

# Odvikavanje od benzodiazepina

Valentina Kutle

Dom zdravlja Široki Brijeg

# Benzodiazepini

- Skupina lijekova koji se koriste za smanjenje anksioznosti, liječenje nesanice, epileptičnih napada i mišićne napetosti
- Pojačavaju ulogu **neurotransmitera GABA**, koji ima ulogu smirivanja CNS-a, vežući se za alfa podjedinicu **GABA-A** receptora kao pozitivni alosterički modulatori
- Povećavaju učestalost otvorenog stanja receptorskog kanala (koji je kloridni kanal složene strukture)
- Djeluju kao **anksiolitici, sedativi, hipnotici i antiepileptici**

# Farmakokinetika

- Mehanizam djelovanja je jednak, razlike u farmakokinetici
- 1. Benzodiazepini **kratkog** poluvremena eliminacije / visoke potentnosti (alprazolam, lorazepam): imaju brz početak djelovanja i postižu bržu kontrolu simptoma
- 2. Benzodiazepini **dugog** poluvremena eliminacije / niže potentnosti (diazepam, klonazepam): postižu dugotrajniju kontrolu simptoma tijekom dana, a simptomi sustezanja nešto su blaži

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

# Indikacije za primjenu benzodiazepina

- **Generalizirani anksiozni poremećaj** i srodna stanja (**panični poremećaj, agorafobija, socijalna anksioznost** i fobija, specifične fobije, **opsesivno-kompulzivni poremećaj** i **PTSP**) te **anksiozno depresivni poremećaj**
- U GAD i paničnom poremećaju danas su lijekovi prvog izbora u dugotrajnoj kontroli simptoma **antidepresivi SSRI**, dok su benzodiazepini indicirani u **kratkotrajnom režimu** za suzbijanje akutnih simptoma
- Različite indikacije gdje je potrebno kratkotrajno umanjiti tjeskobu – prije **operativnih zahvata** ili invazivnih procedura, agitiranost, akutni panični napadi kod intoksikacije halucinogenima
- **Epilepsija**, status epilepticus, spastični poremećaji, odvikavanje od alkohola, nesanica, parasomnije

# Kontraindikacije i interakcije

- Preosjetljivost na aktivni sastojak, miastenija gravis, glaukom uskog kuta, apneja u spavanju
- Akutna ili kronična respiratorna insuficijencija (pogoršanje ventilacijske funkcije), respiratorna depresija.
- Depresivni poremećaj – svi benzodiazepini su kontraindicirani u monoterapiji depresivnog poremećaja (bez uključivanja antidepresiva) jer mogu precipitirati suicidalne ideje.
- Istodobna primjena s alkoholom povećava opasnost po život ozbiljne respiratorne depresije, opisani slučajevi fatalnog ishoda smirivanja alkoholiziranih pacijenata i.v. davanjem benzodiazepina

# Kontraindikacije i interakcije

- Katkad benzodiazepini mogu izazvati u starijih osoba **paradoksalni učinak**, tj. pojačanu anksioznost, uzbuđenje, iritabilnost odnosno hostilnost.
- Opisani su i slučajevi depresivnosti, tj. suicidalnog ponašanja ili pak euforije tijekom kronične upotrebe benzodiazepina
- Benzodiazepini zbog svog dvostrukog sedativnog i miorelaksirajućeg djelovanja mogu dovesti, poglavito u starijih osoba, do **padova** i posljedičnih trauma, npr. prijeloma kuka
- Ovi lijekovi mogu u bolesnika starije dobi dovesti do oštećenja memorije

## Mjere opreza

- **Povratna** ili „rebound“ **insomnija** može se javiti tijekom terapije benzodiazepinima ili kod sustezanja od benzodiazepina
- Zakazivanje psihomotoričkih sposobnosti i memorije tijekom dana, najčešće nakon primjene sporoeliminirajućih benzodiazepina poglavito u starijoj populaciji
- **Ovisnost** se može relativno brzo razviti, već nakon nekoliko tjedana kontinuirane upotrebe, a **sindrom sustezanja** može se javiti u slučaju naglog prekida već nakon nekoliko dana
- **KOPB** - izbjegavati benzodiazepine zbog njihova depresivnog učinka na respiraciju

## Mjere opreza

- Planiranje trudnoće i **trudnoća** - svi benzodiazepini prelaze u placentu, a većina se klasificira u FDA rizičnu skupinu D (pouzdati podaci upućuju na potencijal za oštećenje fetusa)
- Pojedini dokazi upućuju na opasnost korištenja u prvom tromjesečju trudnoće zbog mogućeg razvoja rascjepa nepca, neuroloških i urogenitalnih deformiteta
- **Postpartalne komplikacije** – sindrom sustezanja, hipotonija

# Simptomi ovisnosti

- **Fizički simptomi** - osjećaj kroničnog umora, vrtoglavica, usporeni refleksi, slabost u mišićima, problemi s koordinacijom pokreta. Mogu se javiti i zamagljen vid, otežano disanje i smanjena sposobnost koncentracije.
- U težim slučajevima, dugotrajna upotreba može dovesti do poremećaja rada srca i problema sa pamćenjem.
- **Psihički simptomi** - osjećaj nesigurnosti i anksioznosti kada osoba ne uzme svoju uobičajenu dozu, povećana razdražljivost, panični napadi i depresivne epizode
- Emocionalna nestabilnost, s naglim promjenama raspoloženja, u nekim slučajevima paranoične misli.
- **Povlačenje iz društvenih aktivnosti**, gubitak interesa za posao ili školu (sve više vremena razmišlja o sljedećoj dozi)
- **Traženje više recepata** od različitih liječnika ili kupovina lijekova na ilegalan način

# Sindrom sustezanja

- Zbog razvoja tolerancije na anksiolitičko djelovanje benzodiazepina savjetuje se vremensko ograničenje terapije na maksimalno **4 tjedna** u kontinuitetu.
- U kliničkoj praksi to je često teško postići
- Dugotrajna upotreba benzodiazepina dovodi do toga da mozak **smanjuje vlastitu proizvodnju GABA** neurotransmitera, jer se oslanja na lijek za postizanje smirujućeg efekta
- Kada se lijek naglo ukine, mozak ostaje u stanju **hiperaktivnosti**, jer nema dovoljno prirodnih mehanizama za regulaciju uzbuđenja i stresa
- **Sindrom sustezanja** javlja se kod 35% osoba koje koriste benzodiazepine duže od 4 tjedna
- Ovisnost se može razviti kod fetusa odnosno novorođenčeta ako majka za vrijeme trudnoće uzima benzodiazepine

# Dijagnostički kriteriji za F13.3 sustezanje od sedativa, anksiolitika i hipnotika (rema DSM IV)

- A** Prekid (ili redukcija) uzimanja sedativa, hipnotika ili anksiolitika (uzimanje je dugotrajno i u visokim dozama).
- B** Dva (ili više) od sljedećih znakova razvijaju se u razdoblju od nekoliko sati do nekoliko dana poslije Kriterija A:
  1. vegetativna hiperaktivnost (npr. znojenje ili puls veći od 100)
  2. tremor ruku
  3. nesanica
  4. mučnina ili povraćanje
  5. prolazne vidne, taktilne ili slušne halucinacije ili iluzije
  6. psihomotorička agitiranost
  7. anksioznost
  8. grand mal napadi
- C** Simptomi iz kriterija B uzrokuju klinički značajne smetnje ili oštećenja u socijalnom, radnom ili drugom važnom području funkcioniranja.
- D** Simptomi nisu uzrokovani općim zdravstvenim stanjem niti se mogu bolje objasniti u sklopu nekog drugog duševnog poremećaja.

# Sindrom sustezanja

- Trajanje simptoma apstinencije ovisi od više faktora:
- Koliko dugo je pacijent koristio benzodiazepine
- Koju dozu je uzimao
- Je li naglo prekinuo terapiju ili je postepeno smanjivao dozu
- Individualne razlike u metabolizmu i funkciji CNS-a

# Tijek simptoma sustezanja

- Prvih **24 do 48 sati** – počinju blagi simptomi anksioznosti, nesanice i iritabilnosti
- Od **2. do 7. dana** – simptomi dostižu vrhunac, javljaju se drhtavica, ubrzan rad srca, nesanica, napadi panike i pojačana osjetljivost na vanjske stimulanse
- Od **1. do 4. tjedna** – simptomi se postupno smanjuju, ali anksioznost i problemi sa spavanjem mogu trajati duže vrijeme
- **Dugotrajni simptomi** (mjesecima nakon prestanka) – neki pacijenti mogu imati povremene epizode nesanice, anksioznosti i promjena raspoloženja

# Liječenje

- **Postupno smanjenje doze** – prilagođena shema smanjivanja doze ovisno o vrsti lijeka, trajanju korištenja i zdravstvenom stanju pacijenta
- **Antikonvulzivi** – smanjuju rizik od epileptičnih napada koji se mogu javiti tijekom apstinencije
- **Neurostabilizatori** – pomažu u kontroli naglih promjena raspoloženja
- **Beta-blokatori** – koriste se za smanjenje fizičkih simptoma anksioznosti, poput ubrzanog rada srca i drhtavice
- **Analgetici i spazmolitici** – ublažavaju bolove u mišićima i grčeve koji su česti tijekom procesa detoksikacije

# Liječenje

- **Psihološka podrška** – stabilizacija raspoloženja i smanjenje akutnih simptoma apstinencije
- Pomaže pacijentima razumjeti **uzroke** svoje ovisnosti i razviti nove mehanizme suočavanja sa stresom
- Pacijent u toj fazi uči regulirati anksioznost bez upotrebe lijekova, kako poboljšati kvalitetu sna i kako uspostaviti zdravije životne navike

# Liječenje

- Detoksikacija u kontroliranim uvjetima traje u prosjeku 14-21 dan
- **Prva faza:** Postupno smanjenje doze (prvih 7-10 dana) - nagli prekid nije preporučen jer može izazvati simptome sindroma sustezanja
- Pacijent prolazi kroz individualno prilagođenu shemu detoksikacije, gdje se doza smanjuje postupno, ovisno o prethodnoj upotrebi
- U terapiju se uvode lijekovi koji nisu iz grupe benzodiazepina i pomažu u kontroli simptoma

# Liječenje

- **Druga faza:** Stabilizacija organizma (od 10. do 21. dana) - organizam se prilagođava smanjenju benzodiazepina, nastavlja se terapija usmjerena na ublažavanje preostalih simptoma
- Koriste se lijekovi koji pomažu u reguliranju sna, smanjenju napetosti i stabilizaciji autonomnog živčanog sustava
- U ovom periodu simptomi poput nesanice, anksioznosti i razdražljivosti postaju blaži., CNS počinje funkcionirati bez oslanjanja na benzodiazepine, ubrzava se fizička stabilizacija organizma

# Liječenje

- **Treća faza:** Završetak detoksikacije i otpust iz bolničkog tretmana (nakon 14 do 21 dan)
- Na kraju ovog perioda, pacijent se fizički stabilizira i spreman je za nastavak oporavka u svakodnevnom okruženju
- Iako se tijelo oslobodilo fizičke ovisnosti, mogu postojati blagi zaostali simptomi poput nesanice ili povremene anksioznosti, koji se postupno smanjuju u sljedećim tjednima
- Nakon otpusta, pacijent dobiva preporuke za nastavak liječenja, uključujući upute za održavanje stabilnog stanja, izbjegavanje okidača i promjenu životnih navika koje su doprinijele razvoju ovisnosti

# Zašto je liječenje potrebno?

- Dugotrajna zloupotreba benzodiazepina može izazvati ozbiljne posljedice na fizičko i mentalno zdravlje
- Pored toga što dovode do razvoja tolerancije i zavisnosti, ovi lijekovi uzrokuju:
- Oštećenje pamćenja i kognitivnih funkcija
- Povećanu anksioznost i depresiju nakon prestanka upotrebe
- Rizik od epileptičnih napada uslijed naglog prekida terapije
- Problematiku u svakodnevnom funkcioniranju i smanjenje kvalitete života

# Kako održati oporavak?

- Da bi se organizam u potpunosti stabilizirao, neophodno je usvojiti nove životne navike i izbjegavati situacije koje mogu ponovo dovesti do upotrebe benzodiazepina
- Uvođenje redovne fizičke aktivnosti kako bi se poboljšala prirodna regulacija stresa
- Usklađivanje sna i stvaranje zdravih rutina koje potiču kvalitetan odmor
- Postupno suočavanje sa svakodnevnim izazovima bez oslanjanja na lijekove
- Podrška obitelji i bliskih osoba

# Intoksikacija benzodiazepinima

- Dostupnost benzodiazepina pridonosi izboru i čestoj primjeni pri pokušaju samoubojstva
- Zbog svoje vrlo velike terapijske širine (širok raspon između minimalne terapijske doze i minimalne toksične doze), smatraju se sigurnim lijekovima, tj. lijekovima s niskom toksičnošću kod predoziranja
- Opasnost raste s kombinacijama ingestiranih lijekova, s vulnerabilnom dobi (djeca i starije osobe) te u bolesnika s KOBP-om

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

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

# Liječenje intoksikacije

- Suportivne mjere kojima se nastoji smanjiti daljnja apsorpcija (ispiranje želuca, primjena aktivnog ugljena, laksativa) uz praćenje vitalnih funkcija.
- Antidot **flumazenil** visoko je specifičan i djeluje u bolesnika koji su otrovani benzodiazepinima i nebenzodiazepinskim hipnoticima (zolpidem – Sanval)
- Djeluje kao parcijalni inverzni agonist benzodiazepinskog receptora (alosteričko vezno mjesto GABA-A receptora)
- Vezanjem za receptor dolazi do stabilizacije inaktivirane forme GABA-A receptora i posljedičnog smanjenja vezanja GABA na receptor
- U komatoznih bolesnika može se upotrijebiti i u diferencijalno-dijagnostičke svrhe

# Zaključak

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