен, психолошки и социјален аспект (242). Наодите од спроведеното истражувањето ја нагласија важноста за разгледување на мултидимензионалната природа на анксиозноста и во разбирањето на нејзината улога во третманот и во можната употреба на БЗД. Факторот за физичката загриженост се однесува на стравот од соматски анксиозни симптоми, кои пациентот верува дека може да доведат до катастрофални физички проблеми; за социјалните димензии се однесува на верувањето дека јавното изложување на симптомите за анксиозност (црвенење, брзо чукање на срцето, забрзано дишење и др) ќе резултира со потсмев; а факторот за когнитивната/психолошката загриженост се поврзува стравот за поврзување на анксиозните симптоми и поистоветување со знаци на ментално растројство. Трите фактори се потврдени како конзистентни, веродостојни и во согласност со полот и возраста(243). Со ASI индексот можна е проценка на потребите на пациентот за дополнителен третман. Скалите се движат од 0 (третман не е потребен) до 9 (итно е потребниот третман да се интервенира во состојба опасна по живот). Секој рејтинг се базира на симптоми кои се базираат на историјата на проблемот, сегашната состојба и проценка за потребата на третман на пациентот.

Скала за самопроценка на немирот (SAS) е исто така составен дел на прашалникот, скратена верзија на скалата воведена од страна на Zung за откривање на анксиозност. За согледување на нивото на почувствуван стрес, на испитаниците од двете групи им е аплицирана Perceived Stress скала составена од 10 прашања. За можни одговори користена е Ликертова скала (Likert-type scales) во пет степени и тоа: а) никогаш; б) ретко; в) понекогаш; г) често и д) многу често. Интервалот на вкупниот број на бодови од овој блок прашања се движи од 0 до 40 при што повисокит скор одговара на поголемо ниво на стрес. Вкупниот SAS резултат може да варира од 20 (без страв воопшто) до 80 (тешка анксиозност) и преку неа може да се испита социјална анксиозност, генерализирана анксиозност и исто така, дава резултат за прекумерна анксиозност, грижи, придружени со симптоми на моторна тензија и будност.



Скала за депресија -Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) (240)(244), е еден од најчестите скрининг тестови за одредување на депресивните чувства и однесувања во текот на изминатата недела. За согледување на постоење на депресија на испитаниците од двете групи им е аплицирана CES-D скала составена од 20 тврдења. За можни одговори користена е Ликертова скала (Likert-type scales) во четири степени и тоа: а) ретко или воопшто (помалку од 1 ден); б) малку (1-2 дена); в) умерено (3-4 дена) и г) цело време или најголемиот дел од времето (6-7 дена). Интервалот на вкупниот број на бодови од овој блок тврдења се движи од 0 до 60 при што повисокит скор одговара на поголема депресија. Со примена на оваа скала за мерење на депресија, кај испитаниците во студијата, се оцени колку често во текот на изминатата недела е доживеан симптом поврзан со депресија, како: немирен сон, намален апетит и чувство на осаменост.

Скалата за оценка на стресот Perceived Stress Scale (PSS) (245) е развиена за да се измери степенот до кој одредени состојби во во животот ги оценуваме како стресни. Стрес скала (PSS) е најстариот широко користен психолошки инструмент за мерење на перцепцијата на стрес. Тоа е мерка за степенот до кој ситуации во животот ги оценуваме како стресни, особено од страна на непредвидливи, незадржливи состојби кај испитаниците. Исто така вклучени се и директни прашања во врска со сегашните нивоа на стрес. Прашањата се од општа природа и со тоа се со релативно слободни содржини специфични за секоја група под-популација. Прашања во PSS се прашања за чувствата и мислите во текот на минатиот месец, од испитаниците се бара колку често тие се почувствувале на одреден начин.

## 5.4.Согласност

Интерес за истражувањето и поддршка за негово имплементирање, по претходно објаснување на целите на истражувањето, е добиена од Министерството за здравство, Министерството за внатрешни работи на Република Македонија и Европскиот мониторинг центар за следење на дрога и зависности од дрога, ЈЗО Психијатриска болница “Скопје“ од Скопје, Р.Македонија во чиј состав работат двата центри за третман на зависности од дрога и ЈЗО Градска Општа Болница “8-ми Септември“ од Скопје, Р.Македонија во чиј состав работи центар за третман на зависности од дрога. Партиципирањето во студијата е доброволно. На првата страна од анкетниот прашалник, со болдирани впечатливи букви, на учесниците им беше потенцирано да не го пишуваат своето име на ниедно место на прашалникот. Процесот на вклучување на учесниците во истражувањето не вклучи никаков облик на принуда. На сите учесници детално им беа појаснети причините

за спроведување на истражувањето, беа информирани за процедурите кои се превземаат за доверливост на добиените информации во однос на нивна загарантирана анонимност во истражувањето.

## 6. Статистичка обработка на резултатите

Податоците добиени со истражувањето се обработени во соодветни статистички програми (Statistica for Windows 7,0 и SPSS верзија 14) и се прикажани табеларно и графички.

Анализата на атрибутивните (квалитативни) серии се направи преку одредување на коефициент на односи, пропорции и стапки. Нумеричките (квантитативни) серии се анализираа со употреба на мерките на централна тенденција и со мерки на дисперзија (стандардна девијација и стандардна грешка). За споредба на просечните вредности на нумеричките серии беше користена анализа на варијанса - ANOVA.

Chi square, Kolmogorov - Smirnov тест за еден или два примероци и Fischer exact тест се користат за утврдување на евентуална асоцијацијата меѓу одредени белези во групата испитаници, односно утврдување на сигнификантноста на анализираните разлики меѓу одредени статистички серии.

Pearson correlation тест се користеше за утврдување на корелацијата меѓу две континуирани варијабли, додека мултипла корелација и регресија се искористи за утврдување на корелација меѓу една зависна и повеќе независни варијабли односно белези.

При анализата на повеќе од две нумерички серии користен е Post hoc - Tukey significant difference (HSD) тест, а за анализа на две нумерички серии во кои не постои отстапување од нормалната дистрибуција, сигнификантноста на разликата е тестирана со Student-ov t-тест.

Пресметување на ризиците ќе се врши со помош на стапки на предимство (Odd ratio – OR). За утврдување на статистичка значајност се користеше ниво на сигнификантност од  $p < 0.05$ .

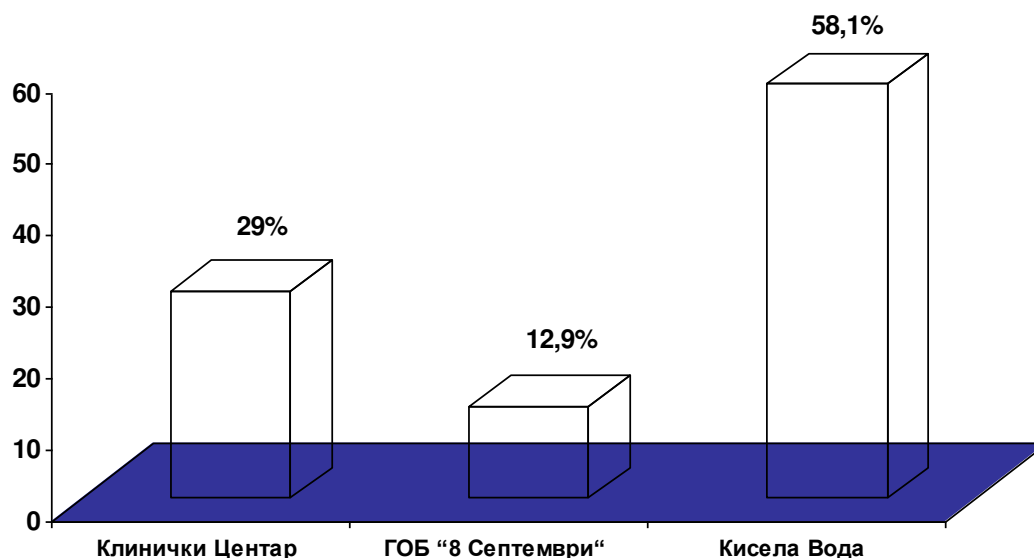
## 7.РЕЗУЛТАТИ

Студијата “Употреба на бензодиазепини кај пациенти на метадонски третман“ претставува квантитативна аналитичка студија на пресек (cross sectional study) спроведена во периодот од декемри 2012 до јули 2013 година во соработка со ЈЗО Психијатриска болница “Скопје“ од Скопје (Центар за третман на зависности од дрога во Клинички Центар, Центар за третман на зависности од дрога во Кисела Вода), ГОБ “8 Септември“ (Центар за третман на зависности од дрога) и Институтот за епидемиологија и биостатистика при Медицинскиот факултет, УКИМ во Скопје. Селекцијата на центрите за третман на зависности од дрога е направена поради: (1) голема фреквенција на пациенти – околу 50% од сите пациенти на метадонски третман во земјата; (2) добра организација на работа; и (3) доследно спроведување на стандардите за добри практики на СЗО. Со истражувањето се опфатени вкупно 458 испитаници односно сите лица кои во периодот од интерес биле опфатени со програмата за тераписки супституционен третман со метадон во центрите за третман на зависности од дрога на територија на Скопје. Сите испитаници примарно вклучени во судијата партиципирале во целиот процес на истражувањето, со исклучок на 15 лица кои во старт одбија да учествуваат во било каква студија, со што повратната стапка на учество (response rate) изнесува 97.86%.

### 7.1.Социодемографски карактеристики на примерокот

Во истражувањето се опфатени вкупно 458 испитаници кои во испитуваниот период, од декемри 2012 до јули 2013 година, биле вклучени во програмата за тераписки супституционен третман со метадон во трите центри за третман на зависности од дрога и тоа во: Клинички Центар 133 (29,04%), ГОБ “8 Септември“ 59 (12,88%) и во Кисела Вода 266 (58,08%) (График 1). Согласно изјавата за употреба/злоупотреба на БЗД испитаниците од примерокот се поделени на испитувана (БЗД +) и контролна група (БЗД -). Испитуваната група ја сочинуваат 397 испитаници на супституционен третман со метадон кои употребувале/злоупотребувале БЗД и тоа од: Клинички Центар 114 (28,72%), ГОБ “8 Септември“ 54 (13,60%) и во Кисела Вода 229 (57,68%). Контролната група ја сочинуваат 61 испитаник на супституционен третман со метадон кои не употребувале БЗД и тоа од: Клинички Центар 19 (31,15%), ГОБ “8 Септември“ 5 (8,20%) и во Кисела Вода 37 (60,66%).

График 1. Дескриптивна анализа на примерок по центри за метадонски третман



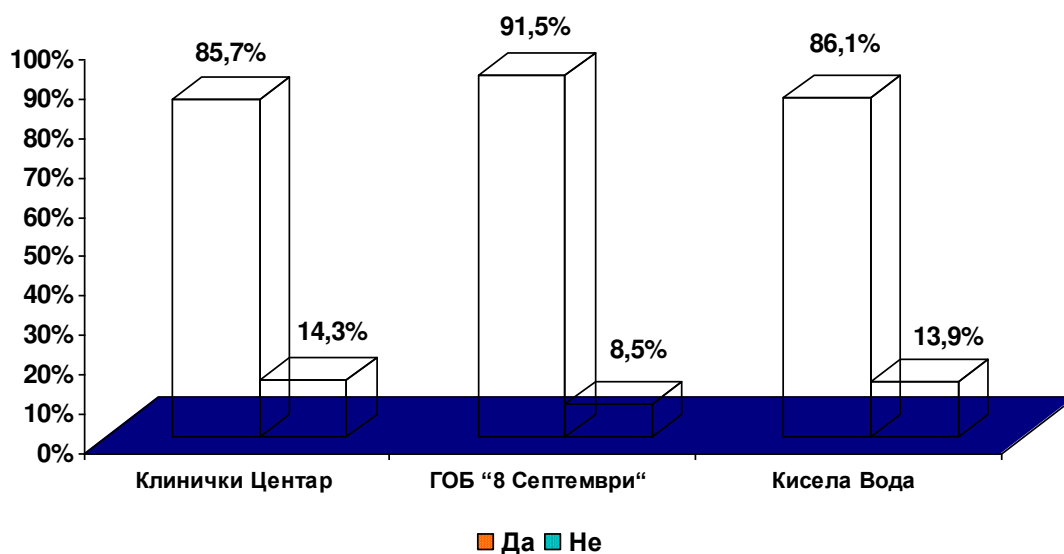
Дистрибуцијата на испитаниците во примерокот според центар за метадонски третман е прикажана на График 1. Од вкупниот број на испитаници во примерокот употреба/злоупотреба на БЗД потврдиле 397 (86,66%) (испитувана група), а негирале 61 (13,32%). За  $p > 0,05$  нема статистички сигнификантна разлика помеѓу трите центри за метадонски третман во однос на бројот на лица кои употребувале односно неупотребувале БЗД (Pearson Chi-square=1,387, df=2,  $p=0,499$ ). Дескриптивната анализа на испитаниците во примерокот според употреба/неупотреба на БЗД по центри за метадонски третман е прикажана на Табела 1 и График 2.

Табела 1. Дескриптивна анализа на примерокот според употреба на БЗД по центри за ММТ

Употреба/злоупотреба На БЗД		Центри за тераписки супституционен третман со метадон			Вкупно
		Клинички центар	ГОБ "8 Септември"	Кисела Вода	
Да	Број	114	54	229	397
	%	28,72%	13,60%	57,68%	
Не	Број	19	5	37	61
	%	31,15%	8,20%	60,66%	
Вкупно	Број	133	59	266	458
	%	29,04%	12,88%	58,08%	100%

Pearson Chi-square=1,38743, df=2,  $p=0,499719$

График 2. Дескриптивна анализа на примерокот според употреба/неупотреба на БЗД по центри за ММТ



### 7.1.1. Дескриптивна анализа на примерокот според возраст

Просечната возраст на испитаниците во истражувањето изнесува  $36,6 \pm 7,1$  години со медијана од 35 години, минимална возраст од 18 година и максимална возраст од 68 години (Табела 2). Во испитуваната група просечната старост на пациентите изнесува  $36,4 \pm 6,9$  години, а во контролната група  $37,6 \pm 8,3$  години. Анализата укажа дека во испитуваната група минималната возраст на испитаниците е 18 години, а максимална возраст 68 години споредено со испитаниците од контролната група каде минимална возраст е 26 а максимална возраст е 59 години. И во двете групи, половина од испитаниците се постари од 35 години.

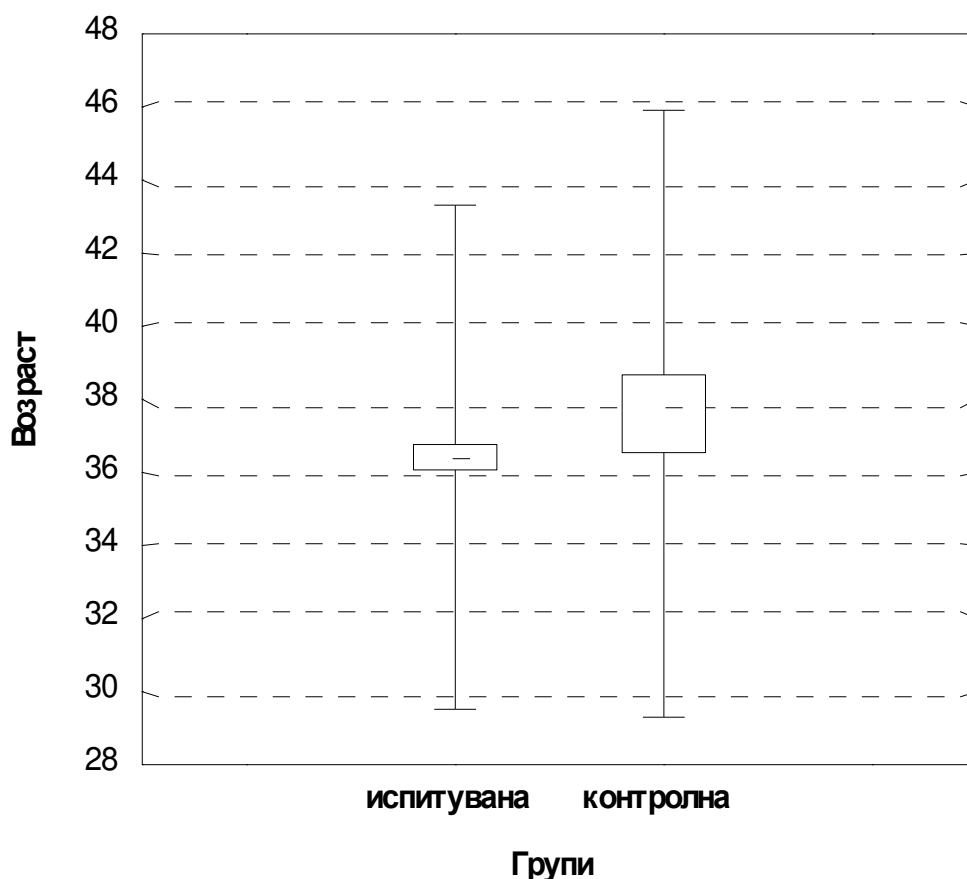
Табела 2. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по возраст

Група	Број	Просек (Means)	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Стандардна грешка (Std.Err.)	Медиана (Median)	Минимум (Min)	Максимум (Max)
испитувана	396	36,41772	6,898480	0,347100	35	18	68
контролна	61	37,60656	8,305176	1,063369	35	26	59
Вкупно	457	36,57675	7,104141	0,332682	35	18	68

t-test for independent samples=-1,2171 df=454 p=0,2242

Тестираната разлика во просечната возраст помеѓу двете групи испитаници не покажа статистички сигнификантна разлика (t-test for independent samples=-1,2171 df=454 p=0,2242). Табеларниот и графичкиот приказ на дескриптивната анализа на испитаниците од испитуваната и контролната група според возраст е претставен во Табела 2 и Графикон 3.

Графикон 3. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по возраст



Пациентите од испитуваната и контролната група се анализирани според возраст и пол. Согледано е дека во испитуваната група кај пациентите од машки пол просечната возраст изнесува  $36,8 \pm 7,0$  години со минимална возраст од 18 години и максимална возраст од 68 години, а кај пациентите од женски пол просечната возраст изнесува  $34,0 \pm 5,85$  години со минимална возраст од 22 години и максимална возраст од 49 години (Табела 3 и Графикон 4). Во испитиваната група, испитаниците од машки пол имаат статистички сигнификантно поголема просечната возраст споредено со онаа на женскиот пол (t-test for independent samples=2,826 df=393 p=0,005).

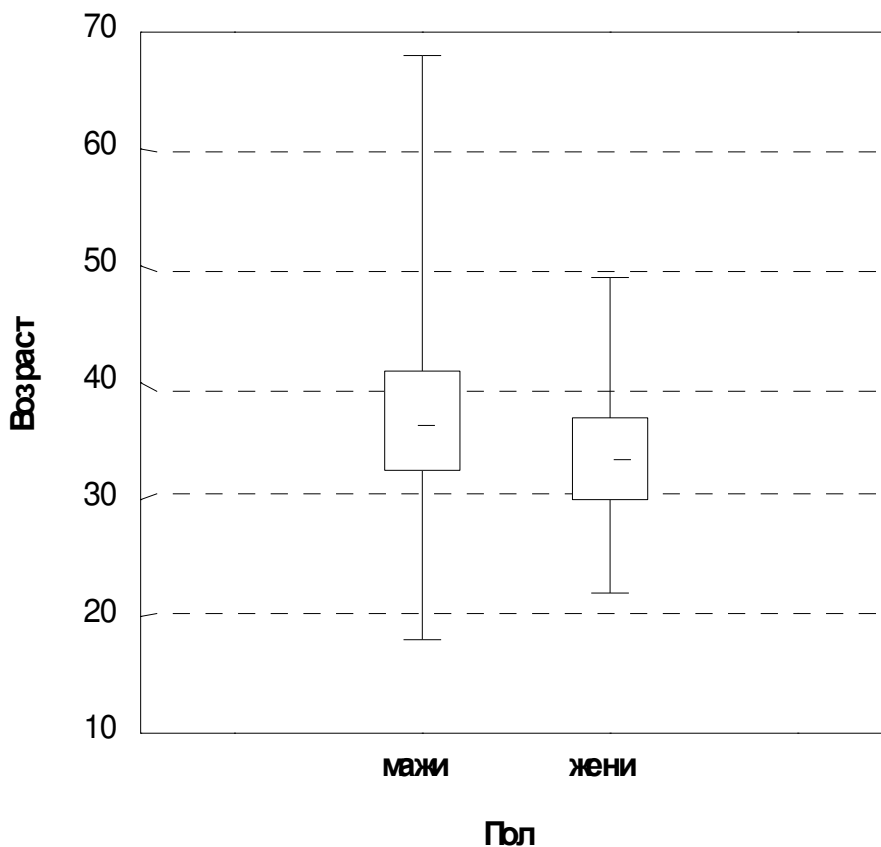
Табела 3. Дескриптивна анализа на испитувана група по пол и возраст

Пол	Број	Просек (Means)	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Стандардна грешка (Std.Err.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)
машки	340	36,80882	6,983033	0,378708	18	68
женски	55	34,00000	5,846810	0,788384	22	49
Вкупно	395	36,41772	6,898480	0,347100	18	68

t-test for independent samples=2,826251 df=393 p=0,00495

Табеларниот и графичкиот приказ на дескриптивната анализа по пол и возраст на пациентите од испитуваната група е прикажан на Табела 3 и Графикон 4.

Графикон 4. Дескриптивна анализа на испитувана група по пол и возраст



Во контролната група просечна возраст на испитаниците изнесува  $37,6 \pm 8,3$  години при што кај пациентите од машки пол таа е  $38,5 \pm 8,7$  години со минимална возраст од 26 години и максимална возраст од 59 години, а кај пациентите од женски пол просечната

возраст изнесува  $33,5 \pm 4,3$  години со минимална возраст од 28 години и максимална возраст од 40 години (Табела 4 и Графикон 5).

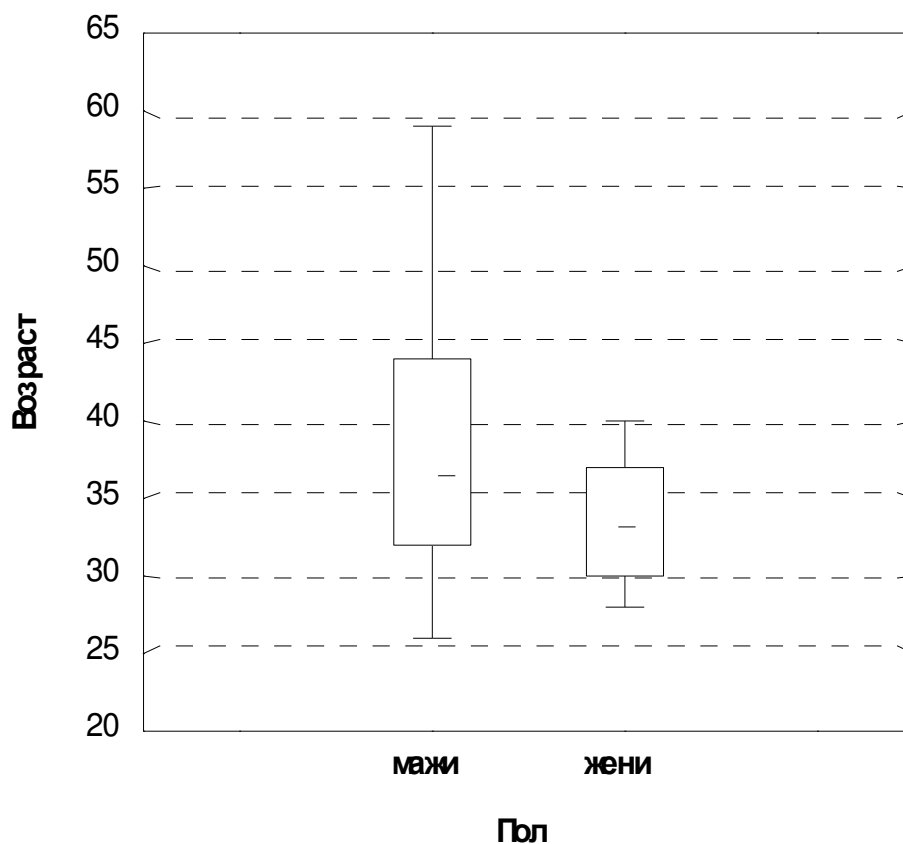
Табела 4. Дескриптивна анализа на контролна група по пол и возраст

Пол	Број	Просек (Means)	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Стандардна грешка (Std.Err.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)
машки	50	38,50000	8,753425	1,237921	26	59
женски	11	33,54545	4,033947	1,216281	28	40
Вкупно	61	37,60656	8,305176	1,063369	26	59

t-test for independent samples=1,825815df=59 p=0,072940

Нема сигнификантна разлика во просечната возраст помеѓу испитаниците од машки и женски пол во контролната група (t-test for independent samples=1,826 df=59 p=0,0729).

Графикон 5. Дескриптивна анализа на контролна група по пол и возраст





### 7.1.2. Дескриптивна анализа на примерокот според пол

Од вкупно 397 испитаници во испитуваната група, 342 (86,2%) се мажи и 55 (13,8%) се жени со однос помеѓу половите од 6,2:1. Во контролната група од вкупно 61 испитаник, 50 (82,0%) се мажи и 11 (18,0%) се жени со однос помеѓу половите од 4,5:1. За  $p > 0,05$ , нема статистички сигнификантна разлика помеѓу групите во однос на полот на испитаниците (Pearson Chi-square=0,749, df=1, p=0,387).

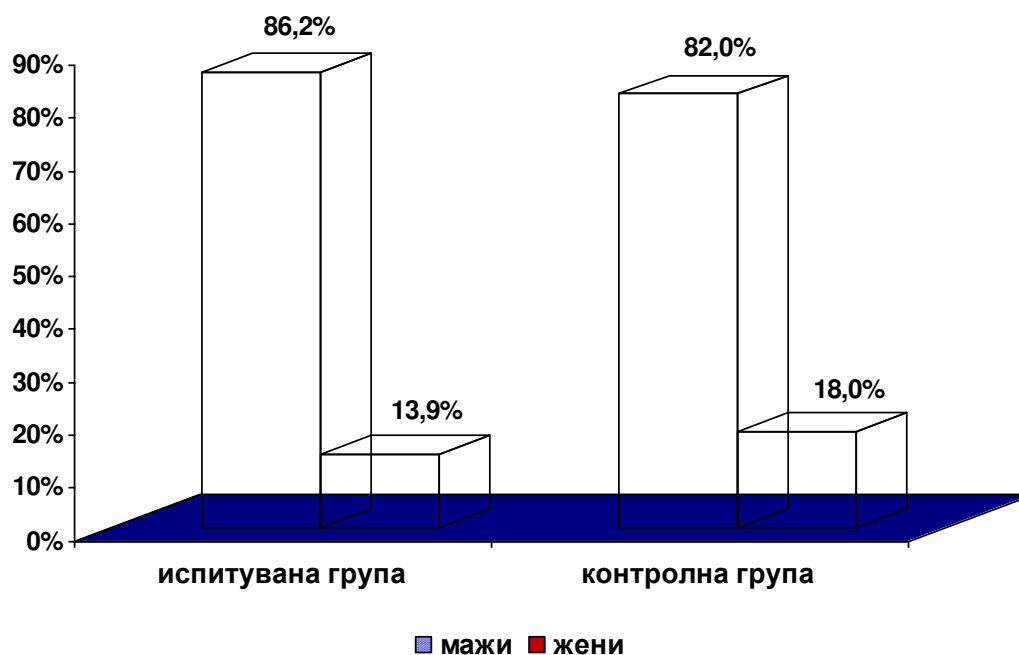
Табела 5. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по пол

Пол		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
машки	Број	342	50	392
	%	86,15%	81,97%	
женски	Број	55	11	66
	%	13,85%	18,03%	
Вкупно	Број	397	61	458
	%	86,68%	13,32%	100%

Pearson Chi-square=0,748645, df=1, p=0,386908

Дескриптивната анализа на испитуваната и контролната група по пол е претставена во Табела 5 и Графикон 6.

Графикон 6. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по пол



### 7.1.3.Дескриптивна анализа на примерокот според националност

Пациентите од испитуваната и контролната група се анализирани и во однос на националната припадност при што се поделени во шест групи и тоа: а) македонци; б) албанци; в) турци; г) роми; д) срби и е) останати. Дескриптивната анализа на испитаниците од примерокот во однос на националната припадност е прикажана во Табела 6 дадени подолу во текстот.

Табела 6. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по националност

Националност		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
Македонец	Број	252	34	286
	%	63,64%	55,74%	
Албанец	Број	87	13	100
	%	21,97%	21,31%	
Турчин	Број	23	4	27
	%	5,81%	6,56%	
Ром	Број	9	1	10
	%	2,27%	1,64%	
Србин	Број	10	4	14
	%	2,53%	6,56%	
Друго	Број	15	5	20
	%	3,79%	8,20%	
Вкупно	Број	396	61	457
	%	86,65%	13,35%	100%

Pearson Chi-square= 5,83746, df=5, p=0,322365

Pearson Chi-square= 0,09 df=1, p=0,7611

Fisher exact, two tailed test p=0,552018

Fisher exact, two tailed test p=0,859112

Fisher exact, two tailed test p=1,000000

Fisher exact, two tailed test p=0,235344

Fisher exact, two tailed test p=0,757643

Fisher exact, two tailed test p=0,220087

Fisher exact, two tailed test p=1,000000

македонци/ албанци

македонци/ турци

македонци/ срби

македонци/ роми

македонци/ други националности

албанци/ турци

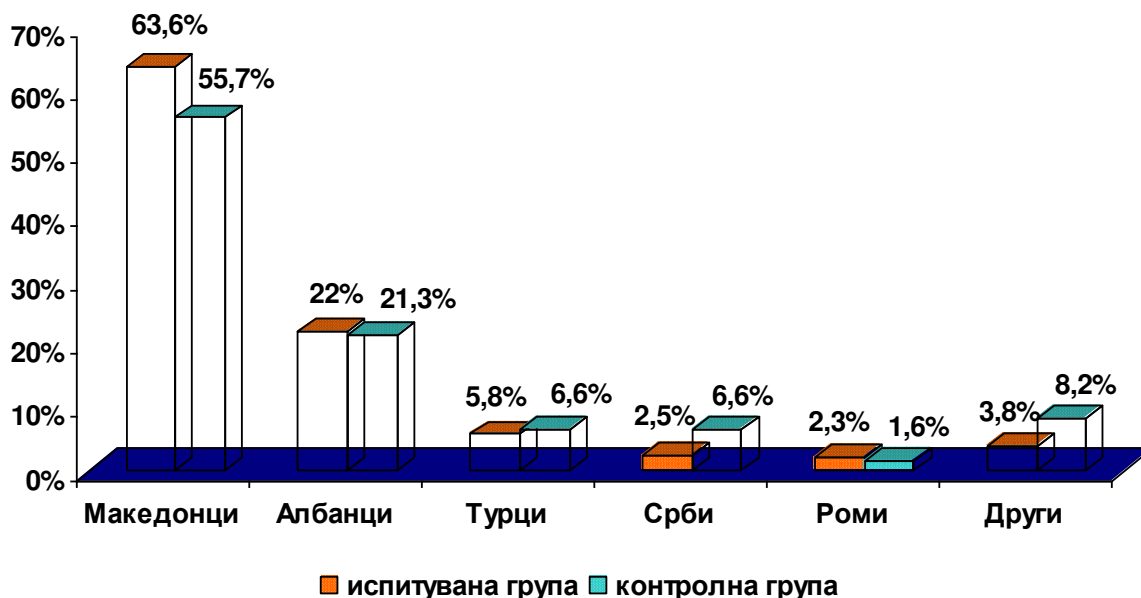
албанци/ срби

албанци/ роми

Анализата според национална припадност на испитаници во испитуваната група укажа на следната дистрибуција: македонци 252 (63,6%), албанци 87 (22,0%), турци 23 (5,8%), срби 10 (2,5%), роми 9 (2,3%) и други националности 15 (3,8%). Меѓу испитаниците во контролната, анализата според национална припадност укажа на:

македонци 34 (55,7%), албанци 13 (21,3%), турци 4 (6,6%), срби 4 (6,6%) и други националности 5 (8,2%). И во двете групи најголемиот дел од испитаниците, над 50%, се со македонска национална припадност, следени со испитаниците со албанска националност и тоа над 21% (Табела 6). Нема статистички сигнификантна разлика помеѓу испитуваната и контролната група во однос на националната припадност на испитаниците (Pearson Chi-square=5,83746, df=5, p=0,322365). За  $p > 0,05$ , нема статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи ниту во однос на испитаниците со македонска и албанска националност (Pearson Chi-square=0,09 df=1, p=0,7611), македонска и турска националност (Fisher exact, two tailed test p=0,5520), македонска и српска националност (Fisher exact, two tailed test p=0,8591), македонска и ромска националност (Fisher exact, two tailed test p=1,0000) и македонската и други националности (Fisher exact, two tailed test p=0,2353). Сигнификантна разлика помеѓу двете групи не е согледана ниту во однос на испитаниците со албанска и турска (Fisher exact, two tailed test p=0,7576), албанска и српска (Fisher exact, two tailed test p=0,2201) и албанска и ромска (Fisher exact, two tailed test p=1,0000) национална припадност. Графичкиот приказ на испитуваната и контролната група според националност е даден на Графикон 7.

Графикон 7. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по националност



#### 7.1.4. Дескриптивна анализа на примерокот според вероисповест

Пациентите од испитуваната и контролната група се анализирани и во однос на националната припадност при што се поделени во четири групи и тоа: а) христијани; б) муслимани; в) други религии и г) атеисти. Дескриптивната анализа на испитаниците од двете групи во однос на националната припадност е прикажана во Табела 7 дадени подолу во текстот.

Табела 7. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по вероисповест

Вероисповест		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
Христијани	Број	255	39	294
	%	64,72%	63,93%	
Муслимани	Број	117	20	137
	%	29,70%	32,79%	
Други	Број	10	0	10
	%	2,54%	0,00%	
Атеисти	Број	12	2	14
	%	3,05%	3,28%	
Вкупно	Број	394	61	455
	%	86,59%	13,41%	100%

Pearson Chi-square= 1,73026, df=3, p=0,630229

Pearson Chi-square= 0,14, df=1, p=0,707642

Fisher exact, two tailed test p=0,371392

Fisher exact, two tailed test p=1,000000

Pearson Chi-square= 0,05, df=1, p=0,817379

христијани/ муслимани

христијани/ други

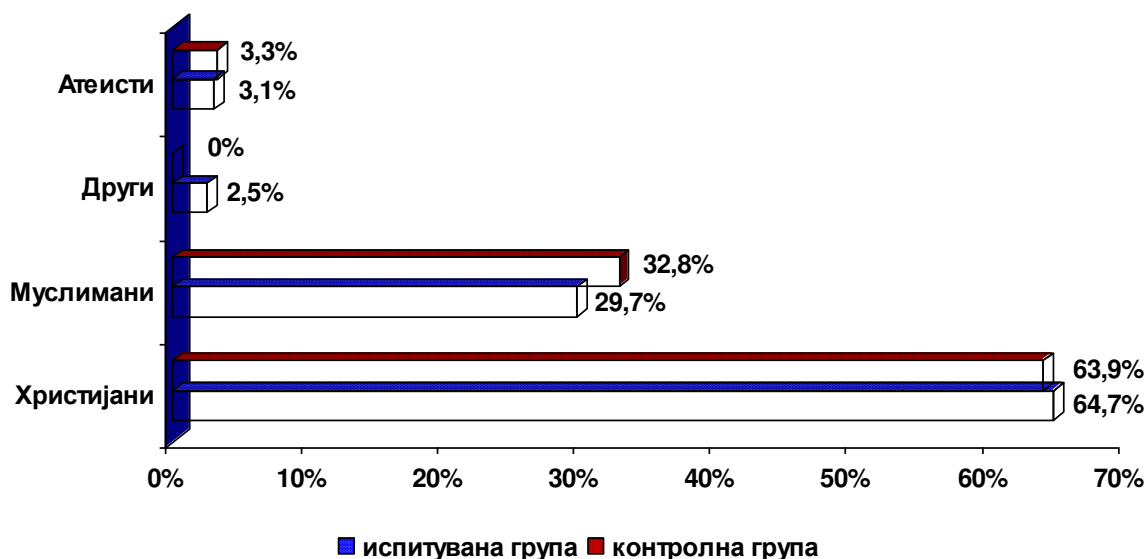
христијани/ атеисти

христијани/ сите останати

Од вкупниот број на испитаници во испитуваната група христијани биле 255 (64,7%), муслимани 117 (29,7%), други религии 10 (2,5%) и атеисти 12 (3,1%). И во двете групи најмногубројни биле христијаните следено со муслиманите застапени консеквентно со над 60% односно над 30% (Табела 7). Меѓу испитаниците во контролната група се изјасниле како: христијани 255 (64,7%), муслимани 117 (29,7%), атеисти 12 (3,1%) и од други религии 10 (2,5%). Во контролната група христијани биле 39 (63,9%), муслимани 20 (32,8%) и атеисти 2 (3,3%). Нема статистички сигнификантна разлика помеѓу испитуваната и контролната група во однос на вероисповеста на испитаниците (Pearson Chi-square= 1,730, df=3, p=0,6302). За  $p > 0,05$  не е согледана статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на испитаниците со христијанска и муслиманска вероисповест (Pearson Chi-square=0,14, df=1, p=0,7076), христијанска вероисповест и други вероисповести (Fisher exact, two tailed test p=0,3714) и

христијанска веросиповест и атеисти (Fisher exact, two tailed test  $p=1,0000$ ). Меѓу двете групи, за  $p>0,05$ , не е согледана сигнификантна разлика во однос на испитаниците со христијанска вероисповест и сите други анализирани можности на верско изјаснување. Графичкиот приказ на испитуваната и контролната група според вероисповест е даден на Графикон 8.

Графикон 8. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по вероисповест



### 7.1.5. Дескриптивна анализа на примерокот според образование

Според степенот на образование, испитаниците во истражувањето се поделени во три групи и тоа: а) основно; б) средно и в) високо. Дескриптивната анализа на испитаниците од двете групи во однос на образованието е прикажана на Табела 8 и Графикон 9.

Во испитуваната група, од вкупниот број на испитаници со основно образование биле 103 (26,0%), со средно 254 (64,1%) и со високо 39 (9,9%). Во контролната група со основно образование биле 15 (24,6%) од испитаниците, со средно 39 (64,0%) и со високо 17 (11,4%). И во двете групи најголемиот дел од испитаниците и тоа околу 64% имале средно образование (Табела 8).

Табела 8. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по образование

Образование		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
основно	Број	103	15	118
	%	26,01%	24,59%	
средно	Број	254	39	293
	%	64,14%	63,93%	
високо	Број	39	7	46
	%	9,85%	11,48%	
Вкупно	Број	396	61	457
	%	86,65%	13,35%	100%

Pearson Chi-square= 0,180624, df=2, p=0,913646

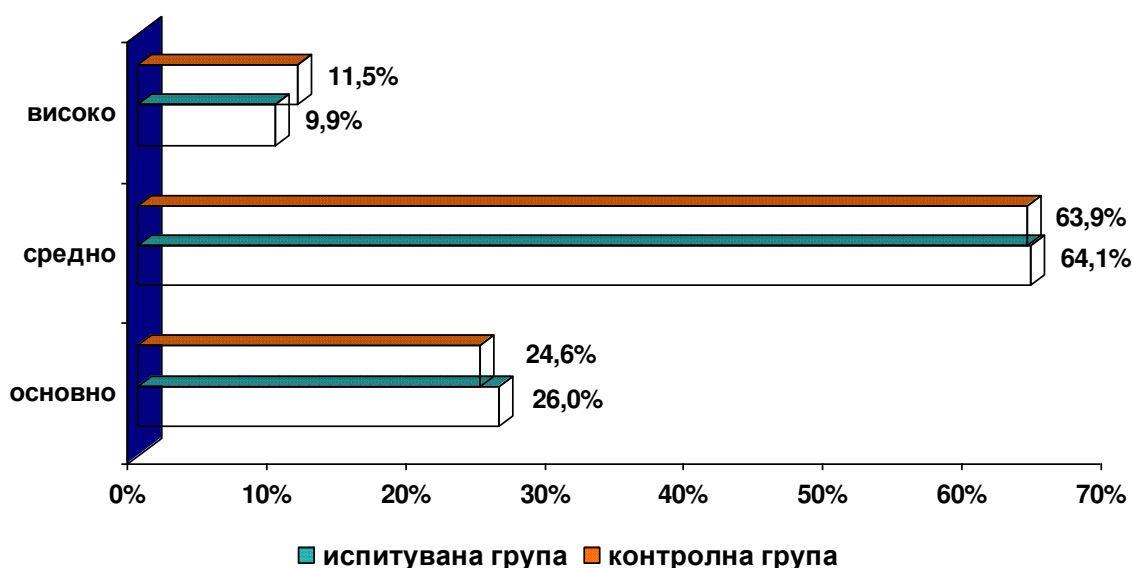
Pearson Chi-square= 0,03, df=1, p=0,8789      основно/ средно

Pearson Chi-square = 0,18, df=1, p=0,6723      основно/ високо

Pearson Chi-square = 0,12, df=1, p=0,7255      средно/ високо

Анализата не покажа статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на образованието (Pearson Chi-square=0,18, df=2, p=0,9136). За  $p > 0,05$ , нема статистички сигнификантна разлика помеѓу двете група во однос на испитаниците со основно и средно образование (Pearson Chi-square=0,03, df=1, p=0,8709); основно и високо образование (Pearson Chi-square=0,18, df=1, p=0,6723) како и во однос на средно и високо образование (Pearson Chi-square=0,12, df=1, p=0,7255).

Графикон 9. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по образование



### 7.1.6. Дескриптивна анализа на примерокот според брачен статус

Испитаниците од испитуваната и контролната група се анализирани во однос на брачниот статус и за таа цел се поделени во четири групи и тоа: а) во брак; б) со постојан партнер; в) разведен без постојан партнер и г) sameц без постојан партнер. Согласно дескриптивната анализа на испитаниците од двете групи во однос на брачниот статус, прикажана во Табела 9, од вкупниот број на испитаници во испитуваната група најголемиот дел или 187 (47,1%) биле самци без постојан партнер следено со 90 (22,7%) во брак, 72 (18,1%) со постојан партнер и 48 (12,1%) разведени без постојан партнер. Во контролната група најмногубројни биле испитаниците со постојан партнер 18 (29,5%) следено со подеднаква застапеност на оние во брак и самците без постојан партнер и тоа по 17 (27,9%) и разведени без постојан партнер 9 (14,7%) (Табела 9).

Табела 9. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по брачен статус

Брачен статус		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
во брак	Број	90	17	107
	%	22,67%	27,87%	
со постојан партнер	Број	72	18	90
	%	18,14%	29,51%	
разведен без постојан партнер	Број	48	9	57
	%	12,09%	14,75%	
sameц без постојан партнер	Број	187	17	204
	%	47,10%	27,87%	
Вкупно	Број	397	61	458
	%	86,68%	13,32%	100%

Pearson Chi-square= 8,78485, df=3, p=0,032298

Pearson Chi-square= 7,92, df=1, p=0,00489

Pearson Chi-square= 1,00, df=1, p=0,31825

Pearson Chi-square= 0,80, df=1, p=0,37163

Pearson Chi-square= 4,37, df=1, p=0,03648

сам без постојан партнер/ сите останати

разведен без постојан партнер/ сите останати

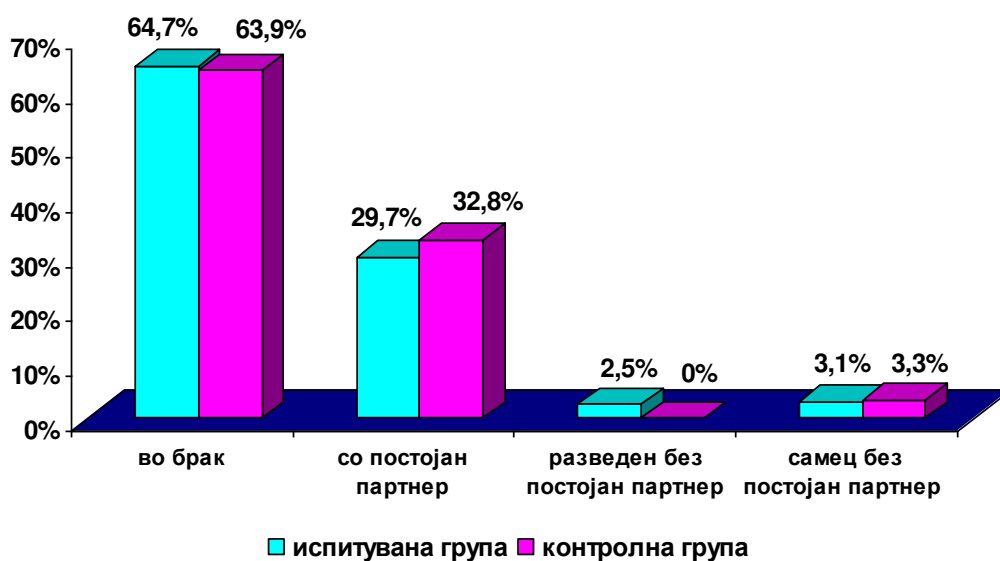
во брак/ сите останати

со постојан партнер/ сите останати

Анализата укажа на сигнификантна разлика помеѓу испитуваната и контролната група во однос на брачниот статус на испитаниците (Pearson Chi-square= 8,785, df=3, p=0,0323). За p<0,05 согледана е статистички сигнификантна разлика помеѓу двете

групи и во однос на испитаниците кои се сами без постојан партнер и сите останати (Pearson Chi-square= 7,92, df=1, p=0,0049), како и во однос на оние со постојан партнер и сите останати (Pearson Chi-square= 4,37, df=1, p=0,0365). Меѓу двете групи, за  $p > 0,05$ , не е согледана сигнификантна разлика во однос на испитаниците кои се разведени со постојан партнер и сите останати, како и во однос на оние во брак и сите останати (Табела 9). Графичкиот приказ на испитуваната и контролната група според вероисповест е даден на Графикон 8 прикажан подолу.

Графикон 10. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по брачен статус



### 7.1.7. Дескриптивна анализа на примерокот според “со кого живееш“

Според тоа со кого живеат, испитаниците во примерокот, се поделени во осум категории и тоа: а) со брачен другар/партнер и деца; б) сам со деца; в) со членови од семејство; г) сам; д) само со брачен другар/партнер; ф) со родител(и); е) со пријатели; ж) постојано со различни луѓе (Табела 10).

Анализата покажа дека и во двете групи, најголемиот дел од испитаниците живееле или со членови од семејството или со родители (Табела 10). Во испитуваната група најголемиот дел од испитаниците живееле со членови од семејството 116 (29,2%), следено со родители 113 (28,5%), сами 36 (9,1%), само со брачен другар/партнер 15 (3,8%), сами со деца 14 (3,5%) и подеднакво по 10 (28,5%) со пријатели и постојано со различни луѓе (Табела 10). Во контролната група, најголемиот дел од испитаниците



16 (26,2%) изјавиле дека живеат со брачен другар/партнер и деца, следено со подеднаков број на испитаници и тоа по 15 (24,5%) кои живеат со членови од семејството и со родители, подеднаков број и тоа по 5 (8,2%) кои живеат со сами или само со брачен другар/партнер, 3 (4,9%) живеат сами со деца и 2 (3,3%) со пријатели (Табела 10). Статистичката анализата не покажа сигнификантна разлика помеѓу испитуваната и контролната група во однос на прашањето “со кого живееш“ (Pearson Chi-square=5,711, df=7, p=0,5739).

Табела 10. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по “со кого живееш“

Со кого живее?		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
со брачен другар/партнер и деца	Број	83	16	99
	%	20,91%	26,23%	
сам со деца	Број	14	3	17
	%	3,53%	4,92%	
со членови од семејство	Број	116	15	131
	%	29,22%	24,59%	
сам	Број	36	5	41
	%	9,07%	8,20%	
само со брачен другар/партнер	Број	15	5	20
	%	3,78%	8,20%	
со родител(и)	Број	113	15	128
	%	28,46%	24,59%	
со пријатели	Број	10	2	12
	%	2,52%	3,28%	
постојано со различни луѓе	Број	10	0	10
	%	2,52%	0,00%	
Вкупно	Број	397	61	458
	%	86,68%	13,32%	100%

Pearson Chi-square=5,71054, df=7, p=0,573927

Согласно Табела 11, дескриптивната анализа на испитаниците од двете групи по пол и “со кого живееш“ укажа дека во испитуваната група наголемиот дел од мажите 109 (31,9%) изјавиле дека живеат со членови од семејството, следено со 94 (27,5%) кои

живеат со родители. Најголемиот дел од жените во оваа група 19 (34,5%) изјавиле дека живеат со родители следено со 15 (27,3%) кои живеат со брачен другар/партнер и деца. За  $p \leq 0,05$  постои сигнификантна разлика помеѓу половите во испитуваната група во однос на прашањето “со кого живееш“ (Pearson Chi-square=13,975,  $df=7$ ,  $p=0,0516$ ).

Табела 11. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по “со кого живееш“ и пол

Со кого живее?		Испитувана група		Контролна група	
		мажи	жени	мажи	жени
со брачен другар/партнер и деца	Број	68	15	14	2
	%	19,88%	27,27%	28%	18,18%
сам со деца	Број	11	3	1	2
	%	3,22%	5,45%	2%	18,18%
со членови од семејство	Број	109	7	14	1
	%	31,87%	12,73%	28%	9,09%
сам	Број	33	3	4	1
	%	9,65%	5,45%	8%	9,09%
само со брачен другар/партнер	Број	11	4	3	2
	%	3,22%	7,27%	6%	18,18%
со родител(и)	Број	94	19	13	2
	%	27,49%	34,55%	26%	18,18%
со пријатели	Број	7	3	1	1
	%	2,05%	5,45%	2%	9,09%
постојано со различни луѓе	Број	9	1	0	0
	%	2,63%	1,82%	0	0
Вкупно	Број	342	55	50	11
	%	86,15%	13,85%	81,97%	18,03%

Pearson Chi-square=13,9747,  $df=7$ ,  $p=0,051644$

Pearson Chi-square=9,69530,  $df=6$ ,  $p=0,138097$

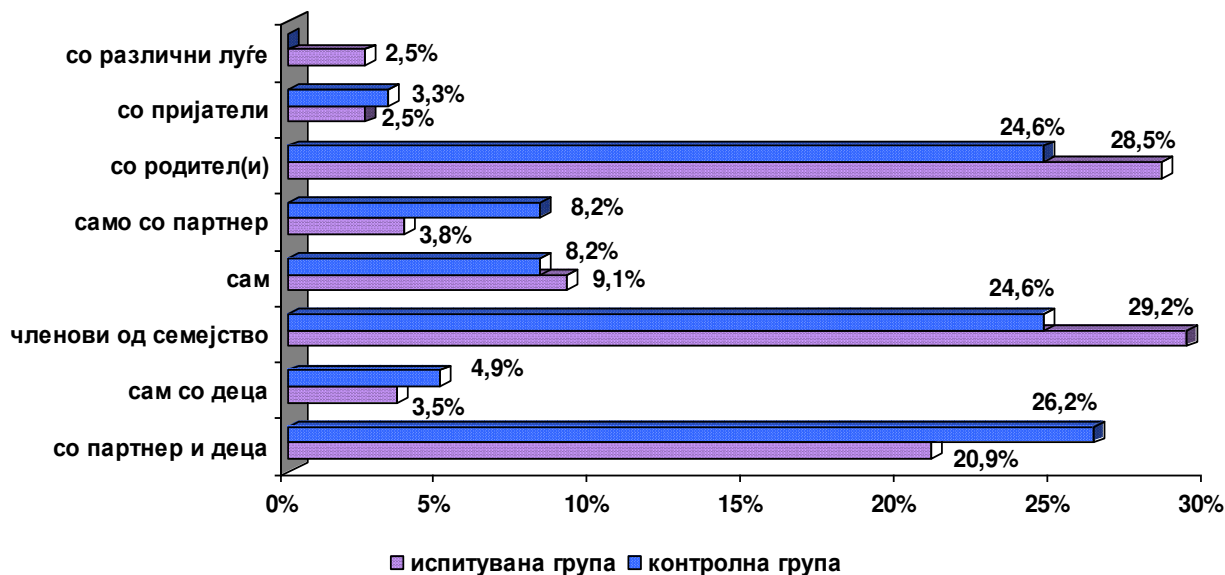
мажи/жени - испитувана група

мажи/жени - контролна група

Подеднаков број на мажи во контролната група и тоа по 14 (28%) изјавиле дека живеат со брачен другар/партнер и деца т.е со членови од семејството, следено со 13 (26%) кои живеат со родители. По 2 (18,2%) од жените во оваа група изјавиле дека живеат со брачен другар/партнер и деца т.е. сами со деца т.е. сами со брачен другар/партнер т.е. со родители. Ниедна од жените во контролната група не изјавила дека живее постојано со различни луѓе, додека ова го потврдила само една жена од испитуваната група (Табела 11). За  $p \leq 0,05$  не е согледана сигнификантна разлика помеѓу половите во контролната група во однос на прашањето “со кого живееш“ (Pearson Chi-

square=9,695, df=6, p=0,1381). Графичкиот приказ на дескриптивна анализа на двете групи според праѓањето “со кого живееш“ е прикажана на Графикон 11 подолу во текстот.

Графикон 11. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по “со кого живееш“



### 7.1.8.Анализа на примерокот “со кого најчесто минува слободното време“

Во однос на прашањето со кого најчесто го минуваат слободното време, испитаниците од двете групи се поделени во четири категории и тоа: а) членови на семејството; б) пријатели; в) со партнер/ка и г) сам/а. Согласно Табела 12, дескриптивната анализа на двете групи во однос ова прашање укажа дека најголемиот број на испитаници во испитуваната група слободното време најчесто го минуваат со членовите на семејството 184 (46,7%) следено со пријателите 93 (23,6%), партнер/ка 66 (16,7%) и сам/а 51 (12,9%). И во контролната група, најголемиот дел од испитаниците изјавиле дека своето слободно време го поминуваат со членовите на семејството 27 (44,3%) следено со партнер/ка 17 (27,9%), пријатели 11 (18%) и сам/а 6 (9,8%).

Табела 12. Анализа на испитувана и контролна група по “со кого најчесто минува слободно време“

Со кого најчесто минува слободно време?		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
членови на семејството	Број	184	27	211
	%	46,70%	44,26%	
пријатели	Број	93	11	104
	%	23,60%	18,03%	
со партнер/ка	Број	66	17	83
	%	16,75%	27,87%	
сам/а	Број	51	6	57
	%	12,94%	9,84%	
Вкупно	Број	394	61	455
	%	86,59%	13,41%	100%

Pearson Chi-square= 4,77140, df=3, p=0,189330

Pearson Chi-square= 0,32, df=1, p=0,569549

Pearson Chi-square= 2,76, df=1, p=0,096351

Pearson Chi-square= 0,21, df=1, p=0,643533

членови на семејство/ пријатели

членови на семејство/ партнер

членови на семејство/ сам

Помеѓу испитаниците од двете групи не е согледана сигнификантна разлика во однос на тоа со кого најмногу го минуваат слободното време (Pearson Chi-square= 4,771, df=3, p=0,1893). За  $p > 0,05$ , нема сигнификантна разлика помеѓу испитаниците од двете групи кои го минуваат слободното време со членовите на семејството во однос на оние кои најголемиот дел од своето слободно време го минуваат консеквентно со пријатели, партнер и сам (Табела 12).

Направена е поединечна анализа на испитаниците од двете групи по пол во однос на тоа со кого најчесто го минуваат своето слободно време (Табела 13). Согледано е дека во испитуваната група најголемиот дел и од мажите и од жените своето слободно време го минуваат со членовите на семејството и тоа консеквентно 158 (46,6%) и 26 (47,3%). За  $p > 0,05$ , во испитуваната група не е согледана сигнификантна разлика помеѓу половите во однос на тоа со кого најмногу го минуваат слободното време (Pearson Chi-square=6,069, df=3, p=0,1083). И во контролната група најголемиот дел од мажите односно жените изјавиле дека слободното време го минуваат со членовите на семејството и тоа консеквентно 22 (44%) и 5 (45,5%). Нема сигнификантна помеѓу испитаниците од машки и женски пол во контролната група во однос на тоа со кого најмногу го минуваат слободното време (Pearson Chi-square=0,954, df=3, p=0,8123).

Табела 13. Анализа на испитувана и контролна група по “со кого најчесто минува слободно време“ и пол

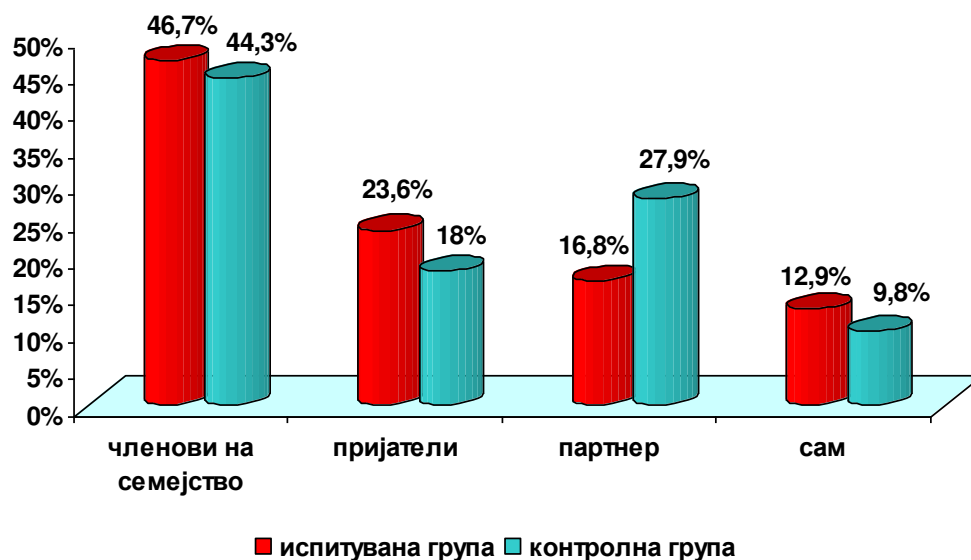
Со кого најчесто минува слободно време?		Испитувана група		Контролна група	
		мажи	жени	мажи	жени
членови на семејството	Број	158	26	22	5
	%	46,61%	47,27%	44%	45,45%
пријатели	Број	86	7	10	1
	%	25,37%	12,73%	20%	9,09%
со партнер/ка	Број	55	11	13	4
	%	16,22%	20,00%	26%	36,36%
сам/а	Број	40	11	5	1
	%	11,80%	20,00%	10%	9,09%
Вкупно	Број	339	55	50	11
	%	86,04%	13,96%	81,97%	18,03%

Pearson Chi-square=6,06967, df=3, p=0,108277  
 Pearson Chi-square=0,954413, df=3, p=0,812281

мажи/жени - испитувана група  
 мажи/жени - контролна група

Графичкиот приказ на анализата на испитуваната и контролната група според тоа со кого најчесто се минува слободното време е дадена на Графикон 12.

Графикон 12. Анализа на испитувана и контролна група по “со кого најчесто минува слободно време“



### 7.1.9.Анализа на примерокот според имање деца, нивниот број и поминато време со нив

Во рамките на истражувањето испитаниците се анализирани во однос на имање деца, нивниот број и поминато време со нив односно честота на гледање. Дескриптивната анализа на испитаниците од двете групи во однос на имање деца е прикажана во Табела 14 и Графикон 13.

Табела 14. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по имање на деца

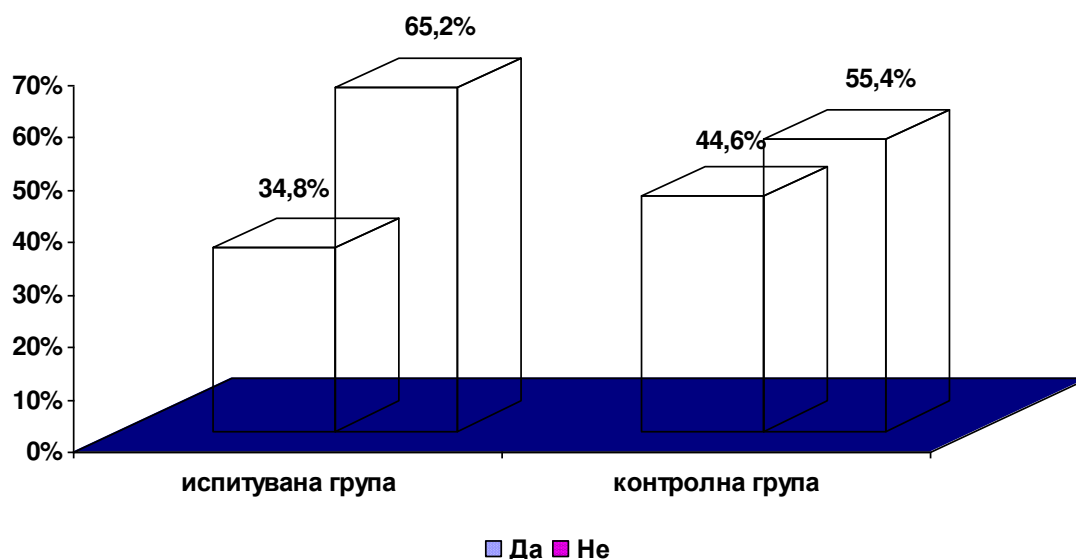
Имање деца		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
Да	Број	128	25	153
	%	35,07%	44,64%	
Не	Број	237	31	268
	%	64,93%	55,36%	
Вкупно	Број	365	56	421
	%	86,70%	13,30%	100%

Pearson Chi-square= 1,92, df=1, p=0,16544

Од вкупниот број на испитаници во испитуваната група, 128 (35,1%) изјавиле дека имаат деца, а во контролната група тоа го потврдиле 25 (44,6%). Помеѓу двете групи не постои статистички сигнификантна разлика во однос на имањето на деца (Pearson Chi-square= 1,92, df=1, p=0,1654) при што пациентите во испитуваната група имаат 0,67 пати несигнификантно помала веројатност за имање деца споредено со пациентите од контролната група [OR=0,67 (0,37-1,23) CI 95%].

Двете групи се дополнително анализирани според имање на деца и пол. Во испитуваната група, деца имале 103 (32,9%) од мажите и 25 (48,1%) од жените. Согледана е статистички сигнификантна разлика помеѓу половите во оваа група во однос на имањето на деца (Pearson Chi-square=4,51, df=1, p=0,0338) при што мажите имаат за 0,52 пати сигнификантно помала веројатност да имаат деца споредено со жените [OR=0,52 (0,28-1,00) CI 95%]. Во контролната група деца имале 20 (44,4%) од мажите и 5 (45,5%) од жените, и анализата не покажа статистички сигнификантна разлика помеѓу половите според имањето на деца (Fisher exact, two tailed test p=1,0000).

Графикон 13. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по имање на деца



Просечниот број на деца во целиот примерок изнесува  $1,64 \pm 0,98$  години со минимум едно и максимум 6 деца (Табела 15). И во двете групи најголемиот дел од испитаниците имале по едно дете и тоа 78 (60,9%) v.s. 13 (52%), следено со по две деца 31 (24,2%) v.s. 8 (32%) и со три и повеќе деца 19 (14,9%) v.s. 4 (16%). Испитаниците во испитуваната група имаат максимум 6 деца со просечен број на деца од  $1,6 \pm 0,9$ . Споредено со испитуваната, во контролната група максималниот број на деца е помал и изнесува 5 но просекот на деца е поголем и изнесува  $1,8 \pm 1,1$ . Статистичката анализа не покажа сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на бројот на деца (Mann-Whitney U Test=1455 Z=-0,71552 p=0,47429).

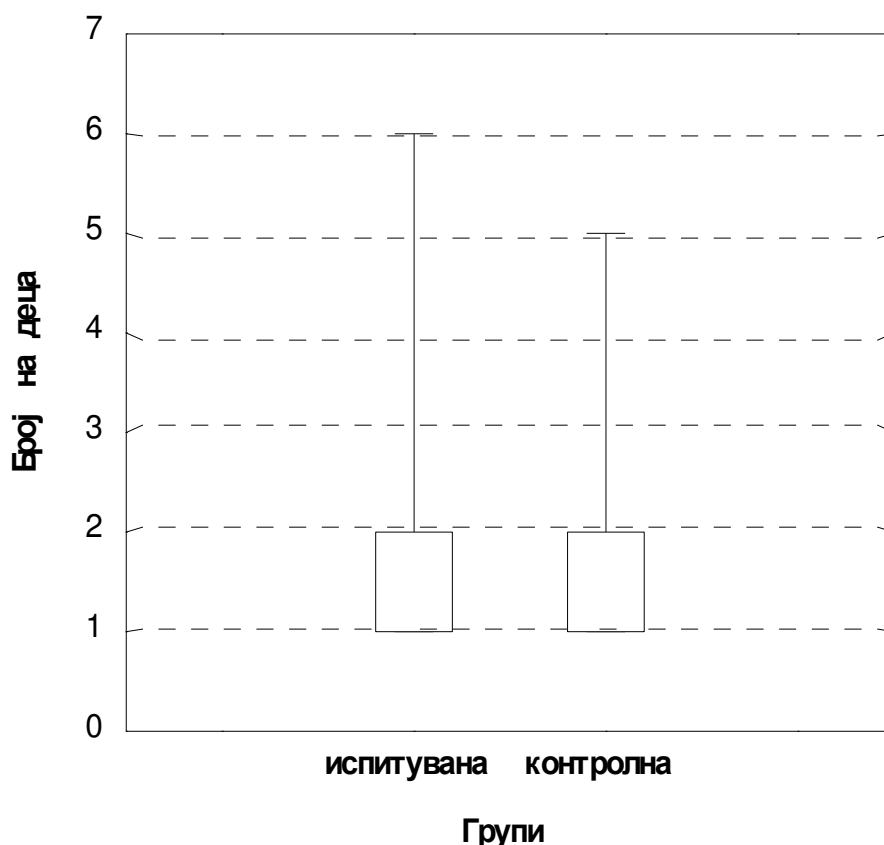
Табела 15. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по број на деца

Група	Број	Просек (Means)	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Стандардна грешка (Std.Err.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)
испитувана	128	1,609375	0,949383	0,083914	1	6
контролна	25	1,800000	1,118034	0,223607	1	5
Вкупно	153	1,640523	0,977472	0,079024	1	6

Mann-Whitney U Test=1455 Z=-0,71552 p=0,47429

Дескриптивната анализа на испитуваната и контролната група според број на деца е прикажана во Табела 15 и Графикон 14.

Графикон 14. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по број на деца



Поединечната анализа и во испитувана и во контролната група, за  $p > 0,05$ , не укажа на сигнификантна разлика помеѓу половите во однос на бројот на деца за консеквентно Mann-Whitney U Test=1121,5 Z=0,9977  $p=0,3184$  и Mann-Whitney U Test=48,5 Z=0,1019  $p=0,9188$ .

Според времето поминато со своите деца односно честотата на гледање, испитаниците во примерокот се поделени во пет групи и тоа: а) речиси секојдневно; б) неколку пати неделни; в) неделно; г) месечно и д) друго. Најголемиот дел од испитаниците во испитуваната група 88 (68,7%) и во контролната група 17 (73,9%) изјавиле дека речиси секојдневно се гледаат со своите деца (Табела 16). За  $p > 0,05$ , нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на честотата на гледање на децата (Pearson Chi-square=1,797,  $df=4$ ,  $p=0,7731$ ). На повеќе месеци или поретко своите деца ги гледале 18 (14,1%) од испитаниците во испитуваната група и тоа 14 (13,6%) од мажите и 4 (16%) од жените. Во контролната група ваков однос кон децата имал само 1 (4,3%) маж (Табела 16 и Табела 17).



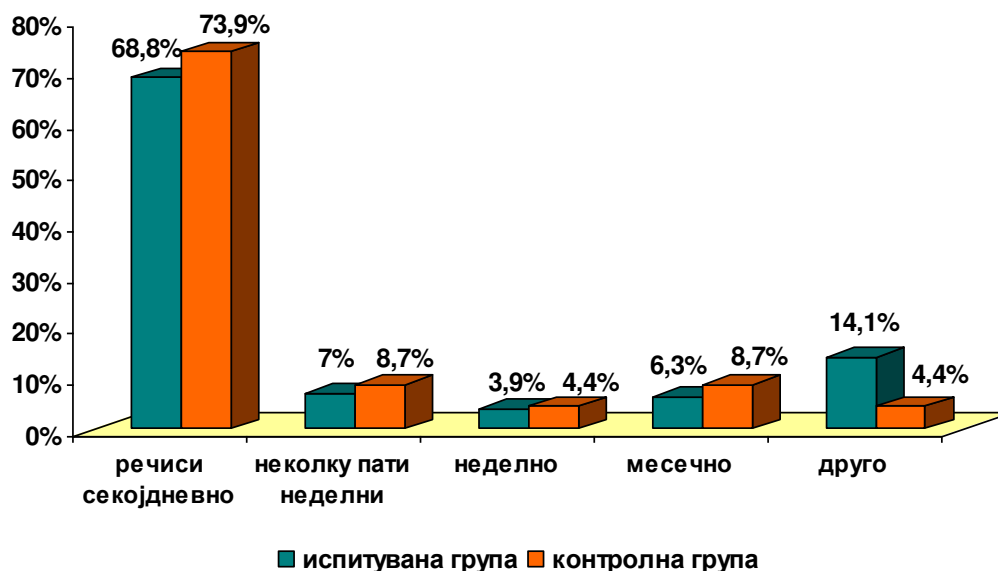
Табела 16. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по честота на гледање со децата

Колку често се гледа со децата?		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
речиси секојдневно	Број	88	17	105
	%	68,75%	73,91%	
неколку пати неделно	Број	9	2	11
	%	7,03%	8,70%	
неделно	Број	5	1	6
	%	3,91%	4,35%	
месечно	Број	8	2	10
	%	6,25%	8,70%	
друго*	Број	18	1	19
	%	14,06%	4,35%	
Вкупно	Број	128	23	151
	%	84,77%	15,23%	100%

\*друго = на повеќе месеци и поретко  
Pearson Chi-square=1,79685, df=4, p=0,773058

Графичкиот приказ на анализата на испитуваната и контролната група според честотата на гледање на децата е дадена на Графикон 15.

Графикон 15. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по честота на гледање со децата



Направена е поединечна анализа на испитаниците од двете групи по пол во однос на тоа колку често ги гледаат своите деца (Табела 17). Согледано е дека во испитуваната група најголемиот дел и од мажите и од жените скоро секојдневно се гледале со своите деца и тоа консеквентно 69 (66,9%) и 19 (76%). За  $p > 0,05$ , во испитуваната група не е согледана сигнификантна разлика помеѓу половите во однос на тоа колку често ги гледаат своите деца (Pearson Chi-square=2,192, df=4,  $p=0,7005$ ). И во контролната група најголемиот дел од мажите односно жените изјавиле дека речиси секојдневно се гледале со своите деца и тоа консеквентно 14 (73,7%) и 3 (75%). И во контролната група, нема сигнификантна помеѓу испитаниците од двата пола во однос на тоа колку често ги гледаат своите деца (Pearson Chi-square=2,323, df=4,  $p=0,6766$ ).

Табела 17. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по честота на гледање со децата и пол

Колку често се гледа со децата?		Испитувана група		Контролна група	
		мажи	жени	мажи	жени
речиси секојдневно	Број	69	19	14	3
	%	66,99%	76%	73,68%	75%
неколку пати неделни	Број	8	1	2	0
	%	7,77%	4%	10,53%	0%
неделно	Број	5	0	1	0
	%	4,85%	0%	5,26%	0%
месечно	Број	7	1	1	1
	%	6,80%	4%	5,26%	25%
друго*	Број	14	4	1	0
	%	13,59%	16%	5,26%	0%
Вкупно	Број	103	25	19	4
	%	80,47%	19,53%	82,61%	17,39%

\*друго = на повеќе месеци и поретко

Pearson Chi-square=2,19170, df=4,  $p=0,700549$

Pearson Chi-square=2,32314, df=4,  $p=0,676560$

мажи/жени - испитувана група

мажи/жени - контролна група

### 7.1.10.Дескриптивна анализа на примерокот според работен статус

За анализа на работниот статус во тек на изминатата година, испитаниците од примерокот се поделени во девет категории и тоа: а) полно работно време; б) студент; в) отпуштен од работа; г) домаќинка; д) скратено работно време; е) невработен; ж) пензија; з) инвалидски приход и з) социјална помош. Дескриптивната анализа на испитаниците од двете групи во однос работниот статус е прикажана во Табела 18 и Графикон 16.

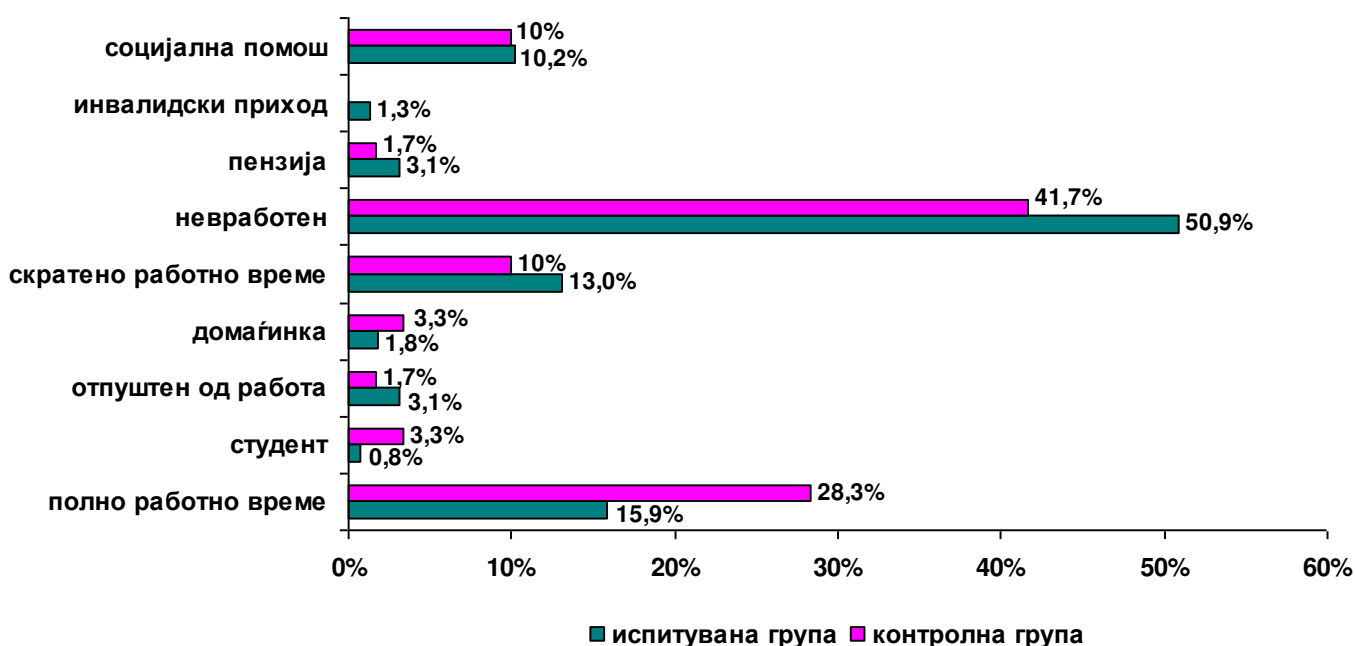
Табела 18. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по работен статус во изминатата година

Работен статус		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
полно работно време	Број	62	17	79
	%	15,86%	28,33%	
студент	Број	3	2	5
	%	0,77%	3,33%	
отпуштен од работа	Број	12	1	13
	%	3,07%	1,67%	
домаќинка	Број	7	2	9
	%	1,79%	3,33%	
скратено работно време	Број	51	6	57
	%	13,04%	10%	
невработен	Број	199	25	224
	%	50,90%	41,67%	
пензија	Број	12	1	13
	%	3,07%	1,67%	
инвалидски приход	Број	5	0	5
	%	1,28%	0%	
социјална помош	Број	40	6	46
	%	10,23%	10%	
Вкупно	Број	391	60	451
	%	86,70%	13,30%	100%

Pearson Chi-square=11,0858, df=8, p=0,196900

Анализата на испитаниците според работен статус во изминатата година (Табела 18) укажа дека и во испитуваната и во контролната група најмногубројни се консеквентно лицата кои се: невработените [199 (50,9%) v.s. 25 (41,7%)], со полно работно време [62 (15,9%) v.s. 17 (28,3%)] и приматели на социјална помош [40 (10,2%) v.s. 6 (10%)]. За  $p > 0,05$ , нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на работниот статус во изминатата година (Pearson Chi-square=11,086, df=8,  $p=0,1969$ ).

Графикон 16. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по работен статус во изминатата година



За секоја од двете групи направена е поединечната анализа според работен статус и пол (Табела 19). Согледано е дека во испитуваната група најголемиот дел од мажите се невработени 179 (53,3%) следено со 56 (16,7%) со полно работно време, 38 (11,3%) приматели на социјална помош и 36 (10,7%) со скратено работно време. Најголемиот дел од жените во оваа група се невработени 20 (36,4%) следено со подеднаков број 6 (10,9%) вработени со полно работно време и домаќинки. Постои статистички сигнификантна разлика помеѓу машкиот и женскиот пол во однос на работниот статус (Pearson Chi-square=51,088, df=8,  $p=,000000$ ). Анализата на работниот статус во изминатата година по пол во контролната група укажа дека најголемиот дел од мажите и тоа 20 (40,8%) се невработени следено со 14 (28,6%) со полно работно време, 6 (12,2%) со скратено работно време и 4 (8,2%) приматели на социјална помош. Најголемиот дел од жените во оваа група 5 (45,5%) се невработени следено со 3 (27,3%) со полно работно време и 2 (18,2%) приматели на социјална помош.

**“Употреба на бензодиазепини кај пациенти на метадонски третман“**

За  $p > 0,05$ , нема статистички сигнификантна разлика помеѓу половите во контролната група во однос на работниот статус во изминатата година (Pearson Chi-square=4,538, df=7,  $p=0,7162$ )

**Табела 19. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по работен статус во изминатата година и пол**

Работен статус		Испитувана група		Контролна група	
		мажи	жени	мажи	жени
полно работно време	Број	56	6	14	3
	%	16,67%	10,91%	28,57%	27,27%
студент	Број	3	0	2	0
	%	0,89%	0,00%	4,08%	0,00%
отпуштен од работа	Број	10	2	1	0
	%	2,98%	3,64%	2,04%	0,00%
домаќинка	Број	1	6	1	1
	%	0,30%	10,91%	2,04%	9,09%
скратено работно време	Број	36	15	6	0
	%	10,71%	27,27%	12,24%	0,00%
невработен	Број	179	20	20	5
	%	53,27%	36,36%	40,82%	45,45%
пензија	Број	8	4	1	0
	%	2,38%	7,27%	2,04%	0,00%
инвалидски приход	Број	5	0	0	0
	%	1,49%	0,00%	0,00%	0,00%
социјална помош	Број	38	2	4	2
	%	11,31%	3,64%	8,16%	18,18%
Вкупно	Број	336	55	49	11
	%	85,93%	14,07%	81,67%	18,33%

Pearson Chi-square=51,088, df=8,  $p=,000000$   
 Pearson Chi-square=4,5378, df=7,  $p=0,716158$

мажи/жени - испитувана група  
 мажи/жени - контролна група

### 7.1.11. Дескриптивна анализа на примерокот според здравствено осигурување

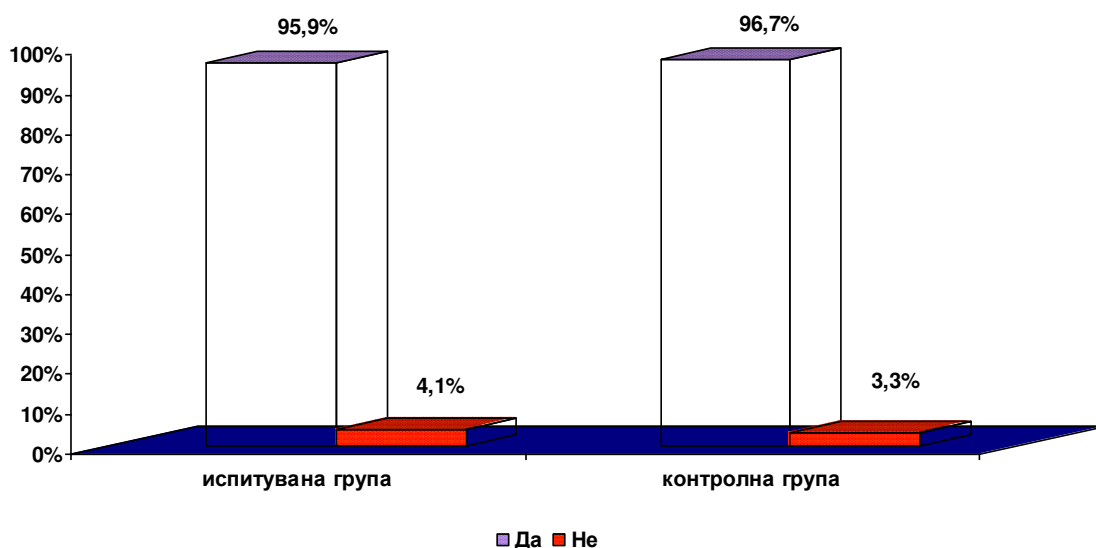
Испитаниците во истражувањето се анализирани според имање/немање на здравствено осигурување (Табела 20 и Графикон 17). И во испитуваната и во контролната група најголемиот дел од испитаниците имале здравствено осигурување и тоа консеквентно 376 (95,9%) v.s. 59 (96,7%). Помеѓу испитаниците во двете групи не постои сигнификантна разлика во однос на имање/немање на здравствено осигурување. Графичкиот приказ на дескриптивната анализа на примерокот во однос на здравствено осигурување е дадена на График 17 подолу во текстот.

Табела 20. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по здравствено осигурување

Здравствено осигурување		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
Да	Број	376	59	435
	%	95,92%	96,72%	
Не	Број	16	2	18
	%	4,08%	3,28%	
Вкупно	Број	392	61	453
	%	86,53%	13,47%	100%

Fisher exact, two tailed test  $p=1,000000$

Графикон 17. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по здравствено осигурување



### 7.1.12.Анализа на примерокот според оценка на општа здравствена состојба

Со цел за процена на општата здравствена состојба, на испитаниците во истражувањето им е дадена можност да селектираат еден од можни пет одговори и тоа: а) лоша; б) под просечна; в) релативно добра; г) добра и д) одлична. Согласно Табела 21, анализата во испитуваната и во контролната група укажа на консеквентно следниве здравствени состојби: 154 (39,2%) v.s. 22 (36,1%) со релативно добра, 84 (21,4%) v.s.20 (32,8%) добра, 71 (18,1%) v.s. 8 (13,1%) под просечна, 62 (15,8%) v.s. 5 (8,2%) лоша и 22 (5,6%) v.s. 6 (9,8%) одлична.

Табела 21. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по оценка на општа здравствена состојба

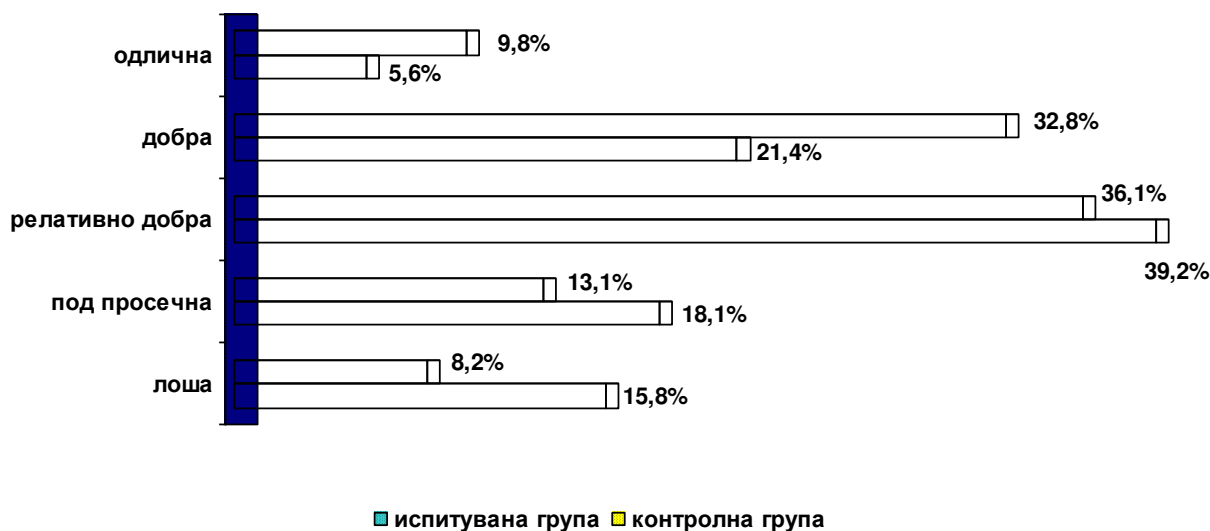
Оценка на општа здравствена состојба		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
лоша	Број	62	5	67
	%	15,78%	8,20%	
под просечна	Број	71	8	79
	%	18,07%	13,11%	
релативно добра	Број	154	22	176
	%	39,19%	36,07%	
добра	Број	84	20	104
	%	21,37%	32,79%	
одлична	Број	22	6	28
	%	5,60%	9,84%	
Вкупно	Број	393	61	454
	%	86,56%	13,44%	100%

Pearson Chi-square=7,47233, df=4, p=0,112945

Помеѓу двете групи не постои статистички сигнификантна разлика во однос на оценката на здравствената состојба (Pearson Chi-square=7,4723, df=4, p=0,1129). За  $p > 0,05$ , нема сигнификантна разлика помеѓу испитуваната и контролната група во однос на испитаниците кои изјавиле дека имаат релативно добра здравствена состојба и сите останати (Pearson Chi-square=0,22, df=1, p=0,64167) при што пациентите во испитуваната група имаат 1,14 пати несигнификантно поголема веројатност за давање на оваа изјава споредено со пациентите од контролната група [OR=1,14 (0,63-2,08) CI 95%].

Графичкиот приказ на дескриптивната анализа на испитуваната и контролната група според оценка на општа здравствена состојба е даден на Графикон 18 подолу во текстот.

Графикон 18. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по оценка на општа здравствена состојба



### 7.1.13.Анализа на примерокот според оценка на физички карактеристики

Во рамките на анализата на физичките карактеристики на испитаниците опфатени се нивната висина и тежина при што секој партиципант е прашан самостојно да ги внесе вредностите за истите.

Просечната висина на испитаниците во примерокот изнесува  $176,5 \pm 7,9$  см со минимална висина од 150см и максимална висина од 200см (Табела 22). Во испитуваната група просечната висина на испитаниците изнесува  $176,4 \pm 8,1$ см, а во контролната група  $177,4 \pm 6,6$ см. Анализата укажа дека во испитуваната група минималната висина на испитаниците е 150см а максимална 200см споредено со испитаниците од контролната група каде минимална висина е 162см а максимална е 192см. Тестираната разлика во просечната висина помеѓу двете групи испитаници не покажа статистички сигнификантна разлика (t-test for independent samples=-0,8916 df=431 p=0,3731).



Табела 22. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по висина\*

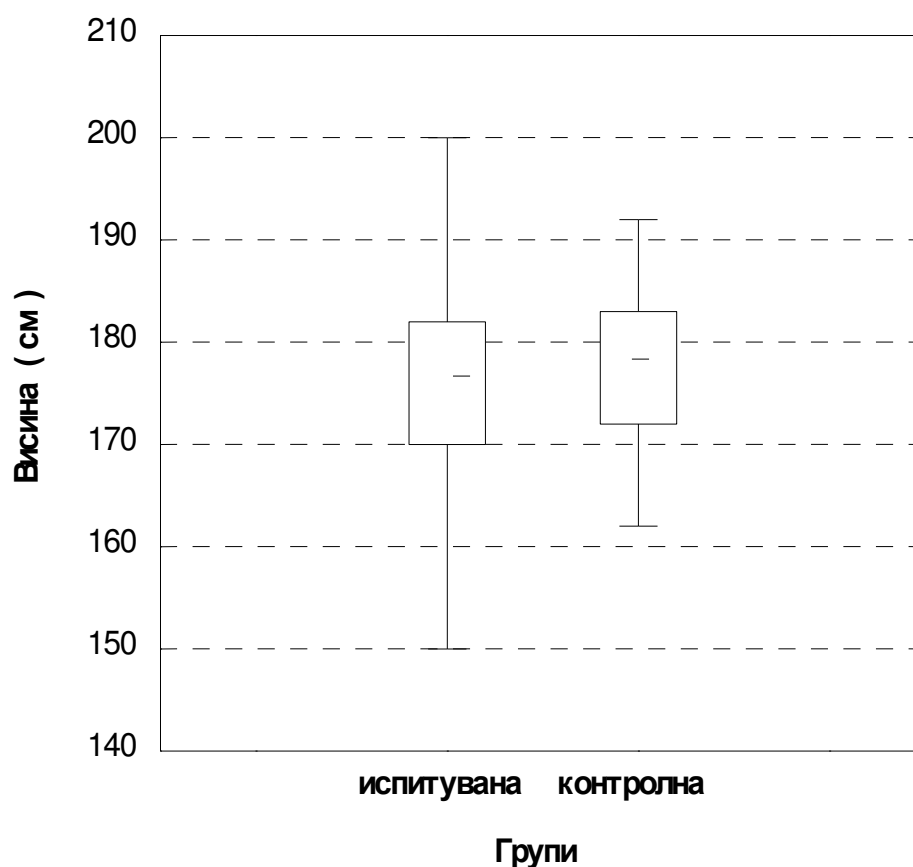
Група	Број	Просек (Means)	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Стандардна грешка (Std.Err.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)
испитувана	375	176,3867	8,071693	0,416820	150	200
контролна	58	177,3793	6,579681	0,863954	162	192
Вкупно	433	176,5196	7,888705	0,379107	150	200

\* висината - см

t-test for independent samples=-0,8916 df=431 p=0,3731

Табеларниот и графичкиот приказ на дескриптивната анализа на испитаниците од испитуваната и контролната група според висина е претставен во Табела 22 и Графикон 19 а според тежина во Табела 23 и Графикон 20 дадени подолу во текстот.

Графикон 19. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по висина



Табела 23. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по тежина\*

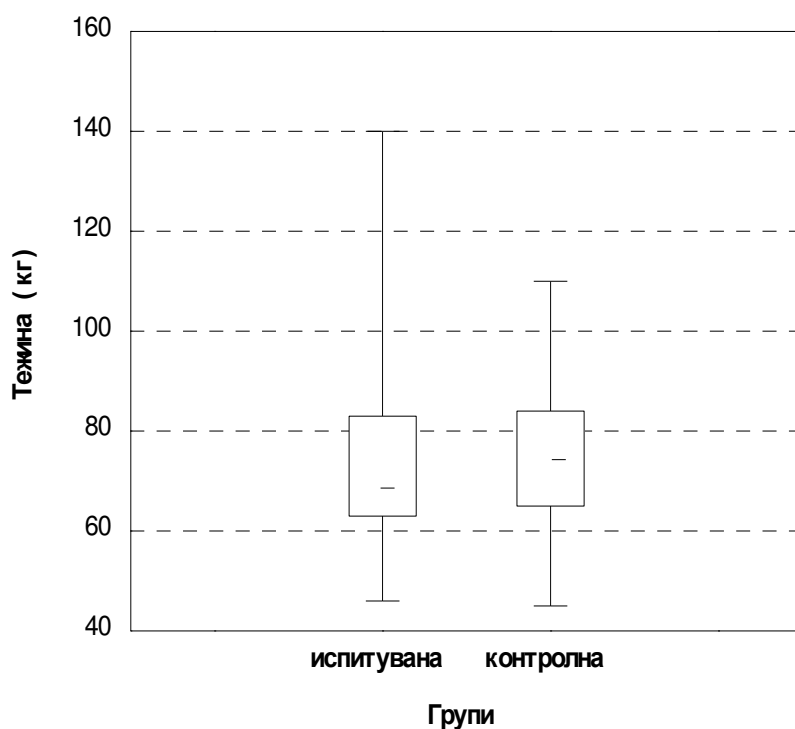
Група	Број	Просек (Means)	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Стандардна грешка (Std.Err.)	Минимум (Min)	Максимум (Max)
испитувана	377	73,99735	15,02524	0,773839	46	140
контролна	58	75,13793	14,49918	1,903836	45	110
Вкупно	435	74,14943	14,94485	0,716551	45	140

\* тежина - кг

Mann-Whitney U Test=10173 Z=-0,852661 p=0,393848

Просечната тежина на испитаниците во примерокот изнесува  $74,1 \pm 14,9$  кг со минимална тежина од 45кг и максимална тежина од 140кг (Табела 23). Во испитуваната група просечната тежина на испитаниците изнесува  $73,9 \pm 15$  кг со минималната тежина од 46кг и максимална тежина од 140кг, споредено со контролната група каде просечната тежина изнесува  $75,1 \pm 14,5$  кг со минималната тежина на испитаниците од 45кг и максимална тежина од 110кг (Табела 23). Тестираната разлика во тежина помеѓу двете групи испитаници не покажа статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test=10173 Z=-0,853 p=0,3938).

Графикон 20. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по тежина



#### 7.1.14.Анализа на примерокот според должина на метадонски третман и дневна доза метадон

Согласно изјавите на испитаниците во истражувањето анализирана е и должината на метадонскиот третман во месеци и дневната доза на метадон во грамови (гр).

Просечната должина на метадонскиот третман во целиот примерок изнесува  $92,1 \pm 77,6$  месеци, со медијана од 72 месеци, минимална должина од 1 месец и максимална должина од 384 месеци (Табела 24). Во испитуваната група просечната должина на метадонскиот третман изнесува  $92,9 \pm 76,3$  месеци, а во контролната група  $86 \pm 85,8$  месеци. Анализата укажа дека и во испитуваната и во контролната група минималната должина на третманот е еден месец додека максимална изнесува консеквентно 360 месеци и 384 месеци. Кај половина од испитаниците во испитуваната група метадонскиот третман е подолг од 74 месеци, додека кај половина од испитаниците во контролната група тој е подолг од 48 месеци. Тестираната разлика во должината на метадонскиот третман помеѓу двете групи испитаници не покажа статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test  $Z=1,0906$   $p=0,2755$ ).

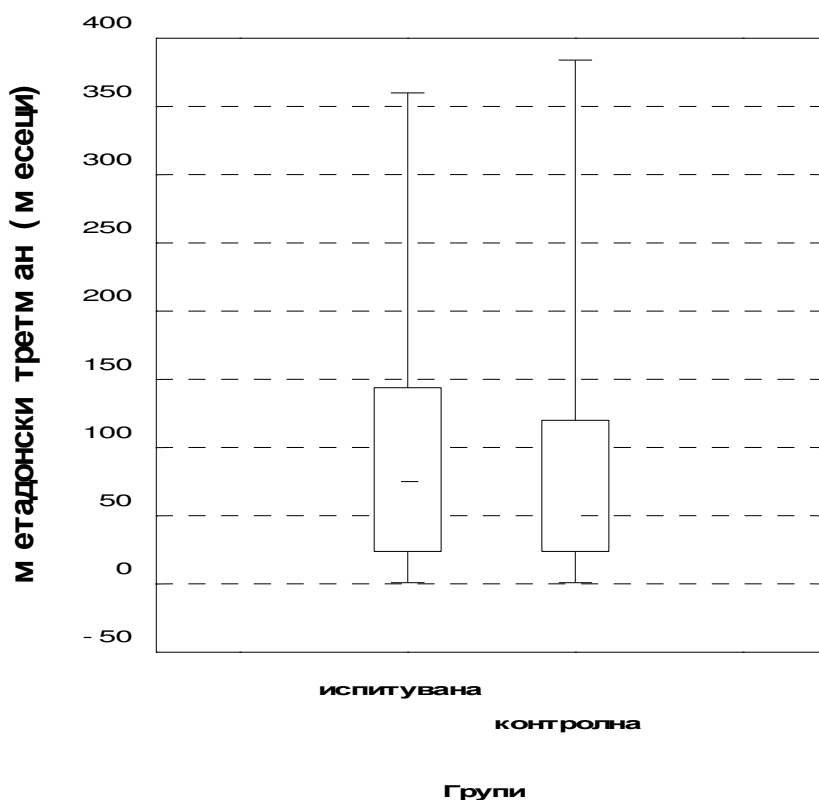
Табела 24. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по должина на метадонски третман

Група	Број	Просек (Means)	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Стандардна грешка (Std.Err.)	Медиана (Median)	Минимум (Min)	Максимум (Max)
испитувана	388	92,96082	76,43103	3,88020	74	1	360
контролна	58	86,05172	85,76333	11,26128	48	1	384
<b>Вкупно</b>	<b>446</b>	<b>92,06233</b>	<b>77,63936</b>	<b>3,67633</b>	<b>72</b>	<b>1</b>	<b>384</b>

Mann-Whitney U Test  $Z=1,090574$   $p=0,275461$

Табеларниот и графичкиот приказ на дескриптивната анализа на испитаниците од испитуваната и контролната група според должина на метадонски третман во месеци е претставен во Табела 24 и Графикон 21.

Графикон 21. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по должина на метадонски третман



Анализата на дневната доза на метадон во грамови кај испитаниците во примерокот укажа на просек од  $96,4 \pm 24,3$  грамови со минимална доза од 20гр и максимална доза од 160гр. Кај половина од испитаниците во примерокот дневната доза на метадон е над 100гр (Табела 25).

Табела 25. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по дневна доза на метадон

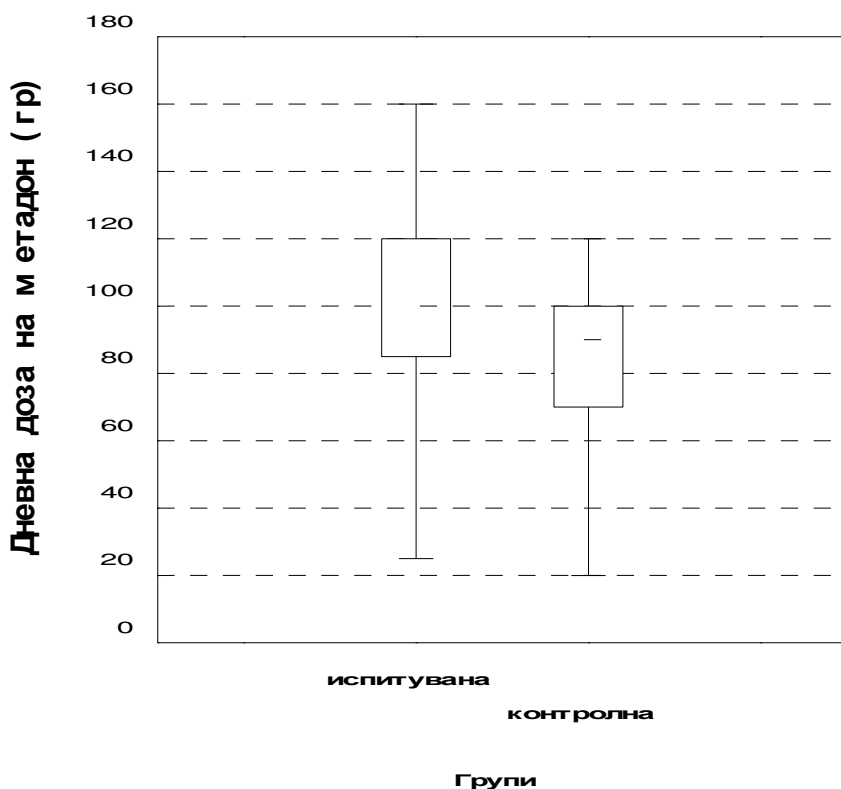
Група	Број	Просек (Means)	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Стандардна грешка (Std.Err.)	Медиана (Median)	Минимум (Min)	Максимум (Max)
испитувана	384	98,46354	23,03043	1,175267	100	25	160
контролна	58	82,67241	28,03844	3,681627	90	20	120
<b>Вкупно</b>	<b>442</b>	<b>96,39140</b>	<b>24,30528</b>	<b>1,156084</b>	<b>100</b>	<b>20</b>	<b>160</b>

Mann-Whitney U Test=7300,5 Z=4,229910 p=0,000023

Според Табела 25, кај испитаниците во испитуваната група просечната дневна доза на метадон изнесува  $98,4 \pm 23$ гр, со минимална дневна доза од 25гр и максимална дневна

доза од 160гр. Во контролната група просечната дневна доза на метадон изнесува  $82,7 \pm 28$ гр, со минимална дневна доза од 20гр и максимална дневна доза од 120гр. Половина од испитаниците во испитуваната и во контролната група имаат дневна доза на метадон поголема од консеквентно 100гр односно 90гр. Тестираната разлика на дневната доза на метадон помеѓу двете групи испитаници покажа статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test=7300,5 Z=4,2299 p=0,00002) во прилог на поголема дневна доза во испитуваната група. Табеларниот и графичкиот приказ на дескриптивната анализа на испитаниците од двете групи според дневна доза на метадон во грамови е претставен во Табела 25 и Графикон 22.

Графикон 22. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по дневна доза на метадон



## 7.2. Користење на супстанции

Испитаниците од примерокот (испитувана и контролна група) беа анализирани според анамнестички податоци добиени од самите пациенти за почеток и причина за користење на супстанции како: алкохол, цигари, некој опијати и дрога. Во овој дел анализирани се и начините на користење на хероинот/дрогите, несаканите ефекти од користењето, причините за продолжување на користење како и користење на одредени дроги во последните 30 дена и генерално во животот.

### 7.2.1. Анализа според користење на алкохол, цигари, дрога

#### 7.2.1.1. Алкохол

Просечната старост на испитаниците во истражувањето во однос на првата проба на алкохол изнесува  $14,7 \pm 2,8$  години со медијана од 15 години, минимална возраст од 6 година и максимална возраст од 30 години (Табела 26). Во испитуваната група просечната возраст кога е пробан алкохол изнесува  $14,5 \pm 2,8$  години, а во контролната група  $15,5 \pm 3,0$  години. Анализата укажа дека во испитуваната група минималната возраст на проба е 6 години а максимална возраст 30 години споредено со испитаниците од контролната група каде минимална возраст е 7 а максимална возраст е 25 години. И во двете групи, половина од испитаниците за прв пат пробале алкохол на возраст над 15 години. Тестираната разлика на возраст на прва проба на алкохол помеѓу двете групи покажа статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test=7177 Z=-2,071 p=0,0384) во прилог на помала возраст на проба на алкохол кај испитаниците во испитуваната група.

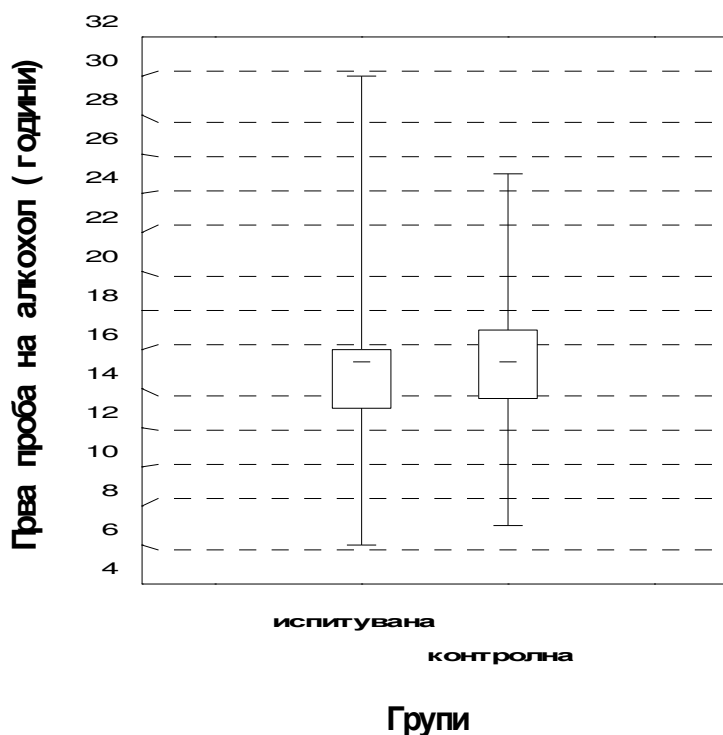
Табела 26. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по возраст на прва проба на алкохол

Група	Број	Просек (Means)	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Стандардна грешка (Std.Err.)	Медиана (Median)	Минимум (Min)	Максимум (Max)
испитувана	336	14,58333	2,776053	0,151446	15	6	30
контролна	52	15,48077	3,032441	0,420524	15	7	25
<b>Вкупно</b>	<b>388</b>	<b>14,70361</b>	<b>2,824274</b>	<b>0,143381</b>	<b>15</b>	<b>6</b>	<b>30</b>

Mann-Whitney U Test=7177 Z=-2,07086 p=0,038372

Табеларниот и графичкиот приказ на дескриптивната анализа на испитаниците од двете групи според возраст на прва проба на алкохол во години е претставен во Табела 26 и Графикон 23.

Графикон 23. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по возраст на прва проба на алкохол



### 7.2.1.2. Цигари

Анализата укажа дека просечната старост на испитаниците во примерот во однос на првата запалена цигара изнесува  $13,7 \pm 3,2$  години со медијана од 14 години, минимална возраст од 5 година и максимална возраст од 27 години (Табела 27). Во испитуваната група просечната возраст на првата запалена цигара изнесува  $13,6 \pm 3,2$  години, а во контролната група  $14,5 \pm 3,2$  години. Половина од испитаниците во испитуваната група биле постари од 14 години кога ја запалиле првата цигара, при што минималната возраст изнесува 5 години а максимална возраст 27 години. Во контролната група половина од испитаниците биле постари од 15 години кога ја запалиле првата цигара со минимална возраст од 7 и максимална возраст од 25 години. Нема сигнификантна разлика помеѓу испитаниците во двете групи во однос на возраста на палење на првата цигара (Mann-Whitney U Test=9869 Z=-1,842 p=0,0655).

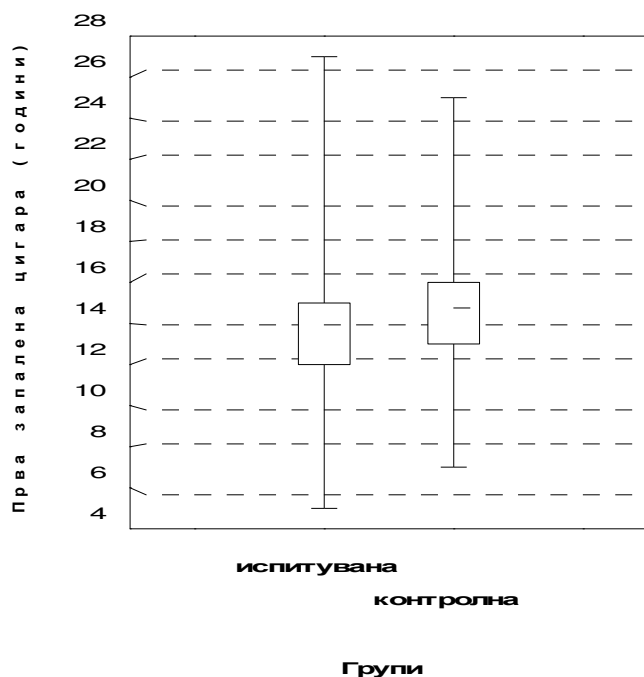
Табела 27. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по возраст на прва запалена цигара

Група	Број	Просек (Means)	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Стандардна грешка (Std.Err.)	Медиана (Median)	Минимум (Min)	Максимум (Max)
испитувана	387	13,61399	3,157956	0,164134	14	5	27
контролна	60	14,51667	3,202180	0,413400	15	7	25
<b>Вкупно</b>	<b>447</b>	<b>13,73543</b>	<b>3,175319</b>	<b>0,153134</b>	<b>14</b>	<b>5</b>	<b>27</b>

Mann-Whitney U Test=9869 Z=-1,84212 p=0,065459

Табеларниот и графичкиот приказ на дескриптивната анализа на испитаниците од двете групи според возраста на прва запалена цигара е претставен во Табела 27 и Графикон 24.

Графикон 24. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по возраст на прва запалена цигара



### 7.2.1.3. Опијат

Испитаниците во истражувањето беа прашани за возраста на првата проба на некој опијат при што им беа посочени хероин, опиум, хашиш, морфин, фентанил и друго. Анализата укажа дека просечната старост на испитаниците во примерот во однос на првата проба на некој опијат изнесува  $18,5 \pm 4,4$  години со медијана од 17,5 години, минимална возраст од 11 година и максимална возраст од 45 години (Табела 28). Во испитуваната група просечната возраст на првата проба на некој опијат изнесува



18,3±4,4 години, а во контролната група 19,5±4,8 години. Половина од испитаниците во испитуваната група биле постари од 17 години при првата проба на некој опијат, со минималната возраст од 11 години и максимална возраст 45 години. Во контролната група половина од испитаниците биле постари од 18 години кога ја запалиле првата цигара со минимална возраст од 12 и максимална возраст од 35 години. Согледана е статистички сигнификантна разлика помеѓу испитаниците во двете групи во однос на возраста на првата проба на опијати (Mann-Whitney U Test=9924 Z=-2,109 p=0,0349) во прилог на помала возраст во испитуваната група.

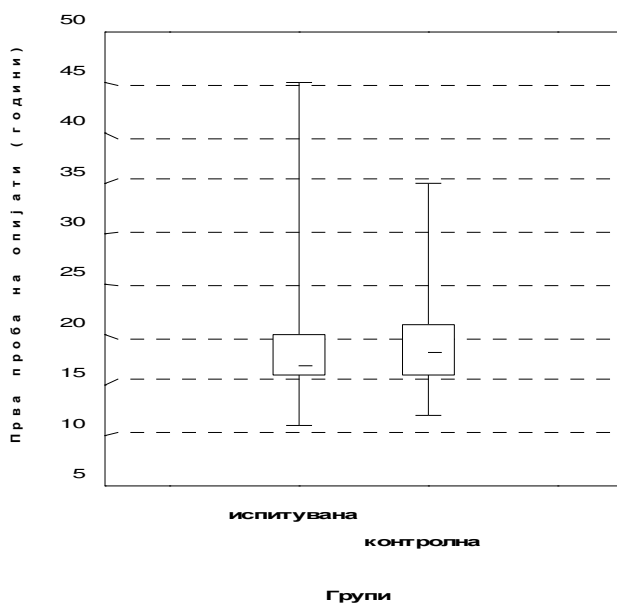
Табела 28. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по возраст на прва проба на опијати

Група	Број	Просек (Means)	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Стандардна грешка (Std.Err.)	Медиана (Median)	Минимум (Min)	Максимум (Max)
испитувана	391	18,32737	4,367742	0,220886	17	11	45
контролна	61	19,59016	4,811019	0,615988	18	12	35
<b>Вкупно</b>	<b>452</b>	<b>18,49779</b>	<b>4,445531</b>	<b>0,209100</b>	<b>17,5</b>	<b>11</b>	<b>45</b>

Mann-Whitney U Test=9924 Z=-2,10933 p=0,034917

Табеларниот и графичкиот приказ на дескриптивната анализа на испитаниците од двете групи според возраста на првата проба на опијати е претставен во Табела 28 и Графикон 25.

Графикон 25. Анализа на испитувана и контролна група по возраст на прва проба на опијати



#### 7.2.1.4. Дрога

Испитаниците во истражувањето беа прашани за возраста на првата проба на дрога. Просечната старост на испитаниците во примерот во однос на првата проба на дрога изнесува  $18,3 \pm 4,5$  години со медијана од 17 години, минимална возраст од 11 година и максимална возраст од 45 години (Табела 29 и Графикон 26).

Во испитуваната група просечната возраст на првата проба на дрога изнесува  $18,1 \pm 4,5$  години, а во контролната група  $19,3 \pm 4,9$  години. Половина од испитаниците во испитуваната група биле постари од 17 години при првата проба на дрога, со минималната возраст од 11 години и максимална возраст 45 години.

Во контролната група половина од испитаниците биле постари од 18 години при првата проба на дрога со минимална возраст од 12 и максимална возраст од 35 години. За  $p < 0,05$ , постои сигнификантна разлика помеѓу испитаниците во двете групи во однос на возраста на првата проба на дрога (Mann-Whitney U Test=9627 Z=-2,020  $p=0,0433$ ). За  $p < 0,05$ , постои сигнификантна разлика помеѓу испитаниците во двете групи во однос на возраста на првата проба на дрога (Mann-Whitney U Test=9627 Z=-2,020  $p=0,0433$ ) во прилог на помалата возраст на испитаниците од испитуваната група.

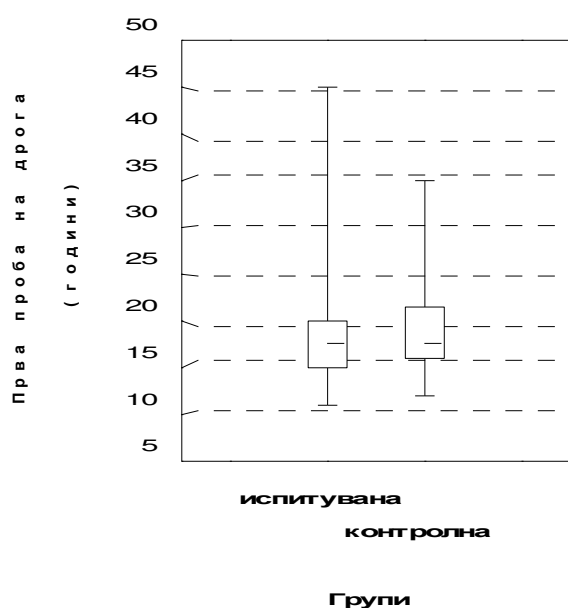
Табела 29. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по возраст на прва проба на дрога

Група	Број	Просек (Means)	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Стандардна грешка (Std.Err.)	Медиана (Median)	Минимум (Min)	Максимум (Max)
испитувана	383	18,11488	4,475338	0,228679	17	11	45
контролна	60	19,33333	4,897826	0,632307	18	12	35
<b>Вкупно</b>	<b>443</b>	<b>18,27991</b>	<b>4,548206</b>	<b>0,216092</b>	<b>17</b>	<b>11</b>	<b>45</b>

Mann-Whitney U Test=9627 Z=-2,0204  $p=0,043343$

Табеларниот и графичкиот приказ на дескриптивната анализа на испитаниците од двете групи според возраста на првата проба на дрога е претставен во Табела 29 и Графикон 26.

Графикон 26. Анализа на испитувана и контролна група по возрастна прва проба на дрога



### 7.2.2.Анализа според причини за ПОЧЕТОК на користење дроги

Учесниците во истражувањето беа прашани да ги селектираат сите причини поради кои прв пат почнале да користат дрога. Посочени им беа четиринаесет причини со можност за повеќекратно селектирање (Табела 30). Анализата покажа дека и во испитуваната група и во контролната група најмногу селектирана причина за почеток на користење на дрога била “да експериментирам - да видам што е тоа и каков ефект има“ застапена со консеквентно 64,3% и 65,6%.

Како втора причина во испитуваната група се посочува “да си поминам убаво со моите пријатели“ застапена со 31,7%, следена со “да се чувствувам добро“ во 27,2% и “да правам исто што прават и моите пријатели“ во 23,7%. Во контролната група како втора причина за почеток на користење на дрога се посочува “да се чувствувам добро“ во 31,1% следена со подеднаква застапеност на “да правам исто што прават и моите пријатели“ и “да си поминам убаво со моите пријатели“ од 18%. Најмалку посочени причини и во двете групи се “за да заспијам“ во консеквентно 3,3% v.s. 1,6% и “како бунт против моите родители“ во консеквентно 6,5% v.s. 4,9%.

Табела 30. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по причини за почеток на користење дроги

Причини за ПОЧЕТОК на користење дроги	Групи		p
	Испитувана (n=397)	Контролна (n=61)	
да експериментирам - да видам што е тоа и каков ефект има	Број	255	Chi-square=7,472, df=4, p=0,1129 OR=0,94 (0,51-1,72) CI=95%
	%	64,23%	
да се релаксирам / да ја намалам напнатоста/ тензијата	Број	69	Chi-square =0,04, df=1, p=0,8493 OR=1,07 (0,50-2,37) CI=95%
	%	17,38%	
да се чувствувам добро	Број	108	Chi-square=0,41, df=1, p=0,5298 OR=0,83 (0,44-1,55) CI=95%
	%	27,20%	
да си поминам убаво со моите пријатели	Број	126	Chi-square=4,74, df=1, p=0,0295* OR=2,11 (1,02-4,46) CI=95%
	%	31,74%	
да правам исто што прават и моите пријатели**	Број	94	Chi-square =0,97, df=1, p=0,3242 OR=1,41 (0,68-3,01) CI=95%
	%	23,74%**	
да се вклопам во група што ми се допаѓа	Број	73	Chi-square=0,48, df=1, p=0,4907 OR=1,30 (0,59-2,97) CI=95%
	%	18,39%	
тоа е нешто што го правиме со моите пријатели кога сме заедно	Број	45	Yates Corrected=0,81, p=0,3673
	%	11,34%	
за да се извлечам од моите проблеми / потешкотии	Број	65	Yates Corrected=4,62, p=0,0316*
	%	16,37%	
за да си предизвикам интензивни, возбудливи искуства/ чувства	Број	50	Yates Corrected=0,16, p=0,6874
	%	12,59%	
за да се справам со депресијата, лутината или фрустрацијата	Број	54	Yates Corrected=1,78, p=0,1823
	%	13,60%	
поради тоа што ми беше достапна**	Број	72	Chi-square=0,11, df=1, p=0,7347 OR=1,13 (0,53-2,50) CI=95%
	%	18,18%	
за да заспијам	Број	13	Fisher exact, two tailed test p=0.7048
	%	3,27%	
за да се чувствувам „ high“	Број	75	Yates Corrected=2,39, p=0,1222
	%	18,89%	
како бунт против мојот родител/и	Број	26	Fisher exact, two tailed test p=0.7831
	%	6,55%	

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

\*\* број на испитаници  $n=396 / n=61$

Согласно Табела 30, за  $p < 0,05$ , согледана е сигнификантна разлика помеѓу испитуваната и контролната група (Chi-square=4,74, df=1,  $p=0,0295$ ) во однос на причината “да си поминам убаво со моите пријатели“. Испитаниците во испитуваната група имаат за 2,11 пати сигнификантно поголема веројатност ова да им биде причина за почеток на користење на дрога споредено со испитаниците од контролната група [OR=2,11 (1,02-4,46) CI=95%]. Сигнификантна разлика помеѓу групите (Yates Corrected=4,62,  $p=0,0316$ ) е утврдена и во однос на причината “за да се извлечам од моите проблеми/ потешкотии“. Во однос на останатите посочени причини за почеток на користење на дрога, за  $p > 0,05$ , не е согледана сигнификантна разлика помеѓу групите.

### 7.2.3.Анализа на примерокот според користење на хероин во последните 30 дена

Испитаниците во примерокот беа прашани за бројот на денови кога користеле хероин/опијати во последните 30 дена (Табела 31). За испитаниците во примерокот, просечниот број на денови на користење на хероин/опијати во последниот месец изнесува  $12,7 \pm 11,5$ , со медијана 6 и минимален број од 1 ден и максимален број на 30 дена.

Табела 31. Анализа на испитувана и контролна група по користење на хероин опијати во последните 30 дена

Група	Број	Просек (Means)	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Стандардна грешка (Std.Err.)	Медиана (Median)	Минимум (Min)	Максимум (Max)
испитувана	76	12,17105	11,24324	1,289688	5	2	30
контролна	10	17,50000	13,38532	4,232808	20	1	30
<b>Вкупно</b>	<b>86</b>	<b>12,79070</b>	<b>11,55256</b>	<b>1,245744</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>30</b>

Mann-Whitney U Test=296 Z=-1,13163 p=0,257792

Во испитуваната група просечниот број на денови на користење на хероин/опијати во поледниот месец изнесува  $12,2 \pm 11,2$  дена, а во контролната група  $17,5 \pm 13,4$  дена. Половина од испитаниците во испитуваната група користеле хероин опијати повеќе од 5 дена, со минимално 2 дена и максимално 30 дена. Во контролната група, во текот на последниот месец, половина од испитаниците користеле хероин/опијати повеќе од 20 дена со минимум на користење од еден ден и максимум на користење од 30 дена. За  $p > 0,05$ , не постои сигнификантна разлика помеѓу испитаниците во двете групи во однос на бројот на денови на користење на хероин/опијати во последниот месец (Mann-Whitney U Test=296 Z=-1,13163 p=0,257792).

### 7.2.4.Анализа на примерокот според возраст на прием во метадонски програм

За испитаниците во примерокот, просечната возраст на прием во метадонски програм изнесува  $27,5 \pm 6,6$  со медијана 27, минимална возраст од 15 години и максимална возраст од 55 години. Во испитуваната група просечната возраст на прием на метадонски третман е  $27,3 \pm 6,5$  години, со минимална возраст од 15 години и максимална возраст од 55 години. Половина од испитаниците во оваа група, при

прием на метадонски третман, се постари од 27 години. Во контролната група просечната возраст на прием на третман изнесува  $28,6 \pm 7,2$  години со минимална возраст од 19 години и максимална возраст од 47 години. Половина од испитаниците во оваа група, биле постари од 26 години кога биле примени на метадонски третман. Нема статистички сигнификантна разлика помеѓу испитаниците во двете групи во однос на возраста на прием на метадонски програм (Mann-Whitney U Test  $Z=-0,796$   $p=0,4261$ ).

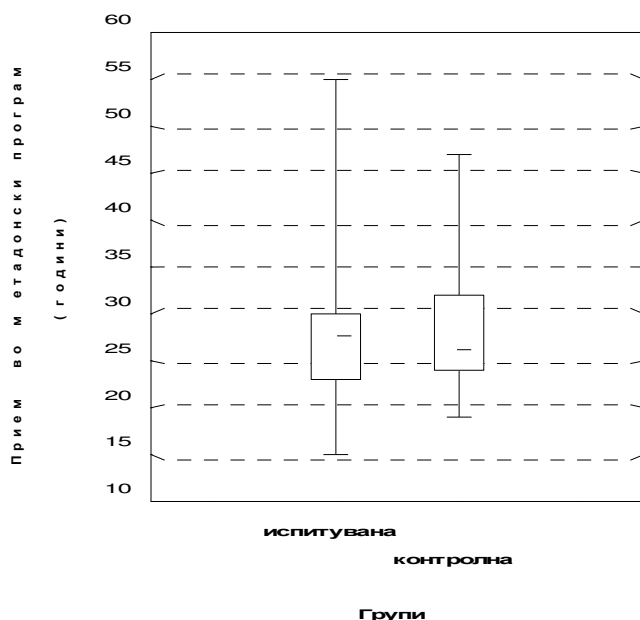
Табела 32. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по возраст на прием на метадонски третман

Група	Број	Просек (Means)	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Стандардна грешка (Std.Err.)	Медиана (Median)	Минимум (Min)	Максимум (Max)
испитувана	383	27,35509	6,517336	0,333020	27	15	55
контролна	59	28,64407	7,176981	0,934363	26	19	47
Вкупно	442	27,52715	6,615137	0,314650	27	15	55

Mann-Whitney U Test  $Z=-0,795972$   $p=0,426049$

Табеларниот и графичкиот приказ на дескриптивната анализа на испитаниците од двете групи според возраста на прием во метадонски програм е претставен во Табела 32 и Графикон 27.

Графикон 32. Анализа на испитувана и контролна група по возраст на прием во метадонска програма



### 7.2.5.Анализа на примерокот според начин на внесување на хероин

Согласно начинот на внесување (употреба) на хероин/дрога испитаниците во примерокот се поделени во пет групи и тоа: а) интравенски; б) пушење; в) пушење/шмркање; г) фолија и д) на сите начини. Согласно Табела 33, и во испитуваната и во контролната група најзастапен начин на користење на хероин/дрога е интравенскиот 192 (54,7%) v.s. 21 (36,21%) следен со фолија 66 (18,8%) v.s. 14 (12,1%) и со пушење/шмркање 57 (16,2%) v.s. 13 (22,4%). Најмалку застапен начин во испитуваната група е употребата на сите начини и тоа кај 16 (4,6%) а во контролната група е пушењето застапено со 3 (5,2%).

Табела 33. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по начин на внесување (употреба) на хероин/дрога

Начини на внесување на хероин/дрога		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
интравенски	Број	192	21	213
	%	54,70%	36,21%	
пушење	Број	20	3	23
	%	5,70%	5,17%	
пушење/ шмркање	Број	57	13	70
	%	16,24%	22,41%	
фолија	Број	66	14	80
	%	18,80%	24,14%	
на сите можни начини	Број	16	7	23
	%	4,56%	12,07%	
Вкупно	Број	351	58	409
	%	85,82%	14,18%	1000%

Pearson Chi-square=10,1193, df=4, p=0,038473

Fisher exact, two tailed test p=0.03114

Pearson Chi-square=3,78, df=1, p=0,05177

на сите начини/сите останати

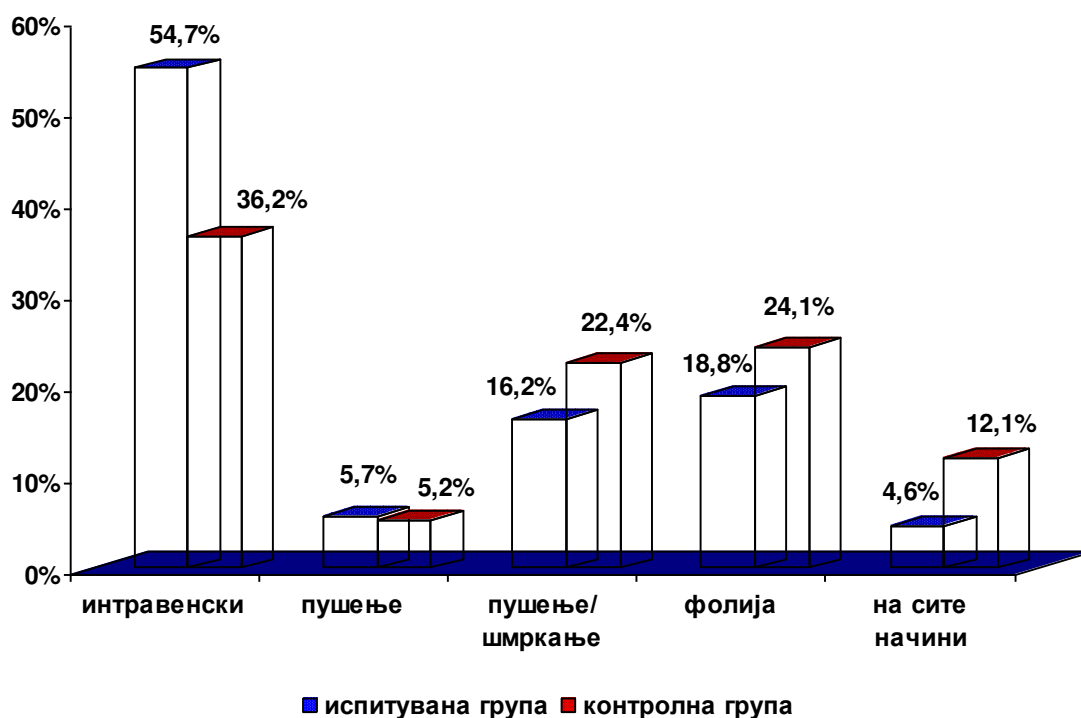
интравенски/пушење-шмркање

Помеѓу двете групи постои статистички сигнификантна разлика во однос на начинот на внесување на хероин/дрога (Pearson Chi-square=10,119, df=4, p=0,0385). За  $p < 0,05$  статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи е согледана во однос на употребата на дрога на сите можни начини и сите останати (Fisher exact, two tailed test  $p=0.03114$ ) при што корисниците на БЗД (испитувана група) имаат за 0,35 пати сигнификантно помала веројатност [OR=0,35 (0,13-0,99) CI=95%] за внес на дрога на

било каков начин споредено со оние кои не користат БЗД (контролна група). Сигнификантна разлика помеѓу двете групи е согледана и во однос на интравенскиот начин на внесување на хероин/дрога и внесувањето со пушење/шмркање (Pearson Chi-square=3,78, df=1, p=0,0518). Корисниците на БЗД имаат за 2,09 пати сигнификантно поголема веројатност [OR=2,09 (0,92-4,69) CI=95%] дрогата да ја внесат интравенски отколку со пушење/шмркање споредено со оние кои не користат БЗД (контролна група).

Графичкиот приказ на дескриптивната анализа на испитаниците од двете групи според начинот на внесување на хероин/дрога е даден на Графикон 33.

Графикон 33. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по начин на внесување (употреба) на хероин/дрога





## 7.2.6.Анализа на примерокот според несакани ефекти поради користење хероин/други дроги

Учесниците во истражувањето беа прашани да ги означат сите лоши/несакани ефекти поради користењето на хероин/други дроги. Посочени им беа девет причини со можност за повеќекратно селектирање (Табела 34 и Графикон 34).

Табела 34. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по согледани несакани ефекти поради користење хероин/други дроги

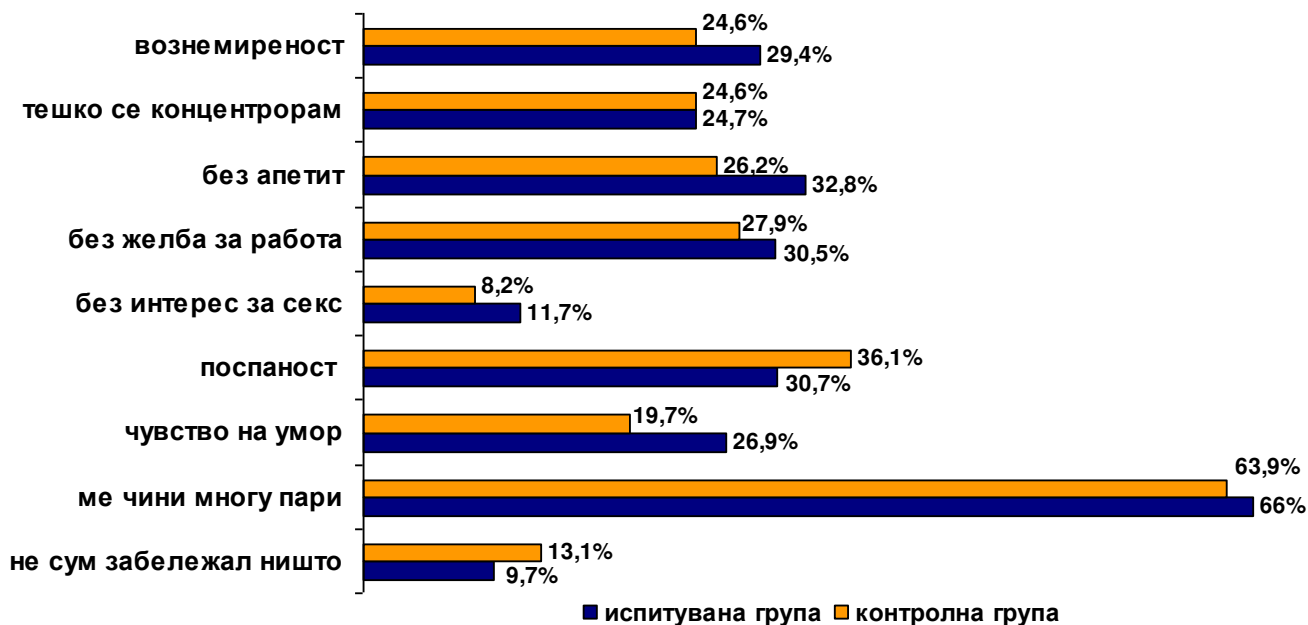
Лоши/несакани ефекти по користење хероин/ други дроги		Групи		p
		Испитувана	Контролна	
никогаш не сум забележал/ла ништо	N=393/61	38	8	Chi-square=0,69, df=1, p=0,40699 OR=0,71 (0,30-1,75) CI=95%
	%	9,67%	13,11%	
ме чини многу пари	N=394/61	260	39	Chi-square =0,10, df=1, p=0,75297 OR=1,09 (0,60-1,99) CI=95%
	%	65,99%	63,93%	
чувство на умор/нездраво	N=394/61	106	12	Chi-square=1,44, df=1, p=0,23046 OR=1,50 (0,74-3,11) CI=95%
	%	26,90%	19,67%	
чувство на поспаност поголем дел од времето	N=394/61	121	22	Chi-square=0,70, df=1, p=0,40183 OR=0,79 (0,43-1,44) CI=95%
	%	30,71%	36,07%	
губење на интерес за секс	N=394/61	46	5	Yates Corrected=0,35, p=0,5556
	%	11,68%	8,20%	
без желба да одам на работа	N=394/61	120	17	Fisher exact, two tailed test p=1,0000
	%	30,46%	27,87%	
без апетит	N=393/61	129	16	Chi-square=1,08, df=1, p=0,29828 OR=1,38 (0,72-2,65) CI=95%
	%	32,82%	26,23%	
тешко се концентрирам	N=393/61	97	15	Chi-square=0,00, df=1, p=0,98766 OR=1,00 (0,52-1,97) CI=95%
	%	24,68%	24,59%	
чувство на вознемиреност/напнатост/ нервоза	N=394/61	116	15	Chi-square=0,61, df=1, p=0,43614 OR=1,28 (0,66-2,50) CI=95%
	%	29,44%	24,59%	

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

Анализата покажа дека и во испитуваната група и во контролната група најмногу селектиран несакан ефект поради користење на хероин/дрoги е “ме чини многу пари“ застапена со консеквентно 65,9% и 63,9%. Како втора причина во испитуваната група се посочува “без апетит“ застапена со 32,8%, следена со “чувство на поспаност поголемиот дел од времето“ во 30,7% и “без желба да одам на работа“ во 30,5%. Во контролната група како второ рангиран несакан ефект од користење хероин/други дроги се посочува “чувство на поспаност поголемиот дел од времето“ во 36,1% следена со “без желба да одам на работа“ во 27,9% и “без апетит“ во 26,2%. Најмалку посочени несакани ефекти и во испитуванат и во контролната група се “никогаш не сум забележал/ла ништо“ и “губење на интерес за секс“ застапени со консеквентно 9,7% v.s 13,1% и 11,7% v.s. 8,2%.

Согласно Табела 34, за  $p > 0,05$ , не е согледана сигнификантна разлика помеѓу испитуваната и контролната група во однос на сите девет анализирани несакани ефекти поради користење на хероин/други дроги.

Графикон 34. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по согледани несакани ефекти поради користење хероин/други дроги



### 7.2.7.Анализа според користени дроги во последниот месец и вкупно во животот

Испитаниците во истражувањето беа прашани да селектираат колку денови во последниот месец како и генерално колку години во текот на животот користеле одредени посочени дроги како: алкохол, цигари, хероин, метадон, други опијати, седативи/бензодиазепини, канабис/марихуана, амфетамини, crack/кокаин. Поради отсуство на нормална дистрибуција фреквенциите на испитуваните варијабли, резултатите се презентирани преку анализа на медиана и 25th и 70th перцентили. Според Табела 35 и Графикон 35, во последните 30 дена 50% од испитаниците во испитуваната и контролната група користеле алкохол консеквентно над 5 односно над 12 дена. Нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на деновите на користење на алкохол во последните 30 дена (Mann-Whitney U Test  $Z = -0,474$   $p = 0,6358$ ). Анализата во двете групи, укажа дека над 50% од испитаниците користеле алкохол консеквентно над 9 односно над 5 години во текот на животот (Табела 35).

Табела 35. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по користење на алкохол

Група	Број	25th	Медиана (Median)	70th
<b>алкохол - во последниот месец (денови)</b>				
испитувана	68	2	5	10
контролна	7	2	12	20
<b>Вкупно</b>	<b>75</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>10</b>
<b>алкохол - во живот (години)</b>				
испитувана	159	3	9	19
контролна	23	2	5	14
<b>Вкупно</b>	<b>182</b>	<b>3</b>	<b>8</b>	<b>18</b>

Mann-Whitney U Test  $Z=-0,473537$   $p=0,635831$

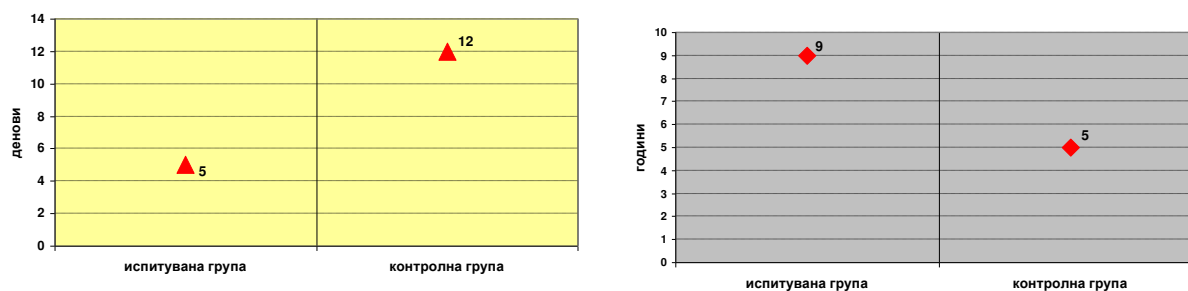
испитувана/контролна алкохол денови

Mann-Whitney U Test  $Z=1,264000$   $p=0,206231$

испитувана/контролна алкохол години

Анализата во двете групи укажа дека над 50% од испитаниците користеле алкохол консеквентно над 9 односно над 5 години во текот на животот (Табела 35). Нема статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групите во однос на бројот на години на користење на алкохол во текот на животот (Mann-Whitney U Test  $Z=1,264$   $p=0,2062$ ).

Графикон 35. Користење на алкохол во испитувана и контролна група



Според Табела 36 и Графикон 36, во последните 30 дена, 50% од испитаниците во испитуваната и контролната група користеле цигари секој ден - 30 дена. Нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на бројот на денови на користење на цигари во последниот месец (Mann-Whitney U Test  $Z=-0,191$   $p=0,8485$ ). Анализата во двете групи, укажа дека над 50% од испитаниците користеле цигари консеквентно над 20 односно над 17,5 години во текот на животот (Табела 36). Нема статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групите во однос на бројот на години на користење на цигари во текот на животот (Mann-Whitney U Test  $Z=1,413$   $p=0,1575$ ).

Табела 36. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по користење на цигари

Група	Број	25th	Медиана (Median)	70th
<b>цигари - во последниот месец (денови)</b>				
испитувана	370	30	30	30
контролна	53	30	30	30
<b>Вкупно</b>	<b>423</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>30</b>
<b>цигари - во живот (години)</b>				
испитувана	360	15	20	25
контролна	54	13	17,5	25
<b>Вкупно</b>	<b>414</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>25</b>

Mann-Whitney U Test  $Z=-0,191014$   $p=0,848514$

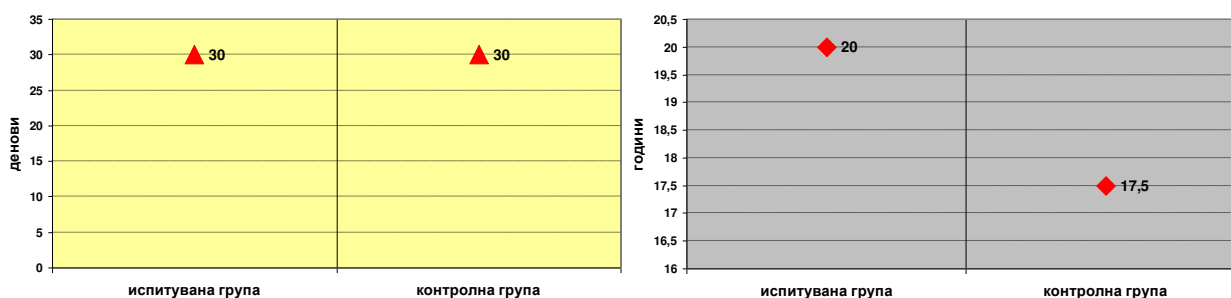
Mann-Whitney U Test  $Z=1,413520$   $p=0,157504$

испитувана/контролна цигари денови

испитувана/контролна цигари години

Графичкиот приказ на користење на цигари во последните 30 дена и во текот на животот е прикажан на Графикон 36.

Графикон 36. Користење на цигари во испитувана и контролна група



Во последните 30 дена, 50% од испитаниците во испитуваната и контролната група користеле хероин консеквентно 6 и 10 дена (Табела 37 и Графикон 37). Нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на бројот на денови на користење на цигари во последниот месец (Mann-Whitney U Test  $Z=-1,019$   $p=0,3082$ ). Анализата во двете групи, укажа дека 50% од испитаниците користеле хероин консеквентно над 10 односно над 9,5 години во текот на животот (Табела 37). Нема статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групите во однос на бројот на години на користење на хероин во текот на животот (Mann-Whitney U Test  $Z=0,762$   $p=0,4458$ ).

Табела 37. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по користење на хероин

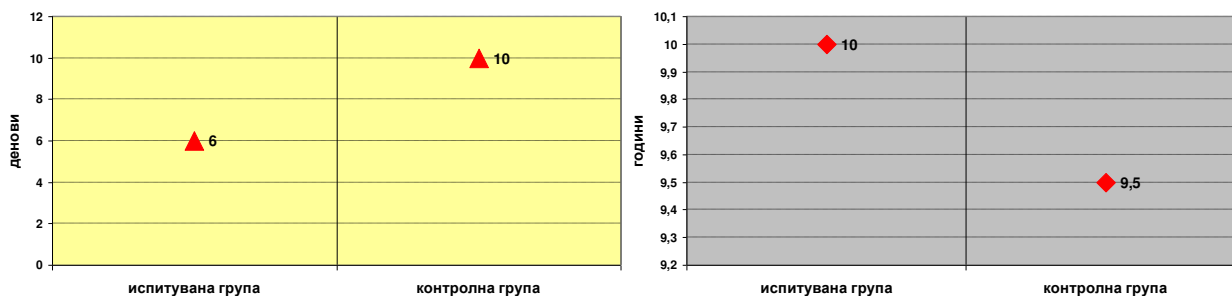
Група	Број	25th	Медиана (Median)	70th
<b>хероин - во последниот месец (денови)</b>				
испитувана	78	3	6	20
контролна	10	4	10	30
<b>Вкупно</b>	<b>88</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>20</b>
<b>хероин - во живот (години)</b>				
испитувана	365	6	10	16
контролна	52	5,5	9,5	15
<b>Вкупно</b>	<b>417</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>16</b>

Mann-Whitney U Test  $Z=-1,01894$   $p=0,308231$   
 Mann-Whitney U Test  $Z=0,762511$   $p=0,445756$

испитувана/контролна хероин денови  
 испитувана/контролна хероин години

Графичкиот приказ на користење на хероин во последните 30 дена и во текот на животот е прикажан на Графикон 37.

Графикон 37. Користење на хероин во испитувана и контролна група



Според Табела 38 и Графикон 38, во последните 30 дена, 50% од испитаниците во испитуваната и контролната група користеле метадон секој ден - 30 дена. Нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на бројот на денови на користење на метадон во последниот месец (Mann-Whitney U Test  $Z=-0,063$   $p=0,9494$ ). Анализата во двете групи, укажа дека над 50% од испитаниците користеле метадон над 8 години во текот на животот (Табела 38). Нема статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групите во однос на бројот на години на користење на метадон во текот на животот (Mann-Whitney U Test  $Z=0,659$   $p=0,5094$ ).

Табела 38. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по користење на метадон

Група	Број	25th	Медиана (Median)	70th
<b>метадон - во последниот месец (денови)</b>				
испитувана	384	30	30	30
контролна	57	30	30	30
<b>Вкупно</b>	<b>441</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>30</b>
<b>метадон - во живот (години)</b>				
испитувана	374	4	8	14
контролна	55	3	8	13
<b>Вкупно</b>	<b>429</b>	<b>3</b>	<b>8</b>	<b>14</b>

Mann-Whitney U Test  $Z=-0,063482$   $p=0,949383$

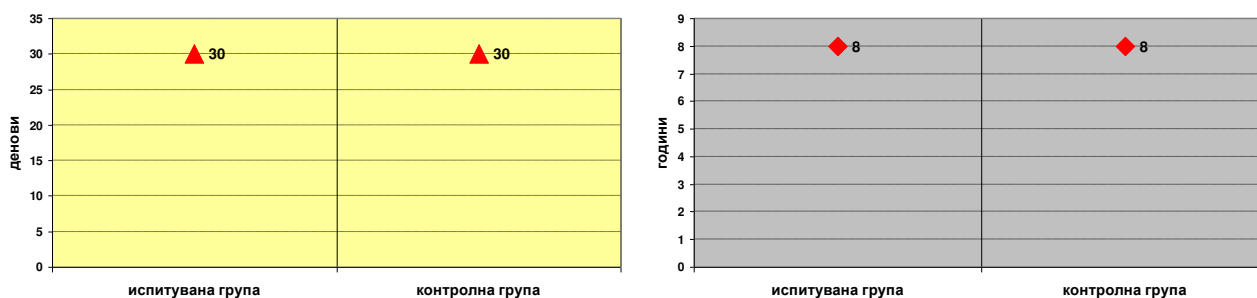
Mann-Whitney U Test  $Z=0,659841$   $p=0,509356$

испитувана/контролна метадон денови

испитувана/контролна метадон години

Графичкиот приказ на користење на метадон во последните 30 дена и во текот на животот е прикажан на Графикон 38.

Графикон 38. Користење на метадон во испитувана и контролна група



Согласно анализата на изјавите на испитаниците во истражувањето, 50% од испитаниците во испитуваната група користеле други опијати над 6 дена а 75% над 15 дена во текот на последните 30 дена, додека сите испитаници од контролната група негирале користење во периодот од интерес (Табела 39 и Графикон 39). Анализата на користење на други опијати во текот на животот, укажа дека 50% од испитаниците во двете групи користеле други опијати консеквентно над 5,5 односно над 6 години во текот на животот (Табела 39). Нема статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групите во однос на бројот на години на користење на други опијати во текот на животот (Mann-Whitney U Test  $Z=0,044$   $p=0,9645$ ).

Табела 39. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по користење на други опијати

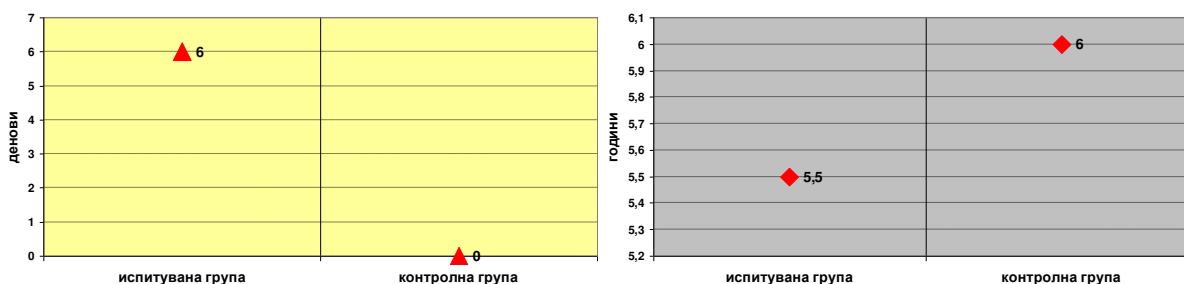
Група	Број	25th	Медиана (Median)	70th
<b>други опијати - во последниот месец (денови)</b>				
испитувана	9	5	6	15
контролна				
<b>Вкупно</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>15</b>
<b>други опијати - во живот (години)</b>				
испитувана	56	3	5,5	10
контролна	4	3	6	11
<b>Вкупно</b>	<b>60</b>	<b>3</b>	<b>5,5</b>	<b>10</b>

Mann-Whitney U Test Z=0,044452 p=0,964544

испитувана/контролна други опијати години

Графичкиот приказ на користење на други опијати во последните 30 дена и во текот на животот е прикажан на Графикон 39.

Графикон 39. Користење на други опијати во испитувана и контролна група



Според Табела 40 и Графикон 40, во последните 30 дена, 50% од испитаниците во испитуваната и контролната група користеле седативи/бензодиазепини консеквентно 22 односно 30 дена. Во однос на добиената медијана од 30 дена во контролната група би требало да се земеме во предвид дека таа се должи на анализа на добиен одговор од 3 испитаника, додека останатите во оваа група негираат употреба на седативи/бензодиазепини во последниот месец. Нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на бројот на деново на користење на седативи/бензодиазепини во последниот месец (Mann-Whitney U Test Z=-0,332 p=0,7395). Анализата во двете групи, укажа дека над 50% од испитаниците користеле седативи/бензодиазепини консеквентно над 10 односно над 7,5 години во текот на животот. Има статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групите во однос на годините на користење на седативи/ бензодиазепини во текот на животот (Mann-Whitney U Test Z=2,356 p=0,01848).

Табела 40. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по користење на БЗД

Група	Број	25th	Медиана (Median)	70th
<b>седативи/бензодиазепини - во последниот месец (денови)</b>				
испитувана	380	15	22	30
контролна	3	10	30	30
<b>Вкупно</b>	<b>383</b>	<b>15</b>	<b>22</b>	<b>30</b>
<b>седативи/бензодиазепини - во живот (години)</b>				
испитувана	375	6	10	15
контролна	20	4	7,5	10
<b>Вкупно</b>	<b>395</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>15</b>

Mann-Whitney U Test  $Z=-0,332465$   $p=0,739538$

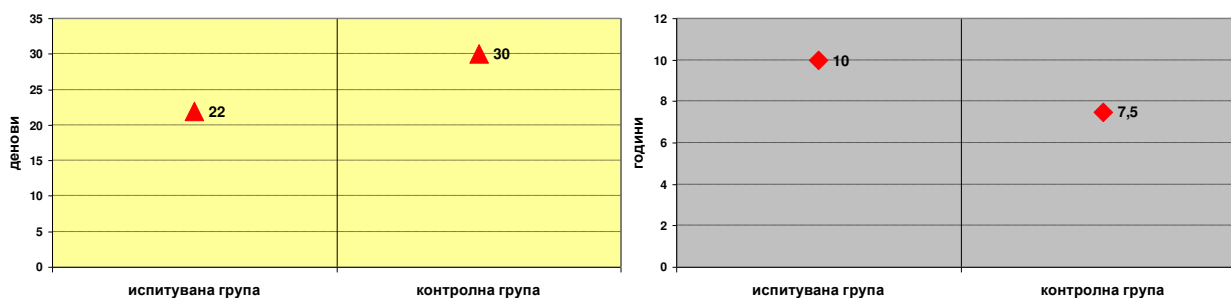
испитувана/контролна **бензодиазепи** денови

Mann-Whitney U Test  $Z=2,355809$   $p=0,018483$

испитувана/контролна **бензодиазепи** години

Графичкиот приказ на користење на седативи/бензодиазепини во последните 30 дена и во текот на животот е прикажан на Графикон 40.

Графикон 40. Користење на БЗД во испитувана и контролна група



Согласно анализата на изјавите на испитаниците, 50% од испитаниците во испитуваната група користеле канабис/марихуана над 10 дена а во контролната група над 17 дена во текот на последните 30 дена (Табела 41 и Графикон 41). За  $p<0,05$ , има статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групите во однос на бројот на денови на користење на канабис/марихуана во текот на последниот месец (Mann-Whitney U Test  $Z=-2,495$   $p=0,0126$ ). Анализата на користење на канабис/марихуана во текот на животот, укажа дека 50% од испитаниците во двете групи ја користеле консеквентно над 10 односно над 7,5 години во текот на животот (Табела 41). Нема статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групите во однос на бројот на години на користење на канабис/марихуана во текот на животот (Mann-Whitney U Test  $Z=1,1163$   $p=0,2643$ ).



Табела 41. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по користење на канабис

Група	Број	25th	Медиана (Median)	70th
<b>канабис/марихуана - во последниот месец (денови)</b>				
испитувана	134	5	10	15
контролна	6	15	17	30
<b>Вкупно</b>	<b>140</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>15</b>
<b>канабис/марихуана - во живот (години)</b>				
испитувана	195	5	10	16
контролна	14	3	7,5	15
<b>Вкупно</b>	<b>209</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>

Mann-Whitney U Test  $Z=-2,49497$   $p=0,012597$

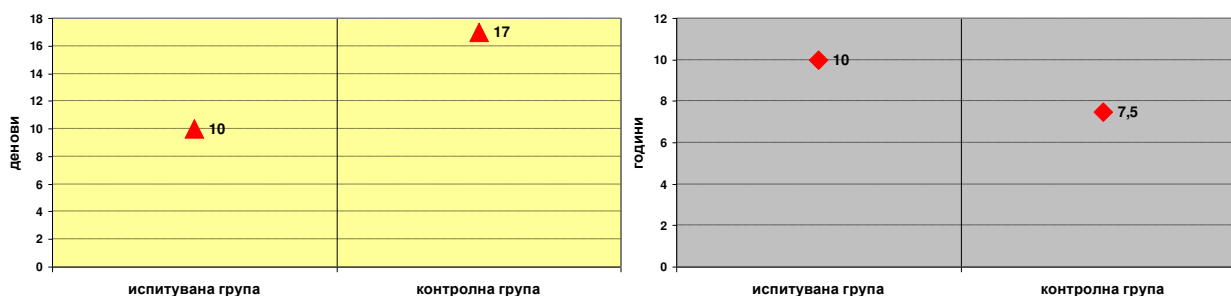
испитувана/контролна марихуана денови

Mann-Whitney U Test  $Z=1,116322$   $p=0,264285$

испитувана/контролна марихуана години

Графичкиот приказ на користење на канабис/марихуана во последните 30 дена и во текот на животот е прикажан на Графикон 41.

Графикон 41. Користење на канабис во испитувана и контролна група



Согласно анализата на изјавите на испитаниците во истражувањето, 50% од испитаниците во испитуваната група користеле амфетамин над 5 дена а 75% над 10 дена во текот на последните 30 дена. Сите испитаници од контролната група негирале користење на амфетамини во периодот од интерес (Табела 42 и Графикон 42). Анализата на користење на амфетамин во текот на животот, укажа дека 50% од испитаниците во двете групи изјавиле дека во текот на животот користеле амфетамин над 2 години (Табела 42). Нема статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групите во однос на бројот на години на користење на амфетамин во текот на животот (Mann-Whitney U Test  $Z=0,130107$   $p=0,896482$ ).

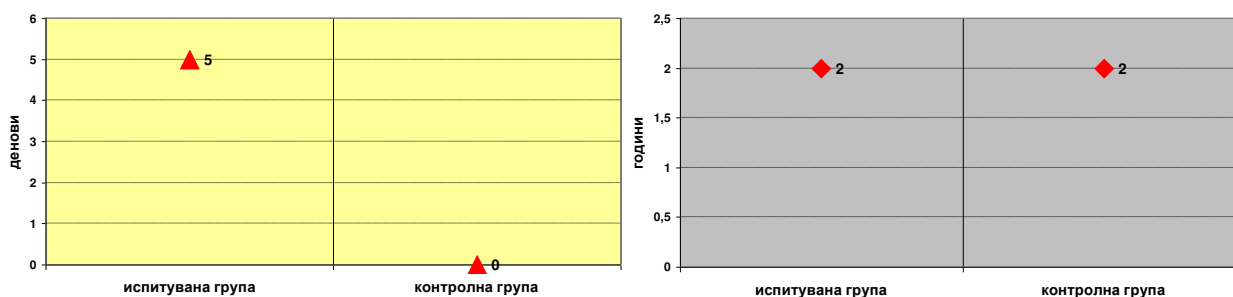
Табела 42. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по користење на амфетамини

Група	Број	25th	Медиана (Median)	70th
<b>амфетамини - во последниот месец (денови)</b>				
испитувана	19	2	5	10
контролна	0			
<b>Вкупно</b>	<b>19</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>10</b>
<b>амфетамини - во живот (години)</b>				
испитувана	55	1	2	5
контролна	2	2	2	2
<b>Вкупно</b>	<b>57</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>5</b>

Mann-Whitney U Test  $Z=0,130107$   $p=0,896482$  испитувана/контролна марихуана години

Графичкиот приказ на користење на амфетамин во последните 30 дена и во текот на животот е прикажан на Графикон 42.

Графикон 42. Користење на амфетамини во испитувана и контролна група



Според Табела 42 и Графикон 42, 50% од испитаниците во испитуваната и контролната група користеле crack/кокаин подеднакво и тоа над 2 дена во последните 30 дена. Анализата во двете групи, укажа дека над 50% од испитаниците користеле crack/кокаин над 1 година во текот на животот. Има статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групите во однос на годините на користење на седативи/ бензодиазепини во текот на животот (Mann-Whitney U Test  $Z=0,328$   $p=0,7426$ ).

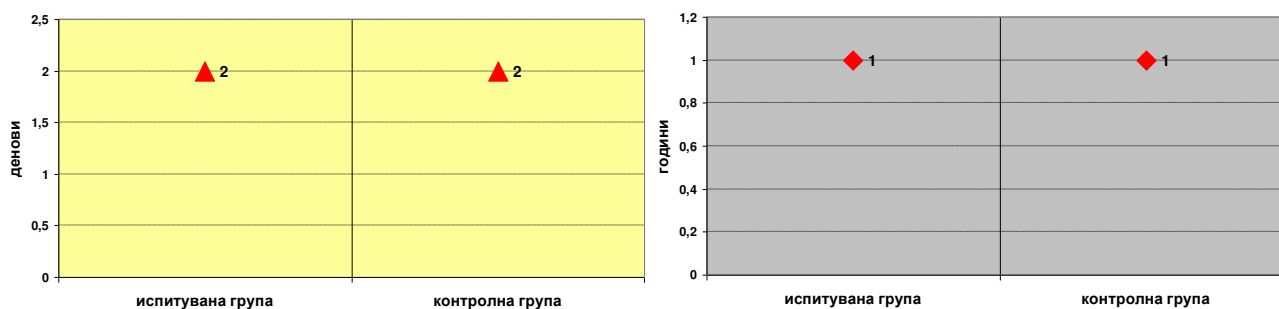
Табела 43. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по користење на сгаск/кокаин

Група	Број	25th	Медиана (Median)	70th
<b>сгаск/кокаин - во последниот месец (денови)</b>				
испитувана	11	1	2	11
контролна	1	2	2	1
<b>Вкупно</b>	<b>12</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>12</b>
<b>сгаск/кокаин - во живот (години)</b>				
испитувана	44	1	1	2
контролна	6	1	1	2
<b>Вкупно</b>	<b>50</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>

Mann-Whitney U Test  $Z=0,328395$   $p=0,742613$  испитувана/контролна кокаин години

Графичкиот приказ на користење на канабис/марихуана во последните 30 дена и во текот на животот е прикажан на Графикон 43.

Графикон 43. Користење на сгаск/кокаин во испитувана и контролна група



## 7.2.8.Анализа според сите најголеми причини за продолжување со користење хероин/други дроги

Учесниците во истражувањето беа прашани да ги означат сите најголеми причини поради кои продолжиле со користење на хероин/други дроги во последниот месец. Посочени им беа тринаесет причини со можност за повеќекратно селектирање (Табела 44). Во рамките на посочените причини имаа можност да селектираат дека веќе престанале да користат хероин/опијати.

Табела 44. Анализа на испитувана и контролна група по најголеми причини за продолжеток со користење хероин/други дроги во последниот месец

Најголеми причини за продолжеток со користење хероин/ други дроги во последниот месец		Групи		p
		Испитувана	Контролна	
јас веќе престанав да користам хероин / опијати	N=387/ 61	287	55	Yates Corrected=6,61, p=0,01013*
	%	74,16%	90,16%	
за да се релаксирам/ да ја намалам напнатоста	N=388/ 60	31	2	Fisher exact, two tailed test p=0,28838
	%	7,99%	3,33%	
за да се чувствувам добро	N=388/ 60	53	2	Yates Corrected=4,23, p=0,03969*
	%	13,66%	3,33%	
за да со поминам убаво со моите пријатели	N=389/ 60	27	1	Fisher exact, two tailed test p=0,15315
	%	6,94%	1,67%	
за да заборавам на моите проблеми / тешкотии	N=389/ 60	43	3	Yates Corrected=1,47, p=0,22601
	%	11,05%	5,00%	
за да предизвикам да се чувствувам убаво /возбудливо /интензивно	N=389/ 60	26	1	Fisher exact, two tailed test p=0,154089
	%	6,68%	1,67%	
да ми помогне да ја надминам депресијата /лутината /фрустрацијата	N=387/ 60	29	2	Fisher exact, two tailed test p=0,40877
	%	7,49%	3,33%	
за да можам да спијам	N=388/ 60	29	3	Fisher exact, two tailed test p=0,78642
	%	7,47%	5,00%	
за да се почувствувам „ high	N=389/ 60	25	1	Fisher exact, two tailed test p=0,23068
	%	6,43%	1,67%	
за да се справам со стресот и напнатоста	N=389/ 60	37	3	Yates Corrected=0,81, p=0,36897
	%	9,51%	5,00%	
за да избегнам непријатни чувства	N=389/ 60	43	2	Yates Corrected=2,63 p=0,104648
	%	11,05%	3,33%	
за да чувствувам радост и задоволство	N=389/ 60	29	1	Fisher exact, two tailed test p=0,158602
	%	7,47%	1,67%	
да го избегнам несаканото чувства од исчезнување на дрогата (да не се разболам)	N=389/ 60	73	3	Yates Corrected=6,06 p=0,013821*
	%	18,77%	5,00%	

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

Анализата покажа дека и во испитуваната и во контролната група најголемиот дел од испитаниците и тоа консеквентно 287 (74,2%) и 55 (90,2%) ја селектирале причината “јас веќе престанав да користам хероин / опијати“. Во испитуваната група како втора селектирана причина за продолжување со користење хероин / опијати е причината “да го избегнам несаканото чувства од исчезнување на дрогата (да не се разболам)“ застапена со 73 (18,8%) следена со “за да се чувствувам добро“ со 53 (13,7%), и причините “за да заборавам на моите проблеми / тешкотии“ и “за да избегнам непријатни чувства“ застапени со по 43 (11%). Во контролната група на второ место се повеќе причини застапени подеднакво со по 3 (5%) и тоа: “за да заборавам на моите проблеми / тешкотии“, “ за да можам да спијам“ и “ за да се справам со стресот и напнатоста“ и “да го избегнам несаканото чувства од исчезнување на дрогата (да не се разболам)“. За  $p < 0,05$  сигнификантна разлика помеѓу двете групи е согледана во однос на три причини и тоа “јас веќе престанав да користам хероин / опијати“ (Yates Corrected=6,61,  $p=0,0101$ ), “за да се чувствувам добро“ (Yates Corrected=4,23,  $p=0,0397$ ) и “да го избегнам несаканото чувства од исчезнување на дрогата (Yates Corrected=6,06  $p=0,0138$ ).

## 7.3. Бензодиазепини

Испитаниците од примерокот (испитувана и контролна група) беа анализирани според анамнестички податоци добиени од самите пациенти за почетокот и причината за користење на Бензодиазепин - БЗД (пример Lexilium, Diazepam, Araurin, Bromazepam, Alprazolam, Xanax, Nelex, итн). Анализирани се и аспектите во однос на користењето на Бензодиазепини пропишани односно не-пропишани на рецепт од страна на лекар како и почитувањето на пропишаната доза.

### 7.3.1. Анализа на примерокот според користење на бензодиазепини

#### 7.3.1.1. Користење на бензодиазепини некогаш во животот

Во однос на прашањето дали некогаш во животот си користел БЗД, 358 (90,2%) од испитаниците во испитуваната група одговориле потврдно а 39 (9,8%) не биле сигурни во одговорот (Табела 45 и Графикон 45). Користењето на БЗД некогаш во животот не го негирал ниеден од учесниците во испитуваната група. Во контролната група, 36 (59%) од испитаниците го потврдиле, а 17 (27,9%) го негирале користењето на БЗД некогаш во животот. За  $p < 0,05$ , има сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на користењето на БЗД некогаш во животот и тоа во прилог на испитуваната група.

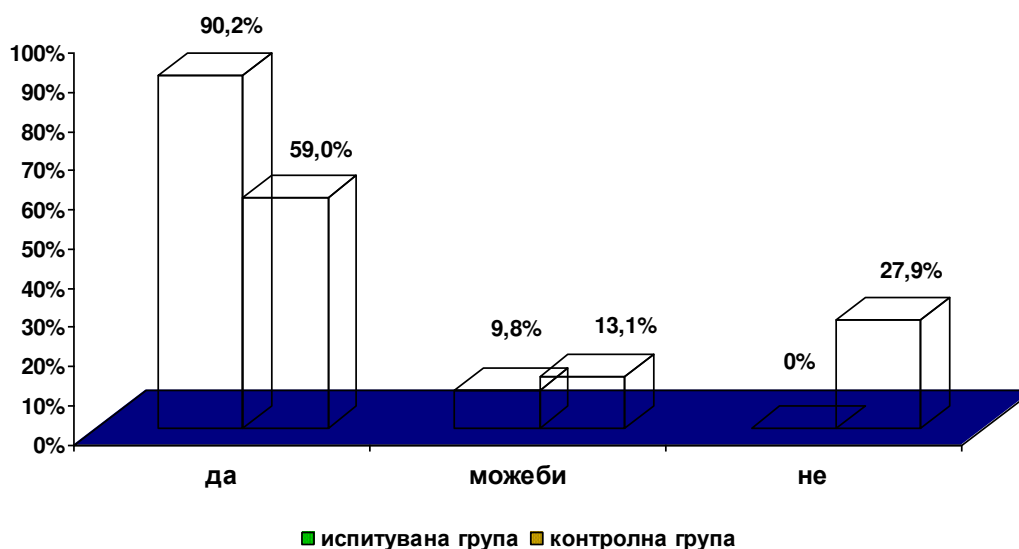
Табела 45. Анализа на испитувана и контролна група по користење на БЗД некогаш во животот

Користење БЗД во животот		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
Да	Број	358	36	394
	%	90,18%	59,02%	
Можеби	Број	39	8	47
	%	9,82%	13,11%	
Не	Број	0	17	17
	%	0,00%	27,87%	
Вкупно	Број	397	61	458
	%	86,68%	13,32%	100%

Pearson Chi-square=117,165, df=2, p=0,00000

Графичкиот приказ на анализата на испитуваната и контролната група според користењето на БЗД некогаш во животот е дадена на Графикон 44.

Графикон 44. Анализа на испитувана и контролна група по коситење на БЗД некогаш во животот



### 7.3.1.2. Возраст на прва проба на бензодијазепин

Просечната старост на испитаниците во истражувањето во однос на првата проба на БЗД изнесува  $21,9 \pm 6,1$  година со медијана од 10 години, минимална возраст од 10 година и максимална возраст од 50 години (Табела 46).

Табела 46. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по возраст на прва проба на БЗД

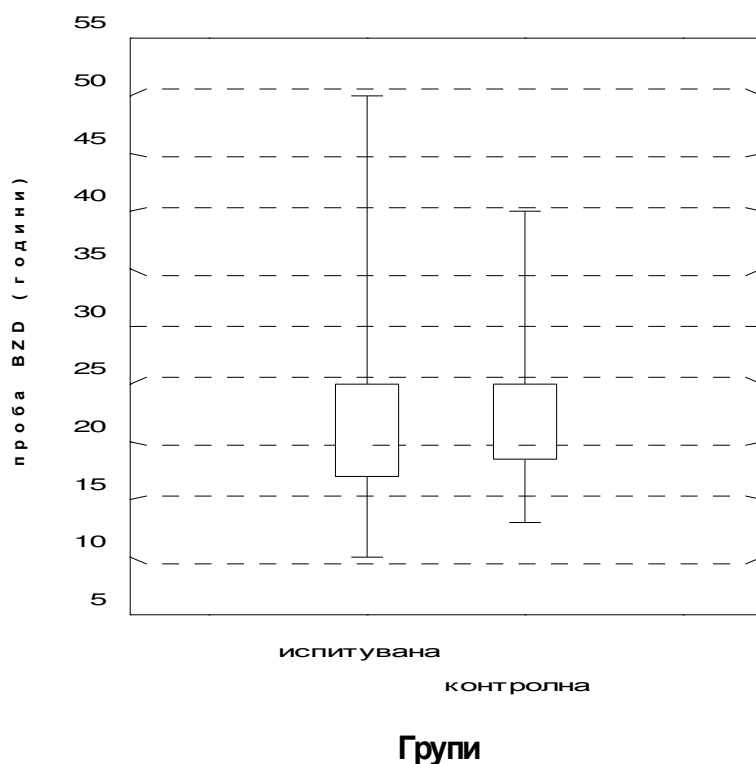
Група	Број	Просек (Means)	Стандардна девијација (Std.Dev.)	Стандардна грешка (Std.Err.)	Медиана (Median)	Минимум (Min)	Максимум (Max)
испитувана	387	21,96124	6,105807	0,310376	20	10	50
контролна	40	22,17500	5,773003	0,912792	20	13	40
<b>Вкупно</b>	<b>427</b>	<b>21,98126</b>	<b>6,069212</b>	<b>0,293710</b>	<b>20</b>	<b>10</b>	<b>50</b>

Mann-Whitney U Test=7177 Z=-0,397686 p=0,690862

Во испитуваната група просечната возраст кога е пробан БЗД изнесува  $21,9 \pm 6,1$  години, а во контролната група  $22,2 \pm 5,8$  години. Анализата укажа дека во испитуваната група минималната возраст на проба е 10 години а максимална возраст 50 години споредено со испитаниците од контролната група каде минимална возраст е 13 а максимална возраст е 40 години. И во двете групи, половина од испитаниците за прв пат пробале БЗД на возраст над 20 години. Тестираната разлика на возраст на прва проба на БЗД помеѓу двете групи не покажа статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test=7177 Z=-0,398 p=0,6909). Графичкиот приказ на анализата на

испитуваната и контролната група според возраст на прва проба на БЗД е дадена на Графикон 45.

Графикон 45. Анализа на испитувана и контролна група по возраст на прва проба на БЗД



### 7.3.1.3. Бензодијазепини пропишани од лекар

Во однос на прашањето дали првиот пат БЗД биле пропишани од лекар, потврден одговор дале 95 (24,1%) од испитаниците во испитуваната и 13 (23,1%) од оние во контролната група (Табела 47 и Графикон 47). За  $p > 0,05$ , нема статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на тоа дали првиот пат БЗД им биле пропишани односно непропишани од лекар (Pearson Chi-square= 0,022,  $df=1$ ,  $p=0,8831$ ). Кај испитаниците од испитуваната група веројатноста првиот пат БЗД да биле пропишани од лекар е за 1,05 пати поголема споредено со контролната група [OR=1,05 (0,52-2,15) CI=95%].



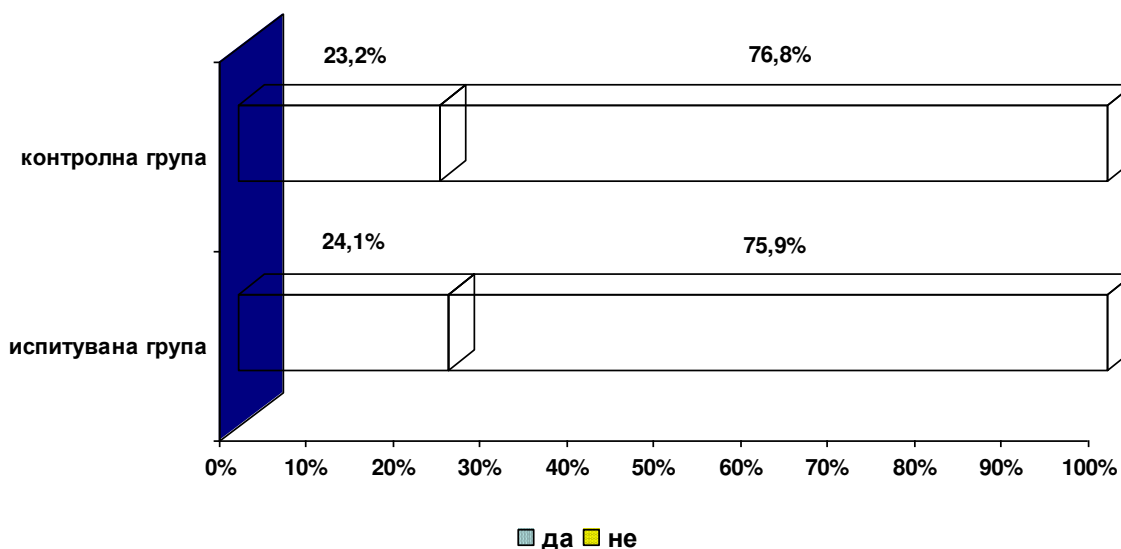
Табела 47. Анализа на испитувана и контролна група по “дали првиот пат БЗД биле пропишани од лекар“

Дали првиот пат БЗД биле пропишани од лекар?		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
Да	Број	95	13	108
	%	24,11%	23,21%	
Не	Број	299	43	342
	%	75,89%	76,79%	
Вкупно	Број	394	56	450
	%	87,56%	12,44%	100%

Pearson Chi-square= 0,021648, df=1, p=0,883029 [OR=1,05 (0,52-2,15) CI=95%]

Графичкиот приказ на анализата на испитуваната и контролната група според тоа дали првиот пат БЗД биле пропишани од лекар е дадена на Графикон 46.

Графикон 46. Анализа на испитувана и контролна група по “дали првиот пат БЗД биле пропишани од лекар“



#### 7.3.1.4. Користени бензодиазепини без рецепт

Во однос на прашањето дали некогаш користеле БЗД без рецепт, најголемиот дел од испитаниците во двете групи дале потврден одговор и тоа консеквентно 339 (85,8%) и 36 (64,3%). Неодреден одговор дале 42 (10,6%) од лицата во испитуваната група и 5 (8,9%) од лицата во контролната група (Табела 48 и Графикон 47). За  $p < 0,05$ , уврвдена е статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на користењето на БЗД без рецепт (Pearson Chi-square=44,0742, df=2, p=0,0001).

За  $p > 0,05$ , нема сигнификантна разлика помеѓу групите во однос на потврдните и неодредените одговори (Fisher exact, two tailed test  $p = 0,7944$ ). Помеѓу испитаниците од двете групи постои сигнификантна разлика во однос на во животот користени БЗД без рецепт (Pearson Chi-square=43,30,  $df=1$ ,  $p=0,0001$ ) при што веројатноста за користење на БЗД без рецепт е за 10,09 пати поголема кај испитаниците во испитуваната група споредено со оние од контролната [OR=10,09 (4,20-24,33) CI=95%].

Табела 48. Анализа на испитувана и контролна група по некогаш во животот користени БЗД без рецепт

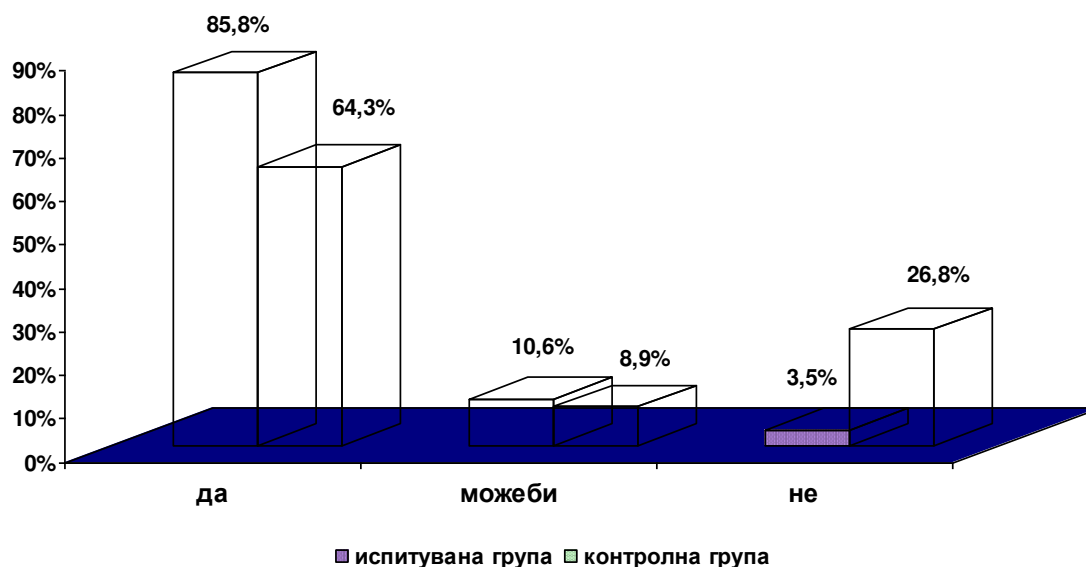
Користени БЗД без рецепт некогаш во животот		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
да	Број	339	36	375
	%	85,82%	64,29%	
можеби	Број	42	5	47
	%	10,63%	8,93%	
не	Број	14	15	29
	%	3,54%	26,79%	
Вкупно	Број	395	56	451
	%	87,58%	12,42%	100%

Pearson Chi-square= 44,0742,  $df=2$ ,  $p=,000000$

Fisher exact, two tailed test  $p=0,79442$

Pearson Chi-square= 43,30,  $df=1$ ,  $p=,000000$  [OR=10,09 (4,20-24,33) CI=95%]

Графикон 47. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по некогаш во животот користени БЗД без рецепт



### 7.3.1.5. Моментална терапија со бензодијазепини на рецепт

Осумдесет и девет (22,4%) испитаници од испитуваната и 1 (1,7%) испитаници од контролната група изјавиле дека во моментот примаат терапија со БЗД на рецепт (Табела 49 и Графикон 48). За  $p < 0,05$ , утврдена е статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на користење на терапија со БЗД на рецепт (Yates Corrected=13,66,  $p=0,0002$ ) во прилог на испитуваната група.

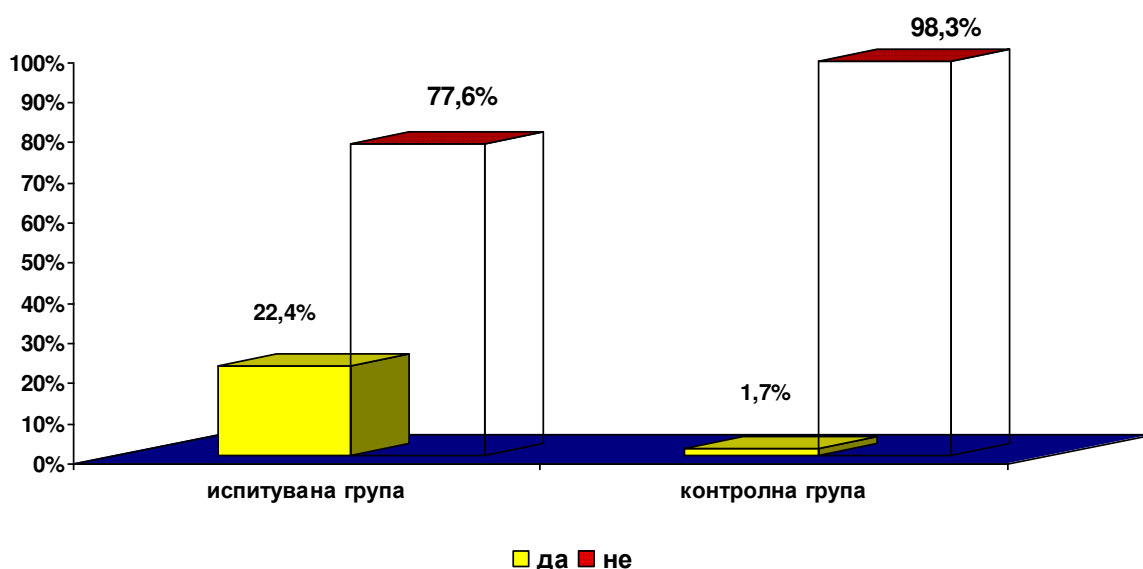
Табела 49. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по моментална терапија со БЗД на рецепт

Моментална терапија со БЗД на рецепт		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
да	Број	89	1	90
	%	22,42%	1,72%	
не	Број	308	57	365
	%	77,58%	98,28%	
Вкупно	Број	397	58	455
	%	87,25%	12,75%	100%

Yates Corrected=13,66,  $p=0,0002$

Графичкиот приказ на анализата на испитуваната и контролната група според моментална терапија со БЗД на рецепт е дадена на Графикон 48.

Графикон 48. Дескриптивна анализа според моментална терапија со БЗД на рецепт



### 7.3.1.6. Начини на користење на пропишана доза на бензодиазепини

Анализата во испитуваната и контролната група во однос на начините на користење на пропишаната доза на БЗД (Табела 50) укажа дека консеквентно: обично користат повеќе од пропишаната доза 148 (38,7%) v.s. 11 (22%), користат пропишана доза 66 (17,3%) v.s. 7 (14%), обично користат помалку од пропишаното 26 (6,8%) v.s.2 (4%) и немале никогаш рецепт за БЗД 142 (37,2%) v.s. 30 (50%).

Табела 50. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по начини на користење на пропишана доза на БЗД

Користење БЗД во однос на пропишана доза		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
обично користам повеќе	Број	148	11	159
	%	38,74%	22%	
користам пропишана доза	Број	66	7	73
	%	17,28%	14%	
обично користам помалку	Број	26	2	28
	%	6,81%	4%	
не сум имал/а рецепт за БЗД	Број	142	30	172
	%	37,17%	60%	
Вкупно	Број	382	50	432
	%	88,43%	11,57%	100%

Pearson Chi-square= 9,97234, df=3, p=0,018807

Pearson Chi-square= 0,50, df=1, p=0,48008 [OR=1,43 (0,47-4,20) CI=95%] повеќе/пропишано

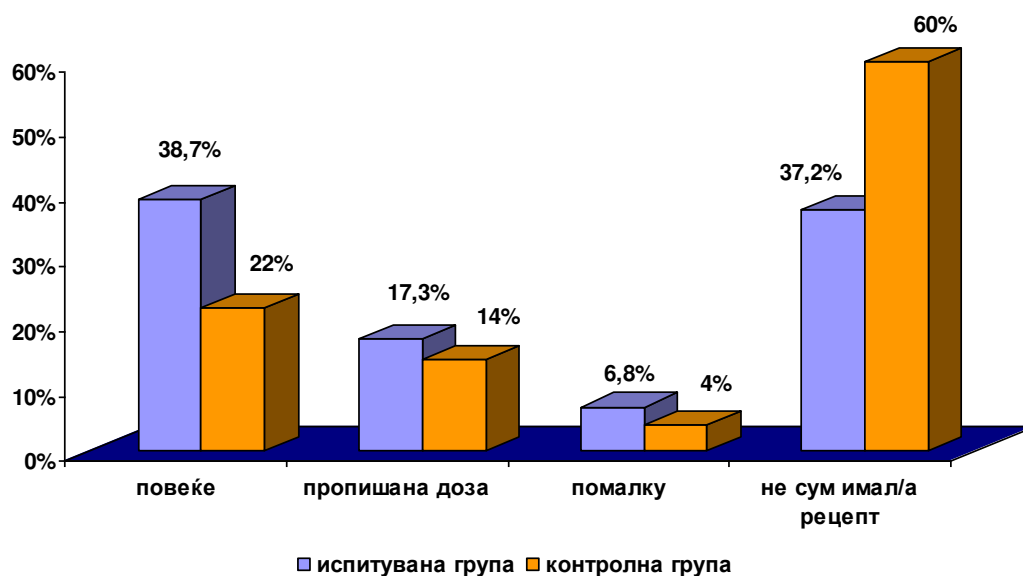
Fisher exact, two tailed test p=1,00000 повеќе/помалку

Pearson Chi-square= 8,43, df=1, p=0,00368 [OR=2,84 (1,31-6,29) CI=95%] повеќе/без рецепт

За  $p < 0,05$ , утврдена е статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на начините на користење на пропишаната доза на БЗД (Pearson Chi-square= 9,972, df=3, p=0,0188). Постои сигнификантна разлика ( $p < 0,05$ ) помеѓу двете групи во однос на испитаниците кои користат БЗД повеќе од пропишаната доза и оние кои никогаш немале рецепт за БЗД (Pearson Chi-square= 8,43, df=1, p=0,0037) и тоа за 2,94 пати поголема веројатност кај испитаниците во испитуваната група [OR=2,84 (1,31-6,29) CI=95%].

Графичкиот приказ на анализата на испитуваната и контролната група според користење терапија со БЗД на рецепт е дадена на Графикон 49.

Графикон 49. Анализа според начини на користење на пропишана доза на БЗД



### 7.3.1.7. Користење на бензодиазепини и метадонски третман

Испитаниците во истражувањето се анализирани и во однос на тоа дали користеле БЗД пред да бидат ставени на метадонскиот третман како и во однос на тоа дали користењето на БЗД го зголемиле/започнале по почетокот на метадонската програма.

Табела 51. Дескриптивна анализа според користење на БЗД пред влез во метадонска програма

Користење БЗД пред влез во метадонска програма		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
да	Број	280	27	307
	%	70,71%	46,55%	
не	Број	116	31	147
	%	29,29%	53,45%	
Вкупно	Број	396	58	454
	%	87,22%	12,78%	100%

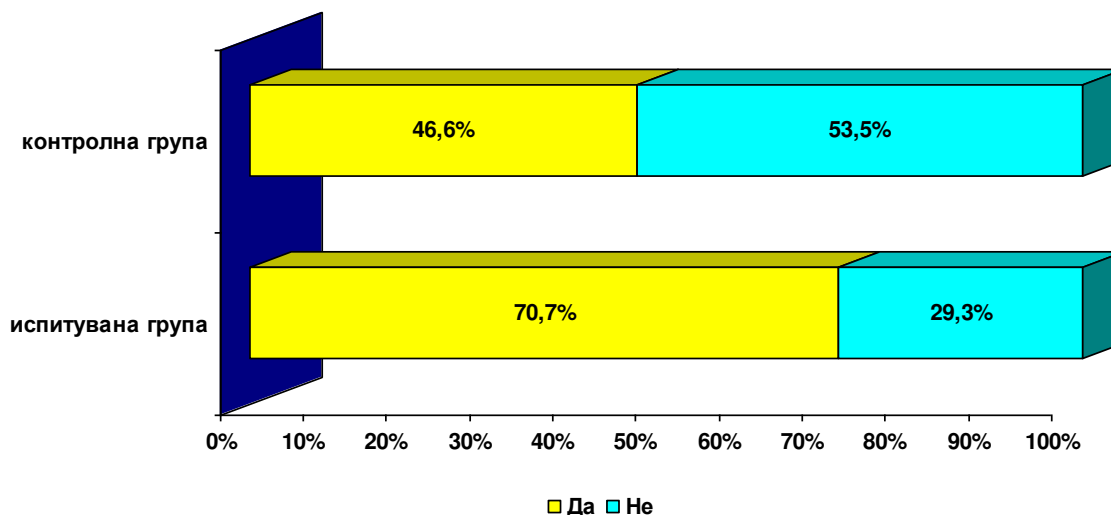
Pearson Chi-square= 12,48, df=1, p=0,00024 [OR=2,77 (1,53-5,03) CI=95%]

Согласно Табела 51, 280 (70,7%) од испитаниците во испитуваната група и 27 (46,5%) од испитаниците во контролната група изјавиле дека користеле БЗД пред да влезат во метадонската програма. За  $p < 0,05$  постои сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на користењето на БЗД пред почетокот на метадонскиот третман (Pearson Chi-square= 12,48, df=1, p=0,0002). Веројатност дека користеле БЗД пред да влезат во метадонската програма е за 2,77 пати поголема кај испитаниците во

“Употреба на бензодијазепини кај пациенти на метадонски третман“

испитуваната група споредено со испитаниците од контролната група [OR=2,77 (1,53-5,03) CI=95%]. Графичкиот приказ на анализата на испитуваната и контролната група според користење терапија со БЗД нс рецепт е дадена на Графикон 48.

Графикон 50. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по користење на БЗД пред влез во метадонска програма



Во однос на прашањето дали користењето на БЗД го зголемиле/започнале по почетокот на метадонската програма анализата покажа дека 238 (60,1%) од пациентите во испитуваната група и 14 (24,6%) од пациентите во контролната група го потврдиле тоа (Табела 52 и График 51).

Табела 52. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по зголемување/започнување со БЗД по влез во метадонска програма

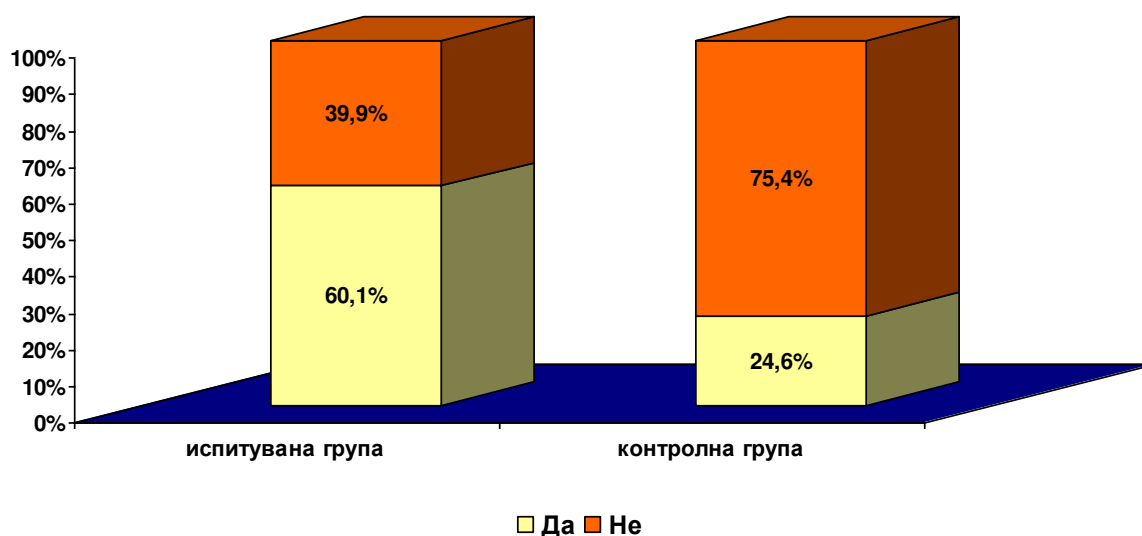
Зголемување/започнување со БЗД пред влез во метадонска програма		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
да	Број	238	14	252
	%	60,10%	24,56%	
не	Број	158	43	201
	%	39,90%	75,44%	
Вкупно	Број	396	57	453
	%	87,42%	12,58%	100%

Pearson Chi-square= 25,50, df=1, p=0,00001 [OR=4,63 (2,36-9,20) CI=95%]

**“Употреба на бензодиазепини кај пациенти на метадонски третман“**

За  $p < 0,05$  постои сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на зголемувањето/започнувањето на користењето на БЗД по влез на метадонски третман (Pearson Chi-square= 25,5, df=1,  $p=0,00001$ ) и тоа во прилог на пациентите во испитуваната група кај кои веројатноста за ова е за 4,63 пати сигнификантно поголема споредено со контролната група [OR=4,63 (2,36-9,20) CI=95%].

**Графикон 51. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по зголемување/започнување со БЗД по влез во метадонска програма**



### 7.3.2.Анализа според причини за почеток на користење на непропишани БЗД

Учесниците во истражувањето беа прашани да ги означат сите најголеми причини поради кои почнале да користат БЗД кои не се им се пропишани од лекар (Табела 53).

Табела 53. Анализа на испитувана и контролна група по најголеми причини за почеток на користење на непропишани бензодијазепини

Најголеми причини за почеток на користење на непропишани БЗД		Селектирани		p
		Испитувана	Контролна	
во животот секогаш сум користел/а само БЗД кои ми ги пропишал лекар	N=395/ 56	31	6	Chi-square=0,54, df=1, p=0,4645
	%	7,85%	10,71%	
од љубопитство - да видам каков ефект имаат	N=396/ 56	151	19	Chi-square=0,37, df=1, p=0,5434 OR=1,20 (0,64-2,26) CI=95%
	%	38,13%	33,93%	
да се релаксирам т.е. да го намалам притисокот/напнатоста	N=396/ 56	144	12	Chi-square=4,84, df=1, p=0,0278* OR=2,10 (0,03-4,34) CI=95%
	%	36,36%	21,43%	
за да се чувствувам добро	N=396/ 56	104	10	Chi-square=1,84, df=1, p=0,1752 OR=1,64 (0,76-3,60) CI=95%
	%	26,26%	17,86%	
за да си поминам убаво со моите пријатели	N=396/ 56	23	1	Fisher exact, two tailed test p=0,33897
	%	5,81%	1,79%	
за да заборавам на моите проблеми / тешкотии	N=396/ 56	85	2	Yates Corrected=8,99, p=0,002712*
	%	21,46%	3,57%	
за да предизвикам да се чувствувам убаво /возбудливо /интензивно	N=396/ 56	37	7	Yates Corrected=0,26 p=0,613511
	%	9,34%	12,50%	
да ми помогне да ја надминам депресијата /лутината /фрустрацијата	N=395/ 56	88	4	Yates Corrected=6.02 p=0,014154*
	%	22,28%	7,14%	
за да можам да спијам	N=396/ 56	166	14	Chi-square=5,86, df=1, p=0,01548* OR=2,17 (1,10-4,31) CI=95%
	%	41,92%	25,00%	
за да се почувствувам „ high“	N=396/ 56	28	2	Fisher exact, two tailed test p=0,56308
	%	7,07%	3,57%	
за да се справам со стресот и напнатоста	N=396/ 56	115	7	Yates Corrected=6,00 p=0,0143225*
	%	29,04%	12,50%	
за да избегнам непријатни чувства	N=395/ 56	73	3	Yates Corrected=5,13 p=0,023534*
	%	18,48%	5,36%	
за да чувствувам радост и задоволство	N=395/ 56	43	3	Yates Corrected=1,09 p=0,29671
	%	10,89%	5,36%	
да го избегнам несаканото чувства од исчезнување на дрогата (да не се разболам)	N=396/ 56	77	8	Chi-square=0,86, df=1, p=0,35511 OR=1,45 (0,63-3,46) CI=95%
	%	19,44%	14,29%	

\* сигнификантно за p<0,05



**“Употреба на бензодиазепини кај пациенти на метадонски третман“**

На испитаниците им беа посочени четиринаесет причини со можност за повеќекратно селектирање. Во рамките на посочените причини имаа можност да селектираат и дека во животот секогаш користеле само бензодиазепини кои им биле пропишани од лекар за што се изјасниле 31 (7,8%) од испитаниците во испитуваната група и 6 (10,7%) во контролната група (Табела 53)

**Графикон 54. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по најголеми причини за почеток на користење на непропишани бензодиазепини**



Анализата покажа дека во испитуваната група најголемиот дел од испитаниците и тоа 166 (41,9%) ја селектирале причината “за да можам да спијам“ следено со “од љубопитство - да видам каков ефект имаат“ во 151 (38,1%), “да се релаксирам т.е. да го намалам притисокот/ напнатоста“ во 144 (36,4%), “за да се справам со стресот и напнатоста“ во 115 (29,%) и “за да се чувствувам добро“ во 104 (26,3%). Најмалку селектирана причина е “за да со поминам убаво со моите пријатели“ во 23 (5,8%), и “за да се почувствувам „high““ во 28 (7,7%).

Во контролната група најмногу селектирана причина за почеток на користење на непропишани БЗД е “од љубопитство - да видам каков ефект имаат“ застапена со 19 (33,9%). На второ место е причината “за да можам да спијам“ со 14 (25%), следена со “да се релаксирам т.е. да го намалам притисокот/ напнатоста“ со 12 (21,4%), и “за да се чувствувам добро“ со 10 (17,9%). Најмалку селектирани причини е “за да си поминам убаво со моите пријатели“ во 1 (1,8%), и “за да заборавам на моите проблеми / тешкотии“ и “за да се почувствувам „high““ застапени со по 2 (5,4%).

За  $p < 0,05$  сигнификантна разлика помеѓу двете групи е согледана во однос на шест причини и тоа “да се релаксирам т.е. да го намалам притисокот/ напнатоста“ (Chi-square=4,84, df=1,  $p=0,0278$ ) при што испитаниците во испитуваната група имаат 2,1 пат сигнификантно поголема веројатност да ја селектираат оваа причина споредено со лицата од контролната група [OR=2,10 (0,03-4,34) CI=95%]. За  $p < 0,05$  сигнификантна разлика помеѓу групите е согледана и во однос на причините “за да заборавам на моите проблеми / тешкотии“ (Yates Corrected=8,99,  $p=0,0027$ ), “да ми помогне да ја надминам депресијата/лутината /фрустрацијата“ (Yates Corrected=6.02  $p=0,0141$ ), “за да се справам со стресот и напнатоста“ (Yates Corrected=6,00  $p=0,0143$ ) и “за да избегнам непријатни чувства“ (Yates Corrected=5,13  $p=0,0235$ ). Утврдена е и сигнификантна разлика понеѓу двете групи и во однос на причината “за да можам да спијам“ (Chi-square=5,86, df=1,  $p=0,0155$ ) при што испитаниците од испитуваната група имаат 2,17 пати сигнификантно поголема веројатност да ја селектираат оваа причина споредено со испитаниците од контролната група [OR=2,17 (1,10-4,31) CI=95%].

### 7.3.3.Анализа според користени БЗД во текот на денот,последниот месец и последните три месеци

Испитаниците во истражувањето беа прашани да селектираат колку пати во текот на денот обично користат БЗД како и колку денови во последниот месец и последните три месеци користеле БЗД. Поради отсуство на нормална дистрибуција на фреквенциите на испитуваните варијабли, резултатите се презентирани преку анализа на медиана и 25th и 70th перцентили (Табела 54 и Графикони 52 и 53).

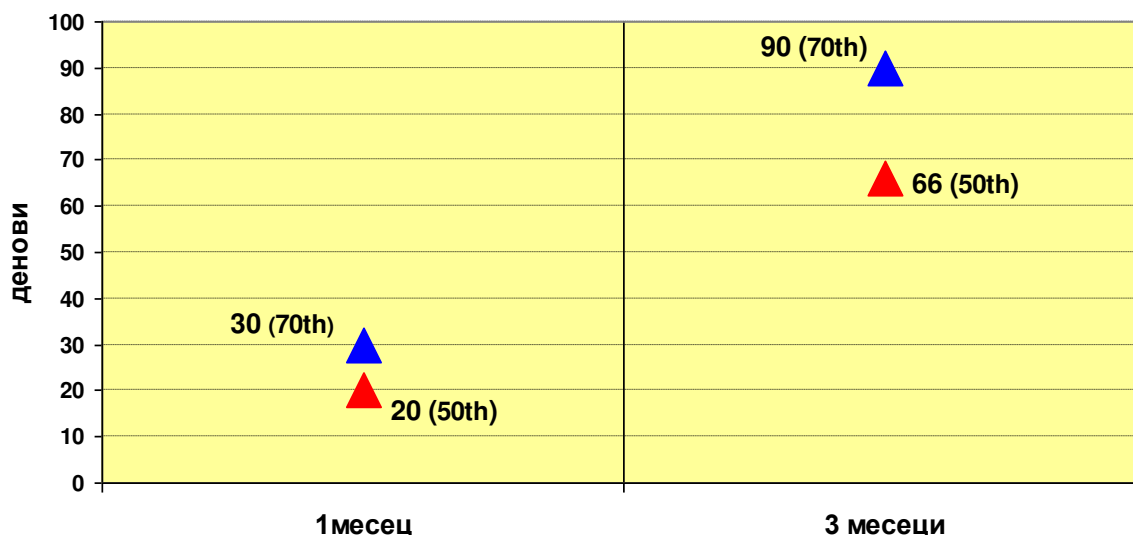
Табела 54. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по користење на БЗД

Група	Број	25th	Медиана (Median)	70th
<b>бензодиазепини - во последниот месец (денови)</b>				
испитувана	397	15	20	30
контролна	0			
<b>Вкупно</b>	<b>397</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>30</b>
<b>бензодиазепини - во последните три месеци (денови)</b>				
испитувана	397	40	66	90
контролна	1	5	5	5
<b>Вкупно</b>	<b>398</b>	<b>40</b>	<b>66</b>	<b>90</b>
<b>бензодиазепини - дневно (пати)</b>				
испитувана	397	1	2	3
контролна	1	1	1	1
<b>Вкупно</b>	<b>398</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

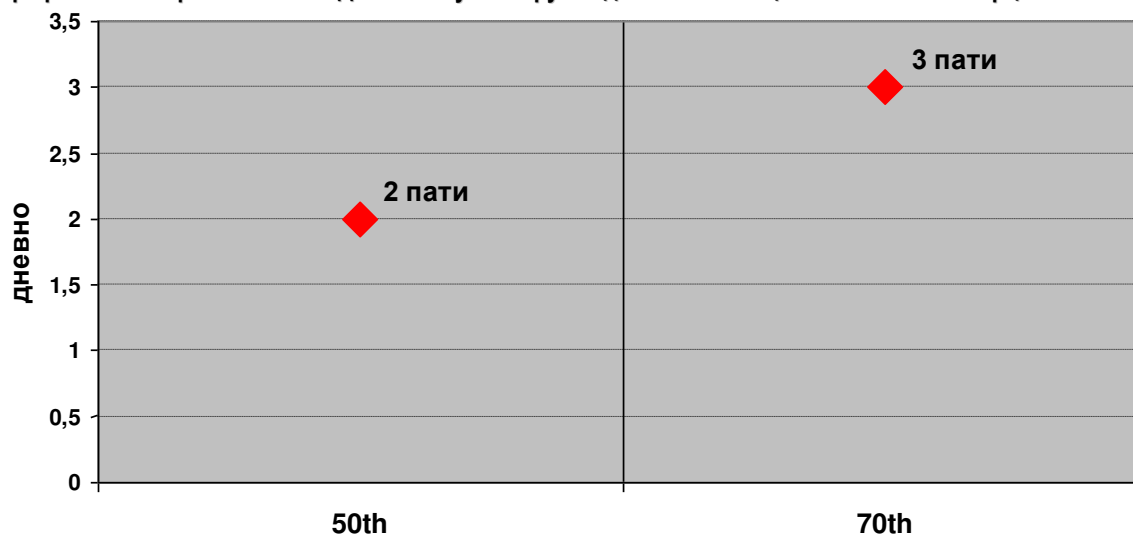
Според Табела 54, во последниот месец, 50% од пациентите во испитуваната група користеле БЗД над 20 дена. Во последните 3 месеци 50% (50th) односно 70% (70th) од испитаниците користеле БЗД консеквентно над 66 дена односно над 90 дена. Анализата по бројот на пати на користење на БЗД во текот на денот укажа дека 50% (50th) односно 70% (70th) од испитаниците користеле БЗД консеквентно над 2 односно над 3 пати дневно (Табела 54). Анализата укажа на податок за користењето на БЗД кај еден испитаник од контролната група кој во претходните изјави го негирал користењето на БЗД.

Графичкиот приказ на примерокот по користење на БЗД во текот на последниот месец, последните три месеци како и бројот на дневни апликации е прикажан на Графикон 52 и Графикон 53.

Графикон 52. Користење на БЗД во испитувана група - број на денови во текот на еден и три месеци во 50th и 70th перцентили



Графикон 53. Користење на БЗД во испитувана група - дневни апликации во 50th и 70th перцентили



### 7.3.3. Анализа на примерокот според сите позитивни промени забележани по користење на бензодиазепини

Учесниците во истражувањето беа прашани да ги означат сите позитивни промени забележани по користењето на бензодиазепини. Посочени им беа девет причини со можност за повеќекратно селектирање (Табела 34 и Графикон 34).

Табела 55. Анализа на испитувана и контролна група по согледан позитивни промени по користење на БЗД

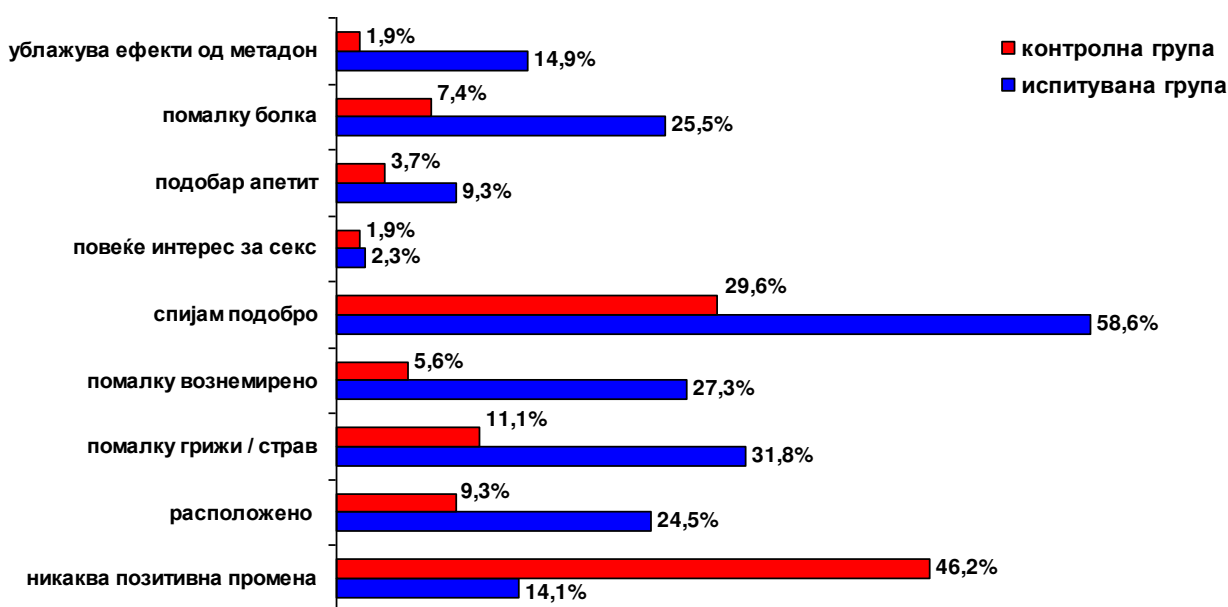
Позитивни промени по користење на БЗД		Групи		p
		Испитувана	Контролна	
не сум почувствувал/ла никаква позитивна промена	N=396/52	56	24	Chi-square=32,1, df=1, p=0,00001* OR=0,19 (0,10-0,37) CI=95%
	%	14,14%	46,15%	
ми помага да се чувствувам расположено како што посакувам	N=396/54	97	5	Yates Corrected=5,45, p=0,01953
	%	24,49%	9,26%	
чувствувам помалку грижи / страв	N=396/54	126	6	Yates Corrected=8,86, p=0,00292*
	%	31,82%	11,11%	
се чувствувам по безбедно / помалку вознемирено	N=396/54	108	3	Yates Corrected=10,92, p=0,00095*
	%	27,27%	5,56%	
спијам подобро	N=396/54	232	16	Chi-square=16,1, df=1, p=0,00006* OR=3,36 (1,75-6,53) CI=95%
	%	58,59%	29,63%	
имам повеќе интерес за секс	N=396/54	9	1	Fisher exact, two tailed test p=1,0000
	%	2,27%	1,85%	
имам подобар апетит	N=396/54	37	2	Fisher exact, two tailed test p=0,20492
	%	9,34%	3,70%	
чувствувам помалку болка	N=396/54	101	4	Yates Corrected=7,72, p=0,00547*
	%	25,51%	7,41%	
ми ги ублажува несаканите ефекти од метадонот	N=396/54	59	1	Yates Corrected=5,92, p=0,014998*
	%	14,90%	1,85%	

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

Анализата покажа дека во испитуваната група најмногу селектирана позитивна промена по користењето на БЗД е “спијам подобро“ застапена со 232 (58,6%), следена со “чувствувам помалку грижи / страв“ со 126 (31,8%), “чувствувам помалку болка“ со 101 (25,5%) и “ми помага да се чувствувам расположено како што посакувам“ со 97 (24,5%). Најмалку селектирана позитивна промена е “имам повеќе интерес за секс“ застапена со 9 (2,3%). Во контролната група најзастапена позитивна промена е “не сум почувствувал/ла никаква позитивна промена“ застапена со 24 (46,1%) следена со “спијам подобро“ со 16 (29,6%) и “чувствувам помалку грижи / страв“ со 6 (11,1%). Најмалку селектирана позитивни промени по користење на БЗД во оваа група се

“имам повеќе интерес за секс“ и “ми ги ублажува несаканите ефекти од метадонот“ застапени подеднакво со 1 (1,1%). Согласно Табела 55, за  $p < 0,05$ , согледана е сигнификантна разлика помеѓу испитуваната и контролната група во однос на шест од девет анализирани позитивни промени од користење на БЗД и тоа: “не сум почувствувал/ла никаква позитивна промена“, “чувствувам помалку грижи / страв“, “се чувствувам по безбедно/ помалку вознемирено“, “спијам подобро“, “чувствувам помалку болка“ и “ми ги ублажува несаканите ефекти од метадонот“. Испитаниците во испитуваната група имаат за 0,19 пати сигнификантно помала веројатност за “не сум почувствувал/ла никаква позитивна промена“ [OR=0,19 (0,10-0,37) CI=95%] и за 3,36 пати сигнификантно поголема веројатност за “ спијам подобро“ [OR=3,36 (1,75-6,53) CI=95%] во однос на контролната група.

Графикон 55. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по согледани позитивни промени по користење на бензодијазепини



### 7.3.4.Анализа на примерокот според лоши/несакани ефекти поради користење на БЗД

Учесниците во истражувањето беа прашани да ги означат сите лоши/несакани ефекти поради користењето на хероин/други дроги. Посочени им беа девет причини со можност за повеќекратно селектирање (Табела 56 и Графикон 56).

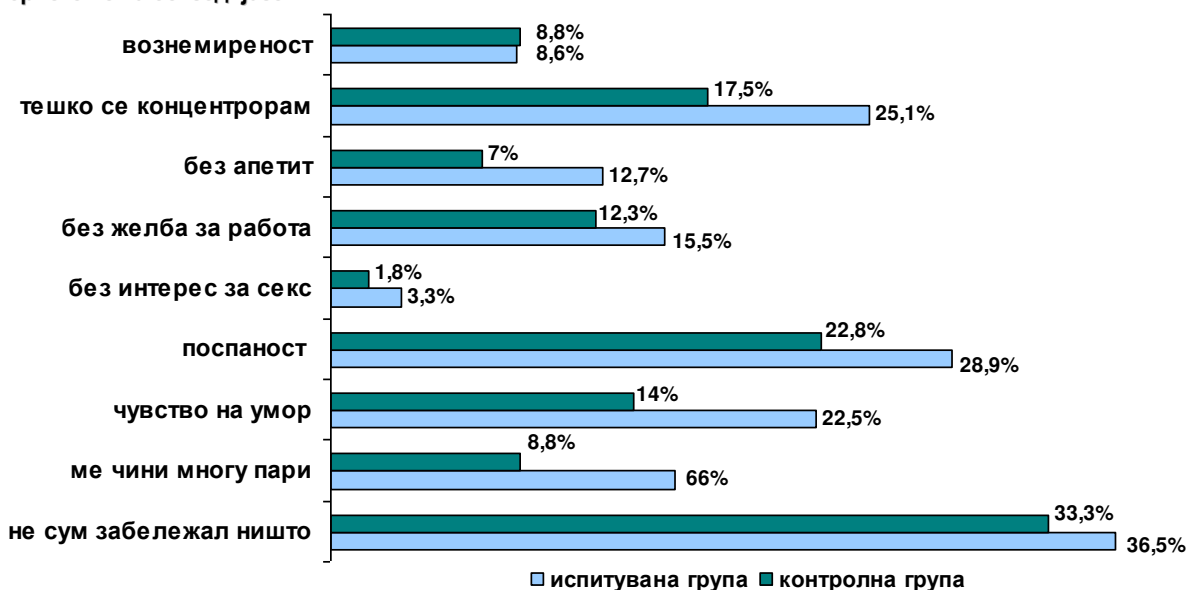
Табела 56. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по согледани лоши/несакани ефекти поради користење на бензодијазепини

Лоши/несакани ефекти по користење на БЗД		Групи		p
		Испитувана	Контролна	
никогаш не сум забележал/ла ништо	N=395/57	144	19	Chi-square=0,21, df=1, p=0,64628 OR=1,15 (0,62-2,15) CI=95%
	%	36,46%	33,33%	
ме чини многу пари	N=393/57	63	5	Yates Corrected=1,52, p=0,21793
	%	16,03%	8,77%	
чувство на умор/нездраво	N=395/57	89	8	Chi-square=2,13, df=1, p=0,14411 OR=1,78 (0,78-4,42) CI=95%
	%	22,53%	14,04%	
чувство на поспаност поголем дел од времето	N=395/57	114	13	Chi-square=0,90, df=1, p=0,34182 OR=1,37 (0,68-2,79) CI=95%
	%	28,86%	22,81%	
губење на интерес за секс	N=395/57	13	1	Fisher exact, two tailed test p=1,0000
	%	3,30%	1,75%	
без желба да одам на работа	N=394/57	61	7	Yates Corrected=0,19, p=0,66476
	%	15,48%	12,28%	
без апетит	N=395/57	50	4	Yates Corrected=1,02, p=0,31297
	%	12,66%	7,02%	
тешко се концентрирам	N=395/57	99	10	Chi-square=1,54, df=1, p=0,21475 OR=1,57 (0,73-3,45) CI=95%
	%	25,06%	17,54%	
чувство на вознемиреност/напнатост/нервоза	N=395/57	34	5	Fisher exact, two tailed test p=1,0000
	%	8,61%	8,77%	

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

Анализата покажа дека и во испитуваната група и во контролната група најголемиот дел од испитаниците и тоа консеквентно 144 (36,5%) и 19 (33,3%) селектирале дека никогаш не забележале никаков негативен ефект следено со “чувство на поспаност поголем дел од времето“ кај 114 (28,9%) v.s. 13 (22,8%), “тешко се концентрирам“ застапена со 99 (25,1%) v.s. 10 (17,5%) и “чувство на умор/нездраво“ со 89 (22,5%) v.s. 8 (14%). Согласно Табела 56, за  $p > 0,05$ , не е согледана сигнификантна разлика помеѓу испитуваната и контролната група во однос на сите девет анализирани несакани ефекти поради користење на бензодијазепини.

Графикон 56. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по согледани несакани ефекти поради користење на бензодијазепини



### 7.3.5.Анализа според сите најголеми причини за продолжување со користење на непропишани БЗД

Учесниците во истражувањето беа прашани да ги означат сите најголеми причини поради кои продолжиле со користење на БЗД кои не се пропишани од лекар. Посочени им беа петнаесет причини со можност за повеќекратно селектирање (Табела 57). Во рамките на посочените причини, испитаниците имаа можност да селектираат дека во текот на последниот месец престанале да користат БЗД.

Анализата покажа (Табела 57) дека во испитуваната група најголемиот дел од испитаниците како причина за продолжеток на користење на непропишани БЗД посочиле “за да можам да спијам“ застапено со 175 (44,2%), следено со “да зголемам ефект од метадонон“ со 166 (42%), “за да се релаксирам/ да ја намалам напнатоста“ со 138 (34,9%) и “за да се справам со стресот и напнатоста“ со 118 (29,8%).

Во контролната група најголемиот дел од испитаниците и тоа 26 (56,5%) одговориле “јас веќе престанав да користам БЗД“. Од оние кои продолжиле како најголема причина ја посочуват “за да се чувствувам добро“ застапена со 8 (15,1%), “за да можам да спијам“ со 6 (11,3%) и “за да се релаксирам/ да ја намалам напнатоста“ со 4 (7,5%).

Табела 57.Анализа според најголеми причини за продолжеток со користење непропишани БЗД

Најголеми причини за продолжеток со користење на непропишани БЗД		Групи		p
		Испитувана	Контролна	
јас веќе престанав да користам БЗД	N=395/ 46	10	26	Chi-square=160,2, df=1, p=0,00001** OR=0,02 (0,02-0,05) CI=95%
	%	2,53%	56,52%	
за да се релаксирам/ да ја намалам напнатоста	N=396/ 53	138	4	Yates Corrected=14,87, p=0,00011**
	%	34,85%	7,55%	
за да се чувствувам добро	N=393/ 53	104	8	Chi-square=3,21, df=1, p=0,07320 OR=2,02 (0,88-4,82) CI=95%
	%	26,46%	15,09%	
за да со поминам убаво со моите пријатели	N=393/ 53	39	2	Fisher exact, two tailed test p=0,20449
	%	9,85%	3,77%	
за да заборавам на моите проблеми / тешкотии	N=396/ 53	82	1	Yates Corrected=9,77, p=0,001769**
	%	20,71%	1,89%	
за да предизвикам да се чувствувам убаво /возбудливо /интензивно	N=396/ 53	43	1	Yates Corrected=3,30 p=0,06919
	%	10,86%	1,89%	
да ми помогне да ја надминам депресијата /лутината /фрустрацијата	N=396/ 53	93	1	Yates Corrected=11,90, p=0,00056**
	%	23,48%	1,89%	
за да можам да спијам	N=396/ 53	175	6	Yates Corrected=19,65, p=0,00001**
	%	44,19%	11,32%	
за да се почувствувам „ high	N=396/ 53	29	0	Fisher exact, two tailed test p=0,036327*
	%	7,32%	0,00%	
за да се справам со стресот и напнатоста	N=396/ 53	118	2	Yates Corrected=14,86, p=0,00011**
	%	29,80%	3,77%	
за да избегнам непријатни чувства	N=395/ 53	66	1	Yates Corrected=6,95, p=0,00839**
	%	16,71%	1,89%	
за да чувствувам радост и задоволство	N=396/ 53	34	1	Fisher exact, two tailed test p=0,10343
	%	8,59%	1,89%	
бидејќи така ми рече лекарот	N=394/ 53	50	2	Yates Corrected=2,80, p=0,09439
	%	12,69%	3,77%	
да зголемам ефект од метадонот	N=395/ 53	166	2	Yates Corrected=27,56, p=0,00001**
	%	42,03%	3,77%	
да го избегнам несаканото чувство од исчезнување на дрогата (да не се разболам)	N=396/ 53	37	1	Fisher exact, two tailed test p=0,06875
	%	9,34%	1,89%	

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

\*\* сигнификантно за  $p < 0,01$

За  $p < 0,05$  односно за  $p < 0,01$  (Табела 57), сигнификантна разлика помеѓу двете групи е согледана во однос на осум причини и тоа: а) “јас веќе престанав да користам БЗД“ (Chi-square=160,2, df=1, p=0,00001) при што испитаниците од испитуваната група имаат за 0,02 пати сигнификантно помала веројатност да се откажат од БЗД споредено со контролната група [OR=0,02 (0,02-0,05) CI=95%]; б) “за да се релаксирам/



да ја намалам напнатоста“ (Yates Corrected=14,87,  $p=0,0001$ ); в) “за да заборавам на моите проблеми / тешкотии“ (Yates Corrected=9,77,  $p=0,0018$ ); г) “да ми помогне да ја надминам депресијата /лутината /фрустрацијата“ (Yates Corrected=11,90,  $p=0,0006$ ); д) “за да можам да спијам“ (Yates Corrected=19,65,  $p=0,00001$ ); ё) “за да се почувствувам „high“ (Fisher exact, two tailed test  $p=0,0363$ ); е) “за да се справам со стресот/напнатоста“ (Yates Corrected=14,86,  $p=0,0001$ ); ж) “за да избегнам непријатни чувства“ (Yates Corrected=6,95,  $p=0,0084$ ); и з) “да зголемам ефект од метадонот“ (Yates Corrected=27,56,  $p=0,00001$ ).

### 7.3.6.Анализа според ставови, навики, однесувања при користење на БЗД

Испитаниците во истражувањето се анализирани и во однос на повеќе наведени ставови, навики, однесувања и можности во врска со користењето на БЗД.

#### 7.3.6.1. Користење на бензодиазепини како проблем

Испитаниците во истражувањето се анализирани и во однос на тоа дали сметаат дека нивното користење на БЗД претставува проблем (Табела 58) .

Табела 58. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по користењето на БЗД како проблем

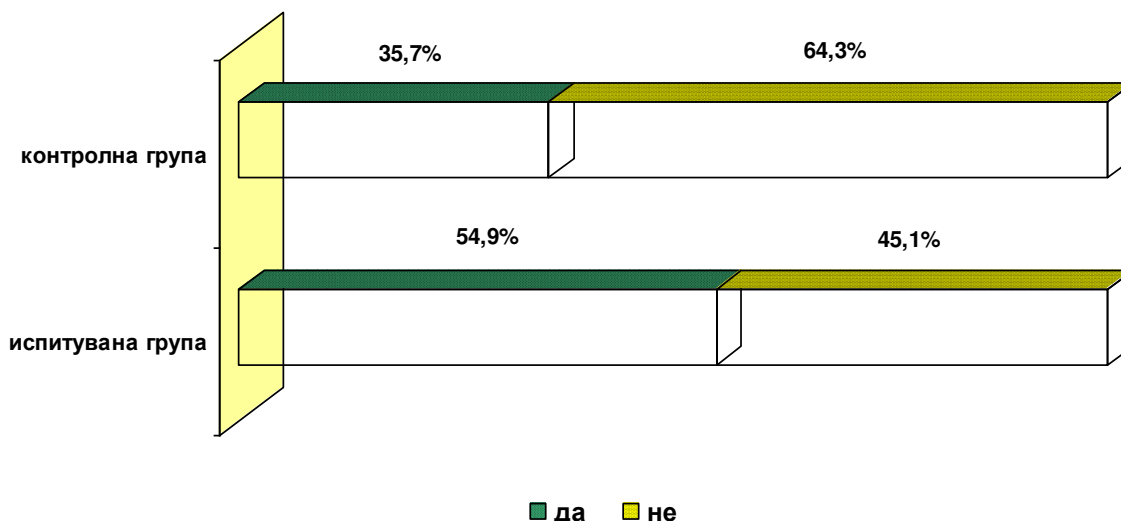
Користење БЗД како проблем		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
да	Број	217	20	237
	%	54,94%	35,71%	
не	Број	178	36	214
	%	45,06%	64,29%	
Вкупно	Број	395	56	451
	%	87,58%	12,42%	100%

Pearson Chi-square= 7,27,  $df=1$ ,  $p=0,00702$  [OR=2,19 (1,18-4,09) CI=95%]

Согласно Табела 58, 217 (54,9%) од испитаниците во испитуваната група и 20 (35,7%) од испитаниците во контролната група изјавиле дека личното користење на БЗД не го сметаат за проблем. За  $p<0,01$  постои сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос овој став (Pearson Chi-square=7,27,  $df=1$ ,  $p=0,007$ ). Испитаниците од

испикуваната група имаат за 2,19 пати сигнификантно поголема веројатност да го сметаат личното користење на БЗД како проблем споредено со испитаниците од контролната група [OR=2,19 (1,18-4,09) CI=95%]. Графичкиот приказ на анализата на испитуваната и контролната група според ставот за личното користење на БЗД како проблем е дадена на Графикон 57.

Графикон 57. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по користењето на БЗД како проблем



### 7.3.6.2. Намалување/прекин на употреба на бензодијазепини

Во однос на прашањето дали некогаш пробале да ја намалат или прекинат употребата на БЗД анализата покажа дека 129 (32,9%) од пациентите во испитуваната група и 24 (51,1%) од пациентите во контролната група изјавиле дека никогаш не се обиделе да ја намалат/ прекинат употребата на БЗД (Табела 59 и График 58). Повеќе кратен обид за намалување/прекинување на употребата на БЗД направиле консеквентно 192 (49%) и 15 (31,9%) од испитаниците во двете групи. Анализата укажа дека за  $p < 0,05$  постои сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на однесувањето за оваа иницијатива (Pearson Chi-square=6,59, df=2,  $p=0,037$ ). Сигнификантна разлика помеѓу групите е согледана и во однос на оние кои никогаш не се обиделе и оние кои се обиделе да ја намалат/ прекинат употребата на БЗД (Pearson Chi-square=6,03, df=1,  $p=0,0141$ ). Испитаниците од испитуваната група имаат за 2,13 пати сигнификантно поголема веројатност да се обидат да ја намалат/прекинат употребата на БЗД споредено со испитаниците од контролната група [OR=2,13 (1,11-4,08) CI=95%].

Табела 59. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по проба за намалување/прекин на употреба на БЗД

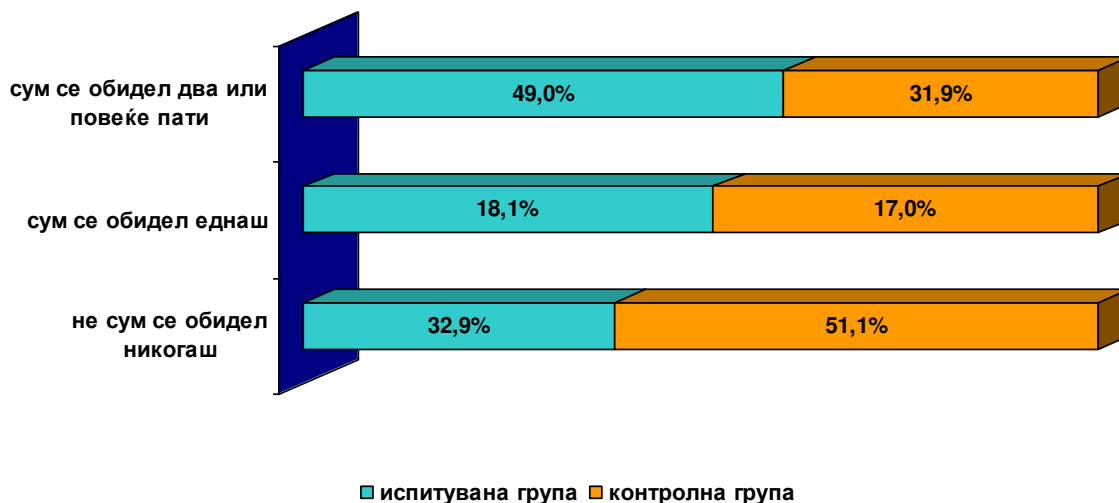
Проба за намалување/прекин на употреба на БЗД		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
не сум се обидел никогаш	Број	129	24	153
	%	32,91%	51,06%	
сум се обидел еднаш	Број	71	8	79
	%	18,11%	17,02%	
сум се обидел два или повеќе пати	Број	192	15	207
	%	48,98%	31,91%	
Вкупно	Број	392	47	439
	%	89,29%	10,71%	100%

Pearson Chi-square= 6,58894, df=2, p=0,037092

Pearson Chi-square= 6,09, df=1, p=0,013673 [OR=2,13 (1,11-4,08) CI=95%] се обиделе/ не се обиделе

Графичкиот приказ на анализата на испитуваната и контролната група според изјава за проба за намалување/прекин на употреба на БЗД е дадена на Графикон 58.

Графикон 58. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по проба за намалување/прекин на употреба на БЗД



### 7.3.6.3. Учество во програма за детоксикација од бензодиазепини

Во однос на прашањето дали некогаш учествувале во програма за детоксикација од БЗД, само 57 (14,4%) од испитаниците во испитуваната група и 5 (8,5%) од испитаниците во контролната група дале потврден одговор (Табела 60 и Графикон 59). Анализата укажа дека за  $p > 0,05$  нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на учеството во програма за детоксикација од БЗД (Yates Corrected=1,07,  $p=0,3014$ ).

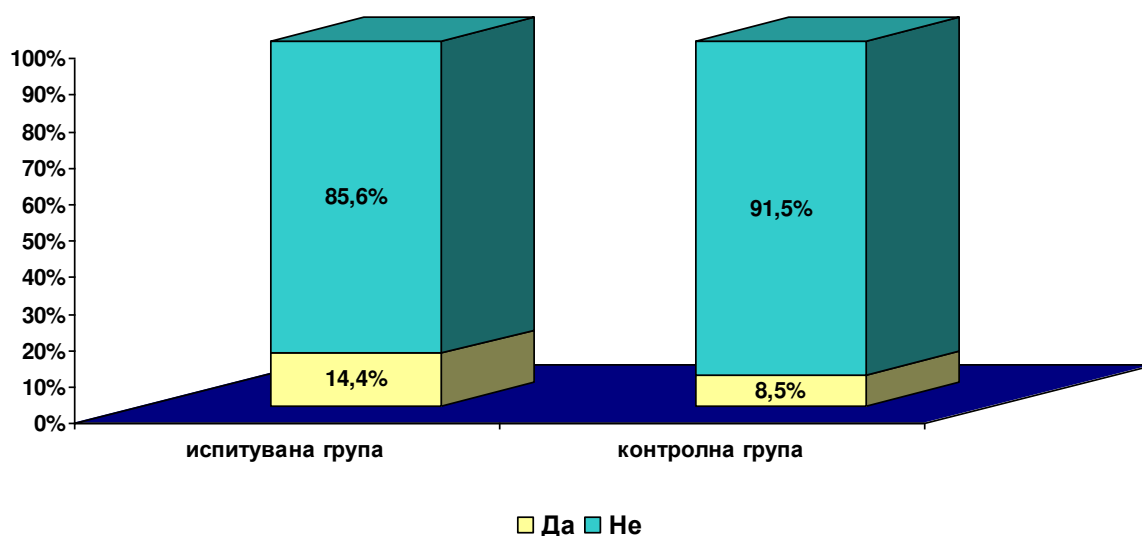
Табела 60. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по учество во програма за детоксикација од БЗД

Учество во програма за детоксикација од БЗД		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
да	Број	57	5	62
	%	14,39%	8,47%	
не	Број	339	54	393
	%	85,61%	91,53%	
Вкупно	Број	396	59	455
	%	87,03%	12,97%	100,00%

Yates Corrected=1,07,  $p=0,301593$

Графичкиот приказ на анализата на двете група според учество во програма за детоксикација од БЗД е дадена на Графикон 59.

Графикон 59. Анализа на испитувана и контролна група по учество во програма за детоксикација од БЗД



#### 7.3.6.4. Мешање на бензодијазепини со други лекови/дрога

Поголемиот дел од испитаниците во испитуваната група и тоа 217 (50,5%) изјавиле дека имаат искуство од мешање на БЗД со други лекови/дрога. Ова го потврдиле 18 (31,0%) од испитаниците во контролната група (Табела 61 и Графикон 60). Анализата укажа дека за  $p < 0,05$  постои сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на ова прашање (Pearson Chi-square=12,12, df=1,  $p=0,0005$ ) при што испитаниците од испитуваната група имаат за 2,77 сигнификантно поголема веројатност за искуството во мешање на БЗД со други лекови/дроги споредено со контролната група [OR=2,77 (1,48-5,23) CI=95%].

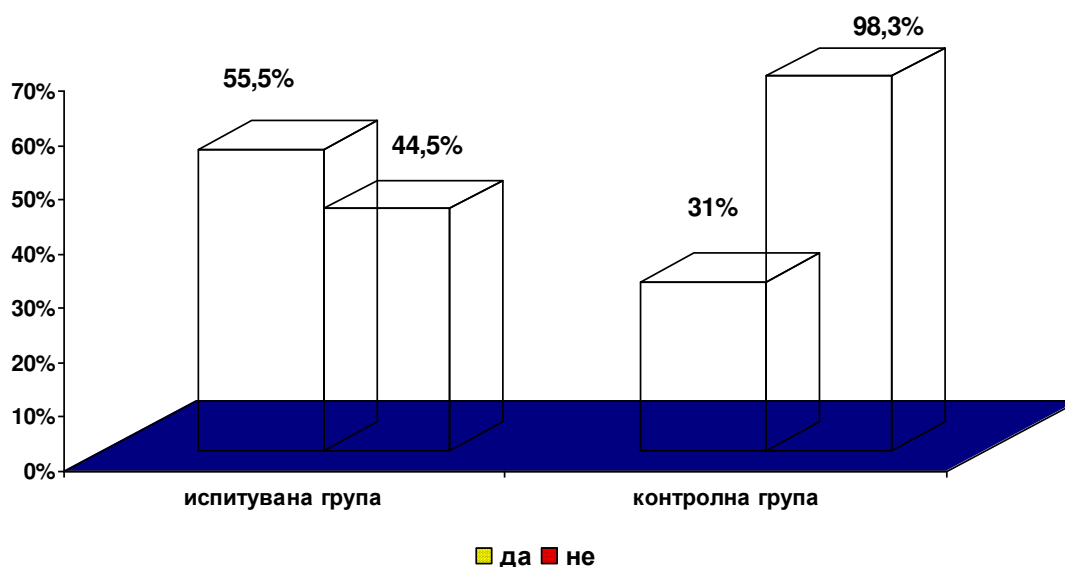
Табела 61. Анализа на испитувана и контролна група по искуство од мешање на БЗД

Мешање на БЗД со други лекови/дроги		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
да	Број	217	18	235
	%	55,50%	31,03%	
не	Број	174	40	214
	%	44,50%	68,97%	
Вкупно	Број	391	58	449
	%	87,08%	12,92%	100%

Pearson Chi-square=12,1181, df=1,  $p=0,000500$  [OR=2,77 (1,48-5,23) CI=95%]

Графичкиот приказ е претставен на Графикон 59.

Графикон 60. Анализа на испитувана и контролна група по учество во програма за детоксикација од БЗД



### 7.3.6.5. Дневна доза на бензодијазепини

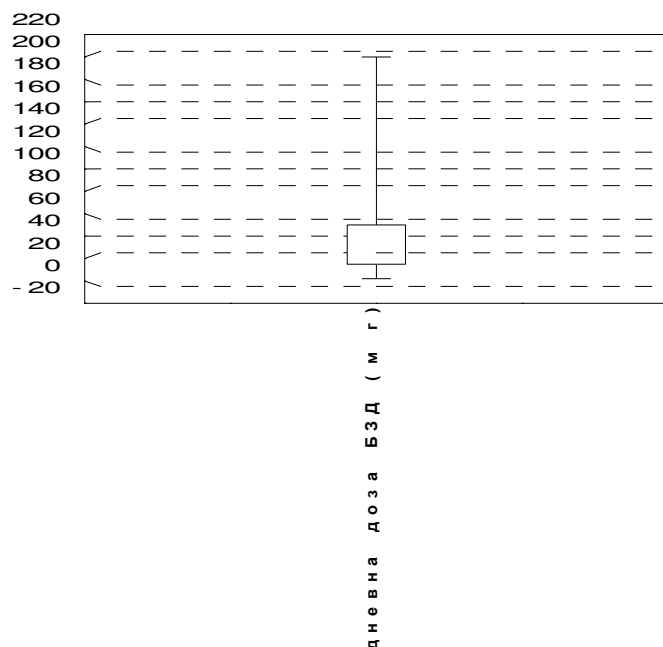
Испитаниците во истражувањето беа прашани за дневната доза на БЗД во милиграми (мг) која ја користат во последниот период. Анализа е направена со пресметување на медиана и 25th и 70th перцентили, поради отсуство на нормална дистрибуција на фреквенциите на испитуваната варијабла (Табела 62 и Графикони 61).

Табела 62. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по дневна доза на БЗД

Група	Број	Минимум (Min)	Максимум (Max)	25th	Медиана (Median)	70th
<b>бензодијазепини - дневна доза (мг)</b>						
испитувана	375	2	200	15	25	50
<b>Вкупно</b>	<b>375</b>	<b>2</b>	<b>200</b>	<b>15</b>	<b>25</b>	<b>50</b>

Според Табела 62, во последниот месец, кај 50% од пациентите во испитуваната група дневната доза на БЗД изнесувала над 25мг, додека кај 70% од нив дневната доза изнесувала над 50мг. Минималната дневна доза на користени БЗД изнесува 2мг додека максималната доза изнесува 200мг.

Графикон 61 Анализа на испитувана и контролна група по дневна доза на БЗД



### 7.3.7.Анализа на примерокот според спремност за прекин на користење на бензодиазепини

Испитаниците во истражувањето беа анализирани и во однос спремноста да прекинат со користењето на БЗД доколку им се обезбеди поддршка како и нивни предлози за надминување на овој проблем.

#### 7.3.7.1. Поддршка (третман) за прекин на користење на бензодиазепини

Испитаниците во истражувањето кои изјавиле дека користат БЗД (испитувана група) беа прашани дали би го намалиле или прекинале користењето на БЗД ако за тоа им се обезбеди помош (третман) кој ќе им помогне. При тоа на испитаниците им беа понудени пет одговори со можност за селектирање на еден (Табела 63 и Графикон 62)

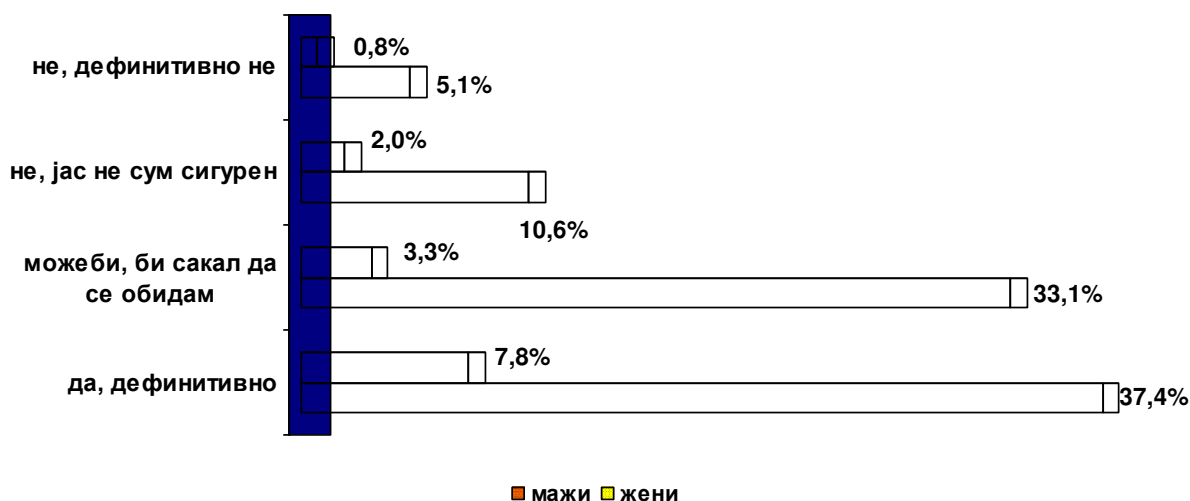
Табела 63. Анализа според спремност за прекин на користењето на БЗД со поддршка (третман)

Спремност за прекин на користење на БЗД со поддршка (третман)		Пол		Вкупно
		мажи	жени	
да, дефинитивно	Број	148	31	179
	%	37,37%	7,83%	45,20%
можеби, би сакал да се обидам	Број	131	13	144
	%	33,08%	3,28%	36,36%
не, јас не сум сигурен	Број	42	8	50
	%	10,61%	2,02%	12,63%
не, дефинитивно не	Број	20	3	23
	%	5,05%	0,76%	5,81%
јас веќе престанав со користење на бензодиазепини	Број	0	0	0
	%	0,00%	0,00%	0,00%
Вкупно	Број	341	55	396
	%	86,11%	13,89%	100%

Pearson Chi-square: 4,80558, df=3, p=0,186607

Согласно Табела 63, 179 (45,2%%) од испитаниците кои користат БЗД (во испитуваната група) изјавиле дека дефинитивно се спремни да бидат вклучени во програм со поддршка за прекин на користење на БЗД, додека 144 (36,4%) одговориле дека сеуште не се сигурни но би сакале. Дефинитивно ја одбиле оваа можност само 23 (5,81%) од испитаниците. За  $p > 0,05$  нема статистички сигнификантна разлика помеѓу половите во однос овој став (Pearson Chi-square=4,81, df=3, p=0,1866).

Графикон 62. Анализа според спремност за прекин на користењето на БЗД со поддршка (третман)



### 7.3.7.2. Предлог иницијативи за прекин на користење на бензодијазепини

На испитаниците во истражувањето кои користат БЗД (испитувана група) им беа предложени повеќе иницијативи кои би можеле да им помогнат за прекин на користењето на БЗД. При тоа испитаниците имаа можност за селектирање на повеќе од еден предлог (Табела 64 и Графикон 63) .

Анализата покажа дека најголемиот дел од испитаниците и тоа 174 (43,9%) се изјасниле дека прекилот на посета на метадонскиот центар ќе помогне за прекин на употребата на БЗД. Решавањето на финансиските проблеми како иницијатива која би помогнала за прекин на употребата на БЗД ја посочуваат 161 (40,8%) од испитаниците, додека за посебна програма за употреба на БЗД се изјасниле 138 (34,9%). Најмал број на испитаници и тоа 63 (15,9%) сметаат дека долга програма за детоксикација би помогнала во решавањето на проблемот со употребата на БЗД.

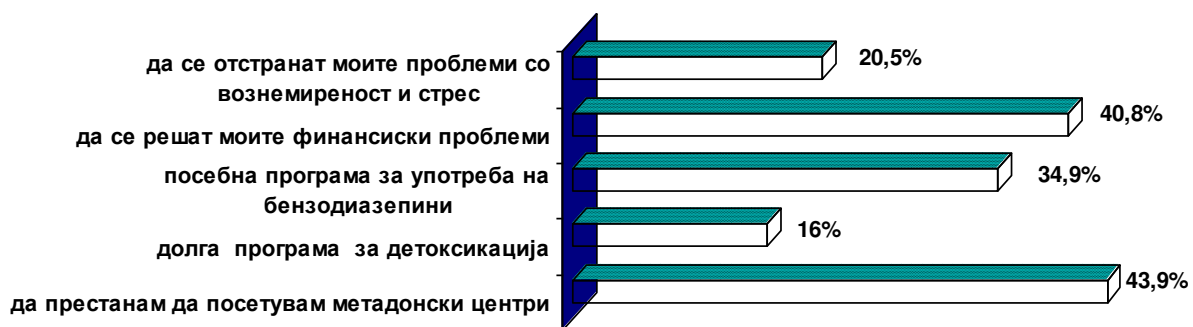


Табела 64. Дескриптивна анализа според прифатени предлози со помош за прекин на користењето на БЗД

Предлози од помош за прекин на користење на БЗД		Вкупно
да престанам да посетувам метадонски центри	Број	174
	%	43,94%
долга програма за детоксикација	Број	63
	%	15,95%
посебна програма за употреба на бензодиазепини	Број	138
	%	34,94%
да се решат моите финансиски проблеми	Број	161
	%	40,76%
да се отстранат моите проблеми со вознемиреност и стрес	Број	81
	%	20,51%

Графичкиот приказ на прифатените предлози кои би можеле да помогнат за прекин на употребата на БЗД е даден на Графикон 63.

Графикон 63. Анализа според прифатени предлози со помош за прекин на користењето на БЗД



## 7.4.Здравствени проблеми

Во овој дел од истражувањето на испитаниците им беа поставени вкупно четринаесет прашања кои се однесуваат на нивната здравствена состојба, здравствени проблеми како и амбулантскиот, болничкиот и алтернативниот третман на истите.

### 7.4.1.Анализа на примерокот според моментални здравствени проблеми

На испитаниците од двете групи им беа посочени десет здравствени проблеми како можен нивен моментален здравствен проблем и им беше дадена можност за селектирање на повеќе од нив (Табела 65).

Табела 65. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по моментални здравствени проблеми

Моментални здравствени проблеми		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
зависност од алкохол	N=395/ 55	16	2	18
	%	4,05%	3,64%	4%
зависност од хероин	N=395/ 55	110	6	116
	%	27,85%	10,91%	25,78%
зависност од кокаин	N=395/ 55	19	0	19
	%	4,81%	0,00%	4,22%
употреба на бензодиазепини	N=395/ 55	186	3	189
	%	47,09%	5,45%	42%
висок крвен притисок	N=394/ 55	26	4	30
	%	6,60%	7,27%	6,68%
шеќерна болест	N=394/ 55	10	0	10
	%	2,54%	0,00%	2,23%
хепатитис Ц	N=394/ 55	173	14	187
	%	43,91%	25,45%	41,65%
хепатитис Б	N=394/ 55	38	3	41
	%	9,64%	5,45%	9,13%
вознемиреност или стрес	N=393/ 55	144	6	150
	%	36,64%	10,91%	33,48%
ХИВ	N=392/ 55	1	0	1
	%	0,26%	0,00%	0,22%

Анализата покажа дека најголемиот дел од испитаниците во испитуваната група имаат проблем со употребата на БЗД и тоа 186 (47,1%) следено со хепатитис Ц кај 173 (43,9%), вознемиреност или стрес кај 144 (36,6%) и зависност од хероин 110 (27,8%).

Во контролната група најмногу селектиран моментален здравствен проблем е хепатитис Ц кај 14 (25,5%) следен со поседнаква застапеност на зависност од хероин и вознемиреност или стрес застапени со по 6 (10,9%). Во целиот примерок на пациенти на метадонски третман како најчест здравствен проблем е селектирана употребата на хероин кај 189 (42%) следена со хепатитис Ц кај 187 (41,6%) и вознемиреност /стрес кај 150 (33,5%).

#### 7.4.1.1. Хронични здравствени проблеми

Поголемиот дел од испитаниците и во испитуваната и во контролната група изјавиле дека немаат хронични здравствени проблеми и тоа консеквентно 290 (73,8%) и 48 (81,4%) (Табела 55 и Графикон 64). Анализата укажа дека за  $p > 0,05$  нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на присуство на хронични здравствени проблеми (Pearson Chi-square=1,56, df=1,  $p=0,2122$ ).

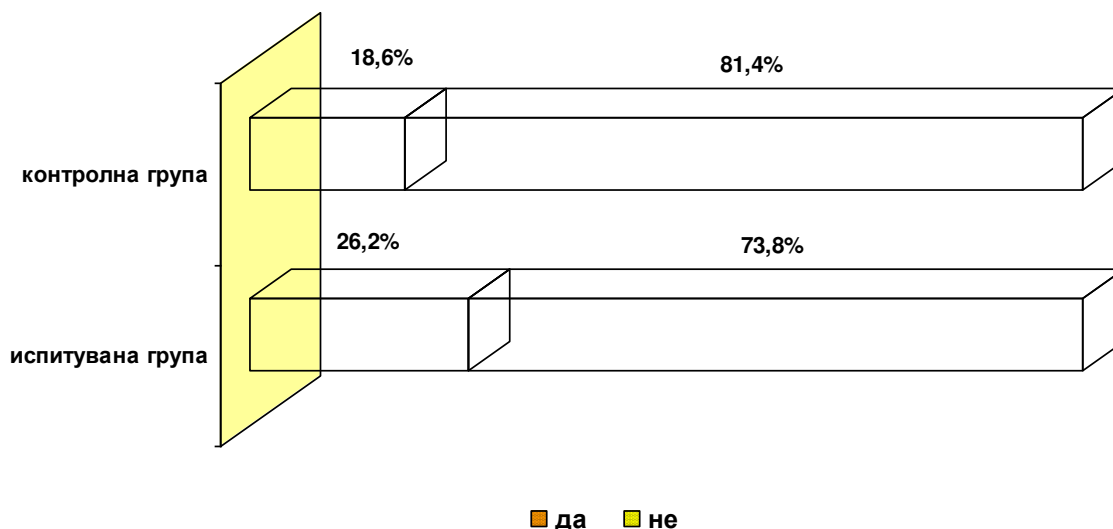
Табела 66. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по хронични здравствени проблеми

Хронични здравствени проблеми		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
да	Број	103	11	114
	%	26,21%	18,64%	
не	Број	290	48	338
	%	73,79%	81,36%	
Вкупно	Број	393	59	452
	%	86,95%	13,05%	100%

Pearson Chi-square=1,55644, df=1,  $p=0,212191$

Графичкиот приказ на испитаниците според присуство на хронични здравствени проблеми е даден на Графикон 64.

Графикон 64. Анализа на испитувана и контролна група по хронични здравствени проблеми



#### 7.4.1.2. Примање на редовна терапија пропишана од лекар

На прашањето за примање на терапија за одредени заболувања (висок крвен притисок, шеќерна болест, ХИВ, болка и др.) пропишана од лекар, поголемиот дел од испитаниците во двете групи (Табела 66) изјавиле дека не примаат терапија пропишана од лекар за посочените заболувања и тоа консеквентно 299 (81,5%) и 47 (83,9%). Анализата укажа дека за  $p > 0,05$  нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на примање на терапија пропишана од лекар (Pearson Chi-square=0,19, df=1,  $p=0,6571$ ).

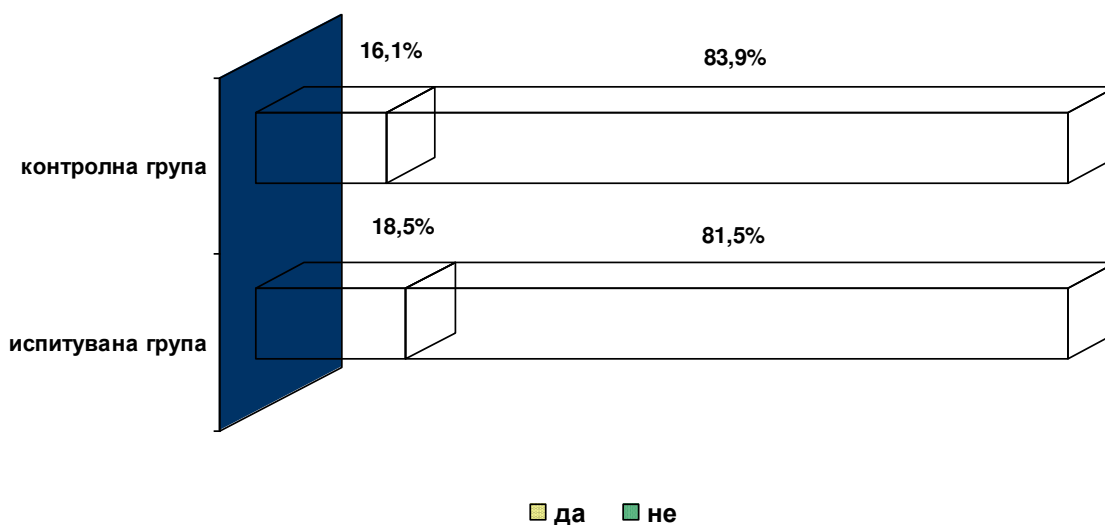
Табела 66. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по примење на терапија за одредени заболувања пропишана од лекар

Терапија за одредени заболувања пропишана од лекар		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
да	Број	68	9	77
	%	18,53%	16,07%	
не	Број	299	47	346
	%	81,47%	83,93%	
Вкупно	Број	367	56	423
	%	86,76%	13,24%	100%

Pearson Chi-square=0,197016, df=1,  $p=0,657141$

Графичкиот приказ на испитаниците според примање на терапија пропишана од лекар е даден на Графикон 65.

Графикон 65. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по примење на терапија за одредени заболувања пропишана од лекар



## 7.4.2.Анализа на примерокот според психолошки/емоционални проблеми

### 7.4.2.1. Амбулантско/болничко лекување од психолошки/ емоционални проблеми

Испитаниците во истражувањето беа прашани колку пати во текот на животот биле лекувани од психолошки или емоционални проблеми и при тоа беа замолени да посочат дали во амбулантски или во болнички услови. Анализа е направена со пресметување на медиана и 25th и 70th перцентили, поради отсуство на нормална дистрибуција на фреквенциите на испитуваните варијабли (Табела 67 и Графикони 66).

Според Табела 67, лекување од психолошки/емоционални проблеми во амбулантски услови пријавиле 137 (34,5%) од испитаниците во испитуваната и само 6 (9,8%) од испитаниците во контролната група. Кај 50% од пациентите во испитуваната група бројот на лекувања во амбулантски услови надминувал 2 пати, додека кај 70% од нив тој надминувал 4 пати во текот на животот. Минимумот амбулатски лекувања од психолошки/емоционални проблеми во испитуваната група изнесувал едно а максимумот дваесет. Во контролната група имало минимум едно а максимум 4

амбулански лекувања од психолошки/емоционални проблеми. Педесет посто испитаници во контролната група имале над едно, а 70% над две амбулански лекувања од психолошки/емоционални проблеми во текот на животот. Тестираната разлика на бројот на амбулантски лекувања од психолошки/емоционални помеѓу двете групи, за  $p > 0,05$ , не покажа статистички сигнификантна разлика (Mann-Whitney U Test  $Z=1,636164$   $p=0,1018$ ).

Табела 67. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по лекување од психолошки/емоционални проблеми

Група	Број	Минимум (Min)	Максимум (Max)	25th	Медиана (Median)	70th
<b>амбулантски лекувања</b>						
испитувана	137	1	20	1	2	4
контролна	6	1	4	1	1	2
<b>Вкупно</b>	<b>143</b>	<b>1</b>	<b>20</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
<b>болнички лекувања</b>						
испитувана	87	1	20	2	3	5
контролна	8	1	2	1	1	1,5
<b>Вкупно</b>	<b>95</b>	<b>1</b>	<b>20</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>

Mann-Whitney U Test  $Z=1,636164$   $p=0,101806$

Mann-Whitney U Test  $Z=3,015317$   $p=0,002567$

амбуланта испитувана/контролна

болница испитувана/контролна

Во однос на болничките лекувања, нив ги пријавиле 87 (21,9%) од испитаниците во испитуваната група и 8 (13,1%) од испитаниците во контролната група. Кај 50% од лицата во испитуваната група бројот на болнички лекувања надминувал 3 пати а кај 70% од нив тој надминувал пет пати. Минимумот болнички лекувања во оваа група изнесувал едно а максимумот 20. Во контролната група, 50% од испитаниците тој имале над една хоспитализација, а кај 70% од нив бројот на хоспитализации надминувал 1,5. Минимумот болнички лекувања во оваа група изнесувал едно а максимумот две. Тестираната разлика на бројот на болнички лекувања од психолошки/емоционални проблеми во текот на животот помеѓу двете групи покажа статистичка сигнификантност (Mann-Whitney U Test  $Z=3,015$   $p=0,003$ ).

#### 7.4.2.2. Терапија за психолошки/ емоционални проблеми

На прашањето за примање на пропишана терапија за било какви психолошки/ емоционални проблеми (вклучувајќи вознемиреност или депресија), потврден одговор дале 184 (54,3%) од испитаниците во испитуваната група и 13 (32,5%) од испитаниците во контролната група (Табела 68).

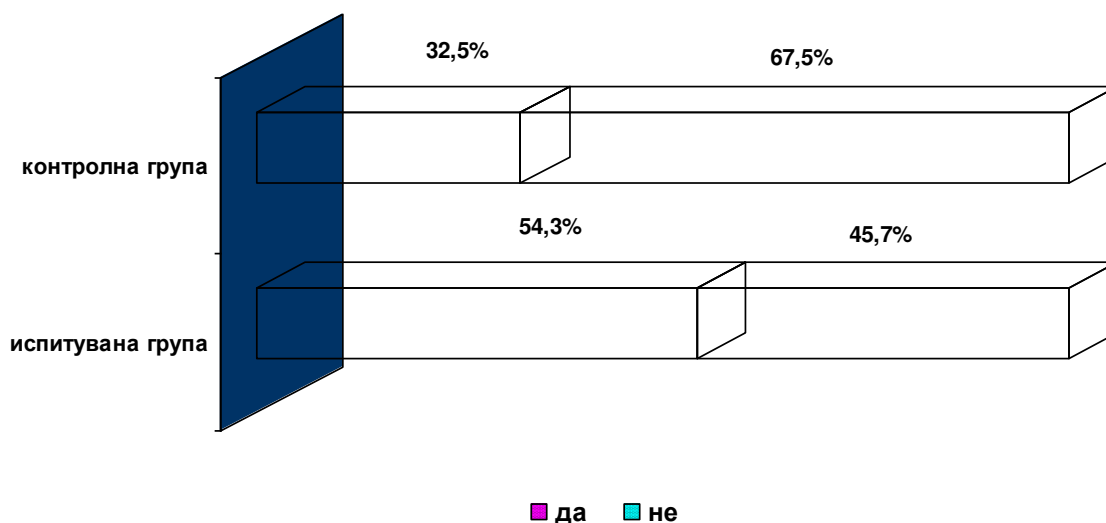
Табела 68. Анализа на испитувана и контролна група по примење на терапија за психолошки/емоционални проблеми

Пропишана терапија за психолошки/ емоционални проблеми		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
да	Број	184	13	197
	%	54,28%	32,50%	
не	Број	155	27	182
	%	45,72%	67,50%	
Вкупно	Број	339	40	379
	%	89,45%	10,55%	100%

Pearson Chi-square=6,80, df=1, p=0,009127) [OR=2,47 (1,17-5,24) CI=95%]

Графичкиот приказ на испитаниците според примање на пропишана терапија за било какви психолошки/ емоционални проблеми кај испитаниците од двете групи е дадена на Графикон 66.

Графикон 66. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по примење на терапија за психолошки /емоционални проблеми



Анализата укажа дека за  $p < 0,05$  постои сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на примање на пропишана терапија за психолошки/емоционални проблеми (Pearson Chi-square=6,80, df=1,  $p=0,0091$ ) при што испитаниците од испитуваната група имаат за 2,47 пати сигнификантно поголем аверојатност за примање на ваква терапија споредено со контролната група [OR=2,47 (1,17-5,24) CI=95%].

#### 7.4.2.3. Број на денови со психолошки/ емоционални проблеми

Испитаниците во истражувањето беа прашани за бројот на денови кога чувствувале некакви психолошки/ емоционални проблеми во текот на последниот месец . Анализа е направена со пресметување на медиана и 25th и 70th перцентили, поради отсуство на нормална дистрибуција на фреквенциите на испитуваната варијабла (Табела 69 и Графикони 67).

Табела 69. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по број на денови со психолошки/ емоционални проблеми

Група	Просек (Means)	Број	Минимум (Min)	Максимум (Max)	25th	Медиана (Median)	70th
испитувана	14,23039	204	1	30	5	10	25
контролна	13,68182	22	2	31	5	12,5	20
<b>Вкупно</b>	14,17699	226	1	31	5	10	25

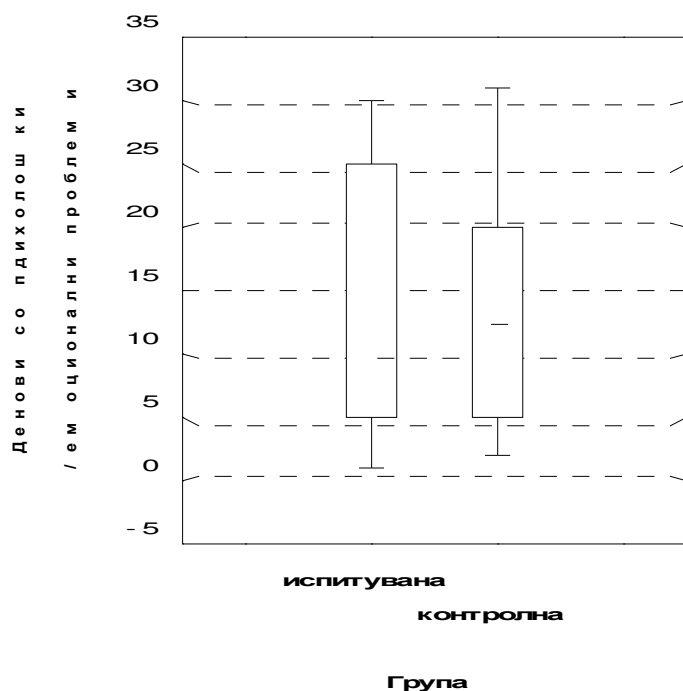
Mann-Whitney U Test  $Z=-0,132133$   $p=0,894879$

Во текот на последниот месец, 50% од пациентите во испитуваната група имале над 10 дена со психолошки/ емоционални проблеми, додека кај 70% од нив бројот на денови бил над 25. Минималниот број на денови со психолошки/ емоционални проблеми во оваа група е еден а максималниот е 30. Во контролната група 50% од испитаниците имале над 12,5 дена со психолошки/ емоционални проблеми, додека кај 70% бројот на вакви денови бил поголем од 70. Минималниот број на денови со психолошки/ емоционални проблеми во контролната група е два а максималниот е 31. Театираната разлика на бројот на денови со психолошки/ емоционални проблеми во текот на последниот месец помеѓу двете групи не покажа статистичка сигнификантност (Mann-Whitney U Test  $Z=-0,1321$   $p=0,8949$ ).

Графичкиот приказ на бројот на денови со психолошки/ емоционални проблеми во последниот месец во двете групи е дадена на Графикон 67.



Графикон 67. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по број на денови со психолошки/емоционални проблеми



#### 7.4.2.4. Проблеми со спиење пред користење на дрога/хероин

Испитаниците во истражувањето беа анализирани и во однос на проблеми со спиење или вознемиреност пред да започнат да користат дрога/хероин (Табела 70).

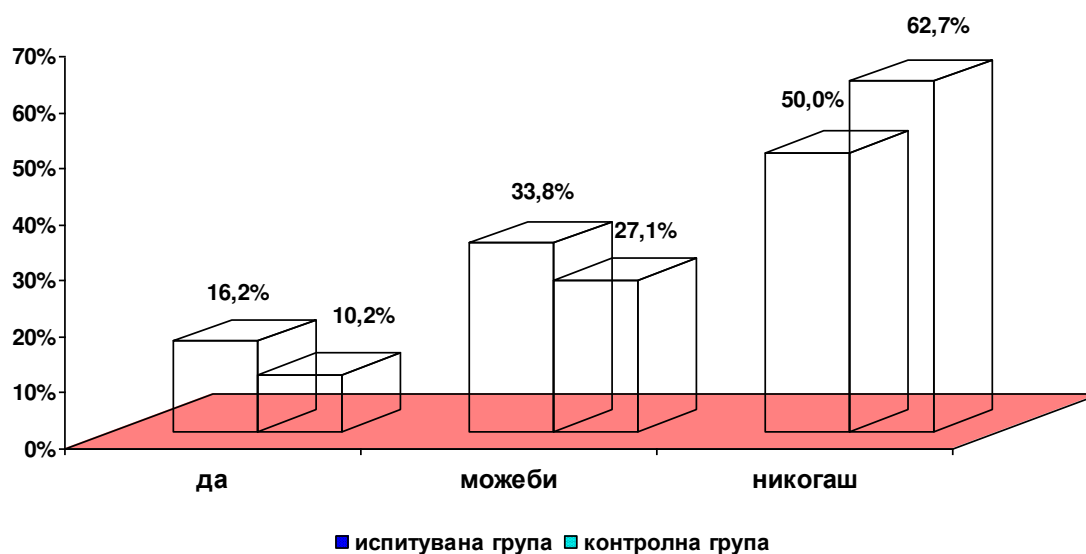
Табела 70. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по проблеми со спиење пред користење на дрога/хероин

Проблеми со спиење пред да се започне со користење на дрога/хероин		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
да	Број	64	6	70
	%	16,24%	10,17%	
можеби	Број	133	16	149
	%	33,76%	27,12%	
не, никогаш	Број	197	37	234
	%	50%	62,71%	
Вкупно	Број	394	59	453
	%	86,98%	13,02%	100%

Pearson Chi-square=3,51791, df=2, p=0,172230

Најголемиот број на испитаници ид испитуваната и од контролната група изјавиле дека никогаш немале проблеми со спиење/ вознемиреност и тоа консеквентно 197 (50%) и 37 (62,7%). За  $p > 0,05$ , нема статистички значајна разлика помеѓу двете групи во однос на проблемите со спиење пред да започне користењето на дрога/хероин (Pearson Chi-square=3,52, df=2,  $p=0,1722$ ). Графичкиот приказ на испитаниците според проблеми со спиење/вознемиреност пред почеток на користење на дрога/хероин кај испитаниците од двете групи е дадена на Графикон 68.

Графикон 68. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по проблеми со спиење пред користење на дроги/хероин



#### 7.4.2.5. Проблеми со спиење пред почеток на метадонски третман

Во однос на прашањето за постоење на проблеми со спиење/вознемиреност пред започнувањето со метадонскиот третман најголемиот дел од испитаниците од двете групи дале потврден одговор и тоа консеквентно 214 (53,9%) и 25 (41%). Ваквите проблеми ги негирале 77 (19,4%) испитаници од испитуваната група и 18 (29,5%) испитаници од контролната група. За  $p > 0,05$ , нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на проблемите со спиење пред вклучување на метадонски третман (Pearson Chi-square=4,452, df=2,  $p=0,1079$ ).

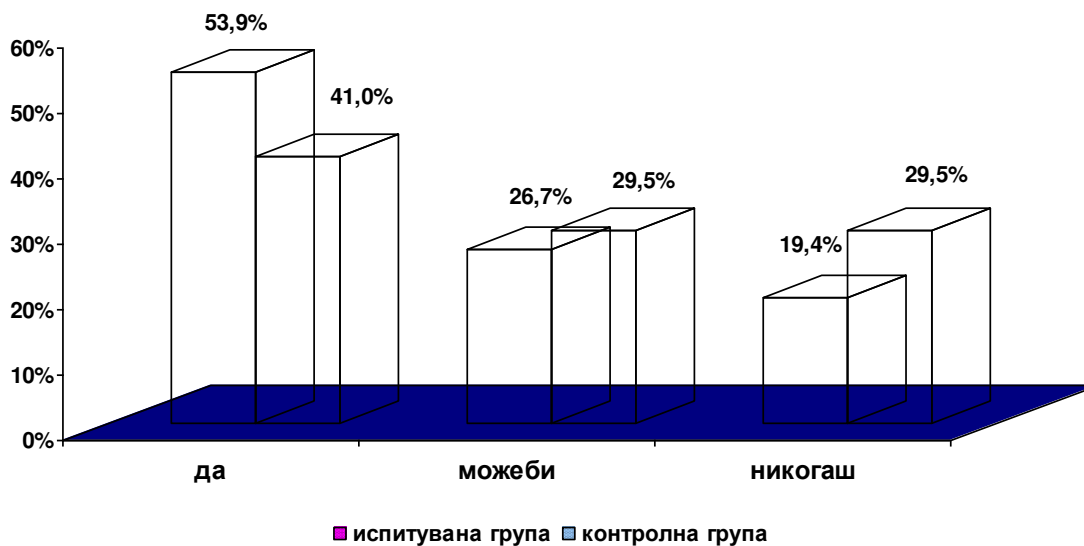
Табела 71. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по проблеми со спиење пред започнување на метадонски третман

Проблеми со спиење пред да се започне со метадонски третман		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
да	Број	214	25	239
	%	53,90%	40,98%	
можеби	Број	106	18	124
	%	26,70%	29,51%	
не, никогаш	Број	77	18	95
	%	19,40%	29,51%	
Вкупно	Број	397	61	458
	%	86,68%	13,32%	100%

Pearson Chi-square=4,45252, df=2, p=0,107937

Графичкиот приказ на испитаниците според проблеми со спиење/вознемиреност пред почеток на метадонски третман кај испитаниците од двете групи е дадена на Графикон 69.

Графикон 69. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по проблеми со спиење пред започнување на метадонски третман



#### 7.4.2.6. Психолошко/емотивни состојби

На испитаниците од двете групи им беа посочени тринаесет психолошко/емотивни состојби како здравствени проблеми кои евентуалн им се појавиле во текот на животот со можност за селектирање на повеќе од нив (Табела 72).

Табела 72. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по постоење на одредени психолошко/емотивни состојби

Психолошко/емотивни состојби		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
анксиозност/ вознемиреност	N=394/ 58	192	17	209
	%	48,73%	29,31%	
голема депресија	N=395/ 58	157	13	170
	%	39,75%	22,41%	
биполарно растројство	N=395/ 58	18	0	18
	%	4,56%	0,00%	
шизофренија	N=395/ 57	16	1	17
	%	4,05%	1,75%	
пост-трауматско стресно растројство	N=395/ 58	34	0	34
	%	8,61%	0,00%	
опсесивно компулсивно нарушување	N=394/ 58	11	2	13
	%	2,79%	3,45%	
панично растројство	N=395/ 58	32	3	35
	%	8,10%	5,17%	
фобија (социјална фобија или специфични фобии)	N=395/ 58	39	2	41
	%	9,87%	3,45%	
нарушување на спиењето	N=395/ 58	179	17	196
	%	45,32%	29,31%	
напади/ удар	N=395/ 58	40	5	45
	%	10,15%	8,62%	
не знам	N=395/ 58	139	12	151
	%	35,19%	20,69%	

Анализата покажа (Табела 72) дека најголемиот дел од испитаниците во двете групи ги селектирале истите состојби и тоа “анксиозност/ вознемиреност“ кај 192 (48,7%) v.s. 17 (29,3%), следено со состојбата “нарушување на спиењето“ застапена со 179 (45,3%) v.s. 17 (29,3%) и “голема депресија“ со 157 (39,7%) v.s.13 (22,4%). Впечатливо е дека 139 (35,2%) испитаници од испитуваната група и 12 (20,69) од контролната група изјавиле дека “не знаат“.

### 7.4.3.Анализа на примерокот според религиозен/ алтернативни приод

#### 7.4.3.1. Молитви за подобро здравје

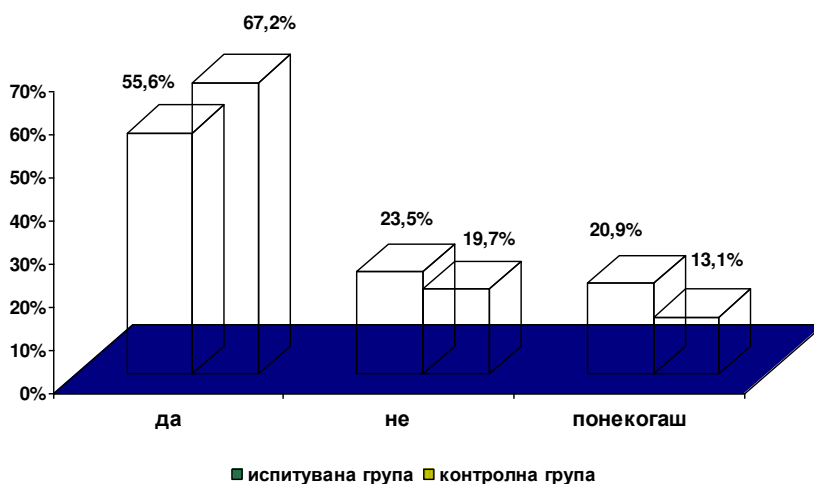
Во рамките на истражувањето испитаниците беа прашани дали се молат за свое подобро здравје, при што им беа дадени три можни одговори и тоа “да“, “не“ и “можеби“. Најголемиот дел од испитаниците и од двете групи дале потврден одговор и тоа консеквентно 218 (55,6%) и 41 (67,2%). Не практикуваат молитви 92 (23,5%) испитаници од испитуваната и 12 (19,7%) од контролната група. За  $p > 0,05$ , нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на практикување молитви за подобро здравје (Pearson Chi-square=3,19, df=2,  $p=0,2027$ ).

Табела 73. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по практикување на молитви за подобро здравје

Молитви за здравје		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
да	Број	218	41	259
	%	55,61%	67,21%	
не	Број	92	12	104
	%	23,47%	19,67%	
понекогаш	Број	82	8	90
	%	20,92%	13,11%	
Вкупно	Број	392	61	453
	%	86,53%	13,47%	100%

Pearson Chi-square: 3,19198, df=2,  $p=0,202713$

Графикон 70. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по практикување на молитви за подобро здравје



### 7.4.3.2. Алтернативна/ нетрадиционална терапија

Во однос на практикување на алтернативна/нетрадиционална терапија, само 46 (11,8%) од испитаниците во испитуваната група и 5 (8,3%) од оние во контролната група дале потврдни одговори. За  $p > 0,05$ , нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на применена алтернативна/нетрадиционална терапија (Pearson Chi-square=30,62, df=1,  $p=0,4310$ ).

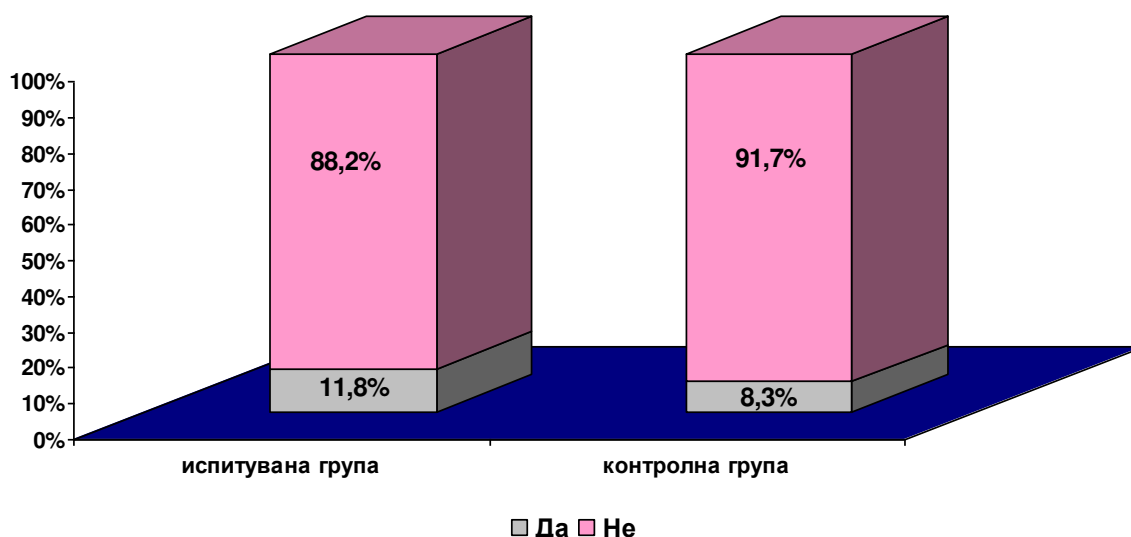
Табела 74. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по примена на алтернативна терапија

Алтернативна терапија		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
да	Број	46	5	51
	%	11,79%	8,33%	
не	Број	344	55	399
	%	88,21%	91,67%	
Вкупно	Број	390	60	450
	%	86,67%	13,33%	100%

Pearson Chi-square=0,620046, df=1,  $p=0,431032$

Графичкиот приказ според примена на алтернативна/нетрадиционална терапија во двете групи е дадена на Графикон 71.

Графикон 71. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по примена на алтернативна терапија



#### 7.4.4. Траење на метадонска програма

Испитаниците во истражувањето беа прашани за нивните очекувања во однос на тоа колку ќе им трае метадонската програма со цел за надминување на проблемот со дрогите (Табела 75). Наголемиот дел од испитаниците и во испитуваната и во контролната група и тоа 173 (46,3%) v.s. 22 (39,3%) одговориле дека очекуваат целоживотен метадонски третман следено со 100 (26,7%) v.s. 15 (26,8%) кои очекуваат третманот да не им трае подолго од 5 години (Табела 75). За  $p > 0,05$ , нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на очекувањата за траење на метадонскиот третман (Pearson Chi-square=2,37, df=4,  $p=0,6680$ ).

Табела 75. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по очекувања за должина на метадонски третман

Очекувана должина на метадонската програма		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
не повеќе од 1 година	Број	42	7	49
	%	11,23%	12,50%	
не повеќе од 5 години	Број	100	15	115
	%	26,74%	26,79%	
не повеќе од 10 години	Број	37	6	43
	%	9,89%	10,71%	
не повеќе од 15 години	Број	22	6	28
	%	5,88%	10,71%	
цел живот	Број	173	22	195
	%	46,26%	39,29%	
Вкупно	Број	374	56	430
	%	86,98%	13,02%	100%

Pearson Chi-square=2,37016, df=4,  $p=0,668026$

## 7.5. Други прашања

Во овој дел од истражувањето на испитаниците им беа поставени вкупно шест прашања кои се однесуваат на бројот на лекувања од алкохол и зависности од дрога, дали третманот е преложен од суд или кривично правен систем, престој во затвор, очекување за судење или затворска казана и работи кои моментално најмногу ги вознемируваат/загрижуваат.

### 7.5.1.Анализа на примерокот според лекувања од алкохол/дрога

#### 7.4.2.3. Лекувања од зависност од алкохол и дрога

Испитаниците во истражувањето беа прашани за бројот на лекувања од зависност од алкохол како и за бројот на лекувања од зависност од дрога во текот на животот (Табела 76 и Табела 77).

Табела 76. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по број на лекувања од зависност од алкохол

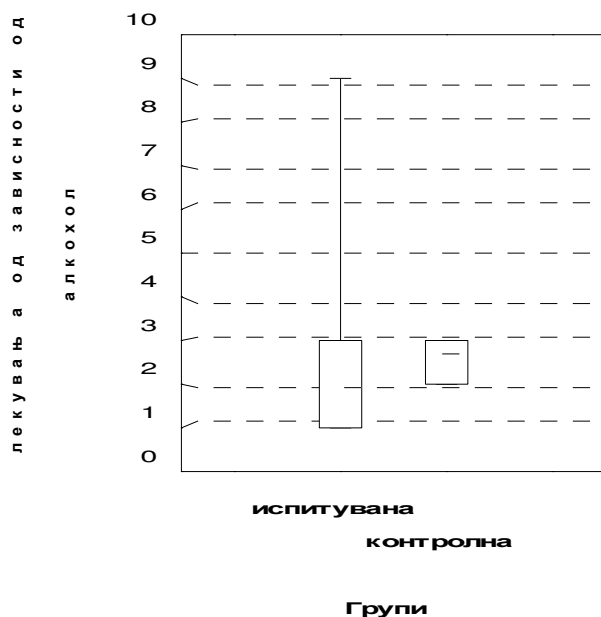
Група	Просек (Means)	Број	Минимум (Min)	Максимум (Max)	25th	Медиана (Median)	70th
<b>Број на лекувања од зависност од алкохол</b>							
испитувана	2,307692	26	1	9	1	2	3
контролна	2,500000	2	2	3	2	2,5	3
<b>Вкупно</b>	<b>2,321429</b>	<b>28</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

Mann-Whitney U Test  $Z = -0,758244$   $p = 0,448306$

Според Табела 76 и Графикон 72, во текот на животот, 50% од пациентите во испитуваната група имале над 2 пати лекувања од алкохол, додека кај 70% од нив бројот на лекувања бил над 3 пати. Минималниот број на лекувања од алкохол во оваа група е еден а максималниот е 9. Во контролната група 50% од испитаниците имале над 2,5 пати лекувања од алкохол, додека кај 70% бројот на вакви лекувања бил поголем од 3. Минималниот број пати на лекувања од алкохол во контролната група е два а максималниот е 3. Театираната разлика на бројот на лекувања од зависност од алкохол во текот на последниот месец помеѓу двете групи не покажа статистичка сигнификантност (Mann-Whitney U Test  $Z = -0,7582$   $p = 0,4483$ ).



Графикон 72. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по број на лекувања од зависност од алкохол



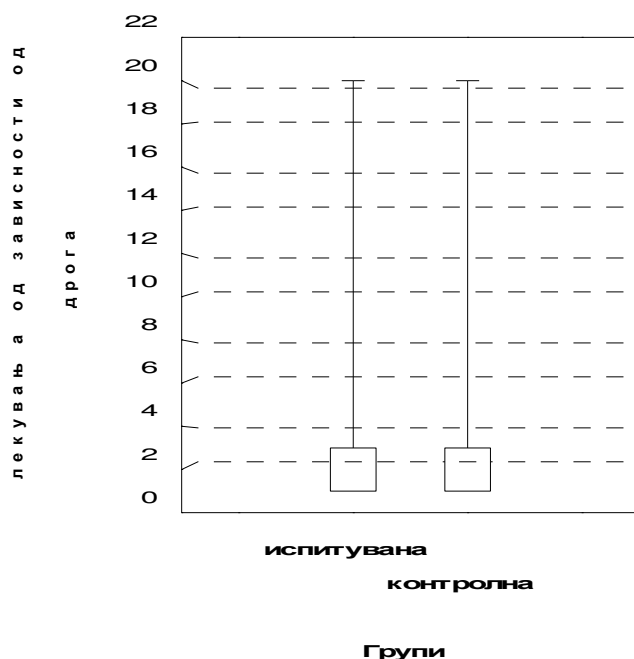
Според Табела 77 и Графикон 73, во текот на животот, 50% од пациентите во испитуваната група имале над 2 пати лекувања од зависност од дрога, додека кај 70% од нив бројот на лекувања бил над 3 пати. Минималниот број на лекувања од зависност од дрога во оваа група е еден а максималниот е 20. Во контролната група 50% од испитаниците имале над 2 пати лекувања од зависност од дрога, додека кај 70% бројот на вакви лекувања бил поголем од 3. Минималниот број пати на лекувања од зависност од дрога во контролната група е еден а максималниот е 20. Театираната разлика на бројот на лекувања од зависност од дрога во текот на последниот месец помеѓу двете групи не покажа статистичка сигнификантност (Mann-Whitney U Test  $Z=0,2095$   $p=0,8340$ ).

Табела 77. Анализа на испитувана и контролна група по број на лекувања од зависност од дрога

Група	Просек (Means)	Број	Минимум (Min)	Максимум (Max)	25th	Медиана (Median)	70th
<b>Број на лекувања од зависност од дрога</b>							
испитувана	2,795796	333	1	20	1	2	3
контролна	3,075000	40	1	20	1	2	3
<b>Вкупно</b>	<b>2,825737</b>	<b>373</b>	<b>1</b>	<b>20</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

Mann-Whitney U Test  $Z=0,209525$   $p=0,834038$

Графикон 73. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по број на лекувања од зависност од дрога



## 7.5.2.Анализа на примерокот според законодавниот систем

### 7.5.2.1. Метадонски третман предложен од суд/кривично правен систем

Испитаниците во истражувањето беа анализирани во однос на тоа дали метадонскиот третман бил предложен од суд/ кривично-правен систем (Табела 78).

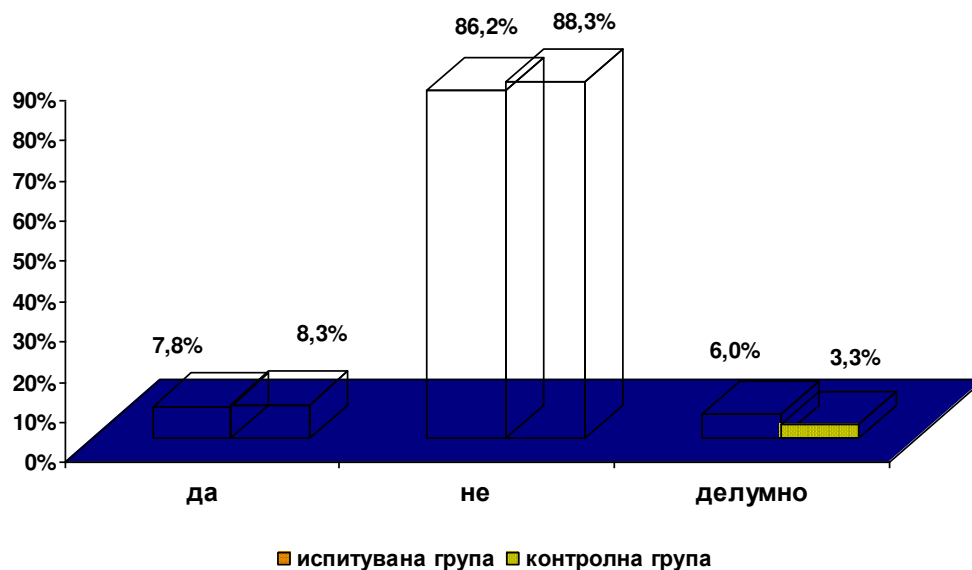
Табела 78. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по метадонски третман по предлог на суд/кривично правен систем

Метадонски третман по предлог на суд/кривично правен систем		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
да	Број	30	5	35
	%	7,81%	8,33%	
не	Број	331	53	384
	%	86,20%	88,33%	
делумно	Број	23	2	25
	%	5,99%	3,33%	
Вкупно	Број	384	60	444
	%	86,49%	13,51%	100%

Pearson Chi-square=0,695467, df=2, p=0,706288

Најголениот дел од испитаниците во истражувањето и тоа 331 (86,2%) во испитуваната група и 53 (88,3%) во контролната група негирале дека метадонскиот третман бил предложен од суд/кривично правен систем (Табела 78 и Графикон 74). За  $p > 0,05$ , нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на тоа дали метадонскиот третман е по предлог на суд/кривично правен систем (Pearson Chi-square=0,695, df=2,  $p=0,7063$ ).

Графикон 74. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по метадонски третман по предлог на суд/кривично правен систем



### 7.5.2.2. Моментален судски процес/условна казна

Испитаниците во истражувањето беа анализирани во однос на тоа дали во моментот се во некаков судски процес или условна казнана (Табела 79 и Графикон 75).

Табела 79. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по моментален судски процес/условна казна

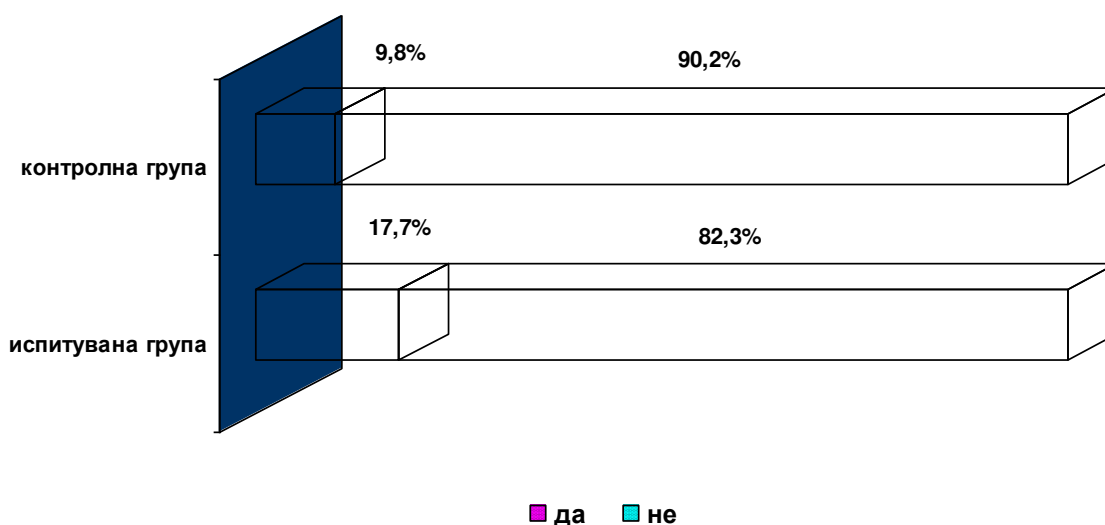
Моментален судски процес/ условна казна		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
да	Број	68	6	74
	%	17,71%	9,84%	
не	Број	316	55	371
	%	82,29%	90,16%	
Вкупно	Број	384	61	445
	%	86,29%	13,71%	100%

Pearson Chi-square=2,35296, df=1,  $p=0,125048$

“Употреба на бензодијазепини кај пациенти на метадонски третман“

Од вкупниот број на испитаници само 68 (17,7%) од испитувана и 6 (9,8%) од контролната група изјавиле дека во моментот се во некаков судски процес/условна казна. За  $p > 0,05$ , нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на тоа дали во моментот се во судски процес /условна казна (Pearson Chi-square=2,353 df=1,  $p=0,1251$ ).

Графикон 75. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по моментален судски процес/условна казна



### 7.5.2.3. Очекување на обвинение, судење или затворска казна

Испитаниците во истражувањето беа анализирани во однос на тоа дали во скора иднина ги очекува обвинение, судење или затворска казна (Табела 80 и Графикон 76).

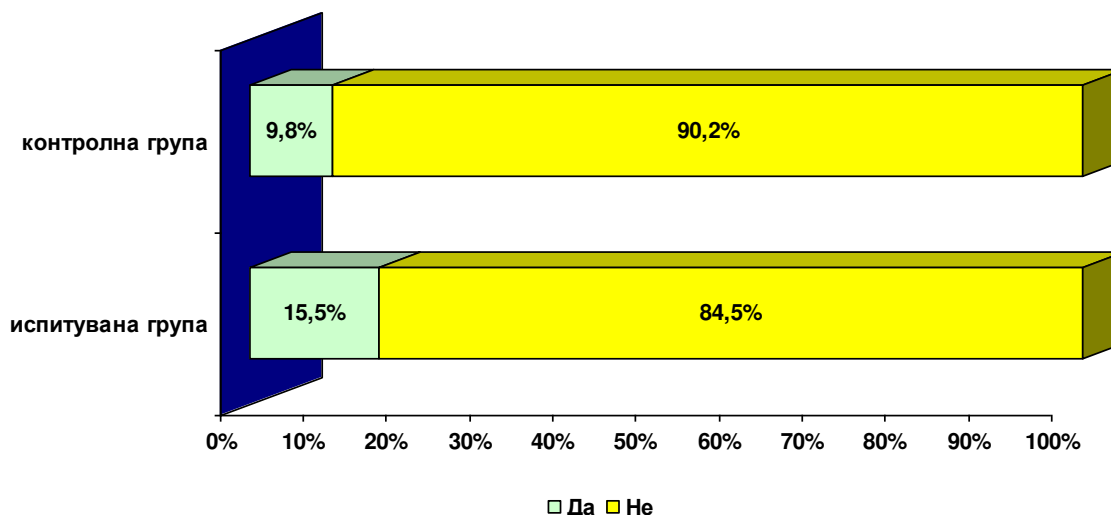
Табела 80. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по очекување на обвинение, судење или затворска казна

Очекување на обвинение, судење или затворска казна		Група		Вкупно
		испитувана	контролна	
да	Број	60	6	66
	%	15,54%	9,84%	
не	Број	326	55	381
	%	84,46%	90,16%	
Вкупно	Број	386	61	447
	%	86,35%	13,65%	100%

Pearson Chi-square=1,36370, df=1,  $p=0,242899$

Од вкупниот број на испитаници само 60 (15,5%) од испитувана и 6 (9,8%) од контролната група изјавиле дека во моментот се во очекување на обвинение, судење или затворска казна. За  $p > 0,05$ , нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на тоа дали во очекување на обвинение, судење или затворска казна (Pearson Chi-square=1,364, df=1,  $p=0,2429$ ).

Графикон 76. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по очекување на обвинение, судење или затворска казна



#### 7.5.2.4. Месеци во животот поминати во затвор

Испитаниците во истражувањето беа анализирани во однос на бројот на месеци поминати во затвор во текот на животот (Табела 81 и Графикон 77).

Табела 81. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по месеци во животот поминати во затвор

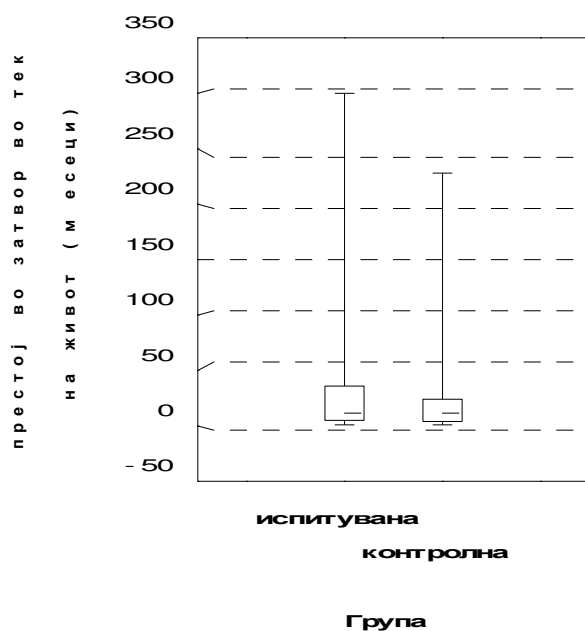
Група	Просек (Means)	Број	Минимум (Min)	Максимум (Max)	25th	Медиана (Median)	70th
<b>Месеци поминати во затвор</b>							
испитувана	31,26115	157	1	300	5	15	36
контролна	38,63636	22	1	228	4	12	24
<b>Вкупно</b>	<b>32,16760</b>	<b>179</b>	<b>1</b>	<b>300</b>	<b>5</b>	<b>15</b>	<b>36</b>

Mann-Whitney U Test  $Z=0,474479$   $p=0,635159$

Според Табела 79 и Графикон 77, во текот на животот, 50% од пациентите во испитуваната група биле над 15 месеци во затвор, додека 70% од нив биле во затвор над 36 месеци. Минималниот престој во затвор во оваа група е еден месец, а максималниот е 300 месеци. Во контролната група 50% од испитаниците биле во

затвор над 12 месеци, додека 70% биле во затвор над 24 месеци. Минималниот престој во затвор во контролната група изнесува еден месец, а максималниот 228 месеци. Театираната разлика на престојот во затвор во текон на животот изразен во месеци помеѓу двете групи не покажа статистичка сигнификантност (Mann-Whitney U Test  $Z=0,4745$   $p=0,6352$ ).

Графикон 77. Анализа на испитувана и контролна група по месеци во животот поминати во затвор



### 7.5.3.Анализа на примерокот според фактори кои најмногу вознемируваат

На испитаниците од двете групи им беа посочени седум фактори како потенцијални причини за вознемиреност/ загриженост со можност за селектирање на повеќе од нив (Табела 82 и Графикон 78).

Табела 82. Дескриптивна анализа на испитувана и контролна група по фактори за најголема вознемиреност/ загриженост

Фактори за најголема вознемиреност/загриженост	Група		p	
	испитувана	контролна		
здравствени проблеми	N=394/ 59	192	14	Chi-square=12,94, df=1, p=0,000322** OR=3,06 (1,57-3,04) CI=95%
	%	48,73%	23,73%	
проблемот со зависноста од дрога	N=392/ 59	127	17	Chi-square=0,30, df=1, p=0,58192 OR=1,18 (0,63-2,26) CI=95%
	%	32,40%	28,81%	
психолошки здравствен проблем	N=391/ 59	77	4	Yates Corrected=4,95, p=0,02609*
	%	19,69%	6,78%	
проблеми со вработување	N=392/ 59	182	25	Chi-square=0,34, df=1, p=0,560077 OR=1,18 (0,66-2,13) CI=95%
	%	46,43%	42,37%	
проблеми со семејството / врската	N=394/ 59	122	9	Chi-square=6,16, df=1, p=0,013506* OR=2,49 (1,14-5,63) CI=95%
	%	30,96%	15,25%	
финансиски проблеми	N=393/ 59	250	27	Chi-square=6,89, df=1, p=0,008672** OR=2,07 (1,15-3,73) CI=95%
	%	63,61%	45,76%	
правен проблем	N=392/ 59	61	2	Yates Corrected=5,35, p=0,0207304*
	%	15,56%	3,39%	

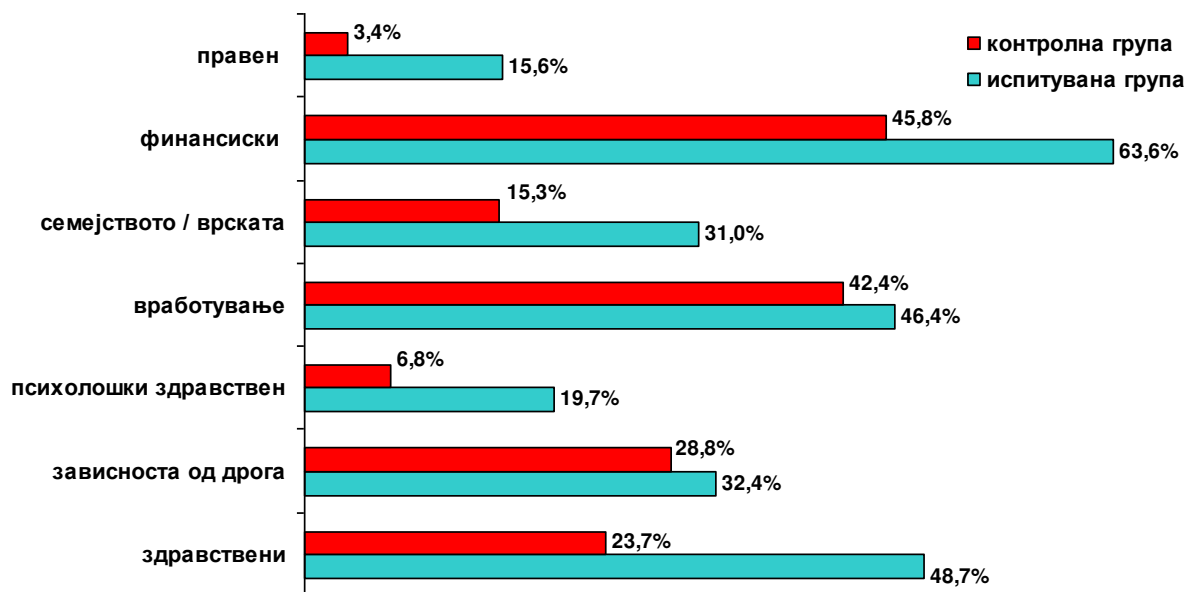
\* сигнификантно за  $p < 0,05$

\*\* сигнификантно за  $p < 0,01$

Анализата покажа (Табела 80) дека најголемиот дел од испитаниците во двете групи го селектирале истиот фактор како прв за вознемиреност/загриженост и тоа “финансиски проблеми“ кај 250 (63,6%) v.s. 17 (45,8%). Како втор фактор во испитуваната група е “здравствени проблеми“ застапена со 192 (48,7%) и “проблеми со вработување“ со 182 (46,4%). Во контролната група втор фактор по застапеност е “проблеми со вработување“ со 25 (42,4%) следен со “проблемот со зависноста од дрога“ застапен со 17 (28,8%). Од анализираниите седум фактори за најголема вознемиреност/загриженост сигнификантна разлика за  $p > 0,05$  е најдена кај пет и тоа “здравствени проблеми“, “психолошки здравствени проблеми“, “проблеми со семејството / врската“, “финансиски проблеми“ и “правен проблем“. Испитаниците во испитуваната група споредено со контролната група имаат за 3,06 пати сигнификантно

поголема веројатност за загриженост поради здравствени проблеми [OR=3,06 (1,57-3,04) CI=95%]; за 2,49 пати сигнификантно поголем аверојатност за загриженост поради проблеми со семејството / врската [OR=2,49 (1,14-5,63) CI=95%] и за 2,07 пати сигнификантно поголема веројатност за загриженост поради финансиски проблеми [OR=2,07 (1,15-3,73) CI=95%].

Графикон 78. Анализа на испитувана и контролна група по фактори за најголема вознемиреност/загриженост





## **7.6.Одредување на предиктивна улога на одредени параметри во однос на употреба на БЗД за време на метадонски третман**

Предиктивната улога на одредени параметри во однос на употреба на БЗД за време на метадонскиот третман е тестирана со примена на униваријантна логистичка регресиона анализа. Параметрите кои според анализата имаат предиктивност со сигнификантност  $p < 0,05$  се прикажани подолу во текстот.

### **7.6.1.Социо-демографски параметри**

Табела 83 укажува на сигнификантната предиктивна улога за употреба на БЗД при метадонски третман на следните социо-демографски параметри и тоа:

**Брачен статус** - Лицата кои се во брак или со постојан партнер имаат за консеквентно за 0,481 [ $p=0,046$ , 95% CI=0,235-0,987] и 0,364 [ $p=0,006$ , 95% CI=0,178-0,744] пати сигнификантно помала веројатност за користење на БЗД при метадонски третман споредено со самците без постојан партнер.

**Дневна доза метадон** - Зголемувањето на единица дневна доза на метадон сигнификантно ја зголемува веројатноста за употреба на БЗД за време на метадонскиот третман за 1,024 [ $p=0,0001$ , 95% CI=1,013-1,034] пати.

**Причини за почеток на користење дрога/хероин** - Лицата кои почнале да користат дрога со причина “за да си поминам убаво со своите пријатели“ имаат за 2,113 [ $p=0,033$ , 95% CI=1,064-4,197] пати поголема веројатност да користат БЗД за време на метадонскиот третман.

**Начин на употреба на хероин/дроги** - Лицата кои интравенски употребуваат дроги имаат за 4,000 [ $p=0,006$ , 95% CI=1,478-10,829] пати сигнификантно поголема веројатност за употреба на БЗД во текот на метадонскиот третман споредено со оние кои дрогата/хероинот ги користата на други начини.

**Прва проба на алкохол и опијати** - Секоја година покасно започнување со користење на алкохол и опијати сигнификантно ја намалува веројатноста за користење на БЗД во

текот на метадонскиот третман за консеквентно 0,900 [p=0,035, 95% CI=0,816-0,992] и 0,947 [p=0,043, 95% CI=0,898-0,998] пати.

**Користење марихуана во последен месец** - Зголемувањето од еден ден на користење на марихуана во текот на последниот месец сигнификантно ја намалува веројатноста за користење на БЗД во текот на метадонскиот третман за 0,906 [p=0,030, 95% CI=0,828-0,990] пати.

**Причини за продолжеток на користење дрога/хероин во последниот месец** - Лицата кои продолжиле да користат дрога со причина “да избегнам несакано чувства од исчезнување на дрога (да не се разболам)” имаат за 4,389 [p=0,015, 95% CI=1,337-14,407] пати поголема веројатност да користат БЗД за време на метадонскиот третман.

Табела 83. Униваријантна логистичка регресиона анализа на предиктивната улога на одредени социодемографски параметри во однос на употреба на БЗД за време на метадонски третман

Варијабла	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>Брачен статус – референтна категорија/ sameц без постојан партнер</b>								
во брак	-,731	,366	3,988	1	,046	,481	,235	,987
со постојан партнер	-1,012	,366	7,659	1	,006	,364	,178	,744
<b>Дневна доза на метадон</b>								
дневна доза метадон	,023	,005	19,547	1	,000	1,024	1,013	1,034
<b>Причини за почеток на користење дрога – референтна категорија/ не</b>								
да си поминам убаво со моите пријатели	,748	,350	4,570	1	,033	2,113	1,064	4,197
<b>Вообичаен начин на употреба на хероин/дроги – референтна категорија/ други начини</b>								
интравенски	1,386	,508	7,444	1	,006	4,000	1,478	10,829
<b>Возраст на прва проба алкохол</b>								
алкохол	-,106	,050	4,466	1	,035	,900	,816	,992
<b>Возраст на прва проба опијат</b>								
опијат	-,055	,027	4,113	1	,043	,947	,898	,998
<b>Денови на користење канабис/марихуана во последниот месец</b>								
канабис/марихуана	-,099	,046	4,715	1	,030	,906	,828	,990
<b>Причина за продолжеток со користење хероин/ дроги во последниот месец – референтна категорија/ не</b>								
да избегнам несакано чувства од исчезнување на дрога (да не се разболам)	1,479	,606	5,950	1	,015	4,389	1,337	14,407

Зависна варијабла – употреба на БЗД при метадонски третман

## 7.6.2. Параметри за историја на користење на БЗД

Табела 84, дадена подолу укажува на параметри за претходната историја за користење на БЗД кои имаат сигнификантна предиктивна улога за употреба на БЗД при метадонски третман и тоа:

**Години живот користење БЗД** - Секоја дополнителна година на користење на БЗД во животот сигнификантно ја зголемува веројатноста за употреба на БЗД при метадонскиот третман за 1,081 [ $p=0,055$ , 95% CI=0,998-1,171] пати.

**Користење на БЗД без рецепт некогаш во животот** – Лицата кои користеле односно можеби користеле БЗД без рецепт некогаш во животот имаат за консеквентно 10,089 [ $p=0,000$ , 95% CI=4,509-22,574] и 9,000 [ $p=0,000$ , 95% CI=2,768-29,263] пати сигнификантно поголема веројатност за користење на БЗД при метадонски третман.

**Моментална терапија со БЗД на рецепт** - Лицата кои се на моментална терапија со БЗД на рецепт имаат за 16,471 [ $p=0,006$ , 95% CI=2,249-120,625] пати сигнификантно поголема веројатност да користат БЗД при метадонскиот третман споредено со другите лица на третман.

**Користење БЗД пред влез на метадонскиот третман** - Лицата кои користеле БЗД пред да влезат во метадонска програма имаат за 2,771 [ $p=0,000$ , 95% CI=1,584-4,849] пати сигнификантно поголема веројатност за користење на БЗД при метадонски третман споредено со лицата кои го негираат тоа.

**Мешање на БЗД со други лекови/дрога** - Лицата кои мешале БЗД со други лекови/дрога имаат за 2,771 [ $p=0,001$ , 95% CI=1,535-5,004] пати сигнификантно поголема веројатност за користење на БЗД при метадонски третман споредено со оние лица кои не го практикувале тоа.

**Проба да намалат/прекинат употребата на БЗД** - Лицата кои никогаш не се обиделе да прекинат со употреба на БЗД имаат за 0,420 [ $p=0,013$ , 95% CI=0,212-0,831] пати сигнификантно помала веројатност за користење на БЗД при метадонски третман споредено со оние кои тоа го пробале два и повеќе пати.

**Користење БЗД како проблем** – Лицата кои користењето на БЗД го гледаат како проблем имаат за 2,194 [ $p=0,008$ , 95% CI=1,227-3,925] пати сигнификантно поголема

**“Употреба на бензодијазепини кај пациенти на метадонски третман“**

веројатност за користење на БЗД при метадонски третман споредено со оние кои тоа не го гледаат тоа.

Табела 85, укажува на одредени причини за почеток, продолжеток како и позитивни промени од користење на БЗД како параметри кои имаат сигнификантната предиктивна улога за употреба на БЗД при метадонски третман и тоа:

**Табела 84. Униваријантна логистичка регресиона анализа на предиктивната улога на одредени параметри за претходни навики за БЗД во однос за употреба на БЗД за време на метадонски третман**

Варијабла	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>Вкупно години живот користење БЗД</b>								
БЗД	,078	,041	3,689	1	,055	1,081	,998	1,171
<b>Користење на БЗД без рецепт некогаш во животот – референтна категорија/ не</b>								
да	2,311	,411	31,648	1	,000	10,089	4,509	22,574
можеби	2,197	,602	13,340	1	,000	9,000	2,768	29,263
<b>Мометална терапија со БЗД на рецепт – референтна категорија/ не</b>								
да	2,802	1,016	7,605	1	,006	16,471	2,249	120,625
<b>Начини на користење на пропишаната доза на БЗД – референтна категорија/ немал рецепт за БЗД</b>								
користам повеќе	1,045	,372	7,906	1	,005	2,843	1,372	5,888
<b>Користење БЗД пред влез на метадонскиот третман – референтна категорија/ не</b>								
да	1,019	,285	12,751	1	,000	2,771	1,584	4,849
<b>Мешање на БЗД со други лекови/дрога – референтна категорија/ не</b>								
да	1,019	,302	11,430	1	,001	2,771	1,535	5,004
<b>Пробале да намалат/прекинат употребата на БЗД - референтна категорија/ обид два-повеќе пати</b>								
не сум се обидел никогаш	-,868	,348	6,207	1	,013	,420	,212	,831
<b>Користење БЗД како проблем – референтна категорија/ не</b>								
да	,786	,297	7,018	1	,008	2,194	1,227	3,925

Зависна варијабла – употреба на БЗД при метадонски третман

## 7.6.2. Причини за почеток, продолжеток и позитивни промени од користење на БЗД

Табела 85, дадена подолу укажува на причини за почеток, продолжување и позитивни ефекти од користење на БЗД кои имаат сигнификантна предиктивна улога за употреба на БЗД при метадонски третман и тоа:

Табела 85. Униваријантна логистичка регресиона анализа за предиктивната улога на одредени параметри во однос на употреба на БЗД за време на метадонски третман

Варијабла	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>Причини за почеток на користење на непропишани БЗД – референтна категорија/ не</b>								
да се релаксирам/ намалам притисок	,740	,342	4,677	1	,031	2,095	1,072	4,096
да заборавам на проблем/ тешкотии	1,999	,730	7,488	1	,006	7,379	1,763	30,885
за да спијам	,773	,325	5,651	1	,017	2,165	1,145	4,094
справам со стрес/ напнатост	1,052	,419	6,311	1	,012	2,865	1,260	6,512
избежна непријатни чувства	1,388	,607	5,218	1	,022	4,005	1,218	13,173
<b>Позитивни промени по користењето БЗД – референтна категорија/ не</b>								
помалку грижи / страв	1,317	,446	8,714	1	,003	3,733	1,557	8,953
чувствувам по безбедно	1,852	,605	9,384	1	,002	6,375	1,949	20,855
спијам подобро	1,212	,315	14,801	1	,000	3,360	1,812	6,229
чувствувам помалку болка	1,454	,532	7,461	1	,006	4,280	1,508	12,147
ублажува несакани ефекти од метадон	2,228	1,019	4,778	1	,029	9,279	1,259	68,399
<b>Причини за да продолжи со користење непропишани БЗД – референтна категорија/ не</b>								
да се релаксирам/ намалам напнатост	1,880	,531	12,552	1	,000	6,552	2,316	18,537
да заборавам на проблем/ тешкотии	2,609	1,017	6,577	1	,010	13,580	1,850	99,700
да ја надминам депресијата	2,770	1,017	7,426	1	,006	15,960	2,177	117,029
за да спијам	1,825	,445	16,806	1	,000	6,203	2,592	14,843
справам со стрес и напнатост	2,382	,729	10,669	1	,001	10,824	2,592	45,190
избежна непријатни чувства	2,345	1,019	5,300	1	,021	10,432	1,417	76,795
да зголемам ефект од метадонот	2,917	,728	16,054	1	,000	18,485	4,437	77,001

Зависна варијабла – употреба на БЗД при метадонски третман

**Причини за почеток на користење на непропишани БЗД** - Лицата кои како причини за почеток на користење на непропишани БЗД ги селектирале: да се релаксирам/ намалам притисок, да заборавам на проблем/ тешкотии, за да спијам, да се справам со стрес/ напнатост и да избегнам непријатни чувства, за  $p < 0,05$ , имаат сигнификантно поголема веројатност за употреба на БЗД при метадонски третман споредено со оние кои не ги селектирале овие причини (Табела 85).

**Позитивни промени по користењето БЗД** - Лицата кои како позитивни ефекти по користење на БЗД ги селектирале: помалку грижи / страв, се чувствувам по безбедно, спијам подобро, чувствувам помалку болка и ублажува несакани ефекти од метадон, за  $p < 0,05$ , имаат сигнификантно поголема веројатност за употреба на БЗД при метадонски третман споредено со оние кои не ги селектирале овие промени (Табела 85).

**Причини за продолжеток со користење непропишани БЗД** - Лицата кои како причини за продолжеток на користење на непропишани БЗД ги селектирале: да се релаксирам/ намалам напнатост, да заборавам на проблем/ тешкотии, да ја надминам депресијата, за да спијам, за да се справам со стрес и напнатост, избегнам непријатни чувства и да зголемам ефект од метадонот, за  $p < 0,05$ , имаат сигнификантно поголема веројатност за употреба на БЗД при метадонски третман споредено со оние кои не ги селектирале овие промени (Табела 85).

Сите параметри (причини) кои со униваријантната логистичка регресиона анализа се потврдија како сигнификантни предиктори во однос на употреба на БЗД за време на метадонскиот третман (Табела 85), беа ставени во методот на мултиваријантна логистичка регресиона анализа (Табела 86).

Од причините за почеток на користење на БЗД, како значаен независен предиктивен фактор за употреба на БЗД за време на метадонскиот третман, со мултиваријантна логистичка регресиона анализа, беше потврдена причината “да заборавам на проблеми/тешкотии“ која сигнификантно ја зголемува веројатноста за 4,743 [ $p = 0,037$ , 95% CI=1,099-20,459] пати (Табела 86).

Табела 86. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа за предиктивната улога на одредени причини за почеток на користење на БЗД во однос на употреба на БЗД за време на метадонски третман

Варијабла	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>Причини за почеток на користење на непропишани БЗД – референтна категорија/ не</b>								
да се релаксирам/ намалам притисок	,409	,353	1,339	1	,247	1,505	,753	3,007
да заборавам на проблем/ тешкотии	1,557	,746	4,356	1	,037	4,743	1,099	20,459
за да спијам	,503	,335	2,247	1	,134	1,653	,857	3,189
справам со стрес/ напнатост	,447	,442	1,023	1	,312	1,564	,657	3,720
избежна непријатни чувства	,955	,621	2,365	1	,124	2,598	,769	8,773

Зависна варијабла – употреба на БЗД при метадонски третман

Од позитивните ефекти по користење на БЗД, како сигнификантни независни предиктори за употреба на БЗД за време на метадонски третман, со мултиваријантна логистичка регресиона анализа беа потврдени сите ефекти со исклучок на “да чувствувам помалку болка“. Ефектот “помалку грижа/страв“ сигнификантно ја зголемува веројатноста за 2,598 [p=0,042, 95% CI=1,037-6,509] пати; ефектот “се чувствувам по безбедно“ сигнификантно ја зголемува веројатноста за 3,951 [p=0,027, 95% CI=1,171-13,331] пати; ефектот “спијам подобро“ сигнификантно ја зголемува веројатноста за 3,381 [p=0,000, 95% CI=1,785-6,408] пати; ефектот “ублажува несакани ефекти од метадонот“ сигнификантно ја зголемува веројатноста за 9,256 [p=0,031, 95% CI=1,222-70,082] пати (Табела 87).

Табела 87. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа за предиктивната улога на одредени позитивни ефекти по користење на БЗД во однос на употреба на БЗД за време на метадонски третман

Варијабла	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>Позитивни ефекти по користењето БЗД – референтна категорија/ не</b>								
помалку грижи / страв	,955	,469	4,150	1	,042	2,598	1,037	6,509
чувствувам по безбедно	1,374	,620	4,903	1	,027	3,951	1,171	13,331
спијам подобро	1,218	,326	13,957	1	,000	3,381	1,785	6,408
чувствувам помалку болка	1,049	,553	3,598	1	,058	2,854	,966	8,436
ублажува несакани ефекти од метадон	2,225	1,033	4,641	1	,031	9,255	1,222	70,082

Зависна варијабла – употреба на БЗД при метадонски третман

Од причините за продолжеток на користење на БЗД, како значајни независен предиктивни фактори за употреба на БЗД за време на метадонски третман, со мултиваријантна логистичка регресиона анализа, беа потврдени причините: а) “да се релаксирам/ намалам напнатост“ која сигнификантно ја зголемува веројатноста за 4,900 [p=0,005, 95% CI=1,629-14,743] пати; б) “за да спијам“ која сигнификантно ја зголемува веројатноста за 6,128 [p=0,000, 95% CI=2,441-15,385] пати и в) “да зголемам ефект од метадонот“ која сигнификантно ја зголемува веројатноста за 16,256 [p=0,000, 95% CI=3,767-70,144] пати (Табела 88).

Табела 88. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа за предиктивната улога на одредени причини за продолжеток на користење на БЗД во однос на употреба на БЗД за време на метадонски третман

Варијабла	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>Причини за да продолжи со користење непропишани БЗД – референтна категорија/ не</b>								
да се релаксирам/ намалам напнатост	1,589	,562	7,996	1	,005	4,900	1,629	14,743
да заборавам на проблем/ тешкотии	2,039	1,055	3,737	1	,053	7,685	,972	60,761
да ја надминам депресијата	1,810	1,058	2,927	1	,087	6,112	,768	48,619
за да спијам	1,813	,470	14,898	1	,000	6,128	2,441	15,385
справам со стрес и напнатост	1,440	,770	3,499	1	,061	4,219	,934	19,067
избегнам непријатни чувства	,818	1,079	,575	1	,448	2,267	,274	18,781
да зголемам ефект од метадонот	2,788	,746	13,972	1	,000	16,256	3,767	70,144

Зависна варијабла – употреба на БЗД при метадонски третман

### 7.6.3. Психолошки/емоционални проблеми

Табела 89, дадена подолу се однесува на повеќе аспекти на психолошко/емоционални проблеми за кои униваријантната логистичка регресиона анализа потврди дека имаат сигнификантна предиктивна улога за употреба на БЗД при метадонски третман и тоа:

**Лекувања од психолошки/емоционални проблеми во болница** - Лицата кои се лекувале од психолошки/емоционални проблеми во болница имаат за 4,065 [p=0,042,



95% CI=1,051-16,717] пати сигнификантно поголема веројатност за користење на БЗД при метадонски третман споредено со оние кои немаат такво искуство.

**Примање пропишана терапија за психолошки/ емоционални проблеми** - Лицата кои примале терапија за психолошки/емоционални проблеми имаат за 2,466 [ $p=0,011$ , 95% CI=1,230-4,942] пати сигнификантно поголема веројатност за користење на БЗД при метадонски третман споредено со оние кои немаат такво искуство.

**Причини за моментална вознемиреност/загриженост** - за  $p<0,05$ , униваријантната логистичка регресиона анализа укажа дека причините за моментална вознемиреност/загриженост како: здравствени проблеми, психолошки здравствен проблем, проблеми со семејство/ врска, финансиски проблеми и правен проблем сигнификантно ја зголемуваат веројатноста за употреба на БЗД при метадонски третман споредено со оние кои не селектирале ниедна од нив (Табела 89).

Табела 89. Униваријантна логистичка регресиона анализа за предиктивната улога на одредени психолошко/емоционални аспекти во однос за употреба на БЗД за време на метадонски третман

Варијабла	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>Лекувања од психолошки/емоционални проблеми во болница– референтна категорија/ не</b>								
да	1,402	,690	4,130	1	,042	4,065	1,051	15,717
<b>Примање пропишана терапија за психолошки/ емоционални проблеми – референтна категорија/ не</b>								
да	,902	,355	6,471	1	,011	2,466	1,230	4,942
<b>Причини за вознемиреност/загриженост во моментот – референтна категорија/ не</b>								
здравствени проблеми	1,117	,322	12,015	1	,001	3,055	1,625	5,745
психолошки здравствен проблем	1,215	,533	5,195	1	,023	3,372	1,186	9,589
проблеми со семејство/ врска	,913	,378	5,830	1	,016	2,492	1,188	5,229
финансиски проблеми	,729	,282	6,694	1	,010	2,072	1,193	3,598
правен проблем	1,659	,733	5,124	1	,024	5,252	1,249	22,084

Зависна варијабла – употреба на БЗД при метадонски третман

Со методот на мултиваријантна логистичка регресиона анализа како независни сигнификантни предиктивни фактори се потврдија причините: здравствени проблеми и финансиски проблеми. Лицата кои како причина за вознемиреност/загриженост ја селектирале причината “здравствени проблеми“ имаат за 2,457 [ $p=0,006$ , 95% CI=1,288-4,688] пати сигнификантно поголема веројатност за користење на БЗД при

**“Употреба на бензодиазепини кај пациенти на метадонски третман“**

метадонски третман споредено со оние за кои ова не е причина за вознемиреност. Лицата кои како причина за вознемиреност/загриженост ја селектирале причината “финансиски проблем“ имаат за 1,777 [p=0,046, 95% CI=1,011-3,123] пати сигнификантно поголема веројатност за користење на БЗД при метадонски третман споредено со оние за кои ова не е причина за вознемиреност (Табела 90).

**Табела 90. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа за предиктивната улога на одредени причини за вознемиреност во однос на употреба на БЗД за време на метадонски третман**

Варијабла	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>Причини за вознемиреност/загриженост во моментот – референтна категорија/ не</b>								
здравствени проблеми	,899	,330	7,444	1	,006	2,457	1,288	4,688
психолошки здравствен проблем	,372	,572	,422	1	,516	1,450	,472	4,454
проблеми со семејство/ врска	,371	,397	,874	1	,350	1,450	,666	3,156
финансиски проблеми	,575	,288	3,986	1	,046	1,777	1,011	3,123
правен проблем	1,055	,771	1,876	1	,171	2,873	,635	13,010

Зависна варијабла – употреба на БЗД при метадонски третман

## 7.7. Anxiety Sensitivity Index - ASI3

Во рамките на истражувањето кај испитаниците од испитуваната и контролната група одредуван е индексот на анксиозност - загриженост/немир (Anxiety Sensitivity Index - ASI3) (Табела 91, Табела 92 и Табела 93). При обработката на вкупното ASI3 земени се во предвид само лицата кои се изјасниле по однос на сите тврдења.

Табела 91. ASI за физичка загриженост/немир по групи

ASI за физичка загриженост/немир	Група	Број	Вкупно поени		p
			просек	SD	
Кога имам мачнина во стомакот, загрижен/а сум дека можби сум сериозно болен/а.	БЗД (+)	389	1,141388	1,011816	t-test=0,3967 df=446; p=0,6918
	БЗД (-)	59	1,084746	1,087359	
Кога чувствувам како срецето да ми прескокнува при чукањето се плашам дека имам некој сериозен здравствен проблем	БЗД (+)	393	1,297710	1,176045	t-test=1,0945 df=451; p=0,2743
	БЗД (-)	60	1,116667	1,303082	
Ако имам болка во градите, јас плашам дека ќе добијам срцев удар.	БЗД (+)	390	1,176923	1,172513	t-test=1,5153 df=449; p=0,1304
	БЗД (-)	61	0,934426	1,093448	
Кога чувствувам притисок во градите, се плашам дека нема да бидам во можност да дишам правилно.	БЗД (+)	388	1,255155	1,147675	t-test=0,8725 df=446; p=0,3834
	БЗД (-)	60	1,116667	1,121314	
Кога грлото ми е стегнато, се грижам дека може да се задушам до смрт.	БЗД (+)	384	0,911458	1,127614	t-test=1,3237 df=443; p=0,1863
	БЗД (-)	61	0,704918	1,159659	
Ме плаши кога срцето ми чука брзо	БЗД (+)	386	1,354922	1,155872	t-test=1,3237 df=443; p=0,1863
	БЗД (-)	61	1,344262	1,250137	
Вкупен ASI за физичка загриженост/немир	БЗД (+)	380	7,110526	5,467910	t-test=0,0662 df=435; p=0,9473
	БЗД (-)	58	6,293103	5,803836	

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

\*\* сигнификантно за  $p < 0,01$

БЗД (+) - корисник на БЗД при метадонски третман

БЗД (-) - не корисник на БЗД при метадонски третман

Согласно Табела 91, анализата на вкупниот ASI за физичка анксиозност - загриженост/немир според групи укажа дека индексот е статистички несигнификантно полош во испитуваната група (корисници на БЗД за време на метадонски третман) споредено со контролната група (не корисници на БЗД за време на метадонски третман). Поединечната анализа на секое прашање по групи укажа на несигнификантно полош ASI индекс за физичка анксиозност во испитуваната група.

На Табела 92 прикажана е анализата на вкупниот ASI за когнитивна анксиозност - загриженост/немир при што за  $p < 0,05$  согледана е сигнификантна разлика помеѓу двете групи во прилог на полож ASI индекс во испитуваната група. При поединечната анализа, сигнификантна разлика за  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  е согледана и во однос на три тврдења и тоа: а) Кога се чувствувам зашеметен/ замаен се плашам да не сум ментално болен/а; б) Кога неможам да мислам јасно, се плашам дека можеби нешто не е во ред со мене и в) Кога не можам да се сконцентрирам се плашам дека можеби полудувам!

Табела 92. ASI за когнитивна загриженост/немир по групи

ASI за когнитивна загриженост/немир	Група	Број	Вкупно поени		p
			просек	SD	
Кога забрзано мислам, се плашам дека би можел/а да полудам.	БЗД (+)	385	0,958442	1,191698	t-test=1,9497 df=441; p=0,0519
	БЗД (-)	58	0,637931	0,985834	
Кога не мислам ништо, се грижам дека нешто страшно не е во ред со мене.	БЗД (+)	391	1,046036	1,193112	t-test=1,6758 df=450; p=0,09447
	БЗД (-)	61	0,770492	1,202684	
Кога се чувствувам зашеметен/ замаен се плашам да не сум ментално болен/а.	БЗД (+)	386	0,911917	1,140751	t-test=2,1959 df=446; p=0,0286*
	БЗД (-)	61	0,573770	0,956713	
Кога неможам да мислам јасно, се плашам дека можеби нешто не е во ред со мене.	БЗД (+)	390	1,123077	1,184836	t-test=1,9802 df=449; p=0,0483*
	БЗД (-)	61	0,803279	1,092698	
Кога не можам да се сконцентрирам се плашам дека можеби полудувам!	БЗД (+)	389	1,002571	1,039178	t-test=3,1057 df=447; p=0,0020**
	БЗД (-)	60	0,566667	0,810245	
Ме плаши, кога не можам да да се сконцентрирам	БЗД (+)	382	1,298429	1,117716	t-test=1,5679 df=440; p=0,1177
	БЗД (-)	60	1,050000	1,281220	
Вкупен ASI за когнитивна загриженост/немир	БЗД (+)	376	6,188830	5,476153	t-test=2,3219 df=433; p=0,0207*
	БЗД (-)	59	4,406780	5,512114	

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

\*\* сигнификантно за  $p < 0,01$

БЗД (+) - корисник на БЗД при метадонски третман

БЗД (-) - не корисник на БЗД при метадонски третман

Анализата на вкупниот ASI за социјална анксиозност - загриженост/немир според групи укажа дека индексот е статистички несигнификантно полож во испитуваната група споредено со контролната група (Табела 93). Поединечната анализа на секое прашање по групи, за  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ , укажа на сигнификантно полож ASI индекс за социјална анксиозност - загриженост/немир во испитуваната група во однос на две тврдења и тоа: а) Се плашам дека луѓето околу мене ќе ја забележат мојата вознемиреност! и б) Мислам дека ќе биде страшно за мене доколку покажам слабост во јавноста.

Табела 93. по групи

ASI за социјална загриженост /немир	Група	Број	Вкупно поени		p
			просек	SD	
Кога треперам во присуство на други, се плашам што луѓето би можеле да помислат за мене.	БЗД (+)	394	1,357868	1,215402	t-test=0,8633 df=453; p=0,3884
	БЗД (-)	61	1,213115	1,239822	
Се плашам дека луѓето околу мене ќе ја забележат мојата вознемиреност!	БЗД (+)	388	1,324742	1,182432	t-test=2,7558 df=447; p=0,0061**
	БЗД (-)	61	0,885246	0,984858	
Ме плаши кога ќе се зацрвенам пред луѓето.	БЗД (+)	378	0,989418	1,144654	t-test=0,3607 df=434; p=0,7185
	БЗД (-)	58	0,931034	1,167725	
Ако се потам во присуство на луѓе, се плашам дека тие ќе имаат негативно мислење за мене.	БЗД (+)	395	1,298734	1,184448	t-test=0,9126 df=454; p=0,3619
	БЗД (-)	61	1,147541	1,327103	
За мене е важно да не се појавувам нервозен/а.	БЗД (+)	393	1,694656	1,447516	t-test=1,3538 df=452; p=0,1765
	БЗД (-)	61	1,426230	1,395935	
Мислам дека ќе биде страшно за мене доколку покажам слабост во јавноста.	БЗД (+)	388	1,314433	1,234348	t-test=2,4502 df=446; p=0,0147*
	БЗД (-)	60	0,900000	1,115378	
Вкупен ASI за социјална загриженост/немир	БЗД (+)	370	7,848649	5,427403	t-test=1,9256 df=426; p=0,0548
	БЗД (-)	58	6,379310	5,244304	

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

\*\* сигнификантно за  $p < 0,01$

БЗД (+) - корисник на БЗД при метадонски третман

БЗД (-) - не корисник на БЗД при метадонски третман

## 7.8.State Anxiety Score - SAS

На испитаниците од двете групи одредуван им е State anxiety скорот (SAS). State anxiety (S-anxiety) може да биде дефиниран како страв, нервоза, нелагодност односно возбуда на автономниот нервен систем индуцирана од различни ситуации перципирани како опасни. Овој тип на аксиозност се однесува на тоа како се чувствува индивидуата во моментот на заканата и се смета за привремен. Овој тип на анксиозност е одредуван преку блок од 20 различни прашања при што за можни одговори користена е Ликертова скала (Likert-type scales) во четири степени и тоа: не воопшто, малку, умерено и многу. Интервалот на вкупниот број на бодови од овој блок на прашања се движи од 20 до 80 при што повисокит скор одговара на поголема анксиозност. При обработката на State anxiety скорот земени се во предвид само лицата кои се изјасниле по однос на сите дваесет прашања (Табела 94 и Табела 95).

Табела 94. State anxiety скор по групи

State anxiety скор (SAS)	Група	Број	Вкупно поени		p
			просек	SD	
SAS по групи	БЗД (+)	336	47,45536	11,35917	t-test=2,1733 df=387; p=0,0304*
	БЗД (-)	53	43,83019	10,80373	

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

БЗД (+) - корисник на БЗД при метадонски третман

БЗД (-) - не корисник на БЗД при метадонски третман

Согласно анализата прикажана во Табела 94 испитаниците во двете групи имаат State anxiety скор кој укажува на умерена анксиозност. За  $p < 0,05$ , анализата покажа дека постои сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на висината на State anxiety скорот и тоа во прилог на состојба на поголема анксиозност кај испитаниците од испитуваната група (t-test for independent samples=2,1733 df=387;  $p=0,0304$ ).

Табела 95. Вкупен State anxiety скор

State anxiety скор (SAS)	Број	Вкупно поени	
		просек	SD
Вкупен SAS	389	46,96144	11,34015

Добиената просечна вредност на State anxiety скорот за целиот примерок на истражувањето укажа на состојба на умерена анксиозност на испитаниците (Табела 95).

## 7.9.CES Depression Scale (CES-D)

При обработката на State anxiety скорот земени се во предвид само лицата кои се изјасниле по однос на минимум 16 од можните дваесет прашања (Табела 96 и Табела 97).

Табела 96. CES - D скор по групи

CES-D скор	Група	Број	Вкупно поени		p
			просек	SD	
CES-D скор по групи	БЗД (+)	384	23,80990	10,16510	t-test=3,2345 df=443; p=0,0013*
	БЗД (-)	61	19,39344	8,06077	

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

БЗД (+) - корисник на БЗД при метадонски третман

БЗД (-) - не корисник на БЗД при метадонски третман

Согласно анализата прикажана во Табела 95, испитаниците во двете групи имаат CES-D скор кој укажува на постоење на депресија. За  $p < 0,05$ , анализата покажа дека постои сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на висината на CES-D скорот и тоа во прилог на состојба на поголема депресија кај испитаниците од испитуваната група ( $t$ -test for independent samples=3,2345;  $df=443$ ;  $p=0,0013$ ).

Табела 97. Вкупен CES-D скор

CES-D скор	Број	Q75	Вкупно поени	
			просек	SD
Вкупен CES-D скор	445	31	23,20449	10,01130

Добиената просечна вредност на CES-D скорот за целиот примерок на истражувањето укажува дека кај испитаниците постои депресија (Табела 95). Кај 75% од испитаниците чувството на депресија е присутно во над 3 дена во неделата.

## 7.10. Perceived Stress Scale (PSS)

При обработката на State anxiety скорот земени се во предвид само лицата кои одговориле на сите прашања (Табела 98 и Табела 99).

Табела 98. PSS скор по групи

Perceived Stress скала	Група	Број	Вкупно поени		p
			просек	SD	
Perceived Stress скор по групи	БЗД (+)	373	20,00536	6,464541	t-test=2,4658 df=432; p=0,0141*
	БЗД (-)	61	17,86885	4,927729	

\* сигнификантно за  $p < 0,05$

БЗД (+) - корисник на БЗД при метадонски третман

БЗД (-) - не корисник на БЗД при метадонски третман

Согласно анализата прикажана во Табела 98, испитаниците во двете групи имаат PSS скор кој укажува на постоење на висок стрес. За  $p < 0,05$ , анализата покажа дека постои сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на висината на PSS скорот и тоа во прилог на состојба на поголем стрес кај испитаниците од испитуваната група ( $t$ -test for independent samples=2,4658;  $df=432$ ;  $p=0,0141$ ).

**Табела 99. Вкупен PSS скор**

Perceived Stress скала	Број	Вкупно поени	
		просек	SD
Вкупен PSS скор	434	19,70507	6,310344

Добиената просечна вредност на PSS скорот за целиот примерок на истражувањето укажува дека испитаниците се под висок стрес (Табела 99).



## 8.ДИСКУСИЈА

Студијата имаше за цел да ја истажи употребата/злоупотребата на БЗД кај пациентите на метадонски третман и да укаже на местата и препораките за интервенција.

### 8.1.Демографски карактеристики на испитаниците

Во првиот дел од истражувањето се согледаа, анализираа и евалуираа демографските карактеристики на испитаниците и тоа: возраст, пол, етничка припадност, вероисповест, брачен статус, степен на образование, работен однос, родителство, здравствено осигурување итн.

Во согласност со изјавите на испитаниците во студијата **просечната возраст** на испитаниците изнесува  $36.6 \pm 7.1$  години со медијана од 35 години, минимална возраст од 18 година и максимална возраст од 68 години.

Податоците добиени во истражувањето се еднакви како и податоците од истражување во Франција (245) во 2014 година, каде просечната возраст на пациентите е 34.9 години и 78% од пациентите се машки.

За споредба во спроведено истражување во Р.Македонија, во 2014 год. кое опфати анализа на медицинските наоди од пациентите на ММТ во целата држава (сите градови каде има центри за третман на зависност од дрога), 54% од пациентите, се во категорија на возрасна група 20-34 години. Во ова истражување се согледаа разлики во однос на градот кој се анализира, а се евидентира и дека 42% од пациенти на ММТ употребуваат БЗД (173).

Добиените податоци од истражувањето за докторскиот труд, се во иста линија и со предходни спроведени истражувања во светот, така што просечната возраст на пациентите низ Европа според извршени анализи е 36.5 години, и тоа во размер 31.9 години (просечна возраст на пациентите на ММТ) во Австрија, се до 43.8 години во Данска (246). Дополнителна компарација на добиените податоци може да се направи со неколку значајни студии спроведени во неколку земји на ЕУ и тоа: средната возраст на пациентите на ММТ според германската студија COBRA (247) е 34.8 години што е еднаква возраст со пациентите во Македонија, а според анализите во студијата PREMOS (248) 35 години. Добиените податоци се разликуваат во мал размер со Proteus(249) студијата во Шпанија, каде средна возраст на пациентите е 39 години. Во студијата во Велика Британија DTORS (250), пациентите на супституциона терапија се на возраст меѓу 25 и 44 години (45% беа 25-34 години; 27% биле 35-44 години, 7% биле  $\geq 45$  години).

Податоците за дистрибуција по однос на возраст се слични и со наодите од студијата спроведена во Велика Британија каде најголем процент 52% од пациентите се во категорија на возрасна група 20-34 години; 33% во возрасната група 41-55 години; и 16% помеѓу 41-55 години, што е евидентно дека многу млади луѓе се зависници од хероин и се веќе на метадонски третман.

Резултатите од студијата во Македонија се повисоки од резултатите од студијата во Шпанија каде од вкупно анализирани 13 402 пациенти, кои добиваат метадонски супституционен третман; средна возраст е 29 години, 79% се мажи (251), како и во студија спроведена во Унгарија каде просечната возраст на пациентите е 33.8 години (252) и студијата во Словачка каде просечна возраст за време на студијата е 28.6 години (253).

Возраста кај пациентите во Македонија, анализирана во истражувањето, е еднаква и со возраста на пациентите на ММТ во Израел, имено во социо-демографските карактеристики согледани во проспективна 10 годишна студија на 492 пациенти спроведена во Израел во ММТ клиника, средна возраст на почетокот на третманот  $36.7 \pm 8.5$  години (опсег 18-67 години) (254). Додека во студија спроведена во одделение за психијатрија, Универзитетска клиника во Женева, средна возраст на ММТ пациенти кои употребуваат БЗД е 30.3 години (опсег 17-63 години) (60).

Ако се направи споредба со податоци од истражувања спроведени во земји надвор од ЕУ, возраста на учесниците во спроведена студија во Балтимор, САД се движи од 17 до 83 години, со средна вредност од 46.6 години, а просечната возраст 47 години (211). Податоците од истражување спроведено во Кина, прикажуваат околу една третина 33.1% од испитаниците биле помлади од 35 години; 41.6% се меѓу 36 и 40 години, а 25.3% се постари од 40 (255).

Анализата во однос на **пол**, во испитуваната група, од истражувањето за докторскиот труд, покажа 86.2% се мажи и 13.8% се жени со однос помеѓу половите од 6.2:1. Во ЕУ, на глобално ниво, 4:1 е односот на машки : женски клиенти зависни од хероин, кои се на третман(256), но се пониски од добиените резултатите во испитувана група пациенти на ММТ кои употребуваат БЗД.

За споредба во спроведено истражување во Р.Македонија, во 2014 год.кое опфати анализа на медицинските наоди од пациентите на ММТ, се детерминира дека машките пациенти кои употребуваат БЗД, а се на третман на метадон, се доминантно застапени и опфаќаат 92% , а компаративно жените се застапени само со 8%.Со тоа соодносот на машки наспроти женски клиенти е 9:1(173).

Во нашето истражување машките пациенти се 86.2% од сите пациенти, а компаративно анализата спроведена во десет земји во ЕУ (проект за оценка на квалитетот на опиоидниот третман -The European Quality Audit of Opioid Treatment –EQUATOR) (257),

покажа 74.6% машки пациенти. Оваа дистрибуција според пол, исто така, се гледа во други земји и постојано се повеќе машки пациенти (опсег 66-82%) (246). Нашите податоци се во ранг на добиените податоци во студијата Proteus во Шпанија(249) каде 84% од пациентите супституциона терапија во студијата се машки (248),а се малку повисоки од резултатите во студиите спроведени во: студијата DTORS во Велика Британија 73% на супституциона терапија(258) и 68% машките пациенти во германската PREMOS студија (259). Социо-демографските карактеристики во студија спроведена во Израел во ММТ клиника укажува на состојба каде поголемиот дел од пациентите биле мажи, 72.8% во споредба со 27.2% жени (255) и во спроведена во Унгарија, 76.7% мажи и 23.3% жени (252). Добиените податоци во нашата студија скоро за половина се разликуваат од спроведена студија во Балтимор, САД, каде 48.1% се жени на ММТ, истовремено и корисници на БЗД (211) и истражувањето спроведено во Кина, каде се прикажуваат 65.7% од учесниците во студијата се мажи (255), студијата во Словачка каде 67% се мажи (253) и истражувањето спроведено во Велика Британија кај 440 пациенти на ММТ, приближно голем број на испитаници како во студијата во Македонија, 63% биле машки (144).

Соодносот на пациентите во 2011 год во некои од земјите на ЕУ, е приближен на соодносот во истражувањето во Република Македонија, како на пример: Италија 86.6% машки наспроти 13.4% жени, Грција 86.7% машки наспроти 13.3% жени, Бугарија 84.3% машки наспроти 15.7% жени, Хрватска 81.4 машки наспроти 18.6 жени (260).

Анализата според **национална припадност** на испитаници во испитуваната група укажа на следната дистрибуција: македонци 63.6%, албанци 22.0%, турци 5.8%, срби 2.5%, роми 2.3% и други националности 3.8%). Од вкупниот број на испитаници во испитуваната група, христијани се 64.7%, муслимани 29.7%, други религии 2.5% и атеисти 3.1%.

Нема статистички сигнификантна разлика помеѓу испитуваната и контролната група во однос на националната припадност ниту во однос на испитаниците со македонска и албанска националност, македонска и турска националност, македонска и српска националност, македонска и ромска националност и македонската и други националности ниту во однос на испитаниците со албанска и турска, албанска и српска и албанска и ромска национална припадност.

За споредба во спроведено истражување, во 2014 год.кое опфати анализа на медицинските наоди од сите пациенти на ММТ во Р.Македонија, рефлектирано во дистрибуција по етничка припадност, покажа поголема застапеност на трите доминантни групи и тоа: 66% македонци, 24% албанци, 6% роми и 3,6% останати(227).

Во однос на **степенот на образование**, ако се направи споредба помеѓу МКД податоци добиени во студијата од самите пациенти и податоците презентирани во студии во земји

на ЕУ, се согледа дека кај пациентите од МКД кои се на ОСТ, од испитуваната група, 26% се без средно училиште, што е во близина со податоците од Франција 29.2%. Процентот на испитаниците 64.1% кои се со средно образование, пациенти од МКД кои се на ОСТ, од испитуваната група, е во близок сооднос со наодите во Шпанија 62.4%; повисок од просекот на ЕУ 30.9%. Со високо образование се 9.9% испитанци во студијата во МКД, слично со Норвешка каде има 12.2%(246). Во студија спроведена во Унгарија, мнозинството од пациентите 59.3% имаат средно образование, а 31.3% го завршиле основно училиште и 6% имале повисок степен на образование (252). Наодите во Р.Македонија се еднакви (во однос на пациенти со средно образование), во споредба со студија во 2010 год, спроведена во провинција во Кина, кај вкупно 203 пациенти, каде нивото на образование е: со основно училиште 7.4%, со средно училиште 63%, вишо имаат 29% од пациентите на ММТ(128), додека во истражување неодамна реализирано во друга провинција во Кина, половина од испитаниците 50.6% имаат завршено средно образование; 32% завршиле вишо или високо образование, додека 17.4% само основно образование (255).

Во однос на **брачниот статус**, од вкупниот број на испитанци во испитуваната група во нашата студијата, најголемиот дел или 47.1% се самци без постојан партнер следено со 22.7% во брак, 18.1% со постојан партнер и 12.1% разведени без постојан партнер. Споредбено, во ММТ програмите во Унгарија, најголемата група во примерокот 26.7% живеат со родителите или придружник (како двојка), следна најголема група се оние кои живеат сами 24% и оние кои живеат со придружник и деца 12% (252).

Наодите во нашето истражување, се пониски од анализираниот примерок на ниво на ЕУ (261), каде во однос на брачниот статус 55.4% пациенти на ММТ се сами, а 16.4% се разведени, а се еднакви во однос на податокот дека 22.8% пациентит живеат со некого.

Од спроведено анкетно истражување во Велика Британија (262), 38% од испитаниците потврдиле дека имаат партнер, од кои, 14% од вкупниот примерок имале партнер кој зема дрога што се образложува од страна на лицата кои се на третман дека почетокот на земање на дрога е заради тешкотии во одржување на односи со лица кои не се корисници на дрога. Ова се должи на состојбата дека партнерот кој не користи дрога не е во можност правилно да се соживува со корисникот, силните притисоците и начин на однесување.

Предиктивната улога на одредени параметри во однос на употреба на БЗД за време на метадонскиот третман е тестирана во нашата студија, со примена на униваријантна логистичка регресиона анализа. Добиените податоци укажуваат дека лицата кои се во

браќ или со постојан партнер имаат сигнификантно помала вродатност за користење на БЗД при метадонски третман споредено со самците без постојан партнер.

Во однос на **работниот статус**, просекот во ЕУ, според добиените податоци од анализата на пациентите на ММТ е: вработување со цело работно време имаат 14.6%, пола работно време 11%, само вработување 0.3%, студенти 1.6% и невработени 72.5 %. Во Унгарија 40% се изјасниле дека се невработени, а 30% имале редовно вработување. Вкупно 14% од пациентите на ММТ се економски неактивни и уште 14% имале некој друг статус на вработување (252).

Во Македонија, согледано е дека во испитуваната група најголемиот дел од мажите се невработени 53.3%, следено 16.7% со полно работно време, 11.3% се приматели на социјална помош и 10.7% со скратено работно време. Најголемиот дел од жените во оваа група се невработени 36.4% следено со подеднаков број 10.9% вработени со полно работно време и домаќинки. Постои статистички сигнификантна разлика помеѓу машкиот и женскиот пол во однос на работниот статус. Анализата на работниот статус во изминатата година по пол во контролната група укажа дека најголемиот дел од мажите и тоа 40.8% се невработени следено со 28.6% со полно работно време, 12.2% со скратено работно време и 8.2% приматели на социјална помош. Најголемиот дел од жените во оваа група 45.5% се невработени следено со 27.3% со полно работно време и 18.2% приматели на социјална помош.

Податоците на ЕМЦДДА покажуваат ниски стапки на вработување меѓу пациенти кои влегуваат третман за употреба на дрога, со најниски стапки во Велика Британија 15% и Данска 15% кои се слични во оваа состојба со наодите во студијата спроведена во Македонија и највисока стапка во Италија 51% (263).

Стапката на вработеност кај пациентите има варијации во сите земји, во зависност од опфатеноста на пациентите со студијата, дали е на национално или локално ниво и слично. Според спроведено истажување (264) со опфатеност на неколку ЕУ земји, согледано е дека 51.3% од пациентите на третман во Португалија (од вкупно опфатеност со студијата 160 лица), 47.7% во Италија (од 378 анализирани) и 35.9% во Франција (од 130 лица) изјавиле дека не се вработени, споредбено со 88.4% во Велика Британија (од 248 анализирани) и 88.0% во Данска (од 103 анализирани).

Со гледано е дека има и разлики во нивоата на вработување и третманот со одржување при опијатна зависност: значително повеќе пациенти се вработени, а кои примаат бупренорфин или налоксон, 36%, во споредба со пациентите кои примаат метадон или морфиум 26% и 20%. Со студијата не е утврдено дали одредена форма на третман, а и пациентите кои ја примаат, го прави вработувањето по изводливо (можно) или опцијата

за третман е повеќе погодна за работодавците (психотропна супстанција за одржување наспроти опојна дрога). Она што е јасно е дека вработувањето е помалку веројатно да биде реална опција за пациенти кои имаат дневен режим за третман во здравствена установа или оние кои имаат транспортни тешкотии (на пример, пациенти кои живеат далеку од клиниката, во области без добар јавен превоз или добри транспортни конекции или оние кои не можат да возат) (265).

**Просечната тежина** на испитаниците во примерокот во студија во Република Македонија изнесува  $74,1 \pm 14,9$  кг со минимална тежина од 45 кг и максимална тежина од 140 кг.

Зголемување на телесната тежина е придружен феномен за време на третманот одржување со метадон. Во Словачка спроведена е лонгитудинална, опсервативна клиничка студија, за следење на промените во телесната маса кај лица со развиена зависност од хероин, кои отпочнуваат терапија со одржување со метадон, во Центарот за третман на зависности од дрога во Братислава. Нивната тежина (кг) и индексот на телесна маса (BMI) се набљудувани во серија од пет мерења во текот на четири години период во ММТ: на влез третман по една година, по две, по три и по четири години во програмата. Просечната тежина на пациентите и нивните BMI се: пред влегувањето во ММТ 65.2 кг ; по една година 72.7 кг; по две 75.2 кг ; по три 74.2 кг; по четири години 75.0 кг. Значително зголемување на BMI е детектиран по една година и помалку значајно помеѓу една и две години во ММТ. Тежината на пациентите во ММТ значително е зголемена по една година во третманот, но истата е стабилна од втората година. Значајна корелација е потврдена меѓу дозата на метадон и BMI (253).

Во спроведена студија во САД, е согледано дека пациентите на ММТ имале значително поголема телесна маса, бидејќи преферираат одреден вид на храна, консумираат слатка храна и тоа во количини поголеми од пациентите од контролните групи. Овие наоди укажуваат на поврзаност меѓу метадонот и желба за калорична храна (266). И во Медицинскиот Универзитет во Краков, Полска анализите покажале употреба на несоодветна и нездрава исхрана од страна на пациентите на метадонска терапија во поглед на премногу голем внес на слатки наспроти премногу ниска доза на сложени јаглехидрати, риба и растителни масти. Ова е особено видно на почетокот на третманот, иако подоцна овие навики за внес на висококалорична исхрана трпат промени, но не се на посакуваното ниво (276). Опиоидната невротрансмисија ја посредува хедонистичката вредноста на храна со сладок вкус; при што внесувањата може да се претерани при внес на егзогените опиоиди (на пример, опиоидна зависност) (268). Опсервациите во Универзитетот во Мичиген, САД на опиоидни зависни луѓе, кои се во

програма за одржување на метадон, укажуваат на претеран внес на прехранбени производи богати со шеќер (269).

**Просечната должина на метадонскиот третман** во целниот примерок изнесува 92.1, минимална должина од 1 месец и максимална должина од 384 месеци.

Кај половина од испитаниците во примерокот во нашата студија, **дневната доза на метадон** е над 100милиграми. Со примена на униваријантна логистичка регресиона анализа одредено е дека зголемувањето на единица дневна доза на метадон сигнификантно ја зголемува веројатноста за употреба на БЗД за време на метадонскиот третманот.

Со мултицентрична, епидемиолошка, студија на пресек, спроведена во 74 здравствени центри за метадонска терапија, во Шпанија кај пациентите кои се на метадонска програма, утврдено е дека 94% метадонот се администрира во средна доза на 61.52mg/ден од кои 76% ја земаат терапијата за примена во домашни услови (258).

Пациентите во испитуван примерок во Унгарија (252), кои се на ММТ, примаат метадонска терапија од 40 mg, 60 mg или 80 mg на метадон, за 10 лица доза на метадон е 100mg, а за 12 лица дозата е 120mg. Еден во три пациенти добива доза до 81mg. Овие податоци покажуваат сличности кои се забележани во Словенија за дозите на метадон (268) и се малку пониски од дозите кои се применуваат во Обединетото Кралство (269), каде ефективна дневна доза е околу 60-120mg (270-272).

Пациенти на одржување со метадон добиваат дневни дози од над 60 mg (273) на ден, иако лекарите полемизираат за овие препораки и инсистираат на тоа дека многу пациенти имаат позитивни резултати со пониски дози (274). Како резултат на тоа, некои лекари одбиваат препораки базирани на истражувања што се неспови со нивното клиничко искуство и практиките за дозирање на метадон варираат во голема мера (275).

Резултатите од истражувањата и практичните искуства во Германија јасно покажуваат дека пациентите имаат значителна корист од супституционата терапија, бидејќи им се подобрува физичкото и психичкото здравје, се постигнуваат високи стапки на задржување на пациентите на третман 65% до 85% во првите години, до 50% по повеќе од седум години. Просечната возраст на пациентите со метадон е над 30 години. Времетраењето на употребата на хероин, пред да започне супституционата терапија се протега меѓу 10 до12 години во просек. Околу 10% од учесниците третман целосно апстинираат (вклучувајќи и метадон) (276).

Просечната доза метадон на денот на проценката, во студија во САД, е 88.4 mg, еден во пет (21.3%) имаа метадон доза поголема од 100mg. Меѓу пациентите кои биле позитивни за опијати 31.5% метадон дозата е поголема од 100mg (277).

Просечната доза метадон во анализа спроведена во Велика Британија е 74 mg (144).

Со анализата извршена од страна на научници од Stanford University School of Medicine, California, United States of America, согледано е дека пациентите кои остануваат во метадонска терапија на одржување за еден подолг временски период, а присуствуваат на сесии за советување, добиле повисоки и по ефикасни дози на метадон. Бројот на советувања е во корелација со должина на третманот на пациентите и дополнително утврдување на ефикасна доза метадон. Кај пациентите кои имаат дијагноза за пост трауматски стрес се зголемува ефективна доза метадон за 12.1 mg. Пост трауматскиот стрес е силен индикатор на потребата за повисоки дози на метадон. Дијагнозата на депресија, исто така, условува зголемување на ефективната доза метадон за 14.1 mg. Секоја претходна епизода на детоксикација од дрога, евидентирано, ја зголемува дозата на метадонот, при што пациентите се воздржуваат од хероин. За секое зголемување од 10% на локална чистота на хероин, метадон доза потребна за одржување на апстиненција се намалува за 4.0 mg. Пациентите кои апстинираат од хероин добиле 0,1 mg повеќе за секој ден што останале во третман програмата. За секоја успешна тенденција и охрабрување при советувањата, за намалување на скалата, пациентите добиле 7.4 mg помалку метадон, додека апстинираат од хероин. Свкупно, овие шест променливи изнесуваат 42.3% од варијансата на дозата на метадонот при кој пациентите се стабилни и се воздржани (278). Кај проучувани 148 пациенти средната дневна метадон доза е 75 mg, а средното време траење на третман со метадонска супституција е 17 месеци (медиана од 1-76 месеци) (60).

## **8.2. Историја на употреба на психоактивни супстанции**

Во вториот дел од истражувањето, беа обработени аспектите кои се однесуваат на историјата на употреба на психоактивни супстанции (времетраење на употреба, возраст на започнување, причини за почеток на користење, видови на употребувани психоактивни супстанции, начин на апликација, дневна количина, несакани ефекти од користење); користени психоактивни супстанции во последните 30 дена (видови и причини); возраст на прием на метадонскиот третман.

Релативно честа појава за пациентите на СТ (супституционен третман) е да продолжат со користење на хероин и други дроги како кокаин, марихуана, БЗД и алкохол по приемот на



лекување, што се поврзува со долгата историја и причините за користење на дрога, комплексноста на состојбата на пациентите и биолошката основа на зависноста. Многу пациенти во текот на третманот немаат целосна контрола над нивната зависност и реално е третманот да се разбере како закрепнување што е ден-за-ден процес, со повремени рецидиви (279).

Во однос на **употреба на психоактивни супстанции: алкохол, цигари, дрога**, особено користењето на повеќе супстанции во исто време е сигнификантно поврзано со повисоко ниво на психо-бихевиорални проблеми, како што се губење на меморијата, големи депресији, панични нарушувања и генерализирани анксиозни нарушувања (280, 281).

Мнозинството 69% од испитаниците, на пациенти на ММТ во Велика Британија, потврдиле употреба на повеќе дроги (две или повеќе психоактивни супстанции, со исклучок на алкохол) и тоа хероин 64% е еден од најчесто користените дроги, речиси половина од испитаниците користат канабис, БЗД биле користени од страна а 25%, други опијати од 22%, не пропишан метадон 18% и кокаин во прав 65% (282). Европските сознанија укажуваат дека до 57% од проблематичните корисници на дроги кои почнуваат ММТ се корисници на повеќе дроги во исто време (283).

При спроведување на студијата во Шпанија, 82% од пациентите злоупотребувале дроги, особено тутун 81%. Опијати биле злоупотребувани од страна 32% од пациентите, главно со користење хероин 27% од сите пациентите; канабис 50%, алкохол 42%, бензодиазепини 30% и кокаин 29%. Повеќето пациенти биле претходно вклучени во програмата 73% за и тоа од  $11,58 \pm 6,03$  години (267).

Сознанијата од повеќе спроведени анализи, истражувања, согледани состојби во извештаите на надлежните институции, евалуирани состојби од страна на невладините организации, укажуваат на тоа дека има зголемување на трендовите во употребата на дрога меѓу младите, намалување на возраста на започнување на дрога и зголемен број на адолесценти на кои им е потребен третман заради злоупотреба на дрога. Злоупотребата на дрогата обично почнува со испарувачи и марихуана, но постојат и деца чие прво искуство со дрога е со хероин. Иако бројот на младите кои користат дроги се зголемува, можностите за третман на младите луѓе сè уште се недоволни (284).

На Клиниката за токсикологија при Универзитетот „Св.Кирил и Методиј“ во Скопје во 2007 год спроведена е студија кај лицата од Република Македонија кои заради акутно предозирање со хероин се третирани на Клиниката. Цел на студијата спроведена со доброволно пополнување на анкетен прашалник, е да се анализираат возраст, пол, социјални, академски и етнички карактеристики (285). Со анализата се опфатени 57 лица 26.89% од вкупниот број лица третирани на клиниката (212) во периодот 2005/06. Просечна возраст на анализираната група е 19.6 ( $\pm 7,8$ ) години, 36 пациенти (63.17%) мажи; просечната доза на хероин која се употребува од страна на зависниците 0.25 гр. на

ден (макс. 1.5 и мин. 0.25 секој четврти ден). Четириесет и шест пациенти (80.7%) користеле само хероин интравенозно (и.в.). Домашните ресурси се вообичаениот начин да се добие средства за хероин (> 60%), 14 пациенти биле дилери на хероин и 11 од нив (19%) се веќе во затвор. Само 9 пациенти имале редовно вработување. Повеќе од 60% се од разведени семејства.

Клинички профил на корисници на хероин е поставен и од страна на експертите на Националниот истражувачки центар за дрога и алкохол, Универзитетот во Сиднеј, Австралија. Во студија со следење во тек на 3, 12, 24 и 36 месеци на 615 корисници на хероин на третман, проучуван е односот помеѓу употребата бензодиазепини и хероин. Во оваа студија, утврдено е дека тековните БЗД корисниците се со поголема веројатност да извршат криминал, имаат послабо психичко здравје и посиромашно физичко здравје и се со поголема веројатност за истовремено користење хероин заедно со лекови од групата на БЗД (286).

Анализата на резултатите од студијата во Македонија укажа дека во испитуваната група минималната возраст на проба на **алкохол** е 6 години, а максимална возраст 30 години. Половина од испитаниците за прв пат пробале алкохол на возраст над 15 години. Овие добиени податоци во нашата студија се разликуваат со студијата спроведена во Балтимор, каде возраста на првата проба на алкохол е малку повисока кај не корисниците на БЗД, кои се пациенти на ММТ и изнесува 16,5 години, но е иста со возраста на корисниците на БЗД кои се на ММТ 14.9, како и во нашата студија (211).

Во студија во Германија (287) во однос употреба на алкохол добиените податоци укажуваат дека: 42% во возрастната категорија 12-17 години е преваленца на 30 дена за употреба на алкохол, 14% конзумираат алкохол најмалку секоја недела, а 15% пијат најмалку 5 чаши последователно во една сесија на конзумирање на алкохол, најмалку 1 месечно, додека 3.7% најмалку 4 пати или повеќе. Во возрастната категорија 18-25 години, 81.9% е преваленца на 30 дена за конзумирање алкохол, 39.8% конзумираат алкохол на редовна основа, а 41.9% пијат најмалку 5 чаши последователно во една сесија на конзумирање на алкохол, најмалку 1 месечно, додека 12.9% најмалку 4 пати или повеќе.

Проблематична употреба на алкохол е честа кај корисниците на дрога и е поврзана со негативни здравствени последици, кои вклучуваат физички, психолошки и социјални импликации (288). Распространетоста на „heavy drinking“ - тешки форми на пиење, меѓу корисниците на дрога кои се на третман на одржување со метадон, според спроведени студии на пресек, е со преваленца од една третина до 50% од пациентите (289,290). Употребата на алкохол е важен фактор во одредувањето на лоша прогноза кај луѓе кои користат дрога, во поглед на хроничен хепатитис Ц (291), зголемен ризик од фатална предозираност со опијати (292), компромитиран метаболизмот на метадон (293,294). Корисниците на дрога имаат повисоки стапки на анксиозност, нарушување на личноста,

што се влошува со употреба на алкохол, а постојат и докажани сознанија дека алкохолот може да има негативно влијание врз резултатите на лекување на зависности од дрога (295).

Студии спроведени во 2012 и 2013 година укажуваат дека пациентите со проблеми поврзани со употреба на алкохол пред третман може да имаат повеќе ризик за напуштање на супституциониот третман, а ова е потврдено и на глобално ниво во претходно спроведени студии (296,297). Проблемите поврзани со пиење кај пациентите подложени на супституциониот третман е поврзано со зголемен ризик од релапс (повторно земање) дрога и на други нелегални психоактивни супстанции (298) .

Во поглед на користење на алкохол од страна на пациентите на ММТ, кај испитаниците во нашата студијата, нема сигнификантна разлика помеѓу двете групи (испитувана и контролна) во однос на деновите на користење на алкохол во последните 30 дена. Анализата во двете групи, укажа дека над 50% од испитаниците користеле алкохол консеквентно над 5 односно над 9 години во текот на животот.

Во испитуваната група просечната возраст на првата запалена **цигара** изнесува 13,6 години. Половина од испитаниците во испитуваната група биле постари од 14 години кога ја запалиле првата цигара, при што минималната возраст изнесува 5 години, а максимална возраст 27 години.

Во студија во Германија (287) со телефонско анкетно интервјуирање во однос употреба на тутун, добиените податоци укажуваат дека: 70.8% во возрастната категорија 12-17 години не пушат тутун (преваленца 30 дена), 11.7% пушат, а 4.8% секојдневно пушат тутун. Во возрастната категорија 18-25 год, 27.6% не пушат тутун (преваленца 30 дена), од нив 36.8% се пушачи, а 21% секојдневно пушат тутун. Нема полова разлика кај адолесцентите во Германија во однос на пушењето, но има поголема доминација во користење тутун кај помладата популација, особено од стручните средни училишта, наспроти гимназиите и студентите. Сигнификантна значајност има трендот на пушење во последната декада, имено од 2001 до 2011 година, пушењето кај младата популација е намалено за повеќе од половина (27.5% наспроти 11.7%).

Согледана состојба кај третман програмите за одржување со метадон е дека 80-90% од пациентите пушат цигари, а наодите укажуваат на тоа дека употребата на цигарите заедно со метадонската терапија често не може да бидат доволни во управување со стресот и лицата користат и други материји за олеснување како алкохол, БЗД, кокаин, марихуана и опијати (300). Во друга студија согледана е преваленца од 85%-98% кај пациентите кои се на третман на одржување со метадон, а согледано е дека метадонот влијае на зголемување на пушењето бидејќи никотинот ги зајакнува својствата на метадонот. Метадонот и никотинот ги делат главните ефекти на зголемување на нивото

на еуфорија и потреба за дрога, намалување на немирот, раздразливоста и депресијата (301).

Анализата во двете групи пациенти на ММТ во МКД студијата, укажа дека над 50% од испитаниците користеле цигари консеквентно над 20 односно над 17.5 години во текот на животот. Нема статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на бројот на години на користење на цигари во текот на животот.

Наодите од студијата во САД согледана состојба кај третман програмите за одржување со метадон е дека 80-90% од пациентите пушат цигари. Наодите на студија од 2013 година укажуваат на тоа дека употребата на цигарите заедно со метадонската терапија често не може да бидат доволни во управување со стресот и лицата користат и други материји за олеснување како алкохол, бензодиазепини, кокаин, марихуана и опијати (300).

Просечната старост на испитаниците во примерокот во однос на **првата проба на дрога** изнесува  $18,3 \pm 4,5$  години, минимална возраст од 11 години и максимална возраст од 45 години.

Од страна на Backmund M. и колегите, во студија во Германија, со мултиваријантна логистичка регресиона анализа како предиктивен фактор утврдено е дека раното започнување на злоупотреба на дрога (хероин) значајно влијае на употреба на БЗД (302).

Може да се забележи дека и во студијата од 2014 година, со опфатеност на лицата на третман со метадон на целата територија на Република Македонија, инјектирањето на хероин започнало на 14-22 години и просечна возраст на прва употреба на хероин е 18 год (227).

Сознанијата во нашата студија покажаа дека и во испитуваната група и во контролната група најмногу селектирана причина за почеток на користење на дрога била “да експериментирам - да видам што е тоа и каков ефект има“ застапена со консеквентно 64.3%. Како втора причина во испитуваната група се посочува “да си поинам убаво со моите пријатели“ застапена со 31.7%, следена со “да се чувствувам добро“ во 27.2% и “да правам исто што прават и моите пријатели“ во 23.7%. Со регресиона анализа утврдено е дека има значително поголема веројатност овие лица да користат БЗД за време на метадонскиот третман.

Во подршка на добиените резултати од нашата студија, особено за делот на одговорите кои се однесуваат на бунт против родителите, се резултатите и сознанијата добиени во предходно истражување и тоа насочено на влијанието на негативните искуства од детството (303) кое спроведено од страна на Клиниката за психијатрија, Одделот за детска и адолесцентна психијатрија во Скопје, во соработка со Светската здравствена организација, регионална канцеларија за Европа, Министерството за здравство и Министерството за образование и наука на Република Македонија. Репрезентативен

примерок на истражувањето се ученици од четврта година средно образование (664 ученици, 258 машки) и студенти од прва и втора година и 613 студенти (343 женски) од четирите државни универзитети. Во истражувањето се следени повеќе детерминанти од кои се истакнува дека: од сите 1277 испитаници, 5.3% еднаш или повеќе користеле нелегални дроги. Резултатите ја покажаа взаемната поврзаност на негативните искуства во детството со ризичното однесување по здравјето во подоцнежниот период. Имено, испитаниците кои биле емотивно злоупотребувани имаат два пати поголема веројатност да се јават како корисници на дрога; а исто толков процент (2%) е и веројатноста при развод на родителите; додека насилничко однесување кон мајката речиси четири пати ги зголемува шансите за злоупотреба на дрога кај децата. Насилството покрај кривично правно прашање кое загрижува од аспект на човековите права, представува и проблем од јавно здравствен интерес.

Повеќе студии ги поврзуваат негативните или трауматски искуства од детството со зголемен ризик за употреба на контролирани психоактивни супстанции (304,305); зголемена употреба од лекови на рецепт (306), особено психотропни и анксиолитични лекови како БЗД (307). Можеби, употребата на БЗД се јавува како само-лекување за емоционални состојби поврзани со трауматски искуства од детството.

Марс Vogel и соработниците, во студија реализирана кај лица на ОСТ, согледале дека БЗД употребата преовладува 61%, а товарот на детството и трауматски искуства е застапно со високи 67%. Во униваријантна анализа, "емоционалната злоупотреба", "емоционалното занемарување" и "физичкото занемарување" согледано е дека се значително поврзани со продолжена БЗД употреба додека во мултиваријантната анализа, продолжената БЗД употреба е поврзана со психијатриска семејна историја и доза на опиоиди (mg метадон), со што се заклучува дека детството и трауматските искуства може да биде поврзани со продолжена БЗД употреба кај опиоидно зависни пациенти на супституционен третман со одржување (158).

Средната возраст на почетокот на злоупотреба на дрога кај пациенти на ММТ во спроведена студија во Израел е  $23 \pm 7,4$  години, што е за 5 год повисока возраст од возраста на македонските испитаници, во однос на првата проба на дрога. Средниот интервал меѓу почетна опијатна зависност и почетокот на третман (ММТ) е  $13.8 \pm 8.3$  години (224).

Во студија спроведена во 2012 година за анализа се користени резултатите од токсиколошкиот скрининг на урина извршени како дел од рутински третман во рамките на метадонска клиника, кои се правени 1 месечно. Наодите откриле дека 51.1% од пациентите имаат позитивен за една или повеќе недозволен супстанции и тоа: 27.3% од пациентите се позитивни за кокаин, 19.1% биле позитивни за опијати, 18.2% биле

позитивни за БЗД и 10.2% имале позитивен тест за марихуана. Околу 20% биле позитивни за повеќе од една недозволена супстанција (279).

Во студијата извршена кај 364 млади корисници на повеќе видови на дрога, регрутирани користејќи метод на снежни топки (snowball-sampling methods), анализирани се податоци за животот, фреквенцијата и интензитетот на употреба на алкохол, канабис, амфетамини, екстази, ЛСД и кокаин. Мнозинството од учесниците користат најмалку една од овие шест дроги за: да се релаксираат 96.7%, да бидат интоксигирани 96.4%, да ги задржи будни во текот на ноќта, додека се дружат 95.9%, подобрување на активноста 88.5% и да се олесни депресивното расположение 86.8%, од кои петте нај често посочувани се: „help relax“, „get intoxicated“, „keep going“, „enhance activity“ and „feel better“. Причините за употреба се разликуваат според возраста и полот на испитаниците (308).

Постојат докази дека многу млади луѓе, одлуката за употреба на дрога ја базираат на рационално оценување на процесот, наспроти пасивна реакција на контекстот во кој една супстанција е достапна. Причините се разликуваат, но „да се чувствувам подобро“ како „ и „да се зголеми самодовербата“ повеќе се застапени (309).

Просечната возраст на првата употреба на било какви нелегални дроги, согласно анкетираните испитаници во Велика Британија (310), е 15 години (10-23 години) со застапеност од 70 %. Првата употреба на хероин се случила, во просек, пет години подоцна на 20 години (опсег 12-60 години). Најголем дел од испитаниците објасниле: дека љубопитност или чиста хедонистички пристап кон дрогата биле пресудни влијанија врз нивното одлучување во тоа време; компатибилно со желбата да се проба. Но, одреден дел од испитаниците ги поврзуваат нивните први искуства со хероинот наместо хедонистички, за олеснување "comedown" одвикнување од други лекови, само-лекови, намалување на стресот поврзани со големи притисоци од средината, работните места, или со користење хероин да се блокираат одредени животни проблеми и како честа причина се наведува претходна историја на физичко малтретирање; стрес, загриженост. Можноста за развивање на чувство "дека не мора да се грижите" за ништо, се случува во голема мера заради способноста хероинот да ги инхибира процесите да се одговори на одредени ситуации емоционално. Хероинот се согледува како можност да се опуштање, „да се исклучат “ и тоа да потрае некое време, со цел тие кои го земаат, да се релаксираат. Првото чувство од хероинот се опишува од испитаниците во оваа студија како чувство на зуење – „buzz“ или физичко чувство, генерирано од хероинот, потоа чувство на топлина и удобност; неколку испитаници вербално го опишуваат ова чувство како да се завиткани во топка памук, а потоа чувство на „уживање“, чувство на "смиреност", "веселост" и "опуштеност".

Различни фактори се вклучени во отпочнувањето на земање на дрога (хероин) како: сериозна употреба на канабис, прогресија на злоупотреба и зависност, притисок на групи,

достапност на дрога, ниско ниво на самопочитување, семејната историја (родители со ментални нарушувања, рана родителска смрт), претходно искуство со кривично законодавство играат значајна улога во започнувањето на употребата на канабис и понатаму нарушувањата од земањето на дрога кај адолесцентите и младите (311).

Во ретроспективна анализа е согледано дека испитаниците кои почнале да користат хероин во 1960-тите биле претежно млади луѓе (82.8% со средна возраст, 16.5 години), чија прва опиоидна злоупотреба е хероин. Сепак, како одминуваат годините, анализата покажува дека корисниците на хероин се постари (средна возраст е 22.9 години). Повеќето од нив се мажи кои живеат во помалку урбани средини 75.2% кои се воведени на опиоиди преку лекови на рецепт 75%. Иако чувствуваат "high" произведени од страна на хероинот се опишани како значаен фактор, хероинот често се користи и заради лесната достапност и пониската цена од опиоидите на рецепт (312,313).

Употребата на кокаин од страна на лица зависни од хероин, или од страна на пациентите на метадонски третман на одржување, е значителен и има негативни последици врз здравјето, социјалните прилагодување и исходот од лекувањето на зависност. Фармаколошките причини за употреба на кокаин кај опиоидни зависни поединци, сепак, не се разбрани во целост и малку се знае за моделите на ко-употреба на хероин и кокаин (314).

Интравенска употреба на хероин сеуште е многу честа појава меѓу учесниците во анкетата, која потврди дека 70.9% во однос на должината на интравенска употреба на дрога, што се практикува за просек од 10.4 години (315).

Во понова компаративна студија, се испитувани моделите за користење на психоактивни супстанции, коморбидитет и третман на опиоидни зависници во шест европски градови (Атина, Есен, Лондон, Падова, Стокхолм, Цирих) на репрезентативен примерок од 599 зависници на почетокот на епизодата на третман (пријавување на повторен третман, заради непостојаност овие пациенти може да имаат и по неколку „епизоди“ на третман во текот на една календарска година (316). Евидентираните сознанија добиени од пациентите зависни од опиоиди, за период од околу 10 години, се дека постои значајна регионална разлика во однос на употребата на дрога, начините и методите на употреба на хероинот (пр.една четвртина од пациентите во Есен, Лондон и Цирих обично пушат хероин). Истовремена употреба на БЗД, канабис и алкохол е честа појава во сите региони (317).

Податоците од неколку студии за проценка на распространетоста на злоупотреба на лекови со психоактивно делување, кои се со режим на издавање на лекарски рецепт укажуваат на следното: животна преваленца на употреба на опиоиди е 84% (318), а за периодот од 90 дена 58%(319); лекови за смирување, во текот на животот се применуваат околу 80% (318), а за периодот од 90 дена приближно 45% (320). Овие студии укажуваат дека распространетоста на злоупотреба на лекови со психоактивно делување меѓу

младите лица кои инјектираат дроги е пет до десет пати повисока отколку кај општата популација на млади лица (321,322).

Во однос на **начинот на внес (употреба) на хероин**, во студијата во МКД и во испитуваната и во контролната група најзастапен начин на користење на хероин/дрога е интравенскиот 54.7%, следен со земање на дрогата со помош на фолија 18.8% и со пушење / шмркање 16.2%. Најмалку застапен начин во испитуваната група е употребата на сите начини и тоа кај 4.6% а во контролната група е пушењето застапено со 5.2%.

Помеѓу двете групи постои статистички сигнификантна разлика во однос на начинот на внесување на хероин/дрога при што корисниците на БЗД (испитувана група) имаат за 0,35 пати сигнификантно помала веројатност за внес на дрога на било каков начин споредено со оние кои не користат БЗД (контролна група). Сигнификантна разлика помеѓу двете групи е согледана и во однос на интравенскиот начин на внесување на хероин/дрога и внесувањето со пушење/шмркање. Корисниците на БЗД имаат за 2,09 пати сигнификантно поголема веројатност дрогата да ја внесат интравенски отколку со пушење/шмркање споредено со оние кои не користат БЗД (контролна група). Од друга страна со регресиона анализа, како предиктивен фактор е утврдено дека лицата кои интравенски употребуваат дроги имаат за 4 пати сигнификантно поголема веројатност за употреба на БЗД во текот на метадонскиот третман споредено со оние кои дрогата/хероинот ги внесуваат во организмот на други начини.

Во студија во Ирска (323) Rooney S. и соработниците согледале дека испитаниците пред да започнат со третман употребувале дрога 15.5 години; испитаниците кои употребуваат БЗД значително пододолго време користеле хероин 6.8 години наспроти испитаниците кои во моментот на прием на ММТ не употребуваат БЗД, но користеле 3,2 години. Во студијата е согледано хероинот го земале сите испитаници и тоа на дневна основа и начинот на внес бил со инјектирање, како и најчесто во случај на БЗД, каде употребата на БЗД е повеќе злоупотреба за уживање отколку за терапевтски цели.

Испитаниците од студија (од 2014 година) во Германија (337), спроведена во Хамбург, Дортмунд, Берлин и Франкфурт, кои се изјасниле за пракса на инјектирање на хероин, овој метод на администрација го практикуваат во просек од 3.4 пати на ден, со тоа што мажите пријавиле просек од 3.2 инјекции на ден, а жените посочиле 4.1. (поинтензивна интравенска употреба на хероин кај корисниците од женски пол).

Меѓу учесниците во анкетата, 82.3% пријавиле дека се практикува пушењето хероин во текот на изминатите 30 дена. Пушењето хероин е поприсутни кај мажите 84.2% од жените 76.3% и овој начин на примена го практикуваат помалку од еднаш неделно, а една петтина 20.8% редовно неколку пати неделно. Речиси половина од испитаниците 45.4% пушат хероин редовно, најмалку еднаш на ден, а употреба кај жените се поинтензивни.



Речиси три четвртини 72.4% пушат хероин барем неколку пати неделно, а процентот кај мажите е осум процентни поени пониска. Атрактивноста на пушењето хероин се зголемува постојано со возраста на корисниците. Додека 37.5% од лицата на возраст од 19-29 години пријавиле пушење на хероин, оваа бројка се зголемува на 45.1% кај постарите групи (возраст 30-39 години), а најстарите учесници во истражувањето 53.8% пушат хероин на дневна основа.

Хероин за инхалација по т.н. метод "бркање на ламјата" - "chasing the dragon", е посебна техника, при која хероин база се грее на алуминиумска фолија, по што хероинските пареи се вдишуваат во белите дробови (327).

**За причини за продлжување на употребата на хероин и други дроги**, анализата во студијата, покажа дека и во испитуваната и во контролната група најголемиот дел од испитаниците ја селектирале причината “јас веќе престанав да користам хероин / опијати“, а како втора селектирана причина за продолжување со користење хероин / опијати е причината “да го избегнам несаканото чувства од исчезнување на дрогата (да не се разболам)“ застапена со 18.8% следена со “за да се чувствувам добро“ со 137%, и причините “за да заборавам на моите проблеми / тешкотии“ и “за да избегнам непријатни чувства“ застапени со по 11%. Во испитуваната група просечниот број на денови на користење на хероин/опијати во поледниот месец изнесува  $12,2 \pm 11,2$  дена, и тоа во испитуваната група испитаниците 25.8% се изјасниле за користење хероин во текот на изминатите 30 дена.

Нашите добиени резултати се повисоки за испитуваната група од резултатите на други студии, каде меѓу целиот примерок на пациенти на одржување со метадон, околу 14% се изјасниле користење хероин во текот на изминатите 30 дена, со стапка спореди со претходните студии(328,329). Ниту со еден параметар, промена на расположението или анксиозно растројство не се предвиде употреба на хероин во текот на изминатиот месец (330).

Brands В. и соработниците со регресиона анализа ја одредија продолжената употребата на хероин како предиктивен фактор кој сигнификано влијае на употреба на БЗД, а особено ако се однесува на лица од женски пол (140).

За разлика од нашето истражување, резултатите од истражувањето во 2014 година во Франција, се дека скоро половина 48% од пациентите употребуваа нелегални дроги покрај нивниот метадонски третман и тоа најмалку два пати месечно. Интересни се податоците во студијата според која најчестите причини наведени од страна на пациентите за користење на дрога биле, бидејќи тие имале "желба да се добие чувство high повремено" 50% и дека "со третманот со лекови не се контролираат нивните желби

многу добро" 21%. Употреба на дрога е пријавена од страна на 62% од пациентите на метадонот и 42% од пациентите на бупренорфин. Од пациентите кои примале бупренорфин, 7% - 9% се изјасниле користење кокаин и хероин, соодветно, додека 29% од пациентите кои примале метадонска терапија пријавиле користење на овие дроги. За пациентите кои пријавиле минатото пренасочување на терапијата (продажба или давање на супституционата терапија на друг) за тоа признале 39% од пациентите, 70% од нив одговориле дека тоа го сториле "за да им помогнат на другите да се третираат"(331).

Корисниците на дрога се чини дека откриле дека БЗД се во можност да ги подобрат позитивните субјективни ефекти на опиоиди, затоа често се комбинираат опиоиди и БЗД со цел да се постигне повисоко ниво на еуфорија. Клиентите во опиоидни-супституциона терапија од целиот свет се чини дека се особено подложни на ко-злоупотреба на опиоидите и БЗД, како и додавање на БЗД на метадонската терапија со цел да се постигне повеќе потентен опиоидни ефект, кој често се опишува „како хероин“ (332). Идентификувани се две различни шеми (333) ко-користење на дрога, но тие меѓусебно не се исклучуваат: во првиот случај има истовремена (симултана) администрација на две супстанции, пр. хероин и кокаин, или хероин и амфетамин, овој метод се применува кога комбинација на две супстанции произведува уникатен сет на субјективните ефекти кои создаваат поубави чувства од било која дрога земена посебно. Друга шема на ко-употреба е секвенцијална администрација на две дроги во различни точки во времето во текот на денот. Можни причини за овој модел на ко-употреба може да биде: (1) кога една дрога го потенцира посакуваниот ефект на другата дрога и или (2) кога една дрога ги намалува несаканите ефекти на другата, како што се повлекување на болки за време на периоди на апстиненција.

Во изминатиот период, испитувно е со многу предклинички студии кај стаорци, дали администрација од мешавина на хероин и кокаин би имала синергистички или адитивен ефект врз нивото на допамин во јадрото nucleus accumbens, во хипоталамусот на мозокот. Утврдено е дека акутни инјекции на хероин (0,5 mg/kg) и кокаин (20 mg/kg) го зголемуваат екстрацелуларниот допамин (334) од 70% и 380%, соодветно, кога се комбинираат, произведуваат синергистички зголемувања од 1000%. Сепак, ова зголемување не е придружено со значителни промени во движењето и однесувањето во период на седација (335). Доказите укажуваат на тоа дека истовремена употреба на хероин и кокаин може да предизвика зајакнување на ефектите од земена дрога посебно но, само кога се земени ниски поединечни дози хероин и кокаин (336).

### 8.3.БЕНЗОДИАЗЕПИНИ

Со третиот дел од анализата на добиените резултати од испитувањето кај пациентите на ММТ се добија сознанија за состојбите поврзани со употребата на БЗД и тоа за времетраење на зависноста, причини за почеток/продолжување на користење, возраст на прво користење, дневна количина, сакани и несакани ефекти при користењето, комбинирање со други лекови); користење на БЗД во последните 30 дена (причини); и лични ставови за влез во програма за одвикнување од БЗД.

Значајно е да се истакне согледувањето дека **користењето на БЗД некогаш во животот** не го негирал ниеден од учесниците во испитуваната група, а споредбено во контролната група, голем процент од испитаниците 59% го потврдиле, а 27.9% го негирале користењето на БЗД некогаш во животот.

Од сите пациенти 78.5% изјавиле дека се конзумираат БЗД редовно (три пати неделно или повеќе) во текот на нивниот живот. Речиси 2/3 од оние кои сега декларирале дека сега се не-корисници, доживеале период во кој биле редовни БЗД корисници во минатото (60). Животната и моменталната преваленца за злоупотреба на БЗД утврдена на 66.3 и 50.8% пациентите. Согледана состојба е дека по 1 год третман во клиника во Израел 44.6% од пациентите кои злоупотребуваат БЗД, во првиот месец од третманот, престануваат да го прават тоа по една година третман, додека 27.4% кои не злоупотребувале БЗД на почетокот на ММТ го прават тоа по 1 год третман (191).

Vogel, M., и соработниците согледале дека 85% од пациентите на ММТ во Женева, изјавиле користење на БЗД во текот на нивниот живот, продолжена употреба во изминатите пет години е пријавена од страна на 47%, а од нив, 84% добивале пропишаните БЗД (206). За потребите на студијата, продолжена БЗД употреба е дефинирана како редовна употреба на БЗД неколку пати неделно подолго од 2 месеци, бидејќи БЗД третман често се препорачува да не се продолжи подолго од четири до осум недели (69,146), заради ризиците од зависност. Сепак, може да има индикации, каде употребата на БЗД на рецепт може да се оправда, како што се не успесите на други пристапи на третман и/или за третман на пост трауматско стресно растројство PTSD, генерализирано анксиозно пореметување или панично нарушување, терапија за БЗД зависност, како и желбата да се постигне еуфорија или да се ублажат симптомите на одвикнување кои може да резултираат со продолжено користење на БЗД без рецепт (206).

Во однос на **првата проба на БЗД** од страна на испитаниците во истражувањето минимална возраст е 10 години, а максимална 50 години, просечната старост 21,9±6,1 . И

во двете групи, половина од испитаниците за прв пат пробале БЗД на возраст над 20 години.

Во истражување спроведено во Даблин, 13,5 год е просечната возраст на започнувањето на употреба на БЗД, од страна на веќе БЗД зависни пациенти (323), што е малку поголема возраст од возраста на пациентите според наодите од нашата студија.

За компарација поголема разлика во возраста на почетната употреба на БЗД е забележана во следните две студии и тоа: 54% почнале да користат БЗД по влегувањето во метадонска програма, а средната возраст од почетокот во БЗД употреба е околу 31 години (211) и во студија спроведена кај 107 пациенти на ММТ, утврдено е дека средна возраст на започнување на употреба на лекови е 19.1 години за БЗД и 21.2 години за опиати на рецепт. Од првата употреба па се до месечна (редовна) употреба на БЗД поминуваат 4.1 години, а за проблематична употреба е потребно 6.3 години (324).

**Користењето на бензодиазепини без рецепт во истражувањето е разгледано низ неколку сегменти и тоа:**

Во однос на прашањето дали првиот пат БЗД биле пропишани од лекар, потврден одговор дале 95 (24,1%) од испитаниците во испитуваната група.

Редовните / проблематичните корисниците се со поголема веројатност да ја отпочнат употреба на опиоиди пропишани на рецепт, да искусиле повеќе предозирања и да имаат психијатриски коморбидитет (140). Најчест примарен извор на БЗД се пријатели или членови на семејството (n = 211.59%), потоа како извор на БЗД следува дилер (n = 60, 17%) и само 15% (n = 53) на БЗД корисниците во истражување во САД го добиле нивниот прв БЗД на рецепт легално од лекар или стоматолог (325).

Во однос на прашањето дали некогаш користеле БЗД без рецепт, најголемиот дел од испитаниците дале потврден одговор 339 (85.8%) . Неодреден одговор дале 42 (10.6%) од лицата во испитуваната група.

Наодите од истражувањето покажуваат дека употребата на БЗД со рецепт, за не медицински цели, не е практика од време на време, туку составен дел и начин на однесување на лицата кои употребуваат дроги. Лекови на рецепт истовремено се користат во комбинација со други лекови на рецепт и дрога од улица (318).

Осумдесет и девет (22.4%) испитаници од испитуваната и 1 (1.7%) испитаници од контролната група изјавиле дека во моментот примаат терапија со БЗД на рецепт.

Етно-епидемиолошка студија со мешовит пристап е имплементирана за да се опишат ризичните однесувања и моделите на злоупотреба на дроги меѓу помали примероци на младите со висок ризик, во New York и Los Angeles, (150 испитаници) (318). Оваа студија посочува дека земање на хероин, на редовна основа, дневно или повеќе пати неделно е

неопходност за повеќето лица кои инјектираат дроги во Њујорк и Лос Анџелес. Многу од нив пријавиле дека земаат опиоиди или лекови за смирување (БЗД) со рецепт (кои обично лесно можат да се добијат), кога не можат да обезбедат хероин. Во период на "чекање на наркотик", најчесто користени се Xanax (Алпразолам) и Valium (Диазепам). Од друга страна многу лица кои инјектираат дроги бараат рецепт за опиоиди или лекови за смирување и ги користат со хероин за "поттик" или подобри ефекти на хероинот, бидејќи тие го интензивираат ефектот на хероин, особено ако е со низок квалитет или на друг начин, прво се зема лекот добиен на рецепт, а потоа се продолжува со инјектирање на хероин. Некои лица кои инјектираат дроги пријавуваат замена на опиоиди со лекови на рецепт за намалување на ризиците или проблемите поврзани со инјектирање хероин, како на пример појава на апсцес, кога се земаат орално лекови на рецепт, некогаш и во комбинација, бидејќи така може да се добие чувство „high“ без инјектирање. Во случаи и каде хероинот бил со неконзистентна јачина или чистота, лица кои инјектираат дроги пријавуваат замена на опиоиди со лекови на рецепт, бидејќи во тој период тие се побезбедни од хероин (348).

Овие наоди се потврдени и во други студии при што е утврдено дека тековната злоупотреба на лекови на рецепт се применува: да се зголеми дејството на нелегална дрога (329,349,350), како замена за дроги кои биле недостапни или се поскапи (340-342), при повлекување на хероин од организмот (318,340,341,338,343), за само-лекување и против физичка болка (344-346).

Анализата во испитуваната група во однос на начините на користење на пропишаната доза на БЗД укажа дека испитаниците обично користат повеќе од пропишаната доза 38.7%, користат пропишана доза 17.3%, обично користат помалку од пропишаното 6.8% и немале никогаш рецепт за БЗД 37.2%.

Во рамките на нашата студија, во животот секогаш користеле само бензодиазепини кои им биле пропишани од лекар и тоа 7.8% од испитаниците во испитуваната група.

Лицата кои користеле односно можеби користеле БЗД без рецепт некогаш во животот, како параметар за претходната историја за користење на БЗД кои имаат сигнификантна предиктивна улога за употреба на БЗД при метадонски.

Споредбено, истражувањата во центар за третман на зависност од дрога, спроведено кај 244 лица, потврдиле дека 72% употребуваат БЗД, од кои 75% од група користеле не-пропишани БЗД при прва употреба (335).

Од сите испитаници во спроведена анализа 47% потврдиле користење на БЗД без рецепт, а во ова истражување на Kevin W Chen и соработниците се согледа дека главните причини за користење на БЗД без рецепт се: љубопитност (46%), ослободување од тензија или анксиозност (41%) и да се чувствуваат добро (37%)(211).

Со униваријантна логистичка регресиона анализа на предиктивната улога на одредени параметри за претходната историја за користење на БЗД се утврди сигнификантна предиктивна улога за употреба на БЗД при метадонски третман, што е докажано во нашата студија. Имено лицата кои користеле односно можеби користеле БЗД без рецепт некогаш во животот имаат за консеквентно 10 и 9 пати сигнификантно поголема веројатност за користење на БЗД при метадонски третман.

Анализа на примерокот според користени БЗД во текот на денот **последниот месец и последните три месеци**, 50% од пациентите во испитуваната група користеле БЗД над 20 дена. Во последните 3 месеци 50% (50th) односно 70% (70th) од испитаниците користеле БЗД консеквентно над 66 дена односно над 90 дена. Анализата по бројот на пати на користење на БЗД во текот на денот укажа дека 50% (50th) односно 70% (70th) од испитаниците користеле БЗД консеквентно над 2 односно над 3 пати дневно.

Во истражување на Szesny, Derek кај 503 пациенти со историја на опиоидна зависност, преваленцијата на пријавена употреба на БЗД изминатите 30 дена е 71% (n = 355) при што учесниците во студијата изјавиле дека употребиле еден БЗД или повеќе (на пример, алпразолам, клоназепам или диазепам) најмалку еднаш во текот на претходните 30 дена. 88.5% (n = 314) на испитаници потврдиле користење на БЗД во последните 30 дена и тоа се изјасниле за користење алпразолам; клоназепам е втор најчесто користен БЗД но не за медицински цели иако добиен на рецепт и тоа кај 190 испитаници (54%). Диазепам, со 32% е најмалку злоупотребуван од страна на испитаниците во студијата. Мнозинството од испитаниците пријавиле користење само на алпразолам (n = 119, 33.5%). 25.4% (n = 90) испитаници пријавиле користење и на алпразолам и клоназепам и 65 испитаници (18.3%) изјавиле дека ги користеле сите три БЗД (алпразолам, клоназепам, диазепам) (325).

**За употребата на бензодиазепини кај лицата на ММТ**, 70.7% од испитаниците во испитуваната група изјавиле дека користеле БЗД пред да влезат во метадонската програма. Веројатност дека користеле БЗД пред да влезат во метадонската програма е за 2,77 пати поголема кај испитаниците во испитуваната група споредено со испитаниците од контролната група.

Употребата на бензодиазепини меѓу опиоидните зависници е 66-100%, со проценка на проблематичната злоупотреба или зависност од БЗД кај лицата на ММТ е 18-50% (146). Несоница, депресија и зависност од алкохол може да го зголеми ризикот од бензодиазепинска зависноста (347). Затоа согледано од повеќе студии, причините за користење на БЗД и без рецепт од страна на пациентите на ММТ може да се објаснат имајќи ги предвид високите стапки на депресивни епизоди (348), вознемиреност (349), пострауматски стрес, нарушување кое е многу распространето особено кај жените и тоа

со преваленца 11% до 42% (350,351). Постојана депресија е поврзана со полоши резултати од третман, уште полошо физичко здравје и поголема психопатологија (352).

Биваријатната анализа покажува дека пациентите кои биле во метадон или кодеин програма за третман и одржување, значително почесто пријавиле секојдневно потрошувачка на БЗД од пациенти зависни од хероин. Од испитуваните лица, преваленца на дневен ко-потрошувачката на БЗД е најниска кај пациентите кои користат хероин (25.4%)(353).

Согласно Suzanne Nielsen и колегите, од БЗД најчесто се употребуваат: диазепам 80%, алпразолам 58% и оксазепам 44% и тоа против анксиозна состојба 37% за нарушено спиење 27%, намалување на болка 81% (335).

Од оние кои се користат БЗД пред да влезат во метадонската програма, 61% се изјасниле дека нивните БЗД употреба се зголемена или е обновена по влегувањето во метадонската програма (211).

Во прилог на неконзистентност во програмите за метадонски третман на одржување, главен фактор во негативно забележаните состојби од опиоидна зависност, во форма на долгорочни резултати, се високата стапка на коморбидна психијатриска патологија, при што студиите постојано покажуваат висока преваленца на психијатриски нарушувања, нарушувања поврзани со употреба на супстанции и растројства на личноста (354).

Сознанијата укажуваат дека значително е присутна употреба на БЗД од страна на пациентите на ММТ, но причините не се сосема јасни. Бројни клинички студии ги истражуваат фармаколошките интеракции и проблемите поврзани со опиоидната и БЗД комбинирана употреба. БЗД злоупотреба кај лица со зависност од хероин, како и кај пациенти на метадонска терапија на одржување (ММТ) добива ендемски размери во светот, со животна преваленца која се движи 61-94% и моментална распространетост која се движи од 10.5 - 70.4% кај пациентите кои употребуваат БЗД (195). До околу 90% од пациентите на третман со метадон, известуваат за употреба на БЗД во период од 1 година и скоро половина од нив, ги инјектираат БЗД(191). Употреба на БЗД го ограничува бројот на дози метадон за примена во домашни услови (195).

Во студија за согледување на резултати од третманот– (Australian Treatment Outcome Study (ATOS), кај 615 пациенти, хероински зависници, согледано е дека најчесто препишани лекови биле БЗД (59% од рецептите), кои биле добиени од страна на 30% од испитаниците. БЗД корисници имаат повеќе посети на општ лекар и психијатар, имаат поголема веројатност да имаат контакт и со брза помош и имале значително повеќе издадени рецепти, со доминиција на психотропни лекови. Покрај зголемената свест за штетите поврзани со БЗД, тие продолжуваат да бидат пропишани во голема мера за корисниците на хероин (207).

ММТ пациентите кои употребуваат, односно злоупотребуваат БЗД може да имаат негативен клинички ефект, бидејќи тие можат да имаат повисоко ниво на зависност, употребуваат повеќе незаконски супстанции, имаат и други ментални и социјални проблеми и тешкотии во задржување на третманот (186,140).

Ко-администрацијата на БЗД и метадон може да го зголеми ризикот од предозирање со метадон па дури и смрт(355,356,83). Во оваа студија, најмногу и најчесто пропишан бензодиазепин е алпразолам 14.2%, што е, исто така, често се појавува во метадонските смртните случаи поврзани со БЗД (358,359).

Во спроведена клиничка студија, во кампус болници во Тел Авив, кај пациенти слични според години на злоупотреба на хероин; слични по години на БЗД злоупотреба, во деновите на метадонски третман, сите освен еден 98.5% злоупотребувале флунизепам како главен агент на БЗД злоупотреба, додека 63.6% од пациентите, исто така злоупотребувале диазепам, 13.6% алпразолам и нитразепам 10.6% како и други БЗД (195).

Истражувањето спроведено во Женева, Швајцарија, укажува на распространетоста од 51.5% корисници на БЗД кои се и на ММТ. Пациентите покажале во поголем обем и психијатриски коморбидитет, значително повеќе злоупотреба на други психоактивни супстанции и повисоки дневни дози на метадон (191).

Преваленцата и разновидноста на психијатриски нарушувања, бара екстензивна психијатриска евалуација, како дел од дијагностичка проценка за третман на опиоидни зависни пациенти. Коморбидните психијатриски пореметувања мора да бидат идентификувани и да се третираат соодветно(359).

Постојат доволно докази дека со обезбедувањето на психосоцијална поддршка ќе се ублажи психијатриската симптоматологија и ќе се подобри ефикасноста на ММТ во насока на смалувањето на потребата од дрога и за задржување на пациентите на третман (360).

Во истражување спроведено во Австралија со цел да се следат разликите кај пациентите по 3 месеци од отпочнување на супституционен третман, меѓу другите индикатори согледано е дека употребата на БЗД, според добиените резултати, е намалена и тоа од 50% на 16%(351).

Во однос на прашањето **дали користењето на БЗД го зголемиле/започнале по почетокот на метадонската програма** анализата покажа дека 60.1% од пациентите во испитуваната група и 24.6% од пациентите во контролната група го потврдиле тоа.

Веројатност дека користеле БЗД пред да влезат во метадонската програма е за 2,77 пати поголема кај испитаниците во испитуваната група споредено со испитаниците од контролната група.



Слични се наодите и на студијата спроведена во Балтимор, САД, каде меѓу корисниците на БЗД, 54% почнале да користат БЗД по влегувањето во метадонска програма, со средна возраст на почетокот на БЗД употреба околу 31 години. Пациентите кои користеле БЗД пред да влезат во метадонска програма, 61% се изјасниле дека нивната БЗД употреба се зголемува или се обновува по влегувањето во метадонска програма. Иако 78% од БЗД корисниците не ја признаваат нивната БЗД употреба како проблематична, 56% од нив се обиделе да престанат со користење барем еднаш (28%), а 14% биле на БЗД детоксикација (211).

Како и во нашето истражување и во предходни студии како на пример студијата на А. Meilera и колегите, детектирани се промени во навиките за употреба на БЗД, имено 79.6% од пациентите одговориле дека е променето користењето на БЗД од почетокот на нивната метадонска терапија на одржување и тоа: 68.6% од корисниците ја намалиле нивната употреба на БЗД, наспроти 19.6% од сегашните редовни корисници, кои потврдиле дека тие ја зголемиле употребата на БЗД. Во тој период не-корисници на БЗД сочинувале 59.6% и се изјасниле дека ја прекинале редовната БЗД употреба, бидејќи биле третирани во програма со метадонска терапија на одржување (60).

Лицата кои користеле БЗД пред да влезат во метадонска програма имаат за 2,77 пати сигнификантно поголема веројатност за користење на БЗД при метадонски третман споредено со лицата кои го негираат тоа, покажа предиктивната регресиона анализа.

Во животот **секогаш користеле само бензодиазепини кои им биле пропишани од лекар**, се изјасниле 7.8% од испитаниците во испитуваната група.

Од досегашните истражувања утврдено е дека повисок процент на пациенти имаат пропишани БЗД од лекар (51.5% и 73%) во Швајцарија(60) и Германија (119), соодветно.

Согледано е низ процесите и резултатите од спроведени бројни студии, дека анксиозните нарушувања се многу распространети меѓу опиоидни зависни пациенти на метадонски третман на одржување (361,362,186) и тоа е една од главните причини зошто пациентите користат лекови од групата на БЗД.

На 101 пациенти вклучени во студија 51.5% се редовни корисници на БЗД од кои значителни 92.3% добиле БЗД со медицински рецепт. Карактеристика која се истакнала во студијата е дека редовните корисници на БЗД добиват почесто секојдневно метадонски дози над 75 mg; користат алкохол повеќе и почесто во претходниот месец; и хероинската и кокаинската злоупотреба биле почести во групата на БЗД корисници, но оваа разлика не е статистички значајна. Високиот процент од 92.3% на употреба на пропишани БЗД е доволна причина за "неофицијална", но прифатена терапевтска тенденција да се замени анархичното и неконтролирано употребување на БЗД во почетокот на метадонскиот третман на одржување и тоа со бензодиазепини со долг

полуживот и бавна апсорпција во терапевтски дози. Сепак, овие тенденции не се базирани на докази од спроведени испитувања и со доволно долгорочно следење, кои се неопходни за да може да се препорача овој став (60).

Во тек на следење за време од шест години, на 203 пациенти со нарушувања поврзани со употреба на супстанции, со психијатриски симптоми, со потреба од хоспитализација, како и со нарушен квалитетот на животот, согледано е, дека речиси една половина од пациентите 43 % се изјасниле за употреба на пропишани БЗД (363).

Во Норвешка, во 2007 год спроведена е студија кај пациенти кои примаат метадон (n = 1364), 40% од пациентите примени најмалку еден рецепт за БЗД, оксазепамот е најчесто пропишан, женските пациенти на одржување со метадон добивале почесто рецепти, постарите пациенти примале повеќе хипнотици. Доза на одржување е позитивно поврзана со дозите на анксиолитици кои се пропишани и се високи. Во светлината на негативни резултати по БЗД употреба кај овие пациенти, заклучок од спроведената студија е дека норвешки лекарите треба да ги разгледаат своите практики за пропишување БЗД на рецепт (186).

Анализата покажа дека како причина **зошто употребуваат БЗД**, во нашата студија, кај испитуваната група најголемиот дел од испитаниците и тоа 41.9% ја селектирале причината “за да можам да спијам“ следено со “од љубопитство - да видам каков ефект имаат“ “да се релаксирам т.е. да го намалам притисокот/ напнатоста“, “за да се справам со стресот и напнатоста“ и “за да се чувствувам добро“. Најмалку селектирана причина е “за да со поминам убаво со моите пријатели“ и “за да се почувствувам high“.

Растројство на сонот кај пациентите на одржување на метадон е многу распространето (364).

Во студијата во Балтимор, пациентите на метадон кои пријавиле историја на БЗД употреба, 45.5% одговориле дека тие се користат за: да се добие „ high“, "да имаат добро време," или "производство интензивна, возбудливо искуство"(365).

Поединци пријавиле историја на БЗД со цел да се засили ефектот на опиоидот (опиоидни интоксикација), на пример, во студија (199) е согледано дека 72% од пациентите на метадон кои биле редовни БЗД корисници посочиле дека диазепам се користи за подобрување на ефектите од нивната секојдневна доза на метадон. Слично на тоа, корисниците на хероин, информираат дека интензитетот и времетраењето на ефектот на хероин се продолжува со додавање на и.в. флуразепам (366,367).

Претклинички докази дека БЗД го зголемува ефектот на наградување и зајакнување на ефектите од опиоидите може да ни даде најдобар показател за тоа зошто овие лекови се користат истовремено (368-371).

Многу лица кои инјектираат дроги пријавуваат дека употребуваат лекови кои се на рецепт и опиоиди и лекови за смирување, за само-лекување, за справување со различни типови на тековна болка, акутни или хронични како резултат на повреди. Некои лица кои инјектираат хероин, го заменуваат со лекови на рецепт, за да се спречи или запре употребата на хероин, за ублажување на симптомите на повлекување. Намалување на употребата на хероин е особено истакнато кај лица кои не може лесно да најдат хероин. Слично на тоа, други лица кои инјектираат хероин го заменуваат со лекови за смирување за да се намали нивната употреба на хероин. Сепак, лица кои инјектираат дроги пријавуваат дека заменувајќи го хероинот со транквилизер (БЗД) не е толку ефикасно како замена со опиоиди и може да доведе до обратен ефект, зголемена употреба на дроги (337).

Со анализа на податоците од Норвешката база на податоци која ги опфаќа сите издадени рецепти за целото население, за периодот 2004 -2005 година, утврдено е дека генерално 40% од пациентите на третман заради злоупотреба на дрога, примиле најмалку еден рецепт за БЗД, од кои оксазепам е најчесто пропишан лек, женските пациенти на програма за одржување со метадон добиваат рецепт почесто, пропишаните дози се високи, а карактеристика е и дека постарите пациенти добиваат повеќе хипнотици (186).

БЗД употребата е широко распространета меѓу пациентите на опиоиден супституционен третман. Резултатите од анализа на пресек со цел да се дефинираат мотивите и моделите на употреба БЗД и психијатрискиот коморбидитет кај примерок на пациенти (n = 193) укажуваат дека продолжената употреба БЗД и високо-ризични однесувања како парентерална употреба се вообичаена практика. Мотивите, согласно анализата, се поделени во оние поврзани со надминување на негативни ефекти; постигнување на позитивни ефекти (односно барање на награда) и сомато-медицински проблеми во најчест случај против анксиозна состојба. Заклучно согледување од студијата е дека третман на психијатрискиот коморбидитет, особено анксиозност, депресија и нарушувања на спиењето, може да бидат корисни во намалувањето на БЗД употреба, особено кај пациенти кои се на одржување со метадон (157).

Со примена на униваријантна логистичка регресиона анализа, применета во анализата на податоците во нашата студија, се доби податок дека лицата кои се на моментална терапија со БЗД на рецепт имаат за 16,47 пати сигнификантно поголема веројатност да користат БЗД при метадонскиот третман споредено со другите лица на третман.

**Најголеми причини за почеток на користење на непропишани бензодиазепини-** “да се релаксирам т.е. да го намалам притисокот/ напнатоста“ испитаниците во испитуваната група имаат 2,1 пат сигнификантно поголема веројатност да ја селектираат оваа причина споредено со лицата од контролната група.

Со предиктивна униваријантна логистичка регресиона анализа на податоците од студијата се покажа дека лицата кои како причини за почеток на користење на непропишани БЗД ги селектирале: да се релаксирам/ да го намалам притисок, да заборавам на проблем/ тешкотии, за да спијам, да се справам со стрес/ напнатост и да избегнам непријатни чувства, за  $p < 0,05$ , имаат сигнификантно поголема веројатност за употреба на БЗД при метадонски третман споредено со оние кои не ги селектирале овие причини.

Со повеќе истражувања (32,383) утврдено е дека причини за земање БЗД рекреативно се: да се подобри чувството „high“ (чувство на пријатност и задоволство) добиени од дрога, намалување на ефектите на повлекување на дрогата од организмот, служат како "седативи" од ефектите на стимулансните дрога („uppers“) а, исто така, може да производат "удар"-„kick“ кога се сами во високи дози или се вбригуваат интравенски.

Во студијата во Балтимор добиентите резултати се: „љубопитност, да видам што е тоа како е“ 45.6%, „да се релаксирам“, или „да ми се намали напнатоста / анксиозноста“ 41%, „да се чувствувам добро“ 36.7%, „да се добие чувство „high“ 24.4%, „да се надминат депресијата или фрустрација“ 23.3%, „да бидам далеку од мојот проблем или она што мачи“ 20%, „да поминам добро време со моите пријатели,“ 14.4%, „тоа е она што и моите пријатели го прават“ 10%, „тоа е нешто што со моите пријатели се прави кога ние сме заедно“ 7.8 %, „да се вклопам во група/ ми се допаѓа“ 6.7%, „за производство на интензивно, возбудливо искуство“ 6.7 %, „бунт против мојте родители“ 3.3% „никогаш не користам непропишани БЗД“ 8.9% (211).

Злоупотребата на БЗД пациентите на субституционен третман е широко распространета и е поврзана со послаб успех третман. Придружните фактори, особено трауматични искуства од детство, не се истражени опширно и затоа се предмет на студија на пресек спроведена на пациенти во Психијатриската Универзитетска болница во Базел, Швајцарија, кои се на субституционен третман со метадон. Добиеентите резултати покажале дека БЗД употребата е застапена со 61%, а и товарот на детството и трауматски искуства се со висока 67% . Во под-категории, пациентите известиле за "емоционална злоупотреба", "емоционално занемарување" и "физички занемарување" што се значително поврзани со продолжено БЗД употреба, која е поврзана и со ХЦВ-серопозитивност, психијатриски семејна историја и опиоидната доза, доза на метадон исп. (206).

Во друга студија (373) испитувана е преваленцијата во детството и зрелоста со појавата на дефицит на внимание и хиперактивно растројство (ADHD) и клинички опсесивно-компулсивно нарушување (OCD) кај возрасни пациенти во метадонскиот третман на одржување и да се карактеризираат можни фактори на ризик. Една третина од испитуваниот примерок страдал од ADHD за време на детството, што е можна причина

која ги довела до само-лекување со некои лекови од групата на БЗД, но и до земање на дрога и на тој начин до зависност.

Наодите во спроведена студија укажуваат на тоа дека БЗД значително влијаат врз седацијата, вниманието, психомоторните вештини. Високи дози на опиоиди се поврзани со намалување на кислородната сатурација и психолошките перформанси кај пациентите на метадон, но постојат други клинички контексти кои се значајни, а тоа е можноста долгорочната употреба на БЗД да развие толеранција (182). Овие резултати се подоцна потврдени од страна на неколку студии кои известуваат за слични интеракции, кои покажаа дека ко-администрација на диазепам (40 mg) со метадон или бупренорфин се поврзани со субјективни оценки за "силата на дрогата" и "смирувањето" споредбено со ефектот на секој опиоид земен сам (182). Од истите истражувачи, согледани и објавени се и слични резултати, но со користење на пониски "терапевтски" дози од диазепам (10, 20 mg), односно дека диазепамот значително може да го измени одговорот на опиоидниот третман со метадон или бупренорфин (143).

БЗД се користат и за рекреативни цели, но резултатите од бројни студии укажуваат дека може да доведе до зависност особено при употреба од страна на „ранливи лица“ бидејќи го зголемува нивото на допамин и предизвикува долготрајни синаптички адаптации во системот за наградување кои во крајна линија може да предизвикаат и патолошко однесување (374).

Главните причини за користење БЗД без рецепт дадени во студијата во Балтимор се: љубопитност е најчеста причина (46%), проследено со ослободување на напнатоста или анксиозност (41%) и да се чувствува добро (37%)(211).

Постојат многу причини зошто и пациентите на ММТ користат БЗД, искуствата од студиите сугерираат дека употребата на БЗД може да означува желба за дрога, повторување на искуство кое веќе не се постигнува со иста доза на хероин, што се должи на поголема толеранција и метадон-индуцирана наркотична блокада (255), а може, исто така, да претставува обид да се негира зголемување на толеранција на опиоиди со пристап до други лекови кои ќе обезбедат алтернативни ефекти на наградување (386).

**Во последниот месец**, 50% од пациентите во испитуваната група користеле БЗД над 20 дена, во последните 3 месеци 50% односно 70% од испитаниците користеле БЗД консеквентно над 66 дена односно над 90 дена. Анализата по бројот на пати на користење на БЗД во текот на денот укажаа дека 50% односно 70% од испитаниците користеле БЗД консеквентно над 2 односно над 3 пати дневно. Анализата покажа дека во испитуваната група најмногу селектирана позитивна промена по користењето на БЗД е “спијам подобро“ застапена со 58.6%, следена со “чувствувам помалку грижи / страв“, “

чувствувам помалку болка“ и “ми помага да се чувствувам расположено како што посакувам“.

Спроведената предиктивна логистичка регесиона анализа покажа дека лицата кои како позитивни ефекти по користење на БЗД ги селектирале: помалку грижи / страв, се чувствувам по безбедно, спијам подобро, чувствувам помалку болка и ми ги ублажува несакани ефекти од метадонот, имаат сигнификантно поголема веројатност за употреба на БЗД при метадонски третман споредено со оние кои не ги селектирале овие промени.

Анализата покажа дека во испитуваната група најголемиот дел од испитаниците како причина за продолжеток на користење на непропишани БЗД посочиле “за да можам да спијам“ 44,2%, следено со “да го зголемам ефектот од метадонот“ со 42%, “за да се релаксирам/ да ја намалам напнатоста“ и “за да се справам со стресот и напнатоста“.

Лицата кои како причини за продолжеток на користење на непропишани БЗД ги селектирале: да се релаксирам, да заборавам на проблеми/ тешкотии, да ја надминам депресијата, за да спијам, за да се справам со стрес и напнатост, избегнам непријатни чувства и да зголемам ефект од метадонот, имаат сигнификантно поголема веројатност за употреба на БЗД при метадонски третман споредено со оние кои не ги селектирале овие промени, што беше утврдено со предиктивна мултиваријатна логистичка регесиона анализа на податоците.

Испитаниците во испитуваната група 54.9% изјавиле дека личното користење на БЗД не го сметаат за проблем.

Во однос на прашањето дали некогаш пробале да ја намалат или прекинат употребата на БЗД анализата покажа дека 32.9% од пациентите во испитуваната изјавиле дека никогаш не се обиделе да ја намалат/ прекинат употребата на БЗД.

Многу слично на нашите наоди, студијата спроведена во Даблин, Ирска покажа дека околу 49% од испитаниците користеле непропишани БЗД изминатиот месец (376).

Во истражување спроведено помеѓу пациенти на ММТ, во ММТ центар во Канада, утврдено е дека поголемиот дел од учесниците 87% изјавиле дека користеле алкохол, недозволен супстанции, непропишани опиоиди, и/или непропишани БЗД во изминатите 30 дена и 77.9% од учесниците изјавиле дека во моментот се соочуваат со психијатриски симптоми. Тековната употреба на непропишани БЗД е показател за зголемување на тежината на анксиозноста и нарушувањата на расположението, присуство на симптоми на социјална фобија и сл. (377).

Анализата **за години на користење на БЗД во текот на животот**, во двете групи, укажа дека над 50% од испитаниците користеле седативи/БЗД консеквентно над 10 односно над 7,5 години во текот на животот.

Предиктивната улога на одредени параметри во однос на употреба на БЗД за време на метадонскиот третман е тестирана со примена на униваријантна логистичка регесиона

анализа и е утврдено дека секоја дополнителна година на користење на БЗД во животот сигнификантно ја зголемува веројатноста за употреба на БЗД при метадонскиот третман.

Во однос на прашањето **дали некогаш учествувале во програма за детоксикација од БЗД**, само 14.4% од испитаниците во испитуваната група и 8.5% од испитаниците во контролната група дале потврден одговор.

Од досегашните искуства, терапевтските пристапи за БЗД зависност кај пациентите на метадонскиот третман на одржување има ограничен успех (195). Детоксикација со клоназепам (CDTX) и третман со клоназепам со одржување (СМТ) се споредувани во отворени клинички студии на пациенти, кои користат повеќе активни супстанции и се долгорочни хероински зависници, а имаат и БЗД зависност. Овие пациенти имаат повеќе обиди за апстиненција од БЗД, како и многу висока стапка на коморбидни психијатриски нарушувања. Клоназепам е високо потентен БЗД со долго дејство, со дејство при панични напади, фобии, анксиозни состојби, делува антипсихотично (378,279).

На Аделсон клиниката за третман на злоупотреба од дрога, од анализирани 200-220 пациенти во период од 3 години, согледано е дека БЗД употребуваат 80 пациенти и имаат DSM-IV дефинирана долгорочна зависност (најмалку 3 години) на големи дози на БЗД, со повеќе обиди за апстиненција. На Клиниката како предмет на истражување се спроведени два третмани за БЗД зависност со примена на стандарден протокол и тоа детоксикација со клоназепам (CDTX) или одржување со клоназепам (СМТ). Двата третмани гарантирале и дека откажувањето од нив нема да има последици врз примарниот супституционен метадонски третман на пациентите. За време на третманот, следена е максималната дневна доза метадон и АСИ-индексот (индексот за анксиозност) со цел да се процени тежината на злоупотреба.

Пациентите не се разликувале во однос на пол, возраст, образование или брачна состојба, а нема разлика и во максимална БЗД доза. Сите пациенти, 98.5% злоупотребувале флунизепам како главен агент на БЗД злоупотреба, додека 63.6% пациенти, исто така, злоупотребувале и диазепам, 13.6% алпразолам и нитразепам 10.6%. Групите во истражувањето во Израел имале и сличност со години на злоупотреба на хероин, години на БЗД злоупотреба, во бројот на дополнителни лекови на злоупотреба и во деновите на метадонски третман. Единствената разлика помеѓу нив и меѓу испитаните параметри е дека групата која е на одржување со клоназепам СМТ група има значително повисоки максимални дози на метадон од CDTX група. Значителни разлики не биле пронајдени на тежината и размерите на АСИ имајќи ја предвид и двојната зависност (од дрога - хероин и од психотропни супстанции – БЗД).

Стратегијата за одржување со клоназепам е модел на третман за БЗД зависни пациенти кои се на супституционен третман и со долгорочна историја на злоупотреба на дрога, како

и претходни обиди за детоксикација. Психијатрискиот коморбидитет може да има важна улога во изборот на соодветен третман модалитет и влијаат врз исходот на третманот.

**Во однос на искуство за мешање на БЗД со други лекови/дрога**, поголемиот дел од испитаниците во испитуваната група и тоа 50.5% изјавиле дека имаат вакво искуство. Анализата укажа дека испитаниците од испитуваната група имаат за 2.77 сигнификантно поголема веројатност за искуството во мешање на БЗД со други лекови/дроги споредено со контролната група .

Лицата кои мешале БЗД со други лекови/дрога имаат за 2,7 пати сигнификантно поголема веројатност за користење на БЗД при метадонски третман споредено со оние лица кои не го практикувале тоа.

Истовремена употреба на хероин и лекови за смирување се пријавени за зголемување на ефектот на дрогата, но и за смирување. Пример кој се посочува од испитаниците во студијата е инјектирање на Хапах (Алпразолам) и хероин заедно, бидејќи "БЗД го засилува ефектот на хероинот до десет пати". Други изјавуваат дека користат Клопозин (clonazepam) колку што можат, пр 300 тбл. во последните 3 месеци, бидејќи "дава подобрени и подолготрајни чувства „high од кога се внесува само хероин“ (337).

**Компаративните наоди, начини на користење на пропишана доза на бензодиазепини**, укажуваат дека во последниот месец, кај 50% од пациентите во испитуваната група дневната доза на БЗД изнесувала над 25мг, додека кај 70% од нив дневната доза изнесувала над 50мг. Минималната дневна доза на користени БЗД изнесува 2 мг додека максималната доза изнесува 200мг.

Според истражувањето на Markus Backmund и соработниците меѓу 1049 пациенти, вкупно 466 (44.4%) консумира БЗД на дневна основа (ко-употреба на БЗД), а од нив вкупно 218 (20.8% од вкупната анализирана популација) консумира 60 милиграми или повеќе диазепам на ден (380).

Историјата на долгорочна употреба на БЗД, ескалацијата на дозирањето и високи нивоа на анксиозност и покрај земањето на БЗД со години и во повеќе студии го проучувале повеќе научници, а согледано е дека постојат три 3 под-популации кои злоупотребуваат, според Ештон (69): (1) пациенти на кои им се пропишани БЗД за терапевтски цели, за краткорочна примена, а тие ги применуваат долг период; (2) пациенти на кои им се пропишани БЗД за терапевтски цели, потоа ја зголемуваат дозата со одење дополнително кај други лекари за истата здравствена потреба или во крајни состојби бараат БЗД на црно и (3) пациенти кои бараат БЗД за рекреативна употреба без рецепт, со тенденција да употребуваат повеќе супстанции за подобрување на ефектите



на другите дроги, намалување на ефектите од повлекување на дрога, и/или за да се произведат стимулирачки ефекти земени интравенскиот начин на внес на дрогата (69).

**За програм со поддршка за прекин на користење на БЗД**, 45.2% од испитаниците кои користат БЗД (изјавиле дека дефинитивно се спремни да бидат вклучени во програм со поддршка за прекин на користење на БЗД, додека 36.4% одговориле дека сеуште не се сигурни но, би сакале да пробаат. Дефинитивно само 5.81% од испитаниците ја одбиле оваа можност. Загрижува добиениот резултат од анализата кој покажа дека најголемиот дел од испитаниците и тоа 43.9% се изјасниле дека прекиноот на третманот во метадонскиот центар ќе помогне за прекин на употребата на БЗД. Решавањето на финансиските проблеми како иницијатива која би помогнала за прекин на употребата на БЗД ја посочуваат 40.8% од испитаници, додека за посебна програма за употреба на БЗД се изјасниле 138 34.9%. Најмал број на испитаници и тоа 15.9% сметаат дека долга програма за детоксикација би помогнала во решавањето на проблемот со употребата на БЗД.

Kevin W Chen согледал дека меѓу пациентите кои се актуелни БЗД корисници, 60% одговориле "Да, дефинитивно", а уште 11% испитаници, изјавиле дека може да се обидат да учествуваат во програма за детоксикација од БЗД. Само 29% изјавиле дека не биле заинтересирани за запирање БЗД употреба (211).

**За време поминато во затвор** во текот на животот, 50% од пациентите во испитуваната група потврдиле дека биле над 15 месеци во затвор, додека 70% од нив биле во затвор над 36 месеци (3 години). Минималниот престој во затвор во оваа група е еден месец, а максималниот е 300 месеци (25 години). Со мултиваријантна логистичка регресиона анализа како предиктивен фактор е утврдено дека времето поминато во затвор може значајно да влијае на употреба на БЗД (380).

## 8.4.Здравствени проблеми

### 8.4.1.Хронични здравствени проблеми

Речиси сите пациенти во метадонските програми дрогата (хероинот) го внесуваат во дел од својот живот со инјектирање и со тоа биле изложени на ризик за бројни медицински компликации.

Анализата покажа дека најголемиот дел од испитаниците во испитуваната група имаат проблем со употребата на БЗД и тоа 47.1% следено со **хепатитис Ц** кај 43.9%,

вознемиреност или стрес кај 36.6% и зависност од хероин 27.8%. Во целиот примерок на пациенти на метадонски третман како најчест здравствен проблем е селектирана употребата на хероин кај 42% следена со хепатитис Ц кај 41.6%, што е за половина помала стапка (доколку ја прикажува точната слика на состојбата) од глобалната преваленца и вознемиреност /стрес кај 33.5%.

Слични наоди на преваленца на хепатитис Ц кај пациенти на ММТ се најдени и во други студии, така малку поголем процент е согледан во истражување во Шангај, Кина, со анализа на клиничките податоци на пациентите, при што е утврдено дека 53% од пациентите на ММТ се серо-позитивни на ХЦВ (380).

Преваленцата (распространетоста) на ХЦВ кај интравенски корисници на дрога се проценува на 70-90% (381). Податоци и примероци од крв добиени и анализирани од пациенти од метадонска клиника во Лондон, укажуваат на стапки на распространетост на ХБВ и ХЦВ инфекција, при што 80% биле ХЦВ и 50% ХБВ позитивни (382). Исклучително висока преваленца на ХЦВ инфекција 90.8%, но и ниска свест за нивната инфекција е пронајден меѓу ММТ пациенти во Тајван. Овие наоди ја нагласуваат важноста на информирањето/едукацијата во однос на ризично однесување и потребата за ХЦВ третман за оваа популација во Тајван (383).

Хепатитис Ц (ХЦВ) е крвно пренослива вирусна инфекција која лесно се пренесува и е идентификувана како најчеста вирусна инфекција кај лицата кои инјектираат дроги (384). Високата преваленца и потенцијалните негативни последици од ХЦВ бараат поголемо внимание (385). ХЦВ е значајна причина за морбидитет и морталитет кај лицата кои инјектираат дрога (IDUs) (386). ХЦВ е водечка причина за смрт од болести на црниот дроб (387). Јасно е дека постои голема потреба да се прошири пристапот до скрининг и советување кај оваа популација (IDUs) со висока преваленца хепатитис Ц. ХЦВ тестирање и образование може да се обезбеди знаење и мотивација за анти-ХЦВ-негативните лица кои инјектираат дрога да ја намалат нивната навика или фреквенција на инјектирање на дрога (388).

Како и во нашата студија каде 42% е селектирана употреба на хероин, како најчест здравствен проблем, слична сотојба е утврдена и со студија на пресек спроведена меѓу пациенти од амбулантските центри за метадон во Југоисточна Англија, Велика Британија. Во оваа студија утврдено е дека половина од пациентите (50%) пријавиле употребата на хероин во претходниот 14-дневен период, која е поврзан со финансиски проблеми, минување на време со други корисници на дрога, употреба на кокаин, лошо расположение и незадоволство со дневната доза на метадон (389).

Многу пациенти со лекови за третманот за опиоидна зависност имаат хронични болести како што се дијабетес, астма или хипертензија, како проблеми со здравствената состојба

на забите и други нарушувања, кои може да се занемарени со години. Некои пациенти имаат **хронична опструктивна белодробна болест (COPD)**, хипертензија, коронарна артериска болест, или други болести поврзани со долгорочна употреба на тутун. Управување со хронична болка кај пациентите со ММТ е особен предизвик поради улогата на опиоиди во третман на болка. Покрај тоа, опиоидна интоксикација може да резултира со можни телесни повреди.

До истите сознанија поврзани со постоење на хронични болести кај пациентите на ММТ е дојдено и со други студии, како што е случај со студија (Case-control study), спроведена во Канада со анализа на база на податоци од пациенти на ММТ, 50-годишна возраст, случајно избрани, како и контролните субјекти еднави во однос на возраст, пол, покриеност на социјална помош. Кај ММТ група утврден е значително поголем број пациенти кои добиле лекови за хронична опструктивна белодробна болест (COPD) која може да се објасни со пушењето изразено во големи размери кај овие пациенти и поголем број пропшани лекови за третман на депресија, а нема значителни разлики за број пропшани лекови за третман на состојби на хипертензија или дијабетес (390).

Но, од спроведена студија во Атланта, САД утврдено е дека да се биде Афроамериканец, со хепатит Ц позитивен статус, **покачени AST, ALT** и терапија на одржување со метадон има значителна корелација со лица кај кои е дијагностицирана шеќерна болест. Меѓу сите тие фактори, пациентите кои се на метадон имаат најзначајно изразен ризик фактор според оваа студија. Бупренорфинот може да биде помалку веројатно да придонесе за развој на дијабетес отколку метадонот. Потребни се повеќе истражувања за да се разбере врската помеѓу опиоидите и настанувањето на ДМ (391).

Луѓето со други нарушувања покрај зависност од дрога се со поголема веројатност да злоупотребуваат бензодиазепини (392), при што пациентите го примаат опиоидниот третман, злоупотребуваат БЗД во рок од 1 час и ги зголемуваат ефектите на лекот, ефект кој се добива со интеракцијата со која се потенцира седативниот аспект познат како "зголемување"- "boosting".

На прашањето за примање на терапија за одредени заболувања (**висок крвен притисок, шеќерна болест, ХИВ, болка** и др.) пропишана од лекар, поголемиот дел од испитаниците во двете групи изјавиле дека не примаат терапија пропишана од лекар за посочените заболувања и тоа 81.5%.

На прашањето за примање на пропишана терапија за било какви психолошки/емоционални проблеми (вклучувајќи вознемиреност или депресија), потврден одговор дале 54.3% од испитаниците во испитуваната група. Испитаниците од испитуваната група имаат за 2.47 пати сигнификантно поголема веројатност за примање на ваква терапија споредено со контролната група.

Поврзано со наодите на нашето истражување, се и студиите кои сугерираат дека преваленцијата на медицински и психијатриски состојби е висока меѓу поединците со нарушувања како што е употреба на дрога и вклучуваат хипертензија, коронарна артериска болест, хронична болест на црниот дроб, хепатитис; психијатриски состојби депресија и анксиозност. Сепак, медицинска грижа, па дури и скрининг, ретко се предвидени како дел од третман кои опфаќа злоупотреба на супстанции и најчесто медицинските услуги се одделни и во голема мера се некоординирани (393).

А статистички значајна асоцијација беше пронајдена меѓу дијабетес мелитус, рак црниот дроб и гастроинтестинален канцер и предвремена смртност во примерок на постари пациенти кои се на третман на одржување со метадон (394).

Резултати од реализирани испитувања кај пациенти на ММТ сугерираат на тоа дека метадонот може да го **продолжи QTc** интервалот и да предизвика Torsades de pointes (395). Истовремената употреба на дијазепам или други БЗД во метадонскиот третман на одржување може да го зголеми ризикот од ненадејна смрт. Така, иако дијазепамот самостојно не го пролонгира QT интервалот, тој учествува заедно со метадонот во поттикнувањето на ослободувањето на  $Na^+$  од  $Na^+$  канал и може да предизвикана блокада на  $K^+$ , со што HERG K канал се блокира и ќе остане некомпензиран, а со тоа се зголемува ризикот за нормално функционирање на срцето (396). HERG формира голем дел од протеински јонскиот канал која спроведува калиум ( $K^+$ ) јони од мускулните клетки на срцето и ова е од клучно значење во правилно (во соодветен временски интервал) враќање во мирување (реполаризацијата) на клеточната мембрана за време на срцевиот акционен потенцијал (397).

**Во делот за можни психолошки/ емоционални проблеми во текот на последниот месец**, 50% од пациентите во испитуваната група имале над 10 дена со психолошки/ емоционални проблеми, додека кај 70% од нив бројот на денови бил над 25. Минималниот број на денови со психолошки/ емоционални проблеми во оваа група е еден, а максималниот е 30. Нарушување на расположението, коморбидни пореметувања на расположението поврзани со анксиозност и менталните нарушувања, или самоубиствени нагони се силни предзнаци за согледува потребата да се побара помош од професионалците за ментално здравје (398).

**За проблемите со спиењето**, во спроведеното истражување, најголемиот број на испитаници од испитуваната и од контролната група изјавиле дека состојбата “нарушување на спиењето“ е застапена кај испитуваната група со 45.3%. Во однос на прашањето за постоење на проблеми со спиење/вознемиреност пред започнувањето со

метадонскиот третман најголемиот дел од испитаниците од двете групи дале потврден одговор и тоа 53.9%.

Во студија спроведена од Peles E. (399) и соработниците согледано е дека добиените податоци сугерираат на тоа дека лошите навики на спиење кај ММТ пациенти не се однесуваат на нивните дози на метадон, туку на нивните дополнителни проблеми, имено хронична болка и злоупотребата на БЗД.

Согледано е дека лош квалитет на спиењето е многу распространет меѓу пациентите на метадонскиот третман на одржување со 84%(400), односно 75.2% (399) имаат нарушувања на спиењето, што е малку повеќе изразена состојба на нарушување, од согледувањата во нашата студија.

Несоница често се јавува како ко-морбидна состојба кај пациенти со анксиозност, како и кај пациенти со други психијатриски дијагнози на пример, депресија или употреба на дрога. Покрај тоа, несоницата може да се случи како примарно нарушување, а недостатокот на сон влијае врз целокупното здравје, продуктивноста и квалитетот на животот (401).

Нарушувањата на здравствената состојба кај пациентите на ММТ се чести. Согледани се сериозни здравствено нарушувања и кај македонските пациенти во спроведената студија, како и кај други пациенти на ММТ. Многу често нарушување кое го пријавија пациентите во студијата е **длабока венска тромбоза** и други нарушени состојби на васкуларниот систем.

И во други студии, покрај во студијата спроведена кај македонските пациенти, согледано е дека многу корисници на дрога се хоспитализираат поради длабока венска тромбоза и нарушувања на венските заливоци (402,403). Интравенското инјектирање е поврзано со флебит или тромбофлебитис, кои можат да се инфицираат (406). Венска болест и пост-тромботски синдром, може да се јават и кај млади лица кои некогаш или сеуште инјектираат дрога (405). **Хроничните нарушувања на вените** води, во својата крајна фаза, до улцерација на кожата (406) .

Инјектирањето на дроги е поврзано и со инфекции на кожата и меките ткива, како и васкуларни болести (407).

Инјектирањето во пределот на слабините е поврзано со значителни ризици од повреди на феморалните вени и феморална артерија, како и бактериски и вирусни инфекции на крвта (406). Повеќе сериозни медицински компликации, како што се длабока венска тромбоза (ДВТ), белодробна емболија, хронична венска болест и ризик од гангрена, исто така, се пријавени (408-411). Во прилог на ризикот од смрт од белодробна емболија, е лошо третирана ДВТ, што често резултира во склероза, стеснување на вени, со губење способноста да се прошират за да се приспособат за зголемување на венските враќање

во периодите на зголемена физичка активност. Симптоми на венска инсуфициенција (болка во нозете / или оток) се пријавени кај повеќе од половина 54.8% испитаници во студијата спроведена во Лондон (414). За загрижување е дека овие симптоми се јавуваат кај многу помлада возраст на лица зависни од дрога, споредбено со општа популација, што е доказ во спроведената студија каде средна возраст на испитаниците е 36.8 години (413,414).

Во Велика Британија, инјектирање во феморалната вена, често се нарекува "инјектирање кај препоните", е сериозна причина за ризик и штети (415). Студија спроведена во Англија идентификува значајно зголемување на хоспитализација на корисниците на дрога во Англија за инфекции на кожата и меките ткива како и на васкуларните заболувања. Со ултразвучно скенирање идентификувани се значајни нарушувања на здравствената состојба заради инјектирање во феморалната и тоа кај три четвртини (72,5%) од испитуваните пациенти, при што кај две петтини (41,8%) од испитаниците имаат "тешка" или "многу тешка" состојба на вените (416). Голем дел од оштетувањата на вените се однесуваат на функционалноста (протокот на крв), а тоа е како резултат на директна траума од инјектирање во вена (415) .

Со мултицентрична, епидемиолошка студија на пресек, спроведена во 74 здравствени центри за метадонска терапија, во Шпанија утврдени се клинички коморбидитети, односно високи стапки на крвно преносливи заразни заболувања и тоа кај 59% од испитаниците (267).

Различни проблеми со кожата се пријавуваат кај корисниците на дрога како апсцеси, чиреви и инфекции на меки ткива (417-431). И кај пациентите во Република Македонија, при спроведувањето на студијата, се согледаа бројни проблеми со кожата. Тоа е потврдено и во студија спроведена во Glasgow, Шкотска, при што проблеми со кожата, се пријавени кај 60% од испитаниците, со појава на апсцеси (75%), грутки (48%), флекули (47%), проследено со чиреви на нозете (25%), изгореници од киселина (24%) и хронични рани на нозете (23%), вклучувајќи и модринки и проширени вени, флебитис, целулитис, хематом, лузни. Висока стапка на преваленца на улцерации на нозете, во спроведената студија, е алармантна, бидејќи улцерациите на нозете се сметаат за болест во крајна фаза венско нарушување и интравенските корисници на дрога имаат потреба за заштита на долните екстремитети (420).

Различни ендокрини абнормалности се пријавени во зависниците од хероин и кај пациентите на метадон терапија на одржување во Република Македонија и тоа (421): зголемување нивото на тироксин (Т4), три-iodothyronine (Т3), како и абнормалности на метаболизмот на инсулин и гликоза, зголемување на нивото на пролактин (422) и абнормалности во половите хормони, адренална инсуфициенција, намалени нивоа на норадреналин и зголемување на плазма кортизол нивоа. Кортизол е стероиден хормон,

глюкокортикоид (423), кој се ослободува како одговор на стрес и ниско ниво на гликоза во крвта.

#### 8.4.2. Психолошки/емоционални проблеми

Се проценува дека меѓу 28-76% од пациентите на супституционен третман имаат барем едно ко-морбидно психијатриско нарушување (136).

Во Шпанија утврдени се психијатриски коморбидитети кај 67% од пациентите на ММТ (279). Бензодиазепините се најчесто злоупотребувани лекови кај пациентите на ММТ во Шпанија (424).

Постои поврзаност помеѓу дефицити во меморијата во секој-дневното однесување (односно, применување на претходно научена и усвоена активност во соодветна прилика), ризично однесување и донесување на ризични одлуки (на пример, правејќи избор со кој има голема шанса за непосакувани/ опасни резултати). Тоа се и карактеристика кои се јавуваат кај лица кои имаат нарушувања поврзани со користење на психоактивни супстанции (425).

Комплексната природа и психопатологијата на нарушувањата поврзани со злоупотреба на супстанции, се особено тешко да се проценат во моментот кога лицето се прима на лекување. Во тој момент, постои хетерогеност на психолошки / психијатриски состојби, кои можеби се и услови за првата употреба на психоактивни супстанции или пак тоа се ефектите од хероинот и / или други супстанции, при невробилошките процеси на зависност, или пак психо-социјален стрес кој е поврзан со зависноста (426,427).

Во однос на анксиозните растројства, постојат сознанија дека опиоидните агенти имаат антипанични ефекти, што е поткрепено со искуствата дека метадонот на одржување е одговорен за спречување на психотични релапси кај индивидуи со историја на психотична епизоди. Во таа насока, постепено елиминирање на метадонот се согледува дека е проследено со психотични релапси (повторувања). Употреба на метадон е предложена и како третман во случаи на шизофренија кои се отпорни на традиционалните лекови, проследено со ниски дози на антипсихотици, како што се хлорпромазин, флуфеназин и халоперидол кои се потребни за контрола на психотични симптоми (428).

На испитаниците во истражувањето, во двете групи им беа посочени тринаесет психолошко/емотивни состојби како здравствени проблеми кои евентуално им се појавиле во текот на животот со можност за селектирање на повеќе од нив. Анализата покажа дека најголемиот дел од испитаниците во двете групи ги селектирале истите состојби и тоа “анксиозност/ вознемиреност“ кај 48.7% , следено со состојбата “нарушување на спиењето“ застапена со 45.3% и “голема депресија“ со 39.7%;

анксиозност/ вознемиреност 48.73%; „биполарно растројство“ 4.56%; „шизофренија“ 4.05%; „пост-трауматско стресно растројство“ 8.61%; „опсесивно компулсивно нарушување“ 2.79%; „панично растројство“ 8%; „фобија“ (социјална фобија или специфични фобии) 9.87%; напади/ удар 10.15%.

Односот помеѓу употребата на дрога и психијатриските нарушувања е многу комплексен, присуството на ментално растројство предизвикува или олеснува воспоставување на зависност; употребата на дрога може да предизвика почеток на друга ментална болест, а можно е и постоење на причини кои се заеднички за двете нарушувања (429).

Преваленцијата на нарушувањето на менталното здравје со употреба на супстанции (дрога) се доволно големи, што можеме да кажеме дека коморбидитет е очекување, а не исклучок во целиот систем (430).

И покрај ефикасноста на третманот одржување со метадон (СТ), зависноста од дрога се уште вклучува тешки оштетувања на функционирањето како и низок квалитет на живот. Во студија во Холандија согледано е дека психијатриски коморбидитет е евидентиран кај 78% од пациентите; нарушувања на расположението 60% и анксиозни растројства 46% се најчестите дијагнози, а дополнителни нарушувања се дијагностицирани кај 70% од СТ пациенти, како асоцијално растројство на личноста документирано кај 65% од пациентите (431).

Во студија спроведена во Центар за зависност од супстанции, во St. James Hospital Portsmouth, Ук, кај 440 пациенти, уврдено е дека (37%) имале коморбидни психијатриски болест (144).

## 8.5. Anxiety Sensitivity Index - ASI3

Анксиозните нарушувања често се јавуваат кај лица кои имаат нарушувања поврзани со употреба на контролирани психоактивни супстанции (432,433).

Во рамките на истражувањето кај испитаниците од испитуваната група одредуван е индексот на анксиозност - загриженост/немир, при што анализата на вкупниот ASI за физичка анксиозност - укажа дека индексот е статистички несигнификантно повисок во испитуваната група (корисници на БЗД за време на метадонски третман). Поединечната анализа укажува на сигнификантна разлика во однос на три тврдења и тоа: а) Кога се чувствувам зашеметен/ замаен се плашам да не сум ментално болен/а; б) Кога не можам да мислам јасно, се плашам дека можеби нешто не е во ред со мене и в) Кога не можам да се сконцентрирам се плашам дека можеби полудувам! Анализата на вкупниот ASI за социјална анксиозност - укажа дека индексот е статистички несигнификантно повисок во



испитуваната група. Поединечната анализа на секое прашање по групи, укажа на сигнификантно повисок повисок ASI индекс за социјална анксиозност во испитуваната група во однос на две тврдења и тоа: а) Се плашам дека луѓето околу мене ќе ја забележат мојата вознемиреност! и б) Мислам дека ќе биде страшно за мене доколку покажам слабост во јавноста.

Студиите укажуваат распространетост на генерализирано анксиозно нарушување (Generalized Anxiety Disorder GAD) од 12.4%, односно повисоко кај лица кои се изјасниле дека изминатите 30 дена употребиле БЗД (327). БЗД се употребуваат од страна на лица кои користат опиоиди за да се намали анксиозноста, за да се зајакне опиоидниот ефект и лекување на симптомите на повлекување на дрога(127). За хроничната природа на генерализирано анксиозно нарушување и честотиот ко-морбидитет со депресија, БЗД се корисни, заради нивниот брз почеток на дејство и ефикасност при соматски и автономни симптоми (434).

Во таа насока, истражувањата сугерираат дека лицата со покачена анксиозност и чувствителност (AS) (страв од бенигни телесни сензации поврзани со анксиозност) се со поголема веројатност да користат супстанции да се справат со болка, особено бензодиазепини и други седативи и тоа значително поголема употреба на седативи кај жените(436).

Во Медицинскиот центар во Атланта е спроведена ретроспективна анализа на пациентите кои се на одржување на метадон, со нивно категоризирање во две групи: пациенти на метадонска доза од 60 до 100 mg дневно и пациенти на метадон доза поголема од 100 mg дневно. АСИ резултатите не покажале статистички значајно подобрување кај пациентите од групата кои се на умерена доза на метадон, но покажале статистички значајно подобрување кај пациентите од групата кои се на високи дози. АСИ резултатите кај пациентите на ММТ кои имаат семејни проблеми покажале статистички значајно подобрување и кај групата со умерена доза метадон (436).

Резултатите од ретроспективната анализа на медицинските наоди на пациентите во одделот за психијатрија во САД, кои се на третман со метадон, покажаа статистички значајни подобрувања во АСИ резултати за проблеми поврзани со употреба на дрога и за психијатриски, медицински проблеми, а исто така, покажано е и статистички значително намалување на употребата на дрога, опијати, кокаин и БЗД согласно со добиените резултатите при анализа на урина(437).

Нарушувањата поврзани со употреба на психоактивни супстанции и нарушувањата на расположението и анксиозните растројства кои се развиваат независно од интоксикација и синдромот на повлекување, се меѓу најмногу распространетите психијатриски нарушувања во САД (438). Поврзаноста помеѓу нарушувањата поврзани со употреба на психоактивни супстанции и нарушувањата на расположението и анксиозните растројства

се значајни, што укажува дека одвоен третман за овие коморбидни состојби е повеќе од потребен.

Употребата на БЗД се доведуваше во прашање во изминатиот период, заради појавата на зависност поврзана со нивната долгорочна употреба, па се препорачуваа понови антидепресиви. Но, и покрај се, БЗД се уште се најчесто пропишувани лекови за анксиозност и слични нарушувања. Во прилог на ова е и неуспехот другите лекови уверливо да демонстрираат супериорност на алтернативна фармакотерапија за анксиозност и слични нарушувања, што даде поттик за повторно разгледување на улогата на БЗД. Неодамнешните студии покажаа дека долготрајната употреба на БЗД може да биде ефикасна и безбедна ако се комбинираат со психолошка терапија и антидепресиви со што ќе се постигнат оптимални резултати и се сугерира дека БЗД може да се користат како прва линија, на долгорочен фармаколошки третман за панично растројство, генерализирано анксиозно нарушување и нарушување социјална анксиозност (439).

Како што е случај и во нашето истражување и Chen K и неговите колеги согледаа дека опиоидни зависни пациентите имаат проблеми со анксиозност пред да влезат ММТ, а и имаат претходно постоечките проблеми со анксиозност пред иницирање на опијатна употреба(211). Тие сугерираат дека повеќето СТ програми не успеваат да се справат со проблемите со анксиозност и СТ предизвикува појава или влошување на БЗД злоупотребата. Со ова се објаснува и зошто БЗД се злоупотребуваат самостојно, и со зголемување на интензитетот на потребите на пациентите (381) и влијае на резултатите на третманот.

## 8.6.State Anxiety Score - SAS

На испитаниците од двете групи одредуван им е State anxiety скорот (SAS), кој се дефинира како страв, нервоза, нелагодност односно возбуда.

Согласно анализата испитаниците во двете групи имаат State anxiety скор кој укажува на умерена анксиозност. Добиената просечна вредност на State anxiety скорот за целиот примерок на истражувањето укажа на состојба на умерена анксиозност на испитаниците.

Во студија спроведена со цел да се испита врската помеѓу симптомите на анксиозност и депресија со резултатите на третман (прекин на третманот, стапки на тековна употреба на дроги и веројатноста за појава на предвремено породување) кај опиоидни зависни бременни жени, како и употребата на психотропни лекови, покажа дека: жени кои пријавиле само симптоми на анксиозност почесто го прекинуваат супституциониот третман, лицата кои имаат симптоми на депресија се со помала веројатност да го прекинат третманот, во споредба со жените кои пријавиле ниту депресијата ниту

симптоми на анксиозност. Мнозинството 61.4% од жените пријавиле истовремена употреба на психотропни лекови во одреден момент во текот на третманот (440).

## 8.7.CES Depression Scale (CES-D)

Кај испитаниците од двете групи во спроведената студија е согледано постоење на CES-D скор кој укажува на постоење на депресија. За  $p < 0,05$ , анализата покажа дека постои сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на висината на CES-D скорот и тоа во прилог на состојба на поголема депресија кај испитаниците од испитуваната група. Кај 75% од испитаниците чувството на депресија е присутно во над 3 дена во неделата.

Многу слично со добиените резултати во нашата студија, се и резултатите од неколку други студии според кои депресијата е многу распространета меѓу пациенти на третман со одржување со метадон и се движи помеѓу 19% и 74.3% во тек на животот и 10-30% за тековна преваленција (441,442,353,443) .

Учесниците во студијата изјавиле дека изминатите 30 дневна употреба на алпразолам, клоназепам и / или диазепам имаат 11.1% повисока преваленцијата на голема депресија наспроти БЗД не-корисниците (327).

Евалуирано е, во спроведена студија на пресек, дека депресијата е широко превалентна помеѓу поранешни хероински зависници кои се на метадонски третман на одржување, во согласност со добиените резултати според кои кај 50% од испитаниците страдаат од депресија. Во оваа студија утврдено е дека главни фактори на ризик за депресија е потребата да се биде на ММТ, женскиот пол, психијатриска дијагноза, земање на психотропни лекови, употреба (злоупотреба) на БЗД, метадонска доза  $> 120$  мг/ден (443). Според истата студија 82% од испитаниците употребуваат БЗД, а 40% им се пропишани повеќе од два лека за третман на одредени психолошки состојби.

Животната преваленца на депресија кај лица со опиоидна зависност е повисока отколку кај општата популација (44-54% наспроти 16%) и претставува ризик фактор за морбидитет и морталитет. Кај пациенти на ММТ, стапката на распространетост на депресијата се движи помеѓу 10 и 30%, што влијае негативно на исходот на третманот (444).

Преваленцијата на голема депресија е висока според наодите во истражувањето кај опиоидни зависници во шест европски градови (Атина, Есен, Лондон, Падова, Стокхолм, Цирих) на репрезентативен примерок од 599 и изнесува околу 50 (317).

Teesson M. и соработниците во студија на пресек со структурирано интервју при влез во метадонска програма за одржување, согледаа дека депресивното растројство се движи околу 26%, при што жените се со поголема веројатност да имаат големи депресивни

епизоди (31% наспроти 21%), фактори поврзани со депресија се пост трауматски стресни нарушувања, обид за самоубиство во последните 12 месеци и тешка телесна попреченост (442).

Студија на пресек е спроведена кај 108 пациенти во одделение за третман на зависност од дрога во болница во Куала Лумпур, со цел да се утврдат депресивните симптоми и придружните фактори кај мажите кои се на терапија на одржување со метадон. Во оваа студија, согледана е стапка на депресија од 44.4%, со што е потврдено дека депресијата е сериозна клиничка состојба која има големо влијание врз поединецот и потребно е лекување (445).

Речиси една третина од пациентите со големо депресивно растројство, исто така, имаат како коморбидитет нарушувања поврзани со употреба на контролирани психоактивни супстанции и има поголем ризик за самоубиство и поголеми социјални и лични оштетувања, како и други психијатриски состојби(446).

Пациентите на ММТ покажуваат висок коморбидитет на психијатриски нарушувања, со особена веројатност за депресивни и параноични симптоми и ова треба да се земе сериозно предвид кога се одлучува за терапевтската стратегија (447).

Во ревиски труд, достапен во Кохран базата на податоци, вклучени се седум рандомизирани контролирани студии со опфатеност 482 учесници во истражувања спроведени во амбуланти во текот на четири до 16 недели; шест се спроведени во САД и една во Австралија. Средната возраст на учесниците е 34 години, од кои 62% се мажи. Согледано е дека животната преваленца на депресија кај лица со опиоидна зависност е повисока отколку кај општата популација (44-54% наспроти 16%) и претставува фактор на ризик за морбидитет и морталитет. Кај пациентите на супституционен третман, сегашните стапки на распространетост на депресијата се движат помеѓу 10 и 30% и истите негативно влијаат врз исходот на третманот. Разликите меѓу студиите според клиничките карактеристики на пациентите, употреба на лекови и методолошките карактеристики (дизајн на студијата и квалитет) условуваат тешко да се постават цврсти заклучоци за ефикасноста и безбедноста на антидепресивите за третман на депресија кај луѓето кои се зависни од опиоиди (469).

## 8.8. Perceived Stress Scale (PSS)

Согласно анализата, испитаниците во двете групи имаат PSS скор кој укажува на постоење на висок стрес. За  $p < 0,05$ , анализата покажа дека постои сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на висината на PSS скорот и тоа во прилог на состојба на поголем стрес кај испитаниците од испитуваната група.

Добиената просечна вредност на PSS скорот за целиот примерок на истражувањето укажува дека испитаниците се под висок стрес.

Депресијата може ги загрози когнитивните функции потребни за да се биде свесен за потребата да се прекине со користењето на дроги. Депресивните лица кои инјектираат дрога, исто така, може да користат хероин за само-лекување на симптомите за депресија, како што се несоница и нарушено расположение, затоа лекувањето на депресијата е суштински чекор кога ќе се отпочне и супституционата терапија (448).

Стресот може да биде ризик фактор за опијатен релапс (повторно земање на дрога). Овие наоди укажуваат на тоа дека употребата на цигари не може да се доволни во управување со стресот и лицата кои се на одржување со метадон земаат други психоактивни материи за само-помош.

Хиперкортикалемија и нарушување на функцијата на надбубрежната жлезда често се наоѓаат кај сериозни форми на депресија (449).

Во спроведена студијата на пресек, во Центарот за третман на зависности од дроги, Психијатриска болница, Скопје, кај две групи: 30 пациенти кои се со долго време траење на супституционен третман >3 години и група на 20 пациенти со кратко траење на супституционен третман <3 години, согледано е дека кај некои пациенти има високо нивото на кортизол. Со оваа студија се заклучува и дека кај лицата кои се подолго на третман и со стабилна доза метадон има тенденција да се стабилизира хормонална рамнотежа со текот на времето (450).

Во оваа област спроведена е уште една студија (451), со цел да се испита корелацијата помеѓу метадон дозата, плазма нивото на кортизол и депресијата кај пациентите на одржување со метадон. Во оваа студија се вклучени 45 пациенти, кои се поделени во две групи според висината на дневната метадонска доза. Првата група ја сочинуваат на 10 пациенти (6 мажи)  $33, 9 \pm 2, 9$  години чии дози се движат 10-55 мг. Втората група се состои 35 пациенти (30 машки)  $34, 85 \pm 4, 1$  години чии дози се движат 65-120 мг. За утврдување на нивото на кортизол во плазма користен е имуноесеј метод со хемилуминисценција (CLIA), а да се утврди нивото на депресија користен е Beck Depression Inventory - BDI. Согледано е дека постои статистички значајни корелација помеѓу кортизол плазма ниво и депресији, но не постои статистички значајни корелација помеѓу метадон доза и кортизол плазма ниво иако поголем дел од пациентите имаат повисоко ниво на кортизол плазма во групата со поголеми дози.

## 9. ЗАКЛУЧОЦИ

**9.1.** Студијата ја истражи употребата/злоупотребата на БЗД кај пациентите на метадонски третман. Бројот на пациентите кои употребуваат/ злоупотребуваат БЗД е сигнификантно поголем споредбено со останатите пациенти на метадонски третман.

Преваленцата на употреба/злоупотреба на БЗД кај пациентите на метадонски третман, изнесува 86.66%.

**9.2.** Со анализата се согледаа и причините зошто пациентите започнуваат, продолжуваат или ја зголемуваат употребата на БЗД: “за да можам да спијам“ следено со “од љубопитство - да видам каков ефект имаат“ “да се релаксирам т.е. да го намалам притисокот/ напнатоста“, “за да се справам со стресот и напнатоста“и “за да се чувствувам добро“ “за да со поминам убаво со моите пријатели“ и “за да се почувствувам „ high“.

**9.3.** Се утврдија разликите во карактеристиките на пациентите кои употребуваат/ злоупотребуваат БЗД и другите пациенти на метадонски третман:

- Согледана е сигнификантна разлика помеѓу двете групи е во однос на три причини и тоа “јас веќе престанав да користам хероин / опијати“ , “за да се чувствувам добро“ и “да го избегнам несаканото чувства од исчезнување на дрогата.

-Утврдена е статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на користењето на БЗД без рецепт. Веројатноста за користење на БЗД без рецепт е за 10,09 пати поголема кај испитаниците во испитуваната група споредено со оние од контролната.

-Утврдена е статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на користење на терапија со БЗД на рецепт во прилог на испитуваната група.

-Кај испитаниците од испитуваната група веројатноста првиот пат БЗД да биле пропишани од лекар е за 1,05 пати поголема споредено со контролната група .

-Утврдена е статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на начините на користење на пропишаната доза на БЗД. Постои сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на испитаниците кои користат БЗД повеќе од пропишаната доза и оние кои никогаш немале рецепт за БЗД и тоа за 2,94 пати поголема веројатност кај испитаниците во испитуваната група.

- Постои сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на користењето на БЗД пред почетокот на метадонскиот третман. Веројатност дека користеле БЗД пред да влезат во метадонската програма е за 2,77 пати поголема кај испитаниците во испитуваната група споредено со испитаниците од контролната група.

- Постои сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на користењето на БЗД пред почетокот на метадонскиот третман. Веројатност дека користеле БЗД пред да влезат во метадонската програма е за 2,77 пати поголема кај испитаниците во испитуваната група споредено со испитаниците од контролната група.

-Постои сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на зголемувањето /започнувањето на користењето на БЗД по влез на метадонски третман и тоа во прилог на пациентите во испитуваната група кај кои веројатноста за ова е за 4,63 пати сигнификантно поголема споредено со контролната група.

- Анализата покажа дека постои сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на висината на PSS скорот и тоа во прилог на состојба на поголем стрес кај испитаниците од испитуваната група.

- За вкупниот ASI за когнитивна анксиозност согледана е сигнификантна разлика помеѓу двете групи во прилог на полош ASI индекс во испитуваната група, а поединечната анализа укажува на сигнификантна разлика во однос на три тврдења и тоа: а) Кога се чувствувам зашеметен/ замаен се плашам да не сум ментално болен/а; б) Кога не можам да мислам јасно, се плашам дека можеби нешто не е во ред со мене и в) Кога не можам да се сконцентрирам се плашам дека можеби полудувам!

- Поединечната анализа на секое прашање по групи,укажа на сигнификантно полош ASI индекс за социјална анксиозност во испитуваната група во однос на две тврдења и тоа: а) Се плашам дека луѓето околу мене ќе ја забележат мојата вознемиреност! и б) Мислам дека ќе биде страшно за мене доколку покажам слабост во јавноста.

- Согледана е сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на шест причини и тоа “да се релаксирам т.е. да го намалам притисокот/ напнатоста“ при што испитаниците во испитуваната група имаат 2,1 пат сигнификантно поголема веројатност да ја селектираат оваа причина споредено со лицата од контролната група.

- Согледана е сигнификантна разлика помеѓу групите и во однос на причините “за да заборавам на моите проблеми / тешкотии“, “да ми помогне да ја надминам депресијата /

лутината / фрустрацијата“, “за да се справам со стресот и напнатоста“ и “за да избегнам непријатни чувства“.

-Утврдена е и сигнификантна разлика понеѓу двете групи и во однос на причината “за да можам да спијам“ при што испитаниците од испитуваната група имаат 2,17 пати сигнификантно поголема веројатност да ја селектираат оваа причина споредено со испитаниците од контролната група .

- Согледана е сигнификантна разлика помеѓу испитуваната и контролната група во однос на шест од девет анализирани позитивни промени од користење на БЗД и тоа: “не сум почувствувал/ла никаква позитивна промена“, “чувствувам помалку грижи / страв“, “се чувствувам по безбедно/ помалку вознемирено“, “спијам подобро“, “чувствувам помалку болка“ и “ми ги ублажува несаканите ефекти од метадонот“.

-Испитаниците во испитуваната група имаат за 0,19 пати сигнификантно помала веројатност за “не сум почувствувал/ла никаква позитивна промена“ и за 3,36 пати сигнификантно поголема веројатност за “спијам подобро“ во однос на контролната група.

- Согледана е сигнификантна разлика помеѓу двете групи е согледана во однос на осум причини и тоа: а) “јас веќе престанав да користам БЗД“ при што испитаниците од испитуваната група имаат за 0,02 пати сигнификантно помала веројатност да се откажат од БЗД споредено со контролната група; б) “за да се релаксирам/ да ја намалам напнатоста“; в) “за да заборавам на моите проблеми / тешкотии“; г) “да ми помогне да ја надминам депресијата /лутината /фрустрацијата“; д) “за да можам да спијам“; е) “за да се справам со стресот/напнатоста“; ж) “за да избегнам непријатни чувства“; и з) “да зголемам ефект од метадонот“.Постои сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос овој став.

- Испитаниците од испитуваната група имаат за 2,19 пати сигнификантно поголема веројатност да го сметаат личното користење на БЗД како проблем споредено со испитаниците од контролната група.

- Сигнификантна разлика помеѓу групите е согледана и во однос на оние кои никогаш не се обиделе и оние кои се обиделе да ја намалат/ прекинат употребата на БЗД. Испитаниците од испитуваната група имаат за 2,13 пати сигнификантно поголема веројатност да се обидат да ја намалат/прекинат употребата на БЗД споредено со испитаниците од контролната група .

- Анализата укажа дека постои сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на ова прашање при што испитаниците од испитуваната група имаат за 2,77 сигнификантно поголема веројатност за искуството во мешање на БЗД со други лекови/дроги споредено со контролната група .

- Анализата укажа дека постои сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на примање на пропишана терапија за психолошки/емоционални проблеми при што



испитаниците од испитуваната група имаат за 2,47 пати сигнификантно поголема веројатност за примање на ваква терапија споредено со контролната група .

-Од анализираните седум фактори за најголема вознемиреност/загриженост сигнификантна разлика е најдена кај пет и тоа “здравствени проблеми“, “психолошки здравствени проблеми“, “проблеми со семејството / врската“, “финансиски проблеми“ и “правен проблем“.

-Испитаниците во испитуваната група споредено со контролната група имаат за 3,06 пати сигнификантно поголема веројатност за загриженост поради здравствени проблеми; за 2,49 пати сигнификантно поголема веројатност за загриженост поради проблеми со семејството / врската и за 2,07 пати сигнификантно поголема веројатност за загриженост поради финансиски проблеми .

-Во испитуваната група, испитаниците од машки пол имаат статистички сигнификантно поголема просечната возраст споредено со онаа на женскиот пол.

-Пациентите во испитуваната група имаат 0,67 пати несигнификантно помала веројатност за имање деца споредено со пациентите од контролната група.

- Согледана е статистички сигнификантна разлика помеѓу половите во оваа група во однос на имањето на деца при што мажите имаат за 0,52 пати сигнификантно помала веројатност да имаат деца споредено со жените .

- Постои статистички сигнификантна разлика помеѓу машкиот и женскиот пол во однос на работниот статус. (Дел од мажите се невработени (53,3%) жените во оваа група се невработени (36,4%).

-Со анализата се покажа статистички сигнификантна разлика во прилог на поголема дневна доза во испитуваната група.

- Тестираната разлика на возраст на прва проба на алкохол помеѓу двете групи покажа статистички сигнификантна разлика во прилог на помала возраст на проба на алкохол кај испитаниците во испитуваната група.

- Согледана е статистички сигнификантна разлика помеѓу испитаниците во двете групи во однос на возраста на првата проба на опијати во прилог на помала возраст во испитуваната група.

- Постои сигнификантна разлика помеѓу испитаниците во двете групи во однос на возраста на првата проба на дрога во прилог на помалата возраст на испитаниците од испитуваната група.

- Помеѓу двете групи постои статистички сигнификантна разлика во однос на начинот на внесување на хероин/дрога.

-Има статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи е согледана во однос на употребата на дрога на сите можни начини и сите останати при што корисниците на БЗД

(испитувана група) имаат за 0,35 пати сигнификантно помала за внес на дрога на било каков начин споредено со оние кои не користат БЗД (контролна група).

-Корисниците на БЗД имаат за 2,09 пати сигнификантно поголема веројатност дрогата да ја внесат интравенски отколку со пушење/шмркање споредено со оние кои не користат БЗД (контролна група).

-Анализата во двете групи, укажа дека над 50% од испитаниците користеле седативи/бензодиазепини консеквентно над 10 односно над 7,5 години во текот на животот. Има статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групите во однос на годините на користење на седативи/ бензодиазепини во текот на животот .

- Согласно анализата на изјавите на испитаниците, 50% од испитаниците во испитуваната група користеле канабис над 10 дена а во контролната група над 17 дена во текот на последните 30 дена. Има статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групите во однос на бројот на денови на користење на канабис/марихуана во текот на последниот месец .

-Утврдена е пропорцијата на пациенти на метадонски третман кои употребуваат/злоупотребуваат БЗД кои би прифатиле да влезат во програма за одвикнување доколку истата им е на располагање.

-Испитаниците од испитуваната група имаат за 2,13 пати сигнификантно поголема веројатност да се обидат да ја намалат/прекинат употребата на БЗД споредено со испитаниците од контролната група .

-Согласно резултатите од студијата 45.2%% од испитаниците кои користат БЗД (во испитуваната група) изјавиле дека дефинитивно се спремни да бидат вклучени во програм со поддршка за прекин на користење на БЗД, 36.4% одговориле дека сеуште не се сигурни но би сакале. Дефинитивно ја одбиле оваа можност само 5.81% од испитаниците.

#### **9.4.Синтеза на наодите од студијата**

1. Бројот на пациентите кои употребуваат/злоупотребуваат БЗД е сигнификантно поголем споредено со останатите пациенти на метадонски третман.
2. Пациентите на метадонски третман кои употребуваат/злоупотребуваат БЗД сигнификантно повеќе имаат историјата на користење на пропишани лекови за ментални проблеми, полоша здравствена состојба и склоност кон комбинирање на психоактивни дроги споредено со останатите пациенти во истата програма.

3. Сигнификантно помал дел од пациентите на метадонски третман кои употребуваат/злоупотребуваат БЗД изјавуваат дека иницијалното користење им било пропишано од лекар.
4. Значајно поголем дел од пациентите на метадонски третман кои употребуваат/злоупотребуваат БЗД истите ги набавуваат без рецепт од лекар.
5. Постои разлика во причините за иницијална проба на БЗД помеѓу пациентите на метадонски третман кои употребуваат т.е. не употребуваат БЗД.
6. Сигнификантно поголем дел од пациентите на метадонски третман кои употребуваат/злоупотребуваат БЗД би прифатиле да влезат во програма за одвикнување доколку истата им е на располагање.
7. БЗД корисниците а имаат различен психолошки профил од не-корисниците на БЗД, кој се одразува во нивното расположение, анксиозност и стрес во живот.

## **9.5.Подрачје на примена, ограничување на студијата и можни натамошни студии во ова подрачје**

Досега во нашата земја, не е спроведено ниедно системско истражување кое укажува на злоупотребата на БЗД кај зависниците кои се наоѓаат на ММТ ниту за карактеристиките со кои тие се разликуваат од останатите пациенти на третман. Ова истражување е прво од ваков вид и укажува на оригинални согледувања во однос на овој проблем. Сепак, постојат неколку ограничувања во спроведувањето на студијата и затоа е потребно внимание при толкувањето на резултатите и нивните импликации:

-Истражувањето преставува квантитативна аналитичка студија на пресек (cross sectional study) и причинско-последична односи не можат да се извлечат од било кој од податоците.

-Со истражувањето се опфатија вкупно 458 испитаници на третман во центрите за метадонски третман на одржување во Скопје и сите испитаници примарно вклучени во студијата партиципираа во целиот процес на истражувањето, со исклучок на 15 лица кои во старт одбија да учествуваат во било каква студија, од лични причини (по долги години третман немаат желба да учествуваат во истражувања, не гледаат надеж дека нешто ќе се смени во севкупниот систем и/или заради лична разочараност и нерасположение), со што повратната стапка на учество (response rate) изнесува 97.86%.

Поради специфичниот истражувачки дизајн во собирањето на податоците и опфатеноста само на пациенти од главниот град, а не и од останатите центри за ММТ на територија на Република Македонија (вкупно на ММТ се околу 1200 лица во ЈЗУ), постои можност одредени групи на пациенти да не се опфатени. Имено, можно е лица со проблематична употреба на повеќе дроги во исто време и/или со сериозни ментално здравствени проблеми да се недоволно застапени во ова истражување.

- Со ваков вид на студија не е можно да се воспостави поврзаност помеѓу употреба на БЗД и појава на одредени ментални нарушувања, иако постои можност да има ваков вид на корелација.

-Исто така, со истражувањето не може да се утврди дали започнувањето/ зголемувањето на употребата на БЗД по започнување на метадонската терапија на одржување, е поврзано со самиот третман (на пример, за надминување на несаканите ефекти од метадонот), или како причина се други фактори: здружување со други корисници на БЗД кои се на ММТ, односно подобриот пристап до БЗД.

И покрај овие ограничувања, јаки страни на ова истражување се:

-употребата на релативно либерални критериуми за вклучување на пациентите во студијата.

-дизајнот на студијата -поделба на пациентите на ММТ на испитувана и контролна група, со цел да се овозможи споредување на испитаниците од двете групи во однос на прашањата од интерес на истражувањето,

-вклученост на голем број на испитаници,

-вклучени се сеопфатни аспекти на состојбата и голем број на вариабли со што се овозможија подетални анализи.

Истражувањето прикажува важни сознанија за епидемиологијата на употребата и злоупотребата на БЗД кај пациенти кои имаат развиена зависност на хероин и се на одржување со метадон. Наодите од студијата укажуваат дека метадонските програми треба повеќе да се соочат со проблемите со анксиозност кај лицата на ММТ и потребата за давање на поголем акцент и на когнитивни бихевиорални пристапи за третман на анксиозно растројство. Истовремено, потребно е и поголемо внимание за потврдените појави за влошување на БЗД злоупотреба додека лицата се вклучуваат и се на метадонски третман и превземање на серија мерки и активности за надминување на оваа состојба. Истражувањето прикажа и важни сознанија за подготвеноста на лицата на ММТ да се вклучат и во третман за надминување на зависноста на БЗД.

Со истражувањето се согледаа и состојбите поврзани со семејството и социјалните односи на лицата кои се на ММТ, образованието и професионалниот статус, здравствената состојба, законската состојба (дали се извршители на кривични дела, дали се во судски процес или издржуваат условна казна исл), појава на одредени психолошки нарушувања кои во истражувањето се согледани со примена на скрининг тестови, односно опфатени се бројни подрачја од големо значење, кои се поврзани со злоупотребата на контролирани супстанции во целина.

Потребно е да се спроведат дополнителни истражувања и да се согледа како поединците, лицата на ММТ, доаѓаат до БЗД лекови: дали со фалсификување на рецепт; или ги добиваат од пријателите и семејството; со посета на здравствени центри заради третман на болка; со купување на БЗД на улица или преку интернет од on-line аптека.

Со истражувањето се евидентираа и сознанија за причините за ко-употреба на БЗД и опиоиди (метадон, хероин). Корисниците на опиоиди се чини дека имаат субјективни искуства според кои БЗД се во можност да ги подобрат и засилат позитивните ефекти при истовремена употреба со опиоиди. Комбинирањето на опиоиди и БЗД се објаснува со цел да се постигне повисоко ниво на еуфорија. Потребни се повеќе клинички студии за истражување на овие хипотези во контролирани лабораториски услови, со цел да се осознае во целост интеракцијата помеѓу опиоидите и БЗД.

Анализите на информациите добиени од лицата на ММТ, но и медицинските податоци покажуваат дека БЗД не се користат во терапевтски дози, што укажува на тоа дека БЗД користат кај овие лица првенствено за рекреација. Сепак, останува можноста дека опиоидните корисници употребуваат БЗД за само-лекување против хронична болка или за надминување на нарушување на расположението и анксиозни растројства.

Од големо значење е, а и врз база на евидентираниите наоди, да се инкорпорираат терапевтски програми кои ќе бидат таргетирани на третман на овие состојби, особено имајќи пред вид дека е извесно е појава на двојна зависност кај овие лица и од опиоиди и од БЗД. Земени заедно, комбинацијата на опиоиди и БЗД, појавуваат сериозни ефекти на физичкото, менталното здравје и апстинирањето од земање на хероин. Истовремено, зголемен е ризикот за појава на предозирање и други медицински проблеми.

## 10. ПРЕПОРАКИ

Препораките за дизајнирање, развивање и евалуирање на интервенции за кои се насочени на спречување на употреба/злоупотребата на БЗД од страна на лицата на ММТ се:

**10.1.** Потребно е да се развијат ефективни третмани кои истовремено ќе се фокусираат на симптомите на опиатна зависност, анксиозни растројства и злоупотреба на БЗД.

**10.2.** Во рамките на третман и одржување на лица кои имаат развиено зависност од дрога, потребно е да се воспостават системи за информирање, предупредување и мотивирање на пациентите во поглед на :

- ризиците од употреба/злоупотребата на БЗД и можност за развивање на двојна/тројна зависност;
- ризикот од комбинирана употреба на БЗД со хероин, метадон, алкохол со можностите за фатално предозирање заради депресија на ЦНС,
- да ги поттикнат пациентите и за третман и на зависност од БЗД,
- да ги поттикнат за посебен третман и на други здравствени состојби (анксиозност, депресија, хепатит Ц исл).

**10.3.** Многу често сериозно здравствено нарушување кое го пријавија пациентите на ММТ во студијата е длабока венска тромбоза и други нарушени состојби на васкуларниот систем. Инјектирањето на опиати, но и БЗД е поврзано со значителни ризици од повреди на вените, како и бактериски и вирусни инфекции на крвта.

- Потребно е да се воспостават системи за информирање, предупредување и мотивирање на пациентите за прекинување на ризичното однесување, како и штетните последици од инјектирање на дрога/ БЗД и можноста за заболување со крвно-преносливи заболувања (Хепатит, ХИВ/СИДА).
- Во центрите за третман на зависност од дрога и/или со меѓусебно координирани активности со останатите здравствени институции потребно е да се воспостави

свкупна здравствена грижа и третман на сите нарушувања на пациентите кои примарно имаат зависност од дрога (третман на васкуларниот систем, на состојби со покачен крвен притисок, диабет, нарушувања на работата на срцето, опструктивни белодробни заболувања, хепатит исл).

**10.4.** Големата преваленца на злоупотреба на БЗД од страна на зависниците од опиоиди, условува потреба за подигнување на свеста и информираноста на здравствените работници, со цел да се укаже на потреба за нивна особена претпазливост и внимателност при пропишувањето на лекови на рецепт од групата на БЗД, кај пациентите кои се на третман од опиоидна зависност.

**10.5.** И покрај сознанијата за потенцијалот за создавање на зависност, БЗД се уште од страна на многу лекари се сметаат за лекови од избор во акутна и хронична фаза на лекување на анксиозните растројства, делумно поради нивниот брз почеток на дејство и нивната ефикасност, но исто така и поради нецелосните терапевтски одговори и појавата на несакани ефекти на алтернативните лекови од поновите генерации. Но, сепак лекарите треба да ги предложат и фармаколошките и психолошките алтернативи на третман, пред да се започне со долгорочен третман со БЗД, кој може да остане неопходен во одредени клинички услови.

**10.6.** Потребно е доследно спроведување на националните политики и закони со кои се регулира достапноста на лековите од групата на БЗД и построги инспекциски контроли.

**10.7.** Развивање и имплементирање на стандарден протокол за детоксикација со клоназепам (CDTX) и/или одржување со клоназепам (СМТ) - третмани за БЗД зависност кои се практикуваат во повеќето земји од ЕУ, базирано на добри клинички практики, со следење на резултатите и најновите сознанија во оваа област.

## 11. РЕФЕРЕНЦИ

1. Sternbach L.H. The benzodiazepine story. Basle: Editiones Roche. 1980.
2. Cooper, Jack R; Floyd E. Bloom, Robert H. Roth (January 15, 1996). The Complete Story of the Benzodiazepines, seventh (in Eng), USA: Oxford University Press. ISBN 0195103998.
3. Ciraulo, DA, Knapp CM. The Pharmacology of Nonalcohol Sedative Hypnotics. In Principles of Addiction Medicine Fourth Edition. Ries RK, Fiellin DA, Miller SC, Saitz R, eds. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. pp. 99-112
4. O'Brien CP. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. Journal of Clinical Psychiatry 2005; 66: 28–33.
5. Longo LP, Johnson B. Treatment of insomnia in substance abusing patients. Psychiatric Annals, 1998; 28: 154-159.
6. Lader, M.H. The psychopharmacology of addiction. Oxford:Oxford Medical Publications.1988.
7. Marks, J. The benzodiazepines: Use, overuse, misuse, abuse.Lancaster, U.K.: MTP.1978
8. Cooperstock, R.&Hill J.The effects of tranquilization: Benzodiazepine use in Canada. Toronto: Ministry of National Health and Welfare.1982
9. Tan KR, Brown M, Labouébe G, et al. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. Nature 2010; 463(7282):769–774.
10. Wesson, eds.The benzodiazepines: current standards for medical practice. Lancaster England, MTP Press, 1985:87-96.
11. UN Convention against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances,Vienna,UN,1971 [https://www.incb.org/incb/en/psychotropic-substances/1971\\_convention.html](https://www.incb.org/incb/en/psychotropic-substances/1971_convention.html) (accessed 20 January 2014).
12. Cascade E, Kalali AH. Use of benzodiazepines in the treatment of anxiety.Psychiatry (Edgmont)2008;5(9):21-22.
13. Mandrioli R, Mercolini L, Raggi MA.Benzodiazepine metabolism: an analytical perspective. Curr Drug Metab. 2008; 9(8):827-44.
14. Mandrioli R, Mercolini L, Raggi MA. Metabolism of benzodiazepine and non-benzodiazepine anxiolytic-hypnotic drugs: an analytical point of view. Curr Drug Metab. 2010;11(9):815-29.
15. Laing R, Waning B, Gray A, Ford N, 't Hoen E: 25 years of the WHO essential medicines lists: progress and challenges. Lancet 2003, 361(9370):1723-1729.
16. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>(accessed 25 May 2014).
17. Van Hulten R, Teeuw B, Bakker A, Leufkens HG. Initial benzodiazepine use and improved health-related quality of life. Pharm World Sci. 2005; 27(1):41-6.
18. Fox C, Liu H, Kaye AD. Antianxiety agents. In: Manchikanti L, Trescot AM, Christo PJ, et al, eds. Clinical Aspects of Pain Medicine and Interventional Pain Management: A Comprehensive Review. Paducah, KY: ASIP Publishing, 2011; 543-552.
19. Lal R, Gupta S, Rao R, Kattimani S. Emergency management of substance overdose and withdrawal. Substance Use Disorder. World Health Organisation.82; 2007.
20. Rudolph U, Möhler H. "GABA-based therapeutic approaches: GABA<sub>A</sub> receptor subtype functions". Current Opinion in Pharmacology 2006; 6(1): 18–23.
21. Rudolph, U. and Möhler, H. Analysis of GABA<sub>A</sub> receptor function and dissection of the pharmacology of benzodiazepines and general anesthetics through mouse genetics. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 44, 2004; 475–498.
22. Korpi, E. R. and Sinkkonen, S. T. GABA(A) receptor subtypes as targets for neuropsychiatric drug development. Pharmacology & Therapeutics 2006; 109, 12–32.
23. Amrein R, Hetzel W, Hartmann D, Lorscheid T: Clinical pharmacology of flumazenil.Eur J Anaesthesiol Suppl 1988, 2:65-80
24. Hevers W, Lüddens H. "The diversity of GABA<sub>A</sub> receptors. Pharmacological and electrophysiological properties of GABA<sub>A</sub> channel subtypes". Mol Neurobiol 1998;18 (1): 35–86. doi:10.1007/BF02741459.
25. Jacob et al., Nature Reviews Neuroscience, 2008.
26. Charles E. Griffin, Adam M. Kaye, Franklin Rivera Bueno, Alan D. Kaye, Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System–Mediated Effects The Ochsner Journal 2013; 13:214–223.
27. Kaye AD, Gayle K, Kaye AM. Pharmacological agents in moderate and deep sedation. In: Urman RD, Kaye AD, editors. Moderate and Deep Sedation. New York, NY: Cambridge University Press 2012. pp. 8–32.



28. Lal R, Gupta S, Rao R, Kattimani S. Emergency management of substance overdose and withdrawal. Substance Use Disorder. World Health Organisation 2007, p.82.
29. King C, Rios G, Green M, Tephly T (2000). "UDP-glucuronosyltransferases". *Curr. Drug Metab.* **1** (2): 143–61.
30. Panus P, Katzung BG, Jobst E, Tinsley S, Masters SB, Trevor AJ. Sedative-hypnotic drugs. In McGraw-Hill Medical Ed. *Pharmacology for the Physical Therapist* (1 ed.). 2008, p.192.
31. Lin JH. Species similarities and differences in pharmacokinetics. *Drug Metab Dispos* 1995; **23**: 1008–1021.
32. Ashton H. Benzodiazepines: How They Work and How to Withdraw. Newcastle upon Tyne, U.K.: Newcastle University 2002.
33. WHO. Program on substance abuse: Rational use of Benzodiazepines. WHO/PSA/96.11,1996.
34. European Medicines Agency. Summary of product characteristics for benzodiazepines as anxiolytics or hypnotics. 1994. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003774](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003774) (accessed May 2014).
35. Egan M, Moride Y, Wolfson C, Monette J. Long-term continuous use of benzodiazepines by older adults in Quebec: prevalence, incidence and risk factors. *J Am Geriatr Soc* 2000;**48**:811-6.
36. Neutel CI. The epidemiology of long-term benzodiazepine use. *Int Rev Psychiatry* 2005;**17**:189-97.
37. 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.
38. Lal R, Gupta S, Rao R, Kattimani S. Emergency management of substance overdose and withdrawal. Substance Use Disorder. World Health Organisation 2007,p. 82.
39. WHO. Program on substance abuse: Rational use of Benzodiazepines. WHO/PSA/96.11,1996.
40. Balter MB. Prevalence of medical use of prescription drugs. Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract.* 2011;**61**(590): e573–e578.
41. Kayalvili Mugunthan, Treasure McGuire, and Paul Glasziou, Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract.* 2011; **61**(590):573–578.
42. Dhondt ADF, Derksen P, Hooijer C, Heycop van, Ham B ten, Gent PP van, Heeren T. Depressogenic medication as an aetiological factor in major depression. An analysis in a clinical population of depressed elderly people. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; **14**:875–881.
43. Van Vliet P, van der Mast RC, van den Broek M, Westendorp RG, de Craen AJ. Use of benzodiazepines, depressive symptoms and cognitive function in old age. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008.
44. King MB. Is there still a role for benzodiazepines in general practice? *Br J Gen Pract* 1992; **42**(358): 202–205.
45. Zandstra SM, Furer JW, Lisdonke EH, Bor JHH, Weel C, Zitman FG. Different study criteria affect the prevalence of benzodiazepine use. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2002;**37**:139–144.
46. Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, De Girolamo G, Gasquet I, Kovess V, Haro JM, Alonso J. Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMED). *J Affect Disord.* 2008.
47. Heberlein A, Bleich S, Kornhuber J, Hillemacher T. Benzodiazepine dependence: causalities and treatment options. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2009; **77** (1): 7–15.
48. Johnell K, Weitoft GR, Fastbom J: Sex differences in inappropriate drug use: a register-based study of over 600,000 older people. *Ann Pharmacother.* 2009; **43**(7):1233-8
49. Caroline M. Sonnenberg, Ellis J. M. Bierman, Dorly J. H. Deeg, Hannie C. Comijs, Willem van Tilburg. Ten-year trends in benzodiazepine use in the Dutch population 2012. *Soc. Psychiatr. Epidemiology* 2012; **47**:293-301.
50. Luijendijk HJ, Tiemeler H, Hofman A, Heeringa J, Stricker BH. Determinants of chronic benzodiazepine use in the elderly: a longitudinal study. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;**65**:593–599.
51. Aliya Kassam and Scott B Patten. Hypnotic use in a population-based sample of over thirty-five thousand interviewed Canadians. *Popul Health Metr.* 2006.
52. Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, Abouelfath A, Bégaud B, Verdoux H, Moore N. Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004 Sep;**60**(7):523-9.
53. Windle A, Elliot E, Duszynski K, Moore V. Benzodiazepine prescribing in elderly Australian general practice patients. *Aust N Z J Public Health* 2007;**31**:379-81.
54. Gabe J, Lipshitz-Phillips S: Evil necessity? The meaning of benzo use for women from a general practice. *Sociology of Health and Illness* 1982, **4**(2):201-10.
55. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002; **6**: 83–96.
56. United States Government; U.S. Department of Health and human services . "Drug Abuse Warning Network, 2004: National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits". Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Archived from the original on 31 March 2008.
57. Roache JD, Meisch RA. Findings from self-administration research on the addiction potential of benzodiazepines. *Psychiatric Annals.* 1995;**25**(3):153–7.
58. Lance P. Longo, Brian Johnson, Addiction: Part I. Benzodiazepines—Side Effects, Abuse Risk and Alternatives. *Am Fam Physician.* 2000;**1**(7):2121-2128.
59. Sophia Rosman, Marc Le Vaillant and Nathalie Pelletier-Fleury. Gaining insight into benzodiazepine prescribing in General Practice in France: a data-based study. *BMC Family Practice* 2011, doi:10.1186/1471-2296-12-28.
60. Meiler A. Minob, A. Chattona, B. Broersc, Benzodiazepine use in a methadone maintenance programme: patient characteristics and the physician's dilemma, *Sc hweizerarchiv für neurologieundpsychiatrie* 2005.
61. Lader MH. Limitations on the use of benzodiazepines in anxiety and insomnia: are they justified? *Eur Neuropsychopharmacol.* 1999.

62. Lader M. Benzodiazepines revisited--will we ever learn? *Addiction*. 2011 Dec; **106**(12):2086-109.
63. Chakos MH, Glick ID, Miller AL, et al: Baseline use of concomitant psychotropic medications to treat schizophrenia in the CATIE trial. *Psychiatric Services* 2006; **57**:1094–1101.
64. Novick D, Bousono M, Suarez D, et al: Use of concomitant medication with antipsychotic treatment in outpatients with schizophrenia: results from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2005; **29**:972–982.
65. Clark RE, Xie H, Brunette MF: Benzodiazepine prescription practices and substance abuse in persons with severe mental illness. *Journal of Clinical Psychiatry* 2004; **65**:151–155.
66. Karagianis J, Novick D, Pecenk J, et al: Worldwide Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (W-SOHO): baseline characteristics of pan-regional observational data from more than 17,000 patients. *International Journal of Clinical Practice* 2009; **63**:1578–1588.
67. Verma SK, Subramaniam M, Chong SA, et al: Substance abuse in schizophrenia: a Singapore perspective. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2002; **37**:326–328.
68. Lader M. History of benzodiazepine dependence. *Journal of substance abuse treatment*. 1991; **8** (1-2): 53–59.
69. Ashton H: The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry* 2005, **18**:249-255
70. Briot M. Report on the proper use of psychotropic medications Report (in French: Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes) The Parliamentary Office of Health Policy (in French: L'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé), Paris; 2006.  
[<http://www.senat.fr/notice-rapport/2005/r05-422-notice.html>] (accessed 20 May 2014).
71. Morin C, Bélanger L, Bernier F: Correlates of benzodiazepine use in individuals with insomnia. *Sleep Med*; 2004, **5**:457-462.
72. Bramness, J., Skurtveit, S. and Morland, J., "Clinical impairment of benzodiazepines—relation between benzodiazepine concentrations and impairment in apprehended drivers", *Drug and Alcohol Dependence*, Volume 68, No 2, 2002. pp. 131–41.
73. Chouinard G: Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004, **65**(5):7-12.
74. Charles E. Griffin III, Adam M. Kaye, Franklin Rivera Bueno, and Alan D. Kaye. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System–Mediated Effects. *The Ochsner Journal*: Summer 2013, Vol. 13, No. 2, 2013; pp. 214-223.
75. Chouinard G, Annable L, Fontaine R, Solyom L. Alprazolam in the treatment of generalized anxiety and panic disorders: a double-blind placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1982; **77**(3):229-233.
76. Nardi AE, Perna G. Clonazepam in the treatment of psychiatric disorders: an update. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006 May; **21**(3):131-142.
77. Chouinard G, Young SN, Annable L. Antimanic effect of clonazepam. *Biol Psychiatry*. 1983 Apr; **18**(4):451-466.
78. Guy Chouinard. The search for new off-label indications for antidepressant, antianxiety, antipsychotic and anticonvulsant drugs. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN (Impact Factor: 5.34)* 2006; **31**(3):168-76.
79. David G Daniel. Recent developments in pharmacotherapy for the acutely psychotic patient. *Journal of Emergency Nursing*, 28(6 Suppl):S12-20. 2003.
80. François Curtin, Pierre Schulz. Clonazepam and lorazepam in acute mania: a Bayesian meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 3.52 Impact Factor 2004; **78**(3):201-8.
81. Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B: Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatria Danubina* 2010; **22**(1):90-93.
82. Khong E, Sim MG, Hulse G: Benzodiazepine dependence. *Aust Fam Physician* 2004, **33**:923-926.
83. Darke S, Ross J, Mills K, Teesson M, Williamson A, Havard A: Benzodiazepine use among heroin users: Baseline use, current use and clinical outcome. *Drug Alcohol Rev* 2010, **29**(3):250-255.
84. Farnsworth MG: Benzodiazepine abuse and dependence: misconceptions and facts. *J Fam Pract*, 1990; **31**(4):393-400.
85. Kaplan EM, DuPont RL: Benzodiazepines and anxiety disorders: a review for the practicing physician. *J Clin Psychiatry*, 2005; **21**(6):941-950.
86. Hertz JA, Knight JR: Prescription drug misuse: a growing national problem. *Adolesc Med Clin*, abstract xiii. 2006; **17**(3):751-69.
87. Longo LP, Johnson B. *Addiction: Part I. Benzodiazepines--side effects, abuse risk and alternatives. Am Fam Physician*. 2000.
88. Petursson H, Lader MH: Withdrawal from long-term benzodiazepine treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981, **283**(6292):643-645.
89. Tyrer P, Rutherford D, Huggett T: Benzodiazepine withdrawal symptoms and propranolol. *Lancet* 1981, **1**(8219):520-522.
90. Lorna Marie, Benzodiazepines: Benefits versus risks. *Journal of the Malta College of Pharmacy Practice Issue* 13, 2007.
91. Royal College of Psychiatrists, 1997. Benzodiazepines: risks, benefits or dependence. Royal College of Psychiatrists, London, 1997, Available from: <http://www.rcpsych.ac.uk/files/pdfversion/cr59.pdf> (accessed 20 June 2014).
92. W. M. Compton and N. D. Volkow, "Abuse of prescription drugs and the risk of addiction," *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 83, supplement 1, 2006; pp. S4–S7.
93. Angelo Giovanni Icro Maremmani, Luca Rovai, Fabio Rugani, Silvia Bacciardi, Matteo Pacini, 3 Liliana Dell'Osso and Icro Maremmani. Clonazepam as Agonist Substitution Treatment for Benzodiazepine Dependence: A Case Report. *Case Reports in Psychiatry*, Volume 2013, Article ID 367594, 2013.

- <http://dx.doi.org/10.1155/2013/367594>(accessed June 2014).
94. Leonie Manthey et al. Correlates of Benzodiazepine Dependence in the Netherlands Study of Depression and Anxiety, *Addiction* 2012.
  95. Voyer P, Preville M, Roussel ME, et al. Factors Associated With Benzodiazepine Dependence Among Community-Dwelling Seniors. *Journal of Community Health Nursing*. 2009;**26**:101-113.
  96. Kan CC, Hilberink SR, Breteler MHM. Determination of the main risk factors for benzodiazepine dependence using a multivariate and multidimensional approach. *Comprehensive Psychiatry*. 2004;**45**:88-94.
  97. Lavie E, Fatseas M, Denis C, et al. Benzodiazepine use among opiate-dependent subjects in buprenorphine maintenance treatment: correlates of use, abuse and dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2009;**99**:338-344.
  98. Kurtz SP, Surratt HL, Levi-Minzi MA, et al. Benzodiazepine dependence among multidrug users in the club scene. *Drug and Alcohol Dependence*. 2011;**119**:99-105.
  99. Mol AJJ, Gorgels WJMJ, Voshaar RCO, et al. Associations of benzodiazepine craving with other clinical variables in a population of general practice patients. *Comprehensive Psychiatry*. 2005;**46**:353-360.
  100. Cuevas de las C, Sanz E, de la Fuente J. Benzodiazepines: more“behavioural” addiction than dependence. *Psychopharmacology*.2003; **167**:297-303.
  101. Prodigy Guidance Hypnotic or anxiolytic dependence. Prodigy, Practical Support for Clinical Governance.2003. <http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Hypnotic/anxiolytic%20dependence> (accessed July 2014).
  102. Kelly R. Tan, et.al. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines *Journal of science Nature* 463,2010; 769-774| doi:10.1038/nature08758.
  103. National Institute on Drug Abuse (NIDA) Well-Known Mechanism Underlies Benzodiazepines' Addictive Properties, NIDA Notes 2012.
  104. Christiaan H. Vinkers and Berend Olivier Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective Receptor Modulators? *Advances in Pharmacological Sciences*, Volume 2012, Article ID 416864,2012, p.19.
  105. Barbera J, Shapiro C. Benefit-risk assessment of zaleplon in the treatment of insomnia. *Drug Saf*. 2005; **28**(4):301-18.
  106. Rickels K, Lucki I, Schweizer E, Garcia-Espana F, Case WG: Psychomotor performance of long-term benzodiazepine users before, during, and after benzodiazepine discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 1999, **19**(2):107-113.
  107. Salzman C: Issues and controversies regarding benzodiazepine use. *NIDA Res Monogr* 1993, **131**:68-88.
  108. Fox C, Liu H, Kaye AD. Manchikanti L, Trescot AM, Christo PJ, et al, eds. *Clinical Aspects of Pain Medicine and Interventional Pain Management: A Comprehensive Review*. Paducah, KY: ASIP Publishing. Antianxiety agents; 2011; pp. 543–552.
  109. Ashton H. Toxicity and adverse consequences of benzodiazepine use. *Psychiatric Annals*. 1995; **25**:158–65.
  110. Janicak PG, Davis JM, Preskhorn SH, Ayd FJ. Principles and practice of psychopharmacotherapy. Baltimore: Williams & Wilkins 1993:287.
  111. Geene DS, Dockens RC, Salazar DE, et al. Coadministration of nefazadone and benzodiazepines. I. pharmacokinetic assessment. *Clin Pharmacol Ther*. 1994;**55**:141.
  112. Orriols L, Philip P, Moore N, Castot A, Gadegebeku B, Delorme B, Mallaret M, Lagarde E;Benzodiazepine-like hypnotics and the associated risk of road traffic accidents. CESIR Research Group. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; **89**(4):595-601.
  113. Smink BE, Egberts AC, Lusthof KJ, Uges DR, de Gier JJ.The relationship between benzodiazepine use and traffic accidents: A systematic literature review. *CNS Drugs*. 2010.
  114. Jones, A. W.; Holmgren, A.; Kugelberg, F. C. "Concentrations of scheduled prescription drugs in blood of impaired drivers: considerations for interpreting the results". *Therapeutic Drug Monitor*.2007; **29** (2): 248–260.
  115. Cosbey, S. H."Drugs and the impaired driver in Northern Ireland: an analytical survey". *Forensic Science International* 1986; **32** (4): 245–58. doi:10.1016/0379-0738(86)90201-X. PMID 3804143.
  116. Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DC, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet*. 1998;**352**:1331–6.
  117. Downey KK, Helmus TC, Schuster CR. Treatment of heroin-dependent polydrug abusers with contingency management and buprenorphine maintenance. *Exp Clin Psychopharmacol* 2000;**8**:176–84.
  118. Peretti-Watel P, Spire B, Lert F, Obadia Y, VESPA Group. Drug use patterns and adherence to treatment among HIV-positive patients: evidence from a large sample of French outpatients. *Drug Alcohol Depend* 2006;**82**:71–9.
  119. Francisco José Eiroa-Orosa, Christian Haasen, Uwe Verthein, Christoph Dilg, Ingo Schäfer, Jens Reimer. Benzodiazepine use among patients in heroin-assisted vs. methadone maintenance treatment: findings of the German randomized controlled trial. *Drug and alcohol dependence* 2010; **112**(3):226-33.
  120. Degenhardt L, Hall W. Patterns of co-morbidity between alcohol use and other substance use in the Australian population.*Drug Alcohol Rev* 2003; **22**:7–13.
  121. Craib KJ, Spittal PM, Wood E, et al. Risk factors for elevated HIV incidence among aboriginal injection drug users in Vancouver. *CMAJ* 2003;**168**:19–24.
  122. Patterson TL, Semple SJ, Zians JK, Strathdee SA. Methamphetamine-using HIV-positive men who have sex with men: correlates of polydrug use. *J Urban Health* 2005; **82** (Suppl 1):120–6.
  123. Darke S, Ross J, Zador D, Sunjic S. Heroin-related deaths in New South Wales, Australia, 1992–1996. *Drug Alcohol Depend* 2000;**60**:141–50.
  124. Ochoa KC, Hahn JA, Seal KH, Moss AR. Overdosing among young injection drug users in San Francisco. *Addict Behav* 2001; **26**:453–60.

125. Cicero, T.J., Inciardi, J.A. Diversion and abuse of methadone prescribed for pain management. *JAMA* 293,2005 p.297-298.
126. Mattick, R.P., Kimber, J., Breen, C., Davoli, M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD002207.2008.
127. Lintzeris, N., Nielsen, S. Benzodiazepines, methadone and buprenorphine: interactions and clinical management. *Am. J. Addict.* 19; 2009; p.59-72.
128. Lei Li, Rassamee Sangthong, Virasakdi Chongsuvivatwong, Edward Mcneil & Jianhua Li, Lifetime multiple substance use pattern among heroin users before entering methadone maintenance treatment clinic in Yunnan, Chinadar\_168. *Drug and Alcohol Review*, 29; 2010; p. 420–425.
129. Specka M, Bonnet U, Heilmann M, Schifano F, Scherbaum N. Longitudinal patterns of benzodiazepine consumption in a German cohort of methadone maintenance treatment patients. *Hum Psychopharmacol.* 2011; **26**:404–411.
130. Rooney S, Kelly G, Bamford L, Sloan D, O'Connor JJ. Co-abuse of opiates and benzodiazepines. *Ir J Psychol Med.* 1999; **168**:36–41.
131. Posternak MA, Mueller TI: Assessing the risks and benefits of benzodiazepines for anxiety disorders in patients with a history of substance abuse or dependence. *The American Journal on Addictions* 2001, **10**(1):48-68.
132. Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, Cappell HD, Sanchez Craig M, Simpkins J: Patterns of benzodiazepine abuse and dependence. *Br J Addict* 1986, **81**(1):87-94.
133. Backmund M, Meyer K, Henkel C, Soyka M, Reimer J, Schütz CG. Co-consumption of benzodiazepines in heroin users, methadone-substituted and codeine-substituted patients. *J Addict Dis.* 2005; **24**(4):17-29.
134. Stitzer ML, Chutuape MA: Other substance use disorders in methadone treatment. In *Methadone Treatment for Opioid Dependence*. Edited by Strain EC, Stitzer ML. Baltimore, Maryland: The John Hopkins University Press; 1999:86-117.
135. Astals M, Diaz L, Domingo-Salvany A, et al.: Impact of co-occurring psychiatric disorders on retention in a methadone maintenance program: An 18-month follow-up study. *Int J Environ Res Public Health*, 2009.
136. Gelkopf M, Weizman T, Melamed Y, et al.: Does psychiatric comorbidity affect drug abuse treatment outcome? A prospective assessment of drug abuse, treatment tenure and infectious diseases in an Israeli methadone maintenance clinic. *Isr J Psychiatr Rel*, 2006; **43**:126-136.
137. Strain EC, Brooner RK, Bigelow GE: Clustering of multiple substance use and psychiatric diagnoses in opioid addicts. *Drug Alcohol Depend* 1991, **27**:126-134.
138. Brooner K, King VL, Kidorf M, et al.: Psychiatric and substance use comorbidity among treatment-seeking opioid abusers. *Arch Gen Psychiat* 1997, **54**:71-80.
139. Batki SL, Ferrando SJ, Manfredi L, et al. Psychiatric disorders, drug use and medical status in injection drug users with HIV disease. *Am J Addict* 1996, **5**:249-258.
140. Brands B, Blake J, Marsh DC, Sproule B, Jeyapalan R, Li S. The impact of benzodiazepine use on methadone maintenance treatment outcomes. *J Addict Dis.* 2008.
141. Jones, J.D., Mogali, Comer, S.D. Polydrug abuse: A review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend.* 2012; **125**(1-2): 8–18.
142. Kahan M, Srivastava A, Wilson L, Gourlay D, Midmer D: Misuse of and dependence on opioids. *Can Fam Physician* 2006, **52**:1081-1087.
143. Lintzeris N, Mitchell TB, Bond A, Nestor L, Strang J. Interactions on mixing diazepam with methadone or buprenorphine in maintenance patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2006 ; **26**(3):274-83.
144. Kamal F, Flavin S, Campbell F, Behan C, Fagan J, Smyth R: Factors affecting the outcome of methadone maintenance treatment in opiate dependence. *Ir Med J.* 2007, **100**(3):393.
145. Peles E, Schreiber S, Adelson M: 15-Year survival and retention of patients in a general hospital-affiliated methadone maintenance treatment (MMT) center in Israel. *Drug Alcohol Depend* 2010, **107**(2-3):141-148.
146. Lintzeris N, Nielsen S. Benzodiazepines, methadone and buprenorphine: interactions and clinical management. *Am J Addict.* 2010; **19** (1):59-72.
147. Lavie E, Fatséas M, Denis C, Auriacombe M: Benzodiazepine use among opiate-dependent subjects in buprenorphine maintenance treatment: Correlates of use, abuse and dependence. *Drug Alcohol Depend* 2009, **99**(1-3):338-344.
148. Chutuape MA, Brooner RK, Stitzer M. Sedative use disorders in opiate-dependent patients: association with psychiatric and other substance use disorders. *J Nerv Ment Dis* 1997; **185**:289–97.
149. Kraus L, Augustin R, Kunz-Ebrecht S, Orth B. Drug use patterns and drug-related disorders of cocaine users in a sample of the general population in Germany. *Eur Addict Res* 2007; **13**:116–25.
150. C Heather Ashton DM. "Chapter III: Benzodiazepine withdrawal symptoms, acute & protracted". Institute of Neuroscience, Newcastle University. "Benzodiazepines: how they work and how to withdraw". 2013.
151. Voshaar, R. C. O.; Couvée, JE; Van Balkom, AJ; Mulder, PG; Zitman, FG. "Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: Meta-analysis". *The British Journal of Psychiatry* 2006; **189** (3): 213–20.
152. Authier, Nicolas; Boucher, Alexandra; Lamaison, Dominique; Llorca, Pierre-Michel; Descotes, Jacques; Eschalier, Alain. "Second Meeting of the French CEIP (Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance). Part II: Benzodiazepine Withdrawal". *Thérapie*, 2009; **64** (6):365–70.
153. H. Petursson, "The benzodiazepine withdrawal syndrome," *Addiction*, vol. 89, no. 11, pp. 1455–1459, 1994.
154. Colvin, Rod. *Overcoming Prescription Drug Addiction: A Guide to Coping and Understanding* (3 ed.). United States of America: Addicus Books. 2008. pp. 74–76.
155. Grad R, Tamblyn R, Holbrook AM, Hurley J, Feightner J, Gayton D. Risk of a new benzodiazepine prescription in relation to recent hospitalization. *J Am Geriatr Soc.* 1999; **47**(2): 184–188.

156. Lader M, Tylee A, Donoghue J. "Withdrawing benzodiazepines in primary care". *CNS Drugs*, 2009; **23** (1):19–34.
157. Vogel M, Knöpfli B, Schmid O, Prica M, Strasser J, Prieto L, Wiesbeck GA, Dürsteler-Macfarland KM. Treatment or "high": benzodiazepine use in patients on injectable heroin or oral opioids. *Addictive behaviors* pg 2477-84, 38:10; 2013
158. Ingunn Olea Lund, Svetlana Skurtveit, Anders Engeland, Kari Furu, Edle Ravndal, Marte Handal. Prescription drug use among pregnant women in opioid Maintenance Treatment. *Addiction*. 2012.
159. Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr Serv*. 2002; **53**(1):39-49.
160. Seligman N. S., Salva N., Hayes E. J., Dysart K. C., Pequignot E. C., Baxter J. K. Predicting length of treatment for neonatal abstinence syndrome in methadone-exposed neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2008; **199**: 396.
161. Pritham U. A., Paul J. A., Hayes M. J. Opioid dependency in pregnancy and length of stay for neonatal abstinence syndrome. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2012; **41**: 180–90.
162. Briggs G. G., Freeman R. K., Yaffe S. J. *Drugs in Pregnancy and Lactation* Shaw R., editor. 8 edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1251.2008; p. 419.
163. Daae L., Holene. et al. *Felleskatalogen, Norway, Oslo: Fagbokforlaget*; 2011.
164. Mohammad Masud Iqbal, Tanveer Sobhan, Thad Ryals. Effects of Commonly Used Benzodiazepines on the Fetus, the Neonate, and the Nursing Infant. *Psychiatric Services* 2002.
165. William O. Cooper, Gerald B. Hickson, Wayne A. Ray. Prescriptions for contraindicated category X drugs in pregnancy among women enrolled in Tenn Care Paediatric and Perinatal Epidemiology, 18, 2004; p. 106–111.
166. <http://emedicine.medscape.com/article/260725-overview#aw2aab6c10> (accessed 3 July 2014).
167. T. Petrushevska. Heroin Maintenance Treatment - Are the Further Investigation Needed? *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2012 Dec 15; 5(4):453-461. <http://dx.doi.org/10.3889/MJMS.1857-5773.2012.0238>
168. Galea S. The Social epidemiology of substance use. *Social Epidemiology Am J Epidemiology* 2004; **160** (1): 1-2.
169. Т. Петрушевска и соработниците. Карактеристики на злоупотребата на дрогата во Република Македонија. Архиви на јавно здравје, Вол. 4, Број 2, 2012.
170. Silvana Onceva, Donco Donev. *ESPAD Report 2008: Republic of Macedonia*. NGO Contact: Medical Faculty, Institute for Social Medicine, 2009, ISBN 978-9989-2981-0-3
171. Hibell B., Andersson, B., Bjarnasson, T. et al., *The ESPAD report: alcohol and other drug use among students in 35 European countries, the Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN) and Council of Europe Pompidou Group*, 2008.
172. Lenche Mirchevska, Snezhana Mojsoska, Vlatko Tanevski, Ognen Jakasanovski. A Prospective Study to use and Misuse of Benzodiazepines to Different Examined Groups by Education in R. Macedonia. *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR) Volume 14, No 1, 2014*; pp 67-74.
173. Tatjana Petrushevska, Vesna Velik Stefanovska. Patients on Opioid Substitution Treatment in the Republic of Macedonia: What Do Treatment Demand Data Tell Us? *Maced J Med Sci* electronic publication ahead of print, published on May 28, 2014 as <http://dx.doi.org/10.3889/MJMS.1857-5773.2014.0404> <http://www.mjms.mk/>
174. Годишен статистички извештај за супстанциите наведени во Конвенцијата за психотропни супстанции од 1971, ФОРМ П за 2013, 2012, 2011, 2010, 2009.
175. Законот за лековите и медицинските помагала („Службен весник на Република Македонија“, бр. 106/07, 88/10, 36/11 и 53/11)
176. Правилник за начинот на пропишување и издавање на лекови на рецепт (Законот за лековите и медицинските помагала (“Службен весник на РМ” бр. 106/07), 2007.
177. Потрошувачка на лекови на рецепт од Листата на лекови за примарна здравствена заштита Јануари – Јуни 2012 година, Скопје, септември 2012 година
178. Годишен Извештај 2011 за работењето на Фондот за здравствено осигурување на Македонија <http://www.fzo.org.mk/> (accessed 3 July 2014).
179. Елена Тулевска, Владимир Димковски. Годишен Извештај за 2013 година: Фонд за здравствено осигурување на Македонија, 2014; ISBN 978-608-4695-05-9.
180. Bleich A, Gelkopf M, Weizman T, Adelson M. Benzodiazepine abuse in a methadone maintenance treatment clinic in Israel: characteristics and a pharmacotherapeutic approach. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2002; **39**(2):104-12.
181. Preston KL, Griffiths RR, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA. Diazepam and methadone interactions in methadone maintenance. *Clin Pharmacol Ther*. 1984 Oct; **36**(4):534-41.
182. Lintzeris N, Mitchell TB, Bond AJ, Nestor L, Strang J. Pharmacodynamics of diazepam co-administered with methadone or buprenorphine under high dose conditions in opioid dependent patients. *Drug Alcohol Depend*. 2007; **91**(2-3):187-94.
183. Downey KK, Helmus TC, Schuster CR. Treatment of heroin-dependent polydrug abusers with contingency management and buprenorphine maintenance. *Psychopharmacology*; 2000; **8**:176–84.
184. Clark RE, Xie H, Brunette MF. Benzodiazepine prescription practices and substance abuse in persons with severe mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2004; **65**(2):151-5.
185. Brunette MF, Noordsy DL, Xie H, Drake RE. Benzodiazepine use and abuse among patients with severe mental illness and co-occurring substance use disorders. *Psychiatr Serv*. 2003.
186. Bramness, J.G., Kornør, H. Benzodiazepine prescription for patients in opioid maintenance treatment in Norway. *Drug Alcohol Depend*. 90, 2007; p. 203-209.
187. Laqueille X, Launay C, Dervaux A, Kanit M. Abuse of alcohol and benzodiazepine during substitution therapy in heroin addicts: a review of the literature, *Encephale* 2009.
188. Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, Cappell HD, Sanchez Craig M, Simpkins J: Patterns of benzodiazepine abuse and dependence. *Br J Addict* 1986, **81**(1):87-94.

189. Ball JC, Ross A. The Effectiveness of Methadone Maintenance Treatment. Patients, Programs, Services and Outcome. New York: Springer Verlag; 1991.
190. Lankenau SE, Sanders B, Bloom JJ, Hathazi DS, Alarcon E, Tortu S, Clatts M: Prevalence and patterns of prescription drug misuse among young ketamine injectors. *J Drug Iss* 2007, **37**(3):717.
191. Gelkopf M, Bleich A, Hayward R, Bodner G, Adelson M: Characteristics of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment patients: a 1 year prospective study in an Israeli clinic. *Drug Alcohol Depend*, 1999, **55** (1-2):63-68.
192. Browne R, Sloan D, Fahy S, Keating S, Moran C, O'Connor J: Detection of benzodiazepine abuse in opiate addicts. *Ir Med J* 1998, **91**(1):18-19.
193. Peles E, Schreiber S, Adelson M: Variables associated with perceived sleep disorders in methadone maintenance treatment (MMT) patients. *Drug Alcohol Depend* 2006, **82**(2):103-110.
194. Thirion X, Micallef J, Barrau K, Djezzar S, Sanmarco JL, Lagier G. Observation of psychoactive substance consumption: methods and results of the French OPPIDUM Programme. *Eur Addict Res* 2001;**7**: 32–6.
195. Weizman T, Gelkopf M, Melamed Y, Adelson M, Bleich A. Treatment of benzodiazepine dependence in methadone maintenance treatment patients: a comparison of two therapeutic modalities and the role of psychiatric comorbidity. *Aust N Z J Psychiatry* 2003;**37**:458–63.
196. McLellan AT, Luborsky L, Woody GE, O'Brien CP. An improved diagnostic evaluation instrument for substance abuse patients. The Addiction Severity Index. *J Nerv Ment Dis* 1980;**168**:26–33.
197. Iguchi MY, Handelsman L, Bickel WK, Griffiths RR: Benzodiazepine and sedative use/abuse by methadone maintenance clients. *Drug Alcohol Depend* 1993, **32**(3):257-266.
198. Phillip Oliver, Robert Forrest and Jenny Keen. Benzodiazepines and cocaine as risk factors in fatal opioid overdoses, National Treatment Agency for Substance Misuse, England April 2007.
199. Stitzer, M. L. Griffiths, R. R., McLellan, A. T., Grabowski, J., Hawthorne, J. W. Diazepam use among methadone maintenance patients: patterns and dosages. *Drug and Alcohol Dependence* 1981; **8**: 189-199.
200. Klee, H., Faugier, J., Haues, C., Bouleon, T., Morris, J. Aids-related risk behaviour, polydrug use and temazepam. *British Journal of Addiction* 1990; **85**: 1125-1132.
201. Metzger, D., Woody, G., DePhilipis, D., McLellan, A. T., O'Brien, C. P., Platt, J. J. Risk factors for needle sharing among methadone treated patients. *American Journal of Psychiatry* 1991; **48**: 636-640
202. Darke S. Benzo diazepine use among injecting drug users: problems and implications. *Addiction* 1994; **89**: 379-382.
203. Van Den Hoek, J.A.R., Van Haarrecht, H.J.A., Goudsmit, J., De Wolf, F., Coutinho, R. A. Prevalence, incidence and risk factors of hepatitis C virus infection among drug users in Amsterdam. *Journal of Infectious Diseases* 1990; **162**: 823-836.
204. Fatséas M, Lavie E, Denis C, Franques-Rénéric P, Tignol J, Auriacombe M. Benzodiazepine withdrawal in subjects on opiate substitution treatment *Presse Med*. 2006.
205. Vogel M, Dürsteler-Macfarland KM, Walter M, Strasser J, Fehr S, Prieto L, Wiesbeck GA. Prolonged use of benzodiazepines is associated with childhood trauma in opioid-maintained patients. *Drug and alcohol dependence* 119:1-2.2011 Dec 1. pg 93-8.
206. Darke S, Ross J, Teesson M, Lynskey M. Health service utilization and benzodiazepine use among heroin users: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Addiction*.2003; **98**(8):1129-35.
207. Ross J, Darke S. The nature of benzodiazepine dependence among heroin users in Sydney, Australia. *Addiction*.2000; **95**(12):1785-93.
208. Fernández Sobrino AM, Fernández Rodríguez V, López Castro J. Benzodiazepine use in a sample of patients on a treatment program with opiate derivatives. *Adicciones* 2009;**21**(2):143-6.
209. Griffiths RR, Johnson MW. Relative abuse liability of hypnotic drugs: a conceptual framework and algorithm for differentiating among compounds. *J Clin Psychiatry*. 66 Suppl 2005; 9:31-41.
210. Heather G Fulton, Sean P Barrett, Cindy MacIsaac, and Sherry H Stewart The relationship between self-reported substance use and psychiatric symptoms in low-threshold methadone maintenance treatment clients *Harm Reduct J*. 2011.
211. Kevin W Chen, Christine C Berger, Darlene P Forde, Christopher D'Adamo, Eric Weintraub and Devang Gandhi. Benzodiazepine Use and Misuse Among Patients in a Methadone Program. Chen K, Berger C, Forde D, D'Adamo C, Weintraub E, Gandhi D. Benzodiazepine use and misuse among patients in a methadone program. *BMC Psychiatry* 2011; **11**: 90.
212. Nielsen S, Dietze P, Lee N, et al. Concurrent buprenorphine and benzodiazepines use and self-reported opioid toxicity in opioid substitution treatment. *Addiction*. 2007;**102**(4):616–622.
213. Jones JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: a review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend*. 2012.
214. Udi E. Ghitza, David H. Epstein, and Kenzie L. Preston. Self-report of illicit benzodiazepine use on the Addiction Severity Index predicts treatment outcome, *Drug Alcohol Depend*. 1;2008; 97(1-2): 150–157.
215. Heather G Fulton, Sean P Barrett, Cindy MacIsaac, and Sherry H Stewart The relationship between self-reported substance use and psychiatric symptoms in low-threshold methadone maintenance treatment clients *Harm Reduct J*. 2011.
216. Ciraulo DA, Ciraulo JA, Sands BF, Knapp CM, Sarid-Segal O. In: *Clinical Manual of Addiction Psychopharmacology*. Kranzler HR, Ciraulo DA, editor. Arlington, Vermont: American Psychiatric Publishing. Sedative-hypnotics 2005; pp.111–162.
217. Westra HA, Stewart SH. As-needed use of benzodiazepines in managing clinical anxiety: Incidence and implications. *Curr Pharm Des*. 2002;**8**:59–74

218. Rapeli P, Fabritius C, Kalska H, Alho H. Memory function in opioid-dependent patients treated with methadone or buprenorphine along with benzodiazepine: longitudinal change in comparison to healthy individuals. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2009.
219. Laqueille X, Launay C, Dervaux A, Kanit M. Abuse of alcohol and benzodiazepine during substitution therapy in heroin addicts: a review of the literature, *Encephale* 2009.
220. Elinore F. Mc Cance-Katz, Drug Interactions of Clinical Importance among the Opioids, Methadone and Buprenorphine, and other Frequently Prescribed Medications: A Review, *Am J Addict*. 2010
221. Obadia Y, Perrin V, Feroni I, Vlahov D, Moatti JP. Injecting misuse of buprenorphine among French drug users. *Addiction* 2001 Feb; **96**(2):267-72.
222. Reynaud M, Petit G, Potard D, Courty P. Six deaths linked to concomitant use of buprenorphine and benzodiazepines. *Addiction*. 1998; **93**:1385–1392.
223. Caplehorn JR, Drummer OH. Fatal methadone toxicity: signs and circumstances, and the role of benzodiazepines. *Aust N Z J Public Health*. 2002.
224. Darke S, Swift W, Hall W, Ross M. Drug use, HIV risk-taking and psychosocial correlates of benzodiazepine use among methadone maintenance clients. *Drug Alcohol Depend*, 1993; **34**: 67-70.
225. Maremmani I, Shinderman M. Alcohol, benzodiazepines and other drugs use in heroin addicts treated with methadone: polyabuse or undermedication. *Heroin Add Rel Clin Probl* 1999; **1**: 7-13.
226. Unger A., Metz V., Fischer G. Opioid dependent and pregnant: what are the best options for mothers and neonates? *Obstet Gynecol Int; Obstetrics and Gynecology International*, Volume 2012, Article ID 195954, 2012.p.6.
227. Tatjana Petrushevska, Zlatko Jakovski, Verica Poposka, Vesna Velik Stefanovska. Drug related deaths caused by methadone and benzodiazepines in 2002-2013. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, PubDate: 2015-01-08T04:34:27Z, ISSN 1878-7487
228. Pereska JZ, Petkovska LL, Bozinovska C, Simonovska N, Cibisev A, Babulovska A. Epidemiological Characteristics of Hospitally Treated Poisonings in 1988 and 2008 Year at the University Clinic of Toxicology, Skopje. *Clinical Toxicology* vol. 48 no. 3, 2010.
229. Ball JC, Ross A. *The Effectiveness of Methadone Maintenance Treatment. Patients, Programs, Services and Outcome*. New York: Springer Verlag; 1991.
230. Grönbladh L, Ohlund LS, Gunne LM. Mortality in heroin addiction: impact of methadone treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1990; **82**:223–7.
231. Cacciola JS, Altermann AI, Rutherford MJ, McKay JR, McLellan AT. The early course of change in methadone maintenance. *Addiction* 1998; **93**:41–9.
232. Magura S, Nwazeze PC, Demsky SJ. Pre- and in-treatment predictors of retention in methadone treatment using survival analysis. *Addiction* 1998; **93**:51–60.
233. Brewer DD, Catalano RF, Haggerty K, Gaine RR, Fleming CB. A meta-analysis of predictors of continued drug use during and after treatment for opiate addiction. *Addiction* 1998; **93**:73–92.
234. Thirion X, Micallef J, Barrau K, Djeddar S, Sanmarco JL, Lagier G. Observation of psychoactive substance consumption: methods and results of the French OPPIDUM Programme. *Eur Addict Res* 2001; **7**:32–6.
235. Drake S, Swift W, Hall W, Ross M. Drug use, HIV risktaking and psychosocial correlates of benzodiazepine use among methadone maintenance clients. *Drug Alcohol Depend* 1993; **34**:67–70.
236. Seivewright N, Donmall M, Daly C. Benzodiazepine in the illicit drug scene: the UK picture and some treatment dilemmas. *Int J Drug Policy* 1993; **4**:42–8.
237. Spielberger CD: *State-Trait Anxiety Inventory for Adults (Form Y)* Redwood City, CA: Mind Garden Inc; 1983.
238. Deacon BJ, Abramowitz JS, Woods CM, Tolin DF: The Anxiety Sensitivity Index-Revised: psychometric properties and factor structure in two nonclinical samples. *Behav Res Ther* 2003, **41**(12):1427-1449.
239. Radloff LS: The CES-D Scale: A Self Report Depression Scale for Research in the General. *Applied psychological measurement* 1977, **1**(3):385-401.
240. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R: A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 1983, **24**(4):385-396.
241. Janine V. Olthuis, Margo C. Watt, Sherry H. Stewart. *Journal of Anxiety Disorders* Anxiety Sensitivity Index (ASI-3) subscales predict unique variance in anxiety and depressive symptoms Volume 28, Issue 2, March 2014, pages 115–124.
242. Taylor, S. et al. Robust dimensions of anxiety sensitivity: Development and initial validation of the Anxiety Sensitivity 64 Index-3 (ASI-3). *Psychological Assessment*, 19, 176-188.2007.
243. Roth, D.L., Ackerman, M. Okonkwo, O. & Burgio, L. The four-factor model of depressive symptoms in dementia caregivers: A structural equation model of ethnic differences. *Psychology and Aging*, 23,2008;p. 567–576.
244. Sheldon Cohen. Perceived Stress Scale: Measuring the self-perception of stress 2005; **85**:17–32.
245. Benyamina.A. The current status of opioid maintenance treatment in France: a survey of physicians, patients, and out-of-treatment opioid users. *International Journal of General Medicine* 2014; **7**: 449–457.
246. Goulão J, Heino Stöver. The profile of patients, out-of-treatment users and treating physicians involved in opioid maintenance treatment in Europe. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2012; **14**(4): 7-22
247. Wittchen HU et al. Feasibility and outcome of substitution treatment of heroin-dependent patients in specialized substitution centers and primary care facilities in Germany: a naturalistic study in 2694 patients. *Drug Alcohol Depend*. 2008; **95**:245-257.
248. Wittchen HU et al. Ergebnisse und Schlussfolgerungen der PREMOS-Studie (Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatment). *Suchtmedizin in Forschung und Praxis*. 2011; **13**:199-299.

249. Roncero C, on behalf of the PROTEUS study investigators. Therapeutic management and comorbidities in opiate-dependent patients undergoing a replacement therapy programme in Spain: the PROTEUS study. *Heroin Addict Relat Clin Probl*. Vol. 13,N. 3, ISSN 1592-1638, September 2011; **13**: 5-16.
250. Jones A, et al. The Drug Treatment Outcomes Research Study (DTORS): baseline report. Research Report 3. 2007. [www.dtors.org.uk](http://www.dtors.org.uk) (accessed 5 September 2014).
251. Marta Torrens, Francina Fonseca, Claudio Castillo & Antonia Domingo-Salvany. Methadone maintenance treatment in Spain: the success of a harm reduction, *Bulletin of the World Health Organization* 2013; **91**:136-141. doi: 10.2471/BLT.12.111054.
252. József Rácz, Ferenc Márványkövi, Katalin Melles, Zsolt Petke, Viktória Vadász, István Vingender. Methadon maintenance treatment programs in Hungary: Treatment, Harm Reduction and Social Control. *Borgis - New Medicine* 4,2012, p. 131-141.
253. Okruhlica Ľ, Slezáková S. Weight changes of patients in methadone maintenance treatment during four years period. *Cas Lek Cesk*. 2012; **151**(8):389-91.
254. Einat Peles, Shaul Schreiber, Miriam Adelson. Factors predicting retention in treatment: 10-year experience of a methadone maintenance treatment (MMT) clinic in Israel. *Drug and Alcohol Dependence*, 2005.
255. Li Li, Chunqing Lin, Dai Wan, Linglin Zhang, and Wenhong Lai. Concurrent heroin use among methadone maintenance clients in China. *Addict Behav*. Mar 2012; **37**(3): 264–268.
256. EMCDDA Perspectives on drugs, Trends in heroin use, in Europe includes the 27 EU Member States, Croatia, Turkey and Norway, 2013. Available from: <http://www.emcdda.europa.eu> (accessed 15 September 2014).
257. Fischer G., Stöver H. Assessing the current state of opioid-dependence treatment across Europe: methodology of the European Quality Audit of Opioid Treatment (EQUATOR) project. *Heroin Addict Relat Clin Probl*. 2012; **14**: 5-7.
258. Jones A, Weston S, Moody A, Millar T, Dollin L, Anderson T, Donmall M. The Drug Treatment Outcomes Research Study (DTORS): Research Report 3. 2007. [www.dtors.org.uk](http://www.dtors.org.uk) (accessed 3 July 2014).
259. Wittchen HU, Bühringer G, Rehm J. Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Premos-Studie (Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatment). *Suchtmedizin in Forschung und Praxis*. 2011; **13**: 199-299.
260. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Data: statistical bulletin 2011. Lisbon: EMCDDA; 2011. <http://www.emcdda.europa.eu/stats11> (accessed 15 September 2014).
261. Annette Dale-Perera et al. Quality of Care Provided to Patients Receiving Opioid Maintenance Treatment in Europe: Results from the EQUATOR analysis. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2012; **14**(4): 23-38
262. Michael Donmall, Andrew Jones, Linda Davies & Matthew Barnard. Drug Treatment Outcomes, Research Study (DTORS), Research Report 23. Home Office UK. ISSN 1756-3666 ISBN 978 1 84987 122 8. December 2009.
263. EMCDDA. Statistical bulletin 2012. Last accessed 10 August 2014 at [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu).
264. Dale-Perera A, Goulao J, Stöver H. Quality of care provided to patients receiving Opioid Maintenance Treatment in Europe: Results from the EQUATOR analysis. *Heroin Addict Relat Clin Probl*. 2012; **14**(4): 23–38.
265. H. Stöver: Assessing the current state of public-health-related outcomes in opioid dependence across Europe: data from the EQUATOR analysis. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* **14** (4): 51-64, 2012
266. Nolan LJ, Scagnelli LM. Preference for sweet foods and higher body mass index in patients being treated in long-term methadone maintenance. *Subst Use Misuse* 2007; **42**(10):1555-66.
267. Kolarzyk E, Jenner B, Szpanowska-Wohn A, Pach D, Szurkowska M. The changes in taste preferences during 4 years period of methadone maintenance treatment. *Przegl Lek*. 2005; **62**(6):378-81.
268. Daniel D. Langleben, Elliott L. Busch, Charles P. O'Brien and Igor Elman. Depot-naltrexone decreases rewarding properties of sugar in patients with opioid dependence. *Psychopharmacology* 2012; **220**(3): 559–564.
269. Hedonic and motivational roles of opioids in food reward: implications for overeating disorders. Peciña S, Smith KS *Pharmacol Biochem Behav*. 2010 Nov; **97**(1):34-46.
270. Carlos Roncero, Gideoni Fuste, Carmen Barral, Laia Rodríguez-Cintas, Nieves Martínez-Luna, Francisco José Eiroa-Orosa, Miguel Casas Therapeutic management and comorbidities in opiate-dependent patients undergoing a replacement therapy programme in Spain: the PROTEUS study . *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* Vol. 13,N.3, ISSN 1592-1638, September 2011.
271. Trautmann F, Rode N, van Gageldonk A et al.: Evaluation of substitution maintenance treatment in Slovenia – assessing quality and efficiency. Trimbos Institute – Netherlands Institute of Mental Health and Addiction Faculty of Social Work, Ljubljana: University of Ljubljana Utrecht 2007.
272. Rácz J, Márványkövi F, Melles K: Közösségi-alapú utcai megkereső modell-program pilot-study vizsgálata budapesti intravénás kábítószer-fogyasztók körében (Community-based street outreach pilot program among injecting drug users in Budapest). *Addiktológia* 2009; **8**(3), 219-253.
273. Millson P, Challacombe L, Villeneuve PJ: HIV risk after 6 months in a low-threshold methadone treatment program. *AIDS Education and Prevention* 2007; **19**(2): 124-136.
274. Ministry of Youth and Sports Parliamentary Resolution on National Drug Strategy, 2000. Budapest: Ministry of Youth and Sport 2001.
275. Strang J, Manning V, Mayet S et al.: Does prescribing for opiate addiction change after national guidelines? Methadone and buprenorphine prescribing to opiate addicts by general practitioners and hospital doctors in England, 1995-2005. *Addiction* 2010; **102**(5): 761-770.
276. US Department of Veterans Affairs (2001) Management of substance use disorders in primary and specialty care, v 1.0. Available: [http://www.oqp.med.va.gov/cpg/SUD/SUD\\_Base.htm](http://www.oqp.med.va.gov/cpg/SUD/SUD_Base.htm). (Accessed August 2014)
277. Maremmani I, Pacini M, Lubrano S, Lovrecic M. When “enough” is still not “enough”: Effectiveness of high-dose methadone in the treatment of heroin addiction. *Heroin Add & Rel Clin Probl* 2003; **5**:17–32.
278. D’Aunno T, Pollack HA. Changes in methadone treatment practices: Results from a national panel study, 1988–2000. *JAMA* 2002 Aug 21; **288**(7):850-6.



279. Ingo Ilja Michels, Heino Stöver and Ralf Gerlach. Substitution treatment for opioid addicts in Germany. *Harm Reduction Journal* 2007, **4**:5 doi:10.1186/1477-7517-4-5
280. Seth Himelhoch et al. Post traumatic stress disorder and 1 year outcome in methadone maintenance treatment. *Am J Addict.* 2012; **21**(6): 524–530.
281. Trafton JA, Minkel J, Humphreys K Determining Effective Methadone Doses for Individual Opioid-Dependent Patients. *PLoS Med* 3(3): e 80. 2006. doi:10.1371/journal.pmed.0030080.
282. Academy for Educational Development (AED). Methadone Maintenance Treatment, an assessment of state and local technical assistance issues and priorities. Washington (DC): AED; Prepared for the Centers for Disease Control and Prevention. Feb 2002.
283. Darke S, Ross J. Polydrug dependence and psychiatric comorbidity among heroin injectors. *Drug Alcohol Depend* 1997; **48**:135–41.
284. Kraus L, Augustin R, Kunz-Ebrecht S, Orth B. Drug use patterns and drug-related disorders of cocaine users in a sample of the general population in Germany. *Eur Addict. Res* 2007; **13**:116–25.
285. Michael Donmall, Andrew Jones, Samantha Weston, Linda Davies, Karen P. Hayhurst and Tim Millar The Drug Treatment Outcomes Research Study (DTORS): Research Design and Baseline Data. *The Open Addiction Journal*, 5, 2012, p. 1-11
286. EMCDDA. Polydrug use: patterns and responses. Lisbon:European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction 2009.
287. Liljana Ignjatova, Marija Raleva, Viktorija Vujovik, Daiela Caparovska, Aneta Spasovska Trajanovska, Nada Aleksovska. Drug use among minors and challenges for their treatment SEEA Addictions, South Eastern European and Adriatic Addiction Treatment Network, 2012  
<http://sensecentre.org/sr/files/Seea-addicion-vol-xii-supl-1-2012.pdf> (Accessed October 2014)
288. Н.Беќаровски, Б.Павловски, С.Радуловиќ Беќаровска, Н.Симоновска, Македонски хероински зависник, Здружение на токсиколози, 2007 достапно на <http://www.toksikologija.com.mk/> (Accessed October 2014)
289. Darke S, Ross J, Mills K, Teesson M, Williamson A, Havard A. Benzodiazepine use among heroin users: Baseline use, current use and clinical outcome. *Drug Alcohol Rev.* 2009.
290. Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung. Die drogenaffinität Jugendlicher in der Bundesrepublik Deutschland. Der konsum von alcohol, tabak und illegalen drogen: aktuelle verbreitung und trends. Köln: Bundeszentrale für Gesundheitliche aufklärung. 2012.
291. Srivastava A, Kahan M, Ross S. The effect of methadone maintenance treatment on alcohol consumption: a systematic review. *Journal of Substance Abuse and Treatment* 2008; **34**(2):215-23.
292. Maremmani I, Pani PP, Mellini A, Pacini M, Marini G, Lovrecic M, et al. Alcohol and cocaine use and abuse among opioid addicts engaged in a methadone maintenance treatment program. *Journal of Addictive Diseases* 2007; **26**(1):61-70.
293. McCusker M. Influence of hepatitis C status on alcohol consumption in opiate users in treatment. *Addiction* 2001; **96**(7):1007-14.
294. Ostapowicz G, Watson KJ, Locarnini SA, Desmond PV: Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1998, **27**(6):1730-1735
295. Teplin D, Raz B, Daiter J, Varenbut M, Plater-Zyberk C. Screening for alcohol use patterns among methadone maintenance patients. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 2007; **33**(1):179-83.
296. Bickel WK, Amass L: The relationship of mean daily blood alcohol levels to admission MAST, clinic absenteeism and depression in alcoholic methadone patients. *Drug Alcohol Depend* 1993, **32**(2):113-118
297. Catherine Anne Field, Jan Klimas, Joseph Barry, Gerard Bury, Eamon Keenan, Bobby P Smyth and Walter Cullen Problem alcohol use among problem drug users in primary care: a qualitative study of what patients think about screening and treatment. *BMC Family Practice* 2013, **14**:98 doi:10.1186/1471-2296-14-98
298. Gossop M, Marsden J, Stewart D, Rolfe A. Patterns of drinking and drinking outcomes among drug misusers: 1-year followup results. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2000; **19**(1):45-50.
299. Huang CL, C L: Factors associated with mortality among heroin users after seeking treatment with methadone: a population-based cohort study in Taiwan. *J Subst Abuse Treat* 2013, **44**(3):295-300.
300. Fairbairn N, Hayashi K, Kaplan K, Suwannawong P, Qi J.: Factors associated with methadone treatment among injection drug users in Bangkok, Thailand. *J Subst Abuse Treat* 2012, **43**(1):108-113.
301. Stenbacka M, Beck O, Leifman A, Romelsjö A, Helander A: Problem drinking in relation to treatment outcome among opiate addicts in methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Rev* 2007, **26**:55-63.
302. Ethan Moitra, Bradley J Anderson, Michael D Stein. Perceived stress and substance use in methadone-maintained smokers. *Drug and alcohol dependence*, 2013.
303. Elkader AK, Brands B, Selby P, Sproule BA. Methadone-nicotine interactions in methadone maintenance treatment patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2009 Jun; **29**(3):231-8. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181a39113.
304. Backmund M, Meyer K, Henkel C, Soyka M, Reimer J, Schütz CG. Co-consumption of benzodiazepines in heroin users, methadone-substituted and codeine-substituted patients. *J Addict Dis.* 2005; **24**(4):17-29.
305. Ралева М. Истражување на несаканите искуства од детството, меѓу младите лица во Република Македонија, Светска здравствена организација, 2013
306. Douglas, K.R., Chan, G., Gelernter, J., Arias, A.J., Anton, R.F., Weiss, R.D., Brady, K., Poling, J., Farrer, L., Kranzler, H.R. Adverse childhood events as risk factors for substance dependence: partial mediation by mood and anxiety disorders. *Addict. Behav.* 35, 2010, p.7–13.
307. Dube, S.R., Anda, R.F., Felitti, V.J., Edwards, V.J., Croft, J.B. Adverse childhood experiences and personal alcohol abuse as an adult. *Addict. Behav.* 27, 2002, p.713–725.

308. Anda, R.F., Brown, D.W., Felitti, V.J., Bremner, J.D., Dube, S.R., Giles, W.H. Adverse childhood experiences and prescribed psychotropic medications in adults. *Am. J. Prev. Med.* 32,2007, p. 389–394.
309. Anda, R.F., Brown, D.W., Felitti, V.J., Dube, S.R., Giles, W.H. Adverse childhood experiences and prescription drug use in a cohort study of adult HMO patients. *BMC Public Health* 8, 2008, p.198.
310. Annabel Boys, John Marsden and John Strang. Understanding reasons for drug use amongst young people: a functional perspective. *Health Educ. Res.* 2001, **16** (4): 457-469. doi: 10.1093/her/16.4.457
311. Boys, A., Marsden, J., Griffiths, P. and Strang, J. Drug use functions predict cocaine-related problems. *Drug and Alcohol Review* 19,200; p.181–190.
312. Hamish Warburton, Paul J. Turnbull and Mike Hough. Occasional and controlled heroin use. Not a problem? King's College London, 2005. ISBN 1 85935 424 6 British Library. ([www.jrf.org.uk](http://www.jrf.org.uk)). (Accessed October 2014)
313. von Sydow K, Lieb R, Pfister H, Höfler M, Wittchen HU. What predicts incident use of cannabis and progression to abuse and dependence? A 4-year prospective examination of risk factors in a community sample of adolescents and young adults. *Drug Alcohol Depend.* 2002 Sep 1; **68**(1):49-64.
314. Cicero TJ, Ellis MS, Surratt HL, Kurtz SP. The changing face of heroin use in the United States: a retrospective analysis of the past 50 years. *JAMA Psychiatry.* 2014 Jul 1; **71**(7):821-6. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.366.
315. Wibberley, C. and Price, J. (2000) Patterns of psycho-stimulant drug use amongst 'social/operational users': implications for services. *Addiction Research*, 8, 2000; p. 95–111.
316. Leri F, Bruneau J, Stewart J. Understanding polydrug use: review of heroin and cocaine co-use. *Addiction.* 2003 Jan; **98**(1):7-22.
317. Heino Johann Stöver and Dirk Schäffer. SMOKE IT! Promoting a change of opiate consumption pattern - from injecting to inhaling. *Harm Reduction Journal* 11:18,2014. doi:10.1186/1477-7517-11-18
318. Linda Montanari, Bruno Guarita, André Noor, Lucas Wiessing, Filomena Gomes, Dagmar Hedrich, Alessandro Pirona, Roland Simon, Julian Vicente. Guidelines for reporting data on people entering drug treatment in European countries. ISBN 978-92-9168-507-3. 2012
319. V. Reissner, A. Kokkevi, F. Schifano, R. Room, et al. Differences in drug consumption, comorbidity and health service use of opioid addicts across six European urban regions (TREAT-project). *European Psychiatry* Volume 27, Issue 6, August 2012; p. 455-462,
320. Lankenau SE, Sanders B, Jackson-Bloom J, et al. Prevalence and patterns of prescription drug misuse among young ketamine injectors. *J Drug Issues* 2007; **37**(3):717–736.
321. Evans JL, Hahn JA, Lum PJ, Stein ES, Page K. Predictors of injection drug use cessation and relapse in a prospective cohort of young injection drug users in San Francisco, CA (UFO Study) *Drug Alcohol Depend.* 2009; **101**(3):152–157.
322. Hagan H, Campbell JV, Thiede H, et al. Injecting alone among young adult IDUs in five US cities: evidence of low rates of injection risk behavior. *Drug Alcohol Depend.*;91(Suppl 1):S48–S55.2007
323. Johnston, LD, O'Malley, PM, Bachman, JG, Schulenberg, JE. Monitoring the Future National Results on Adolescent Drug Use: Overview of Key Findings, 2009. NIH Publication No. 10-7583. Bethesda, MD: National Institute on Drug Abuse; 2010.
324. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2009 National Survey on Drug Use and Health: Volume I. Summary of National Findings. NSDUH Series H-38A: DHHS Publication No. SMA 10-4856. Rockville, MD: Office of Applied Studies; 2010.
325. Rooney S, Kelly G, Bamford L, Sloan D, O'Connor JJ. Co-abuse of opiates and benzodiazepines. *Ir J Med Sci.* 1999; **168** (1):36-41.
326. Suzanne Nielsen, Raimondo Bruno, Louisa Degenhardt, Mark A Stoove, Jane A Fischer. The sources of pharmaceuticals for problematic users of benzodiazepines and prescription opioids. *MJA* 2013; **199**: 696–699, doi: 10.5694/mja13.11331.2013
327. Szesny, Derek, "Relationship Between Nonmedical Benzodiazepine Use and Psychiatric Disorders Among Rural Appalachian Drug Abusers". Theses and Dissertations--Public Health, College of Public Health at UKnowledge (M.P.H. & Dr.P.H.). Paper 3.2013  
[http://uknowledge.uky.edu/cph\\_etds/3](http://uknowledge.uky.edu/cph_etds/3) (Accessed October 2014)
328. Heino Johann Stöver and Dirk Schäffer. SMOKE IT! Promoting a change of opiate consumption pattern - from injecting to inhaling. *Harm Reduction Journal* 2014, 11:18 doi:10.1186/1477-7517-11-18
329. Rook EJ, van Ree JM, van den Brink W, Hillebrand MJ, Huitema AD, Hendriks VM, Beijnen JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of high doses of pharmaceutically prepared heroin, by intravenous or by inhalation route in opioid-dependent patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006 Jan; **98**(1):86-96.
330. Brienza RS, Stein MD, Chen M, Gogineni A, Sobota M, Maksud J, Hu P, Clarke J. Depression among needle exchange program and methadone maintenance clients. *J Subst Abuse Treat.* 200; **18**(4):331-7.
331. Schreiber S, Peles E, Adelson M. Association between improvement in depression, reduced benzodiazepine (BDZ) abuse, and increased psychotropic medication use in methadone maintenance treatment (MMT) patients. *Drug Alcohol Depend.* 2007; **92**:79–85.
332. Allison J Applebaum, et al. Rates of mood and anxiety disorders and contributors to continued heroin use in methadone maintenance patients: A comparison by HIV status. *Neurobehav HIV Med.* 2010; **2010**(2): 49–57.
333. Benyamina A. The current status of opioid maintenance treatment in France: a survey of physicians, patients, and out-of-treatment opioid users. *International Journal of General Medicine* 2014:7
334. Jermaine D. Jones, Shanthi Mogali and Sandra D. Comer. Polydrug abuse: A review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend.*, 2012; **125**(1-2): 8–18.
335. Francesco Leri et al. Understanding polydrug use: review of heroin and cocaine co-use et al. *Addiction*, 98, 2003, p.7–22.

336. Gerasimov, M. R. & Dewey, S. Gamma-vinyl gammaaminobutyric acid attenuates the synergistic elevations of nucleus accumbens dopamine produced by a cocaine/heroin (speedball) challenge. *European Journal of Pharmacology*, 380,1999;p. 1–4.
337. Hemby, S. E., Dworkin, S. I. & Smith J. Synergistic elevations in nucleus accumbens extracellular dopamine concentrations during self-administration of cocaine/ heroin combinations (speedball) in rats. *Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics*, 288,1999,p. 274–280.
338. Francesco Leri et al. Understanding polydrug use: review of heroin and cocaine co-use et al. *Addiction*,98,2003;p.7–22.
339. Stephen E. Lankenau, Michelle Teti, Karol Silva, Jennifer Jackson Bloom, Alex Harocopos. Patterns of Prescription Drug Misuse among Young Injection Drug Users. *J Urban Health*,2012; **89**(6):1004–1016.
340. Daniulaityte RD, Carlson RG, Kenne D. Initiation to pharmaceutical opioids and patterns of misuse: preliminary qualitative findings obtained by the Ohio Substance Abuse Monitoring Network. *J Drug Issues*;2006;**36**(4):787–808.
341. Rigg KK, Ibanez GE. Motivations for non-medical prescription drug use: a mixed methods analysis. *J Subst Abuse Treatment*; 2010; **39**(3):236–247,.
342. Firestone M, Fischer B. A qualitative exploration of prescription opioid injection among street-based drug users in Toronto: behaviours, preferences and drug availability. *Harm Reduction J*.5:30.2008.
343. Roy E, Arruda N, Bourgois P. The growing popularity of prescription opioid injection in downtown Montreal: new challenges for harm reduction. *Subst Use Misuse*,2011;**46**(9):1142–1150.
344. Quintero G. Rx for a party: a qualitative analysis of recreational pharmaceutical use in a collegiate setting. *J Am Coll Health*;2009;**58**(1):64–70.
345. Rigg KK, Ibanez GE. Motivations for non-medical prescription drug use: a mixed methods analysis. *J Subst Abuse Treatment*; 2010;**39**(3):236–247.
346. Agar M, Bourgois P, French J, Murdoch O. Heroin addict habit size in three cities: context and variation. *J Drug Issues*; 1998;**28**(4):921–940.
347. Bardhi F, Sifaneck S, Johnson BD, Dunlap E. Pills, thrills and bellyaches: case studies of prescription pill use and misuse among marijuana/blunt smoking middle class young women. *Contemp Drug Probl*.2007; **34**(1):53–101.
348. McCabe SE, Boyd CJ, Teter CJ. Subtypes of nonmedical prescription drug misuse. *Drug Alcohol Depend*.2009;**102**(1–3):63–70.
349. Manthey L, Lohbeck M, Giltay EJ, van Veena T, Zitman FG, Penninx BW. Correlates of benzodiazepine dependence in the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *Addiction*. 2012 Dec;**107**(12):2173-82. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.03975.
350. Teesson M, Havard A, Fairbairn S, Ross J, Lynskey M, Darke S. Depression among entrants to treatment for heroin dependence in the Australian Treatment Outcome Study (ATOS): prevalence, correlates and treatment seeking. *Drug Alcohol Depend*. 2005;**78**:309–315.
351. Callaly T, Trauer T, Munro L, Whelan G. Prevalence of psychiatric disorder in a methadone maintenance population. *Aust N Z J Psychiatry*. 2001;**35**:601–605.
352. Clark HW, Masson CL, Delucchi KL, Hall SM, Sees KL. Violent traumatic events and drug abuse severity. *J Subst Abuse Treat*. 2001;**20**:121–127.
353. Ross J, Teesson M, Darke S, et al. The characteristics of heroin users entering treatment: findings from the Australian treatment outcome study (ATOS). *Drug Alcohol Rev*. 2005;**24**:411–418.
354. Havard A, Teesson M, Darke S, Ross J. Depression among heroin users: 12-Month outcomes from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *J Subst Abuse Treat*. 2006; **30**:355–362
355. Markus Backmund, Kirsten Meyer, Claudia Henkel, Michael Soyka, Jens Reimer, Christian G. Co-Consumption of Benzodiazepines in Heroin Users, Methadone-Substituted and Codeine-Substituted Patients. *Journal of Addictive Diseases*, Vol. 24(4) 2005.
356. Marsden J, Gossop M, Stewart D, Rolfe A, Farrell M. Psychiatric symptoms among clients seeking treatment for drug dependence. Intake data from the National Treatment Outcome Research Study. *Br J Psychiatry*. 2000;**176**:285–289.
357. Fahey T, Law F, Cottee H, Astley P: Sudden death in an adult taking methadone: lessons for general practice. *Br J Gen Pract* 2003, **53**:471-472.
358. Chan GM, Stajic M, Marker EK, Hoffman RS, Nelson LS: Testing positive for methadone and either a tricyclic antidepressant or a benzodiazepine is associated with an accidental overdose death: analysis of medical examiner data. *Acad Emerg Med* 2006, **13**:543-547.
359. Wolf BC, Lavezzi WA, Sullivan LM, Flannagan LM: Methadone-related deaths in Palm Beach County. *J Forensic Sci* 2004, **49**:375-378.
360. Wolf BC, Lavezzi WA, Sullivan LM, Middleberg RA, Flannagan LM: Alprazolam-related deaths in Palm Beach County. *Am J Forensic Med Pathol* 2005, **26**:24-27.
361. Woody GE. Research findings on psychotherapy of addictive disorders. *Am J Addict*. 12 Suppl,2003; 2:S19 –26.
362. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;4:CD004147.
363. Cacciola JS, Alterman AI, Rutherford MJ, McKay JR, Mulvaney FD: The relationship of psychiatric comorbidity to treatment outcomes in methadone maintained patients. *Drug Alcohol Depend* 2001, **61**:271-280.
364. Carpentier PJ, Krabbe PF, van Gogh MT, Knapen LJ, Buitelaar JK, de Jong CA: Psychiatric comorbidity reduces quality of life in chronic methadone maintained patients. *Am J Addict* 2009, **18**:470-480.
365. Brunette MF, Noordsy DL, Xie H, Drake RE. Benzodiazepine use and abuse among patients with severe mental illness and co-occurring substance use disorders. *Psychiatr Serv*. 2003 Oct;**54**(10):1395-401.

366. Megan E. Kurth, Katherine M. Sharkey, Richard P. Millman, Richard P. Corso, and Michael D. Stein, *Insomnia among methadone-maintained persons: The feasibility of collecting home PSG recordings.* *J Addict Dis.* Jul 2009; **28**(3): 219–225.
367. Chan, G.M., Stajic, M., Marker, E.K., Hoffman, R.S., Nelson, L.S. Testing positive for methadone and either a tricyclic antidepressant or a benzodiazepine is associated with an accidental overdose death: analysis of medical examiner data. *Acad. Emerg. Med.* 13,2006, p.543–547.
368. Strang, J., 1984. Intravenous benzodiazepine abuse. *Br. Med. J.* 289, 1984.
369. Strang J., Griffiths P., Abbey, J., Gossop, M., Survey of use of injected benzodiazepines among drug users in Britain. *Br. Med. J.* 308, 1082. 1994.
370. Panlilio, L.V., Thorndike, E.B., Schindler, C.W. Lorazepam reinstates punishment-suppressed remifentanyl self-administration in rats. *Psychopharmacology* 179, 2005;p.374–382.
371. Walker, B.M., Ettenberg, A. Benzodiazepine modulation of opiate reward. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 9, 2001, p.191–197
372. Walker, B.M., Ettenberg, A. The effects of alprazolam on conditioned place preferences produced by intravenous heroin. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 75,2003, p. 75–80.
373. Walker, B.M., Ettenberg, A., 2005. Intra-ventral tegmental area heroin-induced place preferences in rats are potentiated by peripherally administered alprazolam. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 82,2005; p.470–477.
374. Seivewright N. Theory and practice in managing benzodiazepine dependence and misuse. *J Subst Misuse* 1998; **3**:170–177.
375. Peles E, Schreiber S, Sutzman A, Adelson M. Attention deficit hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder among former heroin addicts currently in methadone maintenance treatment. *Psychopathology.* 2012;**45**(5):327-33.
376. Kelly R. Tan, Matthew Brown, Gwenaël Labouèbe, Cédric Yvon, Cyril Creton, Jean-Marc Fritschy, Uwe Rudolph, and Christian Lüscher. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature.* 2010; **463**(7282): 769–774
377. Fatse'as M, Lavie E, Denis C, Auriacombe M. Self-perceived motivation for benzodiazepine use and behavior related to benzodiazepine use among opiate-dependent patients. *J Subst Abuse Treat* 2009; **37**: 407-11.
378. Tunde Apantaku-Olajide, Kevin Ducray, Patricia Byrne and Bobby P. Smyth. Perception of unmet needs and association with benzodiazepine programme misuse among patients on a methadone maintenance treatment. *The Psychiatrist Online* 2012, **36**:169-174.
379. Heather G Fulton, Sean P Barrett, Cindy MacIsaac and Sherry H Stewart. The relationship between self-reported substance use and psychiatric symptoms in low-threshold methadone maintenance treatment clients. *Harm Reduct J.* 2011; 8:18.
380. Cloos, Jean-Marc. "The Treatment of Panic Disorder". *Curr Opin Psychiatry* 2005; **18**(1): 45–50.
381. Davidson, Jonathan et al. "Treatment of Social Phobia With Clonazepam and Placebo". *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1993.
382. Backmund M, Meyer K, Henkel C, Soyka M, Reimer J, Schütz CG. Co-consumption of benzodiazepines in heroin users, methadone-substituted and codeine-substituted patients. *J Addict Dis.* 2005; **24**(4):17-29.
383. Y.Hser, J.DuJ. Li, M.Zhao, Y.J. Chang, C.Y. Peng, E. Evans. Hepatitis C among methadone maintenance treatment patients in Shanghai and Kunming, China. *Public Health (Oxf).* Mar 2012; **34**(1): 24–31.
384. Review National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C, *Hepatology*, 36(5 Suppl 1):S3-20;2002.
385. A. Noble, D. Best, E. Finch, M. Gossop, C. Sidwell, and J. Strang. Original Article: Injecting risk behaviour and year of first injection as predictors of hepatitis B and C status among methadone maintenance patients in south London. *Journal of Substance Use* Vol. 5, No. 2, 2000; p. 131-135
386. Tsang-Yaw Lin, Vincent Chin-Hung Chen, Michael Gossop. Tsao Tun Psychiatric Center Department of Health, Nan-Tou 542, Taiwan. 2013; **38**(4):2089-93. DOI: 10.1016/j.addbeh.2013.01.010
387. Xia X, Luo J, Bai J, Yu R. Review Epidemiology of hepatitis C virus infection among injection drug users in China: systematic review and meta-analysis. 2008 Oct; **122**(10):990-1003.
388. World Health Organization (WHO) A Strategy To Halt and Reverse the HIV Epidemic among People Who Inject Drugs in Asia and the Pacific 2010–2015. Geneva, Switzerland: WHO Press.  
[http://www.searo.who.int/LinkFiles/Publications\\_Harm\\_Reduction\\_Strategy2010-2015.pdf](http://www.searo.who.int/LinkFiles/Publications_Harm_Reduction_Strategy2010-2015.pdf). (Accessed October 2014)
389. Deuffic-Burban S, Wong JB, Poynard T. Boston. Comparing the public health burden of chronic hepatitis C and HIV infection in United States. Presented at the American Association for the Study of the Liver. 2003.
390. Kim WR. Review: The burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002 ; **36**(5 Suppl 1):S30-4.
391. Holly Hagan, Jennifer Campbell, Hanne Thiede, Steffanie Strathdee, Lawrence Ouellet, Farzana Kapadia, Sharon Hudson, and Richard S. Garfein. Self-Reported Hepatitis C Virus Antibody Status and Risk Behavior in Young Injectors. *Public Health Rep.* 2006 Nov-Dec; **121**(6): 710–719.
392. Persistence of heroin use despite methadone treatment: poor coping self-efficacy predicts continued heroin use. Senbanjo R, Wolff K, Marshall EJ, Strang J. Persistence of heroin use despite methadone treatment: poor coping self-efficacy predicts continued heroin use. *Drug Alcohol Rev.* 2009 Nov; **28**(6):608-15.
393. Maruyama A, Macdonald S, Borycki E, Zhao J. Hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and depression among older methadone maintenance patients in British Columbia. *Drug Alcohol Rev.* 2013 Jul; **32**(4):412-8. doi: 10.1111/dar.12031
394. Ayman Fareed, Johnita Byrd-Sellers, Sreedevi Vayalapalli, Karen Drexler, Lawrence Phillips. Predictors of diabetes mellitus and abnormal blood glucose in patients receiving opioid maintenance treatment. *Am J Addict* 2013 Jul-Aug; **22**(4):411-6.

395. Ross J, Darke S. The nature of benzodiazepine dependence among heroin users in Sydney, Australia. *Addiction*. 2000;**95**(12):1785–1793.
396. Constance Weisner, Jennifer Mertens, Sujaya Parthasarathy, Charles Moore, Yun Lu. Integrating Primary Medical Care With Addiction Treatment. *JAMA*. 2001; **286**(14): 1715–1723.
397. Fareed A, Casarella J, Amar R, Vayalapalli S, Drexler K. Benefits of retention in methadone maintenance and chronic medical conditions as risk factors for premature death among older heroin addicts. *J Psychiatr Pract*. 2009 May;**15**(3):227-34
398. Ricardo A. Cruciani et al. Measurement of QTc in Patients Receiving Chronic Methadone Therapy. *Journal of Pain and Symptom Management* Volume 29, Issue 4, April 2005, p. 385–391.
399. Kuryshev YA, Bruening-Wright A, Brown AM, Kirsch GE. Increased cardiac risk in concomitant methadone and diazepam treatment: pharmacodynamic interactions in cardiac ion channels. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010 Oct; **56**(4):420-30
400. Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. "hERG potassium channels and cardiac arrhythmia". *Nature*, 2006; **440** (7083): 463–9.
401. Mojtabai R, Olfson M, Mechanic D. Perceived need and help-seeking in adults with mood, anxiety, or substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Jan;**59**(1):77-84.
402. Einat Peles, Shaul Schreiber, Miriam Adelson. Documented poor sleep among methadone-maintained patients is associated with chronic pain and benzodiazepine abuse, but not with methadone dose. *European Neuropsychopharmacology NEUPSY-10170*, 2009, p.8.
403. Stein, M.D., Herman, D.S., Bishop, S., Lessor, J.A., Weinstock, M., Anthony, J., Anderson, B.J. Sleep disturbances among methadone maintained patients. *J. Subst. Abuse Treat.* 26, 2004; p.175–180.
404. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008;**4**(5):487-504.
405. Kahn S: The post-thrombotic syndrome: progress and pitfalls. *Br J Haematol* 2006, **134**:357-365.
406. Cornford CS, Inns J, Mason JM: Deep vein thrombosis in users of opioid drugs: incidence, prevalence and risk factors. *Br J Gen Pract* 2011, **61**(593):781-786.
407. Mackenzie AR, Laing RB, Douglas JG, Greaves M, Smith CC. High prevalence of iliofemoral venous thrombosis with severe groin infection among injecting drug users in North East Scotland: successful use of low molecular weight heparin with antibiotics. *Postgrad Med J*. 2000 Sep; **76**(899):561-5.
408. Pieper B, Templin T: Chronic venous insufficiency in persons with a history of injecting drug use. *Res Nurs Health* 2001, **24**:423-432
409. Eklof B, et al. CEAP classification for chronic venous disorders consensus statement. *J Vasc Surg* 2004, **40**(6):1248-1252.
410. Lloyd-Smith E, Kerr T, Hogg RS, Li K, Montaner JSG, Wood E. Prevalence and correlates of abscesses among a cohort of injection drug users. *Harm Reduct J* 2005; **2**:24 10.1186/1477-7517-2-24
411. Syed FF, Beeching NJ: Lower-limb deep-vein thrombosis in a general hospital: risk factors, outcomes and the contribution of intravenous drug use. *QJM-An Int J Med* 2005, **98**:139-145.
412. Cooke VA, Fletcher AK: Deep vein thrombosis among injecting drug users in Sheffield. *Emerg Med J* 2006, **23**:777-779.
413. Behera A, Menakuru SR, Jindal R: Vascular complications of drug abuse: An Indian experience. *ANZ J Surg* 2003, **73**:1004-1007.
414. Kozelj M, Kobilica N, Flis V: Infected femoral pseudoaneurysms from intravenous drug abuse in young adults. *Wien Klin Wochenschr* 2006, **118**:71-75.
415. Richard Senbanjo, Tracey Tipping, Neil Hunt and John Stran. Injecting drug use via femoral vein puncture: preliminary findings of a point-of-care ultrasound service for opioid-dependent groin injectors in treatment. *Harm Reduction Journal* 2012, **9**:6
416. Syed FF, Beeching NJ: Lower-limb deep-vein thrombosis in a general hospital: risk factors, outcomes and the contribution of intravenous drug use. *QJM-An Int J Med* 2005, **98**:139-145.
417. Pieper B, Kirsner RS, Templin TN, Birk TJ: Injection drug use - An understudied cause of venous disease. *Arch Dermatol* 2007, **143**:1305-1309.
418. Maliphant J, Scott J: Use of the femoral vein ('groin injecting') by a sample of needle exchange clients in Bristol, UK. *Harm Reduction Journal* 2005, **2**:6.
419. Irish C, Maxwell R, Dancoc M, Brown P, Trotter C, Verne J, Shaw M: Skin and soft tissue infections and vascular disease among drug users, England. *Emerging Infectious Diseases* 2007, **13**:1510-1511.
420. Finnie A, Nicolson P: Injecting drug use: implications for skin and wound management. *Br J Nurs* 2002, **11**(6):S17-S28.
421. Acquaro J: Managing a chronic wound in a heroin user. *Wounds Int* 2012, **3**(94):24-25
422. Powell G: Wound care for injecting drug users: part 1. *Nurs Stand* 2011, **25**(46):51-58
423. Alison F Coull, Iain Atherton, Avril Taylor, Andrew E Watterson. Prevalence of skin problems and leg ulceration in a sample of young injecting drug users. *Harm Reduction Journal* 2014, **11**:22
424. Aneta Spasovska Trajanovska, Liljana Ignjatova. Correlation between Duration of Treatment and Cortisol Plasma Level in Methadone Maintained Patients. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* 16(1s): 17-54, 11th European EUROPAD Congress, UK, Abstract book, 2014
425. Aneta Spasovska Trajanovska, Viktorija Vujovic, Liljana Ignjatova, Danijela Janicevic-Ivanovska, Aleksandar Cibisev. Sexual Dysfunction as a Side Effect of Hyperprolactinemia in Methadone Maintenance Therapy. *Med Arh*. 2013; **67**(1): 48-50

426. Scott E . "Cortisol and Stress: How to Stay Healthy". *Annals of the New York Academy of Sciences* 2011;1024 (1):138–146.
427. Puigdollers E., Domingo-Salvany A., Brugal M.T., Torrens M., Alvarós J.,Castillo C.,Magrí N. Characteristics of heroin addicts entering methadone maintenance treatment: quality of life and gender. *Subst Use Misuse*, 39(9), 1353-1368.2004
428. Michael Weinborn et.al. Time-Based Prospective Memory Predicts Engagement in Risk Behaviors Amongst Substance Users: Results from Clinical and Nonclinical Samples. *J Int Neuropsychol Soc.* Mar 2013; **19**(3): 284–294.
429. EV Nunes, MA Sullivan, FR Levin, Treatment of depression in patients with opiate dependence. *Biol Psychiatry.* 56,2004;p.793–802 . doi:10.1016/j.biopsych.2004.06.037
430. EV Nunes, BJ Rounsaville, Comorbidity of substance use with depression and other mental disorders: from Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV) to DSM-V. *Addiction.* 101, 2006;p.89–96.
431. M Pacini, I Maremmani, Methadone reduces the need for antipsychotic and antimanic agents in heroin addicts hospitalized for manic and/or acute psychotic episodes. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 7,2005;p. 43–48.
432. Pani P. P., Maremmani I., Trogu E., Gessa G. L., Ruiz P., Akiskal H.Delineating the psychic structure of substance abuse and addictions: Should anxiety, mood and impulse-control dysregulation be included? *J Affect Disord.* 2010;122: 185-197.
433. Kenneth Minkoff, Comprehensive Continuous Integrated System of Care, Psychopharmacology Practice Guidelines for Individuals with Co-occurring Psychiatric and Substance Use Disorders (COD)January, 2005 www.bhrm.org (Accessed Nov.2014)
434. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
435. Douglas R. Dolnak, Treating Patients for Comorbid Depression, Anxiety Disorders, and Somatic Illnesses.*J Am Osteopath Assoc.* 106(Suppl 2):S9–S14, 2006
436. Kessler RC, Keller MB, Wittchen HU. The epidemiology of generalized anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am.*2001; **24**(1):19-39.
437. Magee WJ, Eaton WW, Wittchen HU, McGonagle KA, Kessler RC. Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1996;**53**:159–168.
438. Roy-Byrne PP, Stang P, Wittchen HU, Ustun B, Walters EE, Kessler RC. Lifetime panic depression comorbidity in the Ntional Comorbidity Survey. Association with symptoms, impairment, course and help-seeking. *Br J Psychiatry.* 2000;**176**:229–235.
439. Esposito E, Barbui C, Patten SB. Patterns of benzodiazepine use in a Canadian population sample. *Epidemiol Psychiatr Soc.* 2009 Jul-Sep;**18**(3):248-54.
440. Carpentier PJ, Krabbe PF, van Gogh MT, Knapen LJ, Buitelaar JK, de Jong CA. Psychiatric comorbidity reduces quality of life in chronic methadone maintained patients. *Am J Addict.* 2009;**18**(6):470-80.
441. Pélissolo A, Maniere F, Boutges B, Allouche M, Richard-Berthe C, Corruble E. Anxiety and depressive disorders in 4,425 long term benzodiazepine users in general practice. *Encephale.* 2007 Jan-Feb;**33**(1):32-8.
442. Merikangas KR. “Anxiety Disorders: Epidemiology” (Chapter 14.2) in Sadock BJ and Sadock VA (Eds). *Kaplan & Sadock’s Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th Edition)*. Lippincott Williams and Wilkins, New York,2008; p.1720
443. Wittchen, H.-U., Jonsson, B., Olesen, J.Towards a better understanding of the size and burden and cost of brain disorders in Europe. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 15, 2005; p. 355–356.
444. Wolitzky-Taylor K, Operskalski JT, Ries R, Craske MG, Roy-Byrne P.Understanding and treating comorbid anxiety disorders in substance users: review and future directions. *J Addict Med.*2011;**5**(4):233-47.
445. Castle DJ. Anxiety and substance use: layers of complexity. *Expert Rev Neurother.* 2008;**8**(3):493-501.
446. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edn), Text Revision (DSMIV-TR). American Psychiatric Association, Arlington, 2000.
447. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders.*Depress Anxiety* 12(Suppl 1):2. 2000.
448. Charney DS, Mihic SJ, Harris RA. Hypnotics and sedatives (Chapter 16). *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 11th ed. 2008.
449. Goodman WK.Selecting pharmacotherapy for generalized anxiety disorder.*J Clin Psychiatry.*2004;**65** :13:8-13.
450. Hearon BA, Calkins A, Halperin DM, McHugh, Murray H, Otto M. Anxiety sensitivity and illicit sedative use among opiate-dependent women and men. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2011 Jan;**37**(1):43-7.
451. Fareed A, et.al. High dose versus moderate dose methadone maintenance: is there a better outcome? *J Addict Dis.* 2009 Oct; **28**(4):399-405.
452. A.G.I. Maremmani, et.al. Substance abuse and psychosis. The strange case of opioids. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2014; **18**: 287-302
453. Fareed A, Casarella J, Amar R, Vayalapalli S, Drexler K. Benefits of retention in methadone maintenance and chronic medical conditions as risk factors for premature death among older heroin addicts. *J Psychiatr Pract.* 2009;**15**(3):227-34
454. Grant B. F., Stinson F. S., Dawson D. A., Chou S.P., Dufour M. C.Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry.*2004, **61**:(8) 807-816.
455. Starcevic V.The reappraisal of benzodiazepines in the treatment of anxiety and related disorders. *Expert Rev Neurother.* 2014; **14**(11):1275-86.

456. Benningfield MM, et.al. Opioid dependence during pregnancy: relationships of anxiety and depression symptoms to treatment outcomes. *Addiction*. 2012 ;107 Suppl 1:74-82.
457. Brienza, R.S.et.al. Depression among needle exchange program and methadone maintenance clients. *J. Subst. Abuse Treat.* 18,2000;p. 331–337.
458. Teesson. M., Havard, A., Fairbairn, S., Ross, J., Lynskey, M., Darke, S. Depression among entrants to treatment for heroin dependence in the Australian Treatment Outcome Study (ATOS): prevalence, correlates and treatment seeking. *Drug Alcohol Depend.* 78, 2005; p.309–315.
459. Peles, E., Schreiber, S., Naumovsky Y., Adelson, M. Depression in methadone maintenance treatment patients: rate and risk factors. *J. Affect. Disord.* 99,2007;p. 213–220.
460. Pani PP, Vacca R, Trogu E, Amato L, Davoli M. Pharmacological treatment for depression during opioid agonist treatment for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010
461. Baharudin A. et.al. Depression in male patients on methadone maintenance therapy. *Asia Pac Psychiatry.* 2013 Apr; 5 Suppl 1:67-73.
462. Davis L, Uezato A, Newell JM, Frazier E. Major depression and comorbid substance use disorders. *Curr Opin Psychiatry.* 2008;**21**(1):14-8.
463. G. Moussas et al. 1754 – Psychiatric symptoms in patients on methadone maintenance treatment. *European Psychiatry.* Volume 28, Supplement 1, 2013.
464. Cheng-Fang Yen et al. Unfavorable attitudes toward receiving methadone maintenance therapy and associated factors among the inmates using intravenous heroin. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 2011.
465. Ethan Moitra, Bradley J Anderson, Michael D Stein. Perceived stress and substance use in methadone-maintained smokers. *Drug and alcohol dependence.*2013.
466. Gillespie CF, Nemeroff CB. Hypercortisolemia and depression. *Psychosom Med.*2005; 67 Suppl 1:S26-8.
467. Dai, Xing; Thavundayil, Joseph; Santella, Sandra; Gianoulakis, Christina. "Response of the HPA-axis to alcohol and stress as a function of alcohol dependence and family history of alcoholism". *Psychoneuroendocrinology*, 2007.**32** (3):293–305.
468. Sher L. Daily hassles, cortisol, and the pathogenesis of depression. *Med Hypotheses.* 2004;**62**(2):198-02.
469. Gold PW, Drevets WC, Charney DS. New insights into the role of cortisol and the glucocorticoid receptor in severe depression. *Biol Psychiatry.*2002;**52**(5):381-5.
470. Aneta Spasovska Trajanovska, Liljana Ignjatova. Correlation between Duration of Treatment and Cortisol Plasma Level in Methadone Maintained Patients. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* 16(1s): 17-54, 11th European EUROPAD Congress, UK, Abstract book; 2014
471. Liljana Ignjatova, Aneta Spasovska Trajanovska. Correlation between Methadone Dosage, Cortisol Plasma Level and Depression in Methadone Maintained Patients *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* 16(1s): 17-54, 11th European EUROPAD Congress, UK, Abstract book; 2014

## **АНЕКС 1**

### **ИСТРАЖУВАЊЕ ЗА ЗДРАВЈЕТО И УПОТРЕБАТА НА БЕНЗОДИАЗЕПИНИ**

Учеството во студијата е доброволно и анонимно со загарантирана тајност на добиените одговори и коментари.

Студијата има за цел да ГО ПОДОБРИ ВАШЕТО ЗДРАВЈЕ и да помогне кон создавање на ПОЕФИКАСЕН МЕТАДОНСКИ ТРЕТМАН преку согледување на навиките за користење на бензодиазепини .

ДАВАЊЕТО НА ТОЧНИ ОДГОВОРИ е од непроценлива важност затоа што со нив учествување во креирањето на вашата и на заедничката подобра иднина, допринесувате кон повеќе разбирање и поефикасен третман.

**НЕМОЈ ДА ГО ПИШУВАШ СВОЕТО ИМЕ НА НИЕДНО МЕСТО НА ПРАШАЛНИКОТ.**

Ви благодарам многу за вашето време и искреност!



Ве молиме да одговори на следниве прашања со штиклирање на соодветните полиња до одговорите. Може да го прескокнете секое прашање за кое немате одговор.

1. Пол: Машки  Женски

2. Етничка припадност:  Македонец  Албанец  Турчин  Ром

останато \_\_\_\_\_

3. Со кого живееш?

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Со брачен другар / партнер и деца | <input type="checkbox"/> Само со брачен другар / партнер |
| <input type="checkbox"/> Сам со деца                       | <input type="checkbox"/> Со родител (и)                  |
| <input type="checkbox"/> Со други членови на семејството   | <input type="checkbox"/> Со пријатели                    |
| <input type="checkbox"/> Сам                               | <input type="checkbox"/> Постојано со различни луѓе      |

4. Со кого најчесто го минуваш поголемиот дел од своето слободно време?

членови на семејството  пријатели  со партнер/ка  сам

5. Степен на образование?

без образование  основно  средно  вишо  високо

друго специфицирај: \_\_\_\_\_

6. Брачен статус:  во брак  со постојан партнер  разведен без постојан партнер  sameц без постојан партнер

7. Возраст: \_\_\_\_\_

8. Дали имаш деца (биолошки/посвоени)?  Да \_\_\_\_\_ колку?  Не

9. Колку често ги гледаш своите деца?

речиси секојдневно  неколку пати неделно  неделно  месечно  друго  
\_\_\_\_\_

10. Каков Ти беше работниот статус, во тек на изминатата година?

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> полно работно време | <input type="checkbox"/> скратено работно време                                     |
| <input type="checkbox"/> студент             | <input type="checkbox"/> невработен   |
| <input type="checkbox"/> отпуштен од работа  | <input type="checkbox"/> пензија  |
| <input type="checkbox"/> домаќинка           | <input type="checkbox"/> инвалидски приход <input type="checkbox"/> социјална помош |

11. Кои се твоите физички карактеристики висина и тежина? висина: \_\_\_\_\_  
тежина: \_\_\_\_\_ kg

12. Вероисповест?

- православен       католик       муслиман       протестант  
 евреин       други \_\_\_\_\_       ниедна

13. Имаш ли здравствено осигурување?       Да       Не

14. Како ја оценуваш својата општа здравствена состојба?

- лоша       под просечна       релативно добра       добра       одлична

15. Колку долго си на метадонски третман? \_\_\_\_\_ месеци

15. Дневна доза на метадон метадон? \_\_\_\_\_

## КОРИСТЕЊЕ НА СУПСТАНЦИИ

С.1 Колку години имаше кога за прв пат проба алкохол? (најрано) \_\_\_\_\_ години

С.2 Колку години имаше кога за прв пат запали цигара? (најрано) \_\_\_\_\_ години

С.3 Колку години имаше кога прв пат проба некој опијат (хероин, опиум, хаиш, морфин, фентанил итн)? (најрано) \_\_\_\_\_ години

С.4 Колку години имаше кога прв пат проба други недозволен дроги покрај опијати (марихуана, кокаин, итн)? (најрано) \_\_\_\_\_ години

С.5 Означи ги СИТЕ причини поради кои прво ПОЧНА да користиш опијати (хероин/други)?

- да експериментирам - да видам што е тоа и каков ефект има  
 да се релаксирам / да ја намали напнатоста / анксиозноста  
 да се чувствувам добро  
 да си поминам убаво со моите пријатели  
 да правам исто што прават и моите пријатели  
 да се вклопам во група што ми се допаѓа  
 тоа е нешто што го правиме со моите пријатели кога сме заедно  
 за да се извлечам од моите проблеми / потешкотии  
 за да си предизвикам интензивни, возбудливи искуства  
 за да се справам со депресијата, лутината или фрустрацијата  
 поради тоа што беше таму  
 да заспијам  
 да се чувствувам „high“  
 како бунт против мојот родител (и)  
 друго (наведете) -----

**C.6** Колку денови во изминатите 30 дена сте користеле хероин/опијати? \_\_\_\_\_ дена

**C.7** Колку години имаше кога беше примен/а на метадонска програма? \_\_\_\_\_ години

**C.8** Кој е вообичаениот начин на кој го внесуваш (употребуваш) хероинот/дрогите?

- интравенски     со пушење     пушење / со шмркање     друго

\_\_\_\_\_

**C.9** Означи ги СИТЕ лоши/несакани ефекти кои си ги забележал/ла по користењето на хероин/други дроги?

- никогаш не сум забележал/ла ништо  
 ме чини многу пари  
 чувство на умор/нездраво  
 чувство на поспаност поголемиот дел од времето  
 губење на интерес за секс  
 без желба да одам на работа  
 без апетит  
 тешко се концентрирам  
 чувство на вознемиреност/напнатост/нервоза  
 друго  
 (наведи) \_\_\_\_\_

**C.10** Напиши колку си ги користел доле посочените дроги во изминативе 30 дена (во денови) и вкупно во животот (во години)! (Внеси "0" таму каде не си користел)

	<b>изминатите 30 дена (во денови)</b>	<b>вкупно во животот (во години)</b>
<b>алкохол</b>		
<b>цигари</b>		
<b>хероин</b>		
<b>метадон</b>		
<b>други опијати</b>		
<b>седативи / бензодиазепини</b>		
<b>канабис / марихуана</b>		
<b>амфетамини</b>		
<b>crack / кокаин</b>		

**С.11 Означи ги СИТЕ НАЈГОЛЕМИ ПРИЧИНИ заради кои продолжи со користење на хероин / опијати во изминатиов месец?**

- јас веќе престанав да користам хероин / опијати
  - за да се релаксирам/ да ја намалам напнатоста
  - за да се чувствувам добро
  - за да со поминам убаво со моите пријатели
  - за да заборавам на моите проблеми / тешкотии
  - за да предизвикам да се чувствувам убаво /возбудливо /интензивно
  - да ми помогне да ја надминам депресијата /лутината /фрустрацијата
  - за да можам да спијам
  - за да се почувствувам „ high“
  - за да се справам со стресот и напнатоста
  - за да избегнам непријатни чувства
  - за да чувствувам радост и задоволство
  - да го избегнам несаканото чувства од исчезнување на дрогата (да избегнам да се разболам)
  - друго (наведи)
- 

## БЕНЗОДИАЗЕПИНИ

**Б.1 Дали некогаш во живот си користел Бензодиазепин (пример Lexilium, Diazepam, Araurin, Bromazepam, Alprazolam, Xanax, Helex, итн)? (Независно дали се препишани или не-препишани на рецепт од страна на лекар)**

- да                       можеби                       не, никогаш

**Б.2 На колку години прв пат проба некаков Бензодиазепин? \_\_\_\_\_ години**

**Б.3 Дали првиот пат Бензодиазепините ти беа пропишани на рецепт од твојот лекар?**

- да                       не

**Б.4. Ако твојата прва употреба на Бензодиазепини ти беше пропишана од лекар, напиши која ти беше дијагнозата или опиши ја состојбата ?**

---

---

---

---

---

**Б.5 Дали некогаш си користел Бензодиазепини без рецепт?**

- да                       можеби                       не, никогаш

**Б. 6 Означи ги СИТЕ НАЈГОЛЕМИ ПРИЧИНИ заради кои ПОЧНА да користиш Бензодиазепини кои НЕ ТИ БЕА пропишани од лекар?**

- во животот секогаш сум користел/а само бензодиазепини кои ми ги пропишал лекар
  - од љубопитство - да видам каков ефект имаат
  - да се релаксирам т.е. да го намалам притисокот/ напнатоста / вознемиреноста
  - за да се чувствувам добро
  - за да со поминам убаво со моите пријатели
  - за да заборавам на моите проблеми / тешкотии
  - за да предизвикам да се чувствувам убаво /возбудливо /интензивно
  - да ми помогне да ја надминам депресијата /лутината /фрустрацијата
  - за да можам да спијам
  - за да се почувствувам „ high“
  - за да се справам со стресот и напнатоста
  - за да избегнам непријатни чувства
  - за да чувствувам радост и задоволство
  - да го избегнам несаканото чувства од исчезнување на дрогата (да избегнам да се разболам)
  - друго (наведи)
- 

**Б.7 Дали во моментов имаш рецепт за Бензодиазепини од твојот лекар?**

- да  не

**Б.8 Ако имаш рецепт за Бензодиазепини обично користиш повеќе или помалку од пропишаната доза?**

- обично користам повеќе од дозата која е пропишана на рецептот
- ја користам истата доза, како на рецепт
- обично користам помалку од дозата која е пропишана на рецептот
- никогаш не сум имал/а рецепт за Бензодиазепини

**Б.9 Дали си користел било каков Бензодиазепин пред да влезеш на метадонска програма?**

- да  не

**В.10 Дали користењето на Бензодиазепини го зголемивте / започнавте по почетокот метадонскиот третман?**

- да  не

**В.11 Колку дена во текот на последниов месец/три месеци користеше Бензодиазепин?**

\_\_\_\_\_ 1 месец

\_\_\_\_\_ 3 месец

**Б.12 Обично, колку пати во текот на денот користиш Бензодиазепини?**

- 0       1       2       3       4       5 +

**Б.13 Означи ги СИТЕ позитивни промени кои си забележал/ла по користењето на Бензодиазепини?**

- не суп почувствувал/ла никаква позитивна промена  
 ми помага да се чувствувам расположено како што посакувам  
 чувствувам помалку грижи / страв  
 се чувствувам по безбедно / помалку вознемирено  
 спијам подобро  
 имам повеќе интерес за секс  
 имам подобар апетит  
 чувствувам помалку болка  
 ми ги ублажува несаканите ефекти од метадонот  
 Друго (наведи)-
- 

**Б.14 Означи ги СИТЕ лоши/ несакани ефекти кои си ги забележал/а по користење на Бензодиазепини или други средства за смирување?**

- никогаш не сум забележал/ла ништо  
 ме чини многу пари  
 чувство на умор/нездраво  
 чувство на поспаност поголемиот дел од времето  
 губење на интерес за секс  
 без желба да одам на работа  
 без апетит  
 тешко се концентрирам  
 чувство на гадењет/непријатност  
 друго  
(наведи)\_\_\_\_\_
- 

**Б.15 Дали сметаш дека твоето користење на Бензодиазепини претставува проблем?**

- да                       не

**Б.16 Дали некогаш си пробал да ја намалиш или прекинеш употребата на Бензодиазепини?**

- не, не сум се обидел никогаш  
 да, сум се обидел еднаш  
 да, сум се обидел два или повеќе пати

**Б.17 Дали некогаш сте биле во програма за детоксикација од Бензодиазепини?**

- да  не

**Б.18 Дали некогаш сте правеле “коктел“ т.е. мешале Бензодиазепини со други лекови или дрога (освен метадон) ?**

- да  не

**Б.19. Ако одговорот е да, напиши подолу што содржи твојот вообичаен бензо коктейл?  
Што со што мешаш ?**

---

---

---

---

**Б.20 Која е ДНЕВНАТА ДОЗА на Бензодиазепини која ја користиш во овој период? \_\_\_ - \_\_\_mg**

**Б.21 Означи ги СИТЕ НАЈГОЛЕМИ ПРИЧИНИ заради кои ПОЧНА да користиш Бензодиазепини кои НЕ ТИ СЕ пропишани од лекар?**

- престанав да користам бензодиазепини пред еден месец
- да се релаксирам т.е. да го намалам притисокот/ напнатоста / вознемиреноста
- за да се чувствувам добро
- за да со поминам убаво со моите пријатели
- за да заборавам на моите проблеми / тешкотии
- за да предизвикам да се чувствувам убаво /возбудливо /интензивно
- да ми помогне да ја надминам депресијата /лутината /фрустрацијата
- за да можам да спијам
- за да се почувствувам „ high“
- за да се справам со стресот и напнатоста
- за да избегнам непријатни чувства
- за да се чувствувам задоволен
- бидејќи така ми рече лекарот
- да ги зголемам ефектите од метадонот
- да го намалам несаканите ефекти чувства од метадонот
- друго (наведи)

**Б.22 Дали би го намалие или прекинале користењето на Бензодиазепини ако ви обезбедиме помош (третман) што ќе Ви помогне?**

- да, дефинитивно
- можеби, би сакал да се обидам
- не, јас не сум сигурен
- не, дефинитивно не
- јас веќе престанав со користење на бензодиазепини

**Б.23 Означи ги СИТЕ ОДГОВОРИ кои мислиш дека треба да се преземат за да престанеш да користиш Бензодиазепини?**

- да престанам да посетувам метадонски центри
- долга програма за детоксикација
- посебна програма за употреба на бензодиазепини
- да се решат моите финансиски проблеми
- да се отстранат моите проблеми со вознемиреност и стрес
- друго \_\_\_\_\_
- јас веќе престанав да користам бензодиазепини

## ЗДРАВСТВЕНИ ПРОБЛЕМИ

**Н.1 Означи ги СИТЕ твои ГОЛЕМИ здравствени проблеми во овој момент?**

- алкохол
  - зависност од хероин
  - зависност од кокаин
  - употреба/ злоупотреба на бензодиазепини
  - вознемиреност или стрес
  - друго (шеќерна болест, ХИВ, Хепатитис Ц, хепатитис Б итн наведи)
- 

**Н.2 Дали имате ли хронични здравствени проблеми кои влијаат на вашиот живот?**

- ДА Што е тоа? \_\_\_\_\_  НЕ

**Н.3 Дали земате некакви лекови кои ви се пропишани од лекар како редовна терапија за лекување на болести како на пример крвен притисок, шеќерна болест, ХИВ, болка и друго?**

- ДА Кои се тие лекови? \_\_\_\_\_  НЕ

**Н.4 Досега, колку пати во животот си бил/а лекувана од било какви ментални или емоционални проблеми?**

- во болница \_\_\_\_\_ пати  во амбуланта \_\_\_\_\_ пати

**Н.5. Дали некогаш ти биле пропишани лекови за било какви ментални или емоционални проблеми (вклучувајќи вознемиреност или депресија)?**

- ДА Кои се тие лекови? \_\_\_\_\_  НЕ



**Н.6 Означи ги СИТЕ здравствени состојби кои досега ти биле дијагностицирани!**

- анксиозност/ вознемиреност
- голема депресија
- биполарно растројство
- шизофренија
- пост-трауматско стресно растројство
- опсесивно компулсивно нарушување (осд)
- панично растројство
- фобија (социјална фобија или специфични фобии)
- нарушување на спиењето
- напади/ удар
- друго
- не знам
- ни една од горенаведените (скокни до Н.9)

**Н.7 Ако имате штиклирано барем еден одговор од погоре набројаните, на колку години за прв пат ги забележавте првите знаци/ симптоми? \_\_\_\_\_ години**

**Н.8 Колку денови во последниот еден месец чувствуваше некакви ментални/ емоционални проблеми (вклучувајќи вознемиреност/ загриженост)? \_\_\_\_\_ дена**

**Н.9 Дали сметате дека сте имале проблеми со спиење или вознемиреност пред да започнете да користите дроги/ хероин?**

- да                       можеби                       не, никогаш

**Н.10 Дали имавте проблеми со спиење или вознемиреност пред да започнете со метадонскиот третман?**

- да                       можеби                       не, никогаш

**Н.11 Дали имате здравствено осигурување?**

- да                       не

**Н.12 Дали се молите за своето здравје/ за подобро здравје?**

- да                       не                       понекогаш

**Н.13 Дали некогаш сте користеле некоја нетрадиционална, алтернативна терапија за да се одвикнете од користење на дрога (пример терапија со билки, акупунктура, chiropractic, Јога, итн)?**

ДА Која терапија? \_\_\_\_\_  НЕ

**Н.14 Колку долго очекувате да останете на метадонска програма за надминување на вашиот проблем со дроги ?**

- не повеќе од 1 година
- не повеќе од 5 години
- не повеќе од 10 години
- не повеќе од 15 години
- за остатокот од мојот живот

## ДРУГИ ПРАШАЊА

**Н.15 Досега колку пати во животот си биле лекувани од:**

- злоупотреба/ зависност од алкохол \_\_\_\_\_ пати
- злоупотреба/ зависност од дрога \_\_\_\_\_ пати

**Н.16 Дали метадонскиот третман на кој во моментот се наоѓаш беше побаран/ предложен од суд или кривично - правен систем?**

- да
- не
- делумно

**Н.17 До сега, колку месеци во животот си бил во затвор? \_\_\_\_\_ месеци**

**Н.18 Дали си во моментов во некаков судски процес или на условна казна?**

- да
- не

**Н.19 Дали те очекува обвинение, судење, или затворска казна?**

- да
- не

**Н.20 Означи ги СИТЕ работи кои НАЈМНОГУ те вознемируваат/ загрижуваат во овој момент?**

- здравствени проблеми
  - проблемост со зависноста од дрога
  - ментални здравствени проблеми
  - проблеми со вработување
  - проблеми со семејството / врската
  - финансиски проблеми
  - правен проблем
  - друго (наведи)-
-

Штиклирај го одговорот кој најдобро одговара на твоето размислување за секое подолу изнесено искуство. Ако некои од овие искуства не си ги имал/ла досега одговори онака како што мислиш дека би се чувствувал/ла доколку имаш такво искуство. Сепак најдобро е да ги одговориш сите прашања поставени подолу, врз основа на твоите сопствени искуства. Штиклирај само еден одговор и одговори на сите прашања.

	скоро никогаш	ретко	понекогаш	скоро секогаш	секогаш
За мене е важно да не изгледам нервозен/а.					
Кога не можам да се сконцентрирам се плашам дека можеби полудувам!					
Ме плаши кога срцето ми чука брзо					
Кога имам мачнина во stomachот, загрижен/а сум дека можеби сум сериозно болен/а.					
Ме плаши, кога не можам да се сконцентрирам					
Кога треперам во присуство на други, се плашам што луѓето би можеле да помислат за мене.					
Кога чувствувам притисок во градите, се плашам дека нема да бидам во можност да дишам правилно.					
Ако имам болка во градите, се плашам дека ќе добијам срцев удар.					
Се плашам дека луѓето околу мене ќе ја забележат мојата вознемиреност!					
Кога се чувствувам зашеметен/ замаен се плашам да не сум ментално болен/а.					
Ме плаши кога ќе се зацрвенам пред луѓето.					
Кога чувствувам дека срцето при чукањето ми прескокнува се плашам дека имам некој сериозен здравствен проблем					
Ако се потам во присуство на луѓе, се плашам дека тие ќе имаат негативно мислење за мене.					
Кога забрзано мислам, се плашам дека би можел/а да полудам.					
Кога грлото ми е стегнато, се грижам дека може да се задушам до смрт.					
Кога неможам да мислам јасно, се плашам дека можеби нешто не е во ред со мене.					
Мислам дека ќе биде страшно за мене доколку покажам слабост во јавноста.					
Кога не мислам ништо, се грижам дека нешто страшно не е во ред со мене.					

Прочитај ги долните изјави. Штиклирај **како се чувствуваш ти во овој момент во однос на секоја од изјавите**. Не посветувај многу време, туку избери го она што најсоодветно ги представува твоите чувства.

**“Употреба на бензодиазепини кај пациенти на метадонски третман“**

	<b>Не воопшто</b>	<b>Малку</b>	<b>Умерено</b>	<b>Многу</b>
Се чувствувам смирено				
Се чувствувам безбедно				
Се чувствувам напнато				
Се чувствувам потресено				
Се чувствувам лесно, неоптеретено				
Се чувствувам вознемирено				
Се чувствувам загрижено/ како да ја губам среќата				
Се чувствувам задоволено				
Се чувствувам преплашено				
Се чувствувам комфортно				
Чувствувам доверба во себе				
Се чувствувам нервозно				
Пречувствителен/а сум				
Чувствувам несигурност				
Релаксиран/а сум				
Чувствувам исполнетост				
Загрижен/а сум				
Се чувствувам збунето, конфузно				
Се чувствувам стабилно				
Чувствувам задоволство				

**“Употреба на бензодиазепини кај пациенти на метадонски третман“**

Подолу е листа на начини на кои Вие можеби се чувствувате или се однесувате. Штиклирај колку често си се почувствувал во изминатата недела (штиклирајте го соодветното поле).

	Ретко или воопшто (помалку од 1 ден)	Малку (1-2 дена)	Умерено (3-4 дена)	Цело време или најголемиот дел од времето (5-7 дена)
Ме оптеретуваат работи кои досега вообичаено не ме оптеретувале				
Не сум гладен/на, како да го губам апетитот				
Се чувствував исто добро како и луѓето околу мене				
Чувствувам дека неможам да се ослободам од депресијата, дури и со помош на моите пријатели и семејството.				
Имам проблем да ја задржам концентрацијата на она што го работам				
Се чувствувам депресивно				
Чувствувам како се што направив да беше напор				
Чувствувам надеж за иднина				
Мислам дека целиот живот ми е промашен				
Се чувствувам преплашено				
Сонот ми беше немирн				
Бев среќен/а				
Зборував помалку од вообичаено				
Се чувствував осамено				
Луѓето се однесуваа непријателски				
Уживав во животот				
Плачев				
Се чувствував тажно				
Чувствував дека луѓето не ме сакаат				
Неможев да продолжам понатаму				

**“Употреба на бензодијазепини кај пациенти на метадонски третман“**

Следните прашања се однесуваат на твоите чувства и размислувања во текот на минатиот месец. За секое прашање штиклирај колку често си се чувствувал/ла така.

	Никогаш	Ретко	Понекогаш	Често	Многу често
Колку често, во текот на минатиот месец, беше вознемирен/на поради нешто кое се случи неочекувано?					
Колку често, во текот на минатиот месец, почувствува дека не си во можност да ги контролираш важните работи во животот?					
Колку често во текот на минатиот месец се чувствуваше нервозен и под стрес?					
Во текот на минатиот месец, колку често се чувствуваше сигурен дека можеш да се справиш со личните проблеми?					
Во текот на минатиот месец, колку често, работите се одвиваат онака како ти што сакаш?					
Колку често во текот на минатиот месец почувствува дека неможеш да се справиш со сите работи кои треба да ги направиш?					
Во текот на минатиот месец, колку често успеа да се исконтролираш при иритација?					
Колку често во текот на минатиот месец имавте чувства дека ги контролирате работите?					
Колку често во текот на минатиот месец се нервираше за работи кои се надвор од твоја контрола?					
Колку често во текот на минатиот месец помисли дека проблемите се толку големи што не може да ги надминеш?					

**БЛАГОДАРИМЕ МНОГУ, ГО ЗАВРШИ ПРАШАЛНИКОТ!**