

ZAŠTO SU BENZODIAZEPINI JOŠ UVIJEK U ŠIROKOJ PRIMJENI?

MIRELA VLASTELICA i MARIN JELASKA¹

*Privatna psihijatrijska ordinacija Split, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu i
¹Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije, Split, Hrvatska*

Pojava benzodiazepina 60-tih godina prošlog stoljeća omogućila je njihovu široku upotrebu u neurologiji i psihijatriji. Benzodiazepini su se u povijesti dokazali kao miorelaksansi i antikonvulzivi u neurologiji, kao anksiolitici u psihijatriji, uz hipnotičko djelovanje u terapiji izbora za insomniju, a također i u odvikavanju od alkoholne ovisnosti. Također su opravdali svoju široku primjenu u anesteziologiji i drugim kliničkim granama. Vremenom su se u psihijatrijskoj primjeni benzodiazepina pojavile kontroverze koje je pokrenula mogućnost zlorabe, štetnog djelovanja, intoksikacija, te ovisnosti. S druge strane revolucionarna pojava selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS) benzodiazepine je pomaknula u sjenu. Uz to su se pojavile preporuke raznih znanstvenih i stručnih institucija kojima je uporaba benzodiazepina ili isključena ili reducirana ili svedena na kratkotrajnu mjeru liječenja. Klinička nam iskustva međutim pokazuju da se benzodiazepini i dalje često rabe u dugotrajnom tretmanu i to iz više razloga: zbog same tradicije propisivanja; zbog toga što ih sami pacijenti preferiraju; zbog poteškoća koje se javljaju kod prekida uzimanja čak i onda kad su uzimane niske doze; zbog brzog djelovanja i dobre učinkovitosti a s vrlo malo početnih nuspojava. Drugi lijekovi, odnosno alternativa benzodiazepinima - SIPPS, nemaju brzo očekivani odgovor, a nuspojave su im puno neugodnije. Stoga neki autori smatraju da je razlog prelaska s benzodiazepina na SIPPS u mnogim preporučenim slučajevima često nedostatno opravdan.

Ključne riječi: benzodiazepini, ovisnost, dugotrajna uporaba

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Mirela Vlastelica, dr. med.
 Privatna psihijatrijska ordinacija
 Vukasovićeve 10
 21000 Split, Hrvatska
 E-pošta: mirela.vlastelica@yahoo.com

UVOD

Pojava benzodiazepina 60-tih godina prošloga stoljeća omogućila je njihovu široku neuropsihijatrijsku upotrebu, a time prije svega prekid uporabe potencijalno letalnih barbiturata koji su izazivali ovisnost. Benzodiazepini su se dokazali kao miorelaksansi i antikonvulzivi u neurologiji, kao anksiolitici i uz hipnotičko djelovanje u terapiji izbora za insomniju i anksiozne poremećaje, a također i u odvikavanju od alkohola, te u anesteziji i drugim kliničkim primjenama. Međutim, poznato je da su se uskoro nakon prvog benzodiazepina, Librium (klordiazepoksid), koji je uveden 1960.g., pojavila pitanja navikavanja i razvoja ovisnosti. Valium (diazepam), uveden 1963., bio je mnogo potentniji od svog preteče i 70-tih godina postao najpropisivaniji lijek u Americi. Ali i njegova mogućnost zlorabe i

porast tolerancije (potreba za povećavanjem doze) pokrenula je brojne rasprave i u stručnoj literaturi i u medijima tako da je 80-tih postao motiv nekih bestselera i filmova. Tad su se pojavile kontroverze glede propisivanja benzodiazepina (1). Te kontroverze pokrenula je mogućnost zlorabe, štetnog djelovanja, intoksikacija, te razvoja ovisnosti u smislu gubitka kontrole pri uzimanju lijeka ili kompulzivnog uzimanja lijeka unatoč štetnom djelovanju, ili pak psihološke ovisnosti u svrhu postizanja osjećaja zadovoljstva (2). Kasnije se opažalo i sve ono što karakterizira ovisnost - fenomen žudnje za lijekom, opadanje tolerancije, apstinencijski simptomi, te fizička ovisnost - fiziološka adaptacija koja zahtijeva nastavak uzimanja očitovana znakovima tolerancije, te simptomima apstinencije kod prekida uzimanja.

SIMPTOMI BENZODIAZEPINSKE OVISNOSTI

“Rebound” fenomeni kao povratna anksioznost ili povratna insomnija sastoje se u pogoršanju prvotnih simptoma (simptoma prije početka medikacije) i često se zapažaju kod naglog prekida uzimanja benzodiazepina (3). Iako ti “rebound” fenomeni mogu biti uzrokom razvoja fizičke ovisnosti, oni su neovisni, vremenski ograničeni fenomeni koji se često javljaju u odsustvu drugih simptoma benzodiazepinske ovisnosti ili tolerancije (4).

Simptomi se pojavljuju češće kod benzodiazepina s kratkoročnijim djelovanjem, što vodi do brzog ponovnog posezanja za lijekom, a što posljedično onda vodi dugotrajnom uzimanju benzodiazepina. Značajni se apstinencijski simptomi mogu razviti kod uzimanja terapijskih doza ako je tretman naglo prekinut, stoga se preporuča uzimanje sniženih doza. Po nekim autorima preporuča se sljedeći niz kriterija za dijagnosticiranje benzodiazepinske ovisnosti (5):

- strategija nabave: učestali zahtjevi za receptima; simuliranje simptoma da bi se dobilo lijek; propisivanje lijeka od strane nekoliko liječnika istodobno; prikupljanje benzodiazepina od rodbine, prijatelja ili “na crno”;

- zloraba: uzimanje većih doza od uobičajenih; ekstra doziranje; želja i pokušaji da se prekine; težnja povećavanju doza (porast tolerancije); uzimanje da bi se izazvala euforija.

“Rebound” i apstinencijski simptomi kao pojmovi izazivaju daljnje psihofarmakološke polemike - konfuzija perzistira zbog postojećeg dijagnosticiranja zlorabe i ovisnosti u DSM-IV i sada pojednostavljene dijagnoze u DSM-V koja će glasiti “*sedative, hypnotic or anxiolytic-use disorder*” (4).

Već znamo da je γ -aminobutyric acid (GABA) ili gamma-aminomaslačna kiselina općepoznati inhibitorni neurotransmitter u CNS-u. Benzodiazepini facilitiraju GABA-ergičku neurotransmisiju specifičnim vezivanjem za GABA(A) receptor, koju ne mogu izravno aktivirati, za razliku od barbiturata, što objašnjava sigurnost benzodiazepina kod predoziranja (6). Relativno više doze i produljeni tretman mogu korelirati s većim rizikom benzodiazepinske zlorabe i ovisnosti. Rizik razvoja ovisnosti može biti povećan snažnim afinitetom molekule za receptor. Drugi značajni faktor koji povećava rizik ovisnosti jest početak djelovanja, odnosno brzina postizanja maksimalne koncentracije u plazmi - brža apsorpcija ima veći rizik. Dalje, trajanje djelovanja, odnosno poluvrijeme raspada molekule - brza eliminacija proizvodi više “rebound” i apstinencijskih simptoma.

Zbog djelovanja benzodiazepina (dugotrajnog, srednjeg, kratkotrajnog) sporo-apsorbirajuće i sporo-eliminirajuće molekule primjerenije su za terapiju određenih poremećaja iz kruga anksioznosti, dok su oni brze apsorpcije i spore eliminacije primjereniji za liječenje određenih tipova insomnije.

BENZODIAZEPINI I ANKSIOZNI POREMEĆAJI

Smjernice liječenja anksioznih poremećaja bitno su se promijenile u zadnjih 20-tak godina. Prije toga oni su bili lijek izbora za panične poremećaje, generalizirane anksiozne poremećaje, fobije, poremećaje prilagodbe. Beta-blokatori su se često rabili kod socijalnih fobija, a triciklički antidepressivi kod agorafobija i opsesivno-kompulzivnih poremećaja (4).

Godine 1997. preporuke su se obrnule u korist SIPP, koji od tada općenito postaju prva linija liječenja, lijek izbora, dok benzodiazepini dolaze u drugi plan. Daljnje preporuke ograničavaju njihovo uzimanje na dva-četiri tjedna, i to uglavnom kod paničnog i generaliziranog anksioznog poremećaja (7), a dulje uzimanje benzodiazepina može se razmatrati samo kod pacijenata koji se liječe i drugim farmacima, te su benzodiazepini adjuvantna terapija. Nadalje za anksiozni, obuzeto-prisilni poremećaj (OPP) i posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) benzodiazepini se preporučuju samo u rezistentnim slučajevima i to kod pacijenata koji nemaju sklonost zlorabi (8).

Ipak, klinička iskustva su malo drugačija. Mnogi pacijenti nastavljaju sa stabilnom dozom benzodiazepina, bez povišenja doza. Povremena povećana doza kod dugotrajne upotrebe propisuje se u stanjima akutnog stresa (npr. let avionom, “dentarna” fobija), ali povremeno povećanje doze ipak treba izbjegavati zbog fluktuacije koncentracija u krvi, a što može vremenom pogoršavati stanje anksioznosti i reducirati anksiolitički učinak. Štoviše, takvo povremeno uzimanje često u konačnici vodi k svakodnevnoj konzumaciji (4). Stoga se preferira redovito vremenski ograničeno uzimanje s ciljem redukcije simptoma kada su se oni već jednom pojavili. Preporuča ih se izbjegavati kod PTSP-a jer su čini se neučinkoviti i mogu pogoršavati bolest, a i premalo je dokaza njihove učinkovitosti kod OPP-a.

Općenito, benzodiazepini se često rabe u dugotrajnom tretmanu i to iz više razloga: zbog, rekli bismo, tradicije propisivanja; zbog toga što ih pacijenti preferiraju; zbog poteškoća koje se javljaju kod prekida uzimanja čak i onda kad su uzimane niske doze; zbog brzog djelovanja i dobre učinkovitosti a s vrlo malo početnih nuspojava. Unatoč uvažavanju nuspojava kod benzodiazepina (9), znamo da drugi lijekovi, odnosno alterna-

tiva benzodiazepinima - SIPPS nemaju tako promptni odgovor, a nuspojave su im puno neugodnije (npr. još nepoznate posljedice kod trudnoće, seksualne disfunkcije, poremećaj spavanja, rizik pojave ekstrapiramidnih simptoma, kardiovaskularni problemi, pa i suicidnost). Stoga neki autori smatraju da je logičnost prelaska s benzodiazepina na SIPPS još nedostatna i neopravdana (10).

ZAKLJUČAK

Benzodiazepini su u uporabi više od pola stoljeća. Unatoč tome, istraživanja dugotrajnog ishoda liječenja (*outcome*) su i dalje oskudna. Ovisnost o velikim dozama benzodiazepina je rijetka, ali mnogi pacijenti razvijaju fiziološku ovisnost i o tzv. terapijskim, pa i nižim dozama. Potrebno je poznavanje profila određenog benzodiazepina, identifikacija rizične populacije, jasne indikacije, te odrješitost da se prekine liječenje ako više nije korisno, kako bi se reducirali problemi ovisnosti, ali to nije jednostavno, iako se tako čini. Benzodiazepini su još uvijek u širokoj i dugotrajnoj primjeni i zbog toga što ih pacijenti preferiraju, i zbog poteškoća koje se javljaju kod prekida uzimanja čak i onda kad su uzimane niske doze, i zbog brzog djelovanja i dobre učinkovitosti, a s vrlo malo početnih nuspojava za razliku od njihove alternative, SIPPS.

LITERATURA

1. Rosenbaum JF. Attitudes toward benzodiazepines over the years. *J Clin Psychiatry* 2005;66: 4-8.
2. Salzan C. Addiction to benzodiazepines. *Psychiatr Q* 1998; 69: 251-61.
3. Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Kales JD. Rebound insomnia and rebound anxiety: a review. *Pharmacology* 1983; 26: 121-37.
4. Cloos JM. Benzodiazepines and addiction: myths and realities. *Psychiatric Times* 2010; www.CMELLC.com
5. Linsen SM, Zitma FG, Breteler MH. Defining benzodiazepine dependence: the confusion persists. *Eur Psychiatry* 1995; 10: 306-11.
6. Atack JR. The benzodiazepine binding site of GABA(A) receptors as a target for the development of novel anxiolytics. *Expert Opin Invest Drugs* 2005; 14: 601-18.
7. British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorder. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 567-96.
8. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders: first revision. *World J Biol Psychiatry* 2008; 9: 248-312.
9. Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatr Danub* 2010; 22: 90-3.
10. Berney P, Halperin D, Tango R i sur. A major change of prescribing pattern in absence of adequate evidence: benzodiazepine versus newer antidepressants in anxiety disorders. *Psychopharmacol Bull* 2008; 41: 39-47.

S U M M A R Y

WHY BENZODIAZEPINES ARE STILL IN WIDE USE?

M. VLASTELICA and M. JELASKA¹

*Private Psychiatric Office, Split, School of Medicine, University of Split, and
¹Health Center of Split-Dalmatia County, Split, Croatia*

The advent of benzodiazepines in the 1960s provided their wide use in neurology and psychiatry. They proved to be myorelaxant and anticonvulsive therapy in neurology; their anxiolytic and hypnotic properties have made them the treatment of choice for insomnia and anxiety problems; they have also been used in alcohol withdrawal and in anesthesia, and for a wide range of treatments in other clinical branches. However, reports giving rise to a prescription controversy including abuse, harmful effects, intoxication and dependence toward addiction appeared soon. On the other hand, the revolutionary appearance of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) overshadowed benzodiazepines. According to recommendations of many scientific and professional institutions, the use of benzodiazepines has been gradually excluded or reduced or limited to short-term use. However, clinical experience showed that benzodiazepines are frequently used for long-term treatment, and there are many reasons for this, e.g., prescribing tradition, patient preference, difficulties associated with benzodiazepine withdrawal (even in patients taking low doses) because they have a rapid clinical onset of action, and good efficacy with few initial adverse effects. Moreover, SSRIs as alternative drugs are associated with incomplete therapeutic response and more uncomfortable adverse effects. Some authors therefore point out that the rationale for the shift from benzodiazepines to SSRIs is inappropriate.

Key words: benzodiazepines, dependence, long-term use