

| | | |
|---|--|---|
| <p>e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i></p> | <p>Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com</p> |  |
|---|--|---|

Benzodiazepines – is it really so dangerous?

Greta Mitkutė¹, Nida Skamarakaitė¹

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Benzodiazepines are used worldwide for numerous indications, including insomnia, anxiety, muscle relaxation and epilepsy. Medications act as positive allosteric modulators at the GABA_A binding site, potentiating GABA's inhibitory effect and, in this way, exert their effects. Although benzodiazepine use has many therapeutic roles and is highly prevalent in the elderly, over-prescribing has many side effects and can result in morbidity or even mortality. Despite all recommendations to limit benzodiazepines use to 2 – 4 weeks, doctors are still prescribing it for months or years, which leads to addiction to benzodiazepines. There is a concern about the over-prescribing of benzodiazepines and the resultant harm. Falls and fall-related complications are significantly associated with use of benzodiazepines. It also increases risk for hospitalization for femur fractures resulting from an accidental fall. Also, chronic consumption of these drugs are most strongly related with cognitive decline in the elderly. Apart from the mentioned risks, long-term usage of benzodiazepines has a tendency to increase the incidence of dementia, particularly in a group of people aged 65 years and older. It seems that benzodiazepine use is associated with an increased risk of Alzheimer's disease and deaths among Alzheimer's disease patients. Moreover, prescribed benzodiazepines and attempted or completed suicide has a direct correlation. It is important to recognize and prevent addiction and harm. It can be done by following guidelines on the consumption of benzodiazepines. It is clear that the residual neuropsychological sequelae must be considered when making treatment decisions for older patients. This review reveals the risk of long-term benzodiazepine use, gives recommendations on the management of drugs and offers some ways in which dependence could be prevented.

Keywords: benzodiazepines, GABA, elderly, risk, falls, dementia, Alzheimer's disease, suicide.

Benzodiazepinai – realios rizikos ir grėsmės

Greta Mitkutė¹, Nida Skamarakaitė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Benzodiazepinai vartojami visame pasaulyje dėl plataus indikacijų spektro – nerimui ir nemigai koreguoti, raumenims atpalaiduoti ir epilepsijai gydyti. Ši vaistų grupė veikia kaip teigiami alosteriniai modulatoriai GASR_A prisijungimo vietoje, stiprindami slopinantį GASR poveikį, tokiu būdu sukeldami klinikinį efektą. Nors benzodiazepinų vartojimas plačiai paplitęs tarp vyresnio amžiaus pacientų dėl teigiamos farmakoterapijos, tačiau stebimas ilgalaikis medikamentų vartojimas sukelia nepageidaujamą poveikį, skatina įvairių ligų vystymąsi ar net mirtį. Gydytojai nesilaikydami rekomendacijų benzodiazepinų vartojimą mažinti iki 2 – 4 savaičių, juos išrašo keliems mėnesiams, o kartais ir metams. Toks gairių nepaisymas ir ilgalaikis vaistų vartojimas skatina pacientų priklausomybę nuo medikamentų ir kelia susirūpinimą dėl galimos žalos vartotojams. Griuvimai ir su jais susijusios komplikacijos tiesiogiai koreliuoja su benzodiazepinų vartojimu. Taip pat didėja hospitalizacijų rizika dėl šlaunikaulio lūžių sukeltų atsitiktinių nukritimų. Lėtinis šių vaistų vartojimas taip pat tiesiogiai siejamas su kognityvinių funkcijų blogėjimu, o demencija dėl tos pačios priežasties labiau pasireiškia tarp vyresnių nei 65 metų pacientų lyginant su grupe, kuri medikamentų neverta. Pastebimas reikšmingas ryšys tarp benzodiazepinų vartojimo ir padidėjusios Alzheimerio ligos rizikos bei išryškėjęs didesnis mirtingumas tarp šia liga sergančiųjų. Taip pat, išrašytas benzodiazepinų kiekis ir pasikėsinimas į savo gyvybę ar nusižudymas yra tiesiogiai susiję. Labai svarbu suprasti potencialią grėsmę ir imtis visų įmanomų prevencijos priemonių siekiant užkirsti kelią priklausomybės vystymuisi ir galimai paciento patiriamai žalai sumažinti, o tai padaryti galima vadovaujantis benzodiazepinų vartojimo gairėmis. Be to, ilgalaikis benzodiazepinų vartojimas vyresnių žmonių grupėje siejamas su didesne savižudybių rizika. Todėl priimančias sprendimus dėl vyresnio amžiaus pacientų gydymo benzodiazepiniais svarbu atsižvelgti į galimus neuropsichologinius padarinius. Šioje apžvalgoje atskleidžiamos ilgalaikio benzodiazepinų vartojimo rizikos, suteikiamos medikamento vartojimo ir nutraukimo rekomendacijos ir įvardijami būdai kaip galima išvengti priklausomybės nuo benzodiazepinų.

Raktiniai žodžiai: benzodiazepinai, GASR, vyresnis amžius, rizika, griuvimai, demencija, Alzheimerio liga, savižudybė.

Įvadas

Pastaraisiais metais atlikti epidemiologiniai tyrimai atskleidė, kad dažnas senyvo amžiaus Lietuvos gyventojas vartoja migdomuosius ir raminamuosius vaistus – benzodiazepinus (1,2). Nepaisant to, kad pastebimas išrašomų receptų sumažėjimas, tačiau išlieka reikšmingai per didelis šių medikamentų suvartojimas (3). Ši vaistų grupė plačiai naudojama įvairių nerimo sutrikimų gydymui, miego gerinimui ar priklausomybėms nuo kitų raminamųjų ar alkoholio nutraukti (4,5). Benzodiazepinai priskiriami psichoaktyvių medžiagų grupei ir net mažos dozės yra paveikios, todėl reikėtų laikytis vartojimo rekomendacijų (6). Tolerancija migdomiesiems išsivysto per trumpą laiką, užtenka vos kelių dienų ar savaitių reguliaraus jų vartojimo (7). Naudojant ilgesnį laiką vaistai tampa nebe tokie veiksmingi, todėl klinikinė praktika rodo, kad nemaža dalis pacientų vartojančių hipnotikus palaipsniui patys didina jų dozę neatsižvelgdami į gydytojo nurodymus (7).

Dėl slopinamojo benzodiazepinų poveikio jie gali sukelti mieguistumą dienos metu, sumišimą, galvos svaigimą, regėjimo pablogėjimą, galvos skausmą ar depresiją (8). Slopinama psichomotorinė veikla trikdo gebėjimą priimti savarankiškus sprendimus, vairuoti ar dirbti bei gali pakenkti asmeniniams santykiams (9). Vyresniems pacientams vartojantiems anksiolitikus dažniau pasireiškia kognityvinių funkcijų, koordinacijos ir pusiausvyros sutrikimai, lemiantys dažnesnius griuvimus bei padažnęsį demencijų išsivystymą (3,10,11,12).

Pirmieji benzodiazepinai buvo plačiai vartojami kaip raminamieji ir migdomąjį poveikį turintys vaistai jau nuo 1960-ųjų (13). 1970 m. ši grupė pateko tarp dažniausiai išrašomų vaistų pasaulyje (7). 2015-2018 m. buvo atlikta išsami suvartojamų benzodiazepinų analizė Baltijos šalyse, kurioje nors ir išryškėja benzodiazepinų skyrimo sumažėjimas, tačiau Lietuva pirmauja nervų sistemą veikiančių vaistų pardavimuose Baltijos šalyse (2). Pasaulyje stebimas didėjantis benzodiazepinų suvartojimas koreliuojantis su vyresniu amžiumi (14). Kadangi būtent senyvo amžiaus žmonės yra jautriausia ir didžiausios rizikos grupė, šioje publikacijoje bus apžvelgiami benzodiazepinų keliami pavojai jų sveikatai ir galimos prevencijos priemonės.

Farmakologija

Nervų sistemos funkciją lemia pusiausvyra tarp signalų sužadavimo ir slopinimo. γ -amino sviesto rūgštis (GASR) yra pagrindinis centrinę nervų sistemą slopinantis neurotransmiteris, kuris veikia per $GASR_A$ ir $GASR_B$ receptorius (15). Šių receptorių galima aptikti įvairiose smegenų struktūrose, tokiose kaip gumburas, limbinė sistema ar smegenų žievė. $GASR_A$ susijungę su transmembraniniais kanalais laidžiais Cl^- jonams slopina neuronų veiklą smegenyse. Sutrikus šių kanalų veiklai gali pasireikšti nerimo sutrikimai, epilepsija ar nemiga (13,15,16). Benzodiazepinų vartojimas didina GASR afinitetą receptoriuose, o tai lemia stipresnį neurotransmiterių slopinantį poveikį, nes pagerinamas Cl^- jonų laidumas kanalais (17). Sukėlus neuronų hiperpolarizaciją susilpnėja nervinis impulsas.

Benzodiazepinai klasifikuojami į trumpo, vidutinio ir ilgo veikimo grupes, priklausomai nuo veikimo trukmės ir laiko per kurį vaistas pasišalina iš organizmo. Vaistas gali veikti nuo kelių valandų iki kelių parų. Reikėtų atkreipti dėmesį, kad net ir pasišalinus vaistui iš organizmo poveikis vis dar gali būti pastebimas (16).

Nepageidaujamas klinikinis poveikis

Nors benzodiazepinai plačiai paplitę visame pasaulyje dėl efektyvaus poveikio, tačiau platus šalutinių poveikių spektras verčia nerimauti ir dar kartą gerai apsvarstyti ar nauda yra didesnė nei galima žala (18). Didžiausias pavojus kyla kuomet nesilaikoma vaistų vartojimo rekomendacijų, pacientams savavališkai koreguojantis dozes ar vartojimo laiką. Vartojant ilgiau nei rekomenduojama, išsivysto tolerancija vaistui ir reikalingos didesnės dozės poveikiui pasiekti. Visa tai provokuoja dažnesnius griuvimus, Alzheimerio ligą ar demencijas, didina mirties riziką vyresnių kaip 65 metų pacientų grupėje (19).

Griuvimai

Griuvimai yra vienas dažnesnių reiškinių pasitaikančių tarp senyvo amžiaus žmonių ir užima antrą vietą tarp atsitiktinių ir netyčinių mirčių priežasčių pasaulyje (20). Maždaug trečdalis žmonių pasaulyje, vyresnių kaip 65 m., nukrenta bent vieną kartą metuose (20,21,22). Kritimų priežastys gali būti daugiaveiksmės. Atlikti tyrimai pristatė, kad tam tikros vaistų grupės, tokios kaip benzodiazepinai,

yra vieni iš pagrindinių veiksnių glaudžiai susijusių su sutrikusia vyresnių žmonių koordinacija ir griuvimais (21,23). Vartojant šios grupės vaistus griuvimų rizika pasireiškia 1,4-1,8 karto dažniau lyginant su jų nevartojančiais (22,24). Derinant kelis benzodiazepinų grupės atstovus rizika padvigubėja. Taip pat pastebėta didesnė sąsaja tarp skiriamos vaisto dozės ir griuvimų dažnio nepriklausomai nuo medikamento pašalinimo iš organizmo pusperiodžio. Staigus vaisto dozės padidėjimas tiesiogiai koreliuoja su griuvimų rizika ir gali padidėti iki 3,4 karto (25). Ilgo veikimo benzodiazepinai gali būti netinkami vyresnio amžiaus pacientams dėl ilgesnio slopinimo, sutrikusios pusiausvyros ar griuvimų pavojaus (21).

Traumos, kurias sukelia griuvimai yra glaudžiai susijusios su benzodiazepinų vartojimu. Svarbu atkreipti dėmesį, jog didelės rizikos pacientai yra vyresni nei 85 m., tarp kurių stebimi net 3,6 k. dažnesni šlaunikaulio lūžiai nei šių medikamentų nevartojančioje to paties amžiaus grupėje (24). Tai gana opi vyresnių žmonių problema turinti ne tik medicininių, socialinių, bet ir ekonominių pasekmių (25). Kiekvienais metais Europoje yra išleidžiama 1,8 bilijonų eurų hospitalizacijoms dėl traumų, sąlygotų benzodiazepinų vartojimo (24). Griuvimai – viena aktualiausių senyvo amžiaus žmonių problemų, kurių pasekmės sutrikdo jų sveikatą, didina socialinę atskirtį bei blogina gyvenimo kokybę. Sukurta žala paliečia visuomenę ne tik fizine, psichologine ir socialine prasme, bet ir didele finansine našta valstybei (21).

Kognityvinės funkcijos

Ilgai vartojami ilgo veikimo benzodiazepinai yra susiję su padidėjusiu kognityvinių funkcijų pablogėjimu tarp senyvo amžiaus pacientų (19). Vartojant šios grupės vaistus stebimas neigiamas efektas apimantis darbinę ir trumpąją atmintį, mąstymo greitį, dėmesio sukaupimą atliekant kelis darbus vienu metu ir iškalbingumą. Net ir nutraukus benzodiazepinų vartojimą jų poveikis išlieka ir kognityvinių funkcijų sutrikimas beveik nesiskiria nuo grupės, kuri vartojimo nenutraukė (26). Atliktų metaanalizių rezultatai rodo sąsąjas tarp ilgo veikimo benzodiazepinų vartojimo ir neurofiziologinių funkcijų pablogėjimo, kurios gali išlikti ir nutraukus šiuos medikamentus po ilgo vartojimo laiko. Priimant sprendimus dėl pacientų gydymo šiais vaistais reikėtų atsižvelgti į galimus neuropsichologinius padarinius, kurie gali išlikti visą gyvenimą (26).

Demencija

Atliktos studijos rodo, kad vyresni pacientai vartojantys benzodiazepinų grupės vaistus daugiau kaip metus laiko turi iki 2,3 karto didesnę demencijos išsivystymo tikimybę nei tie, kurie niekada jų nevartojo (10,18). Nutraukus nesaikingą anksiolitikų vartojimą gali prireikti iki trejų metų laiko demencijos išsivystymo rizikai sumažinti, priklausomai nuo vaisto susikaupusios dozės organizme ir vartojimo trukmės (18). Įrodymų,

kad racionalus benzodiazepinų vartojimas yra susijęs su padidėjusia demencijos rizika, rasti nepavyko. Tačiau daugelis statistiškai reikšmingų tyrimų rodo, kad ilgalaikis šių medikamentų vartojimas didina demencijų tikimybę (27). Benzodiazepinų vartojimas plačiai paplitęs ir dažnai ilgalaikis, ypatingai vyresnių žmonių populiacijoje nepaisant turimų gairių ir informacijos. Būtent šis neracionalus pacientų vaistų vartojimas verčia apsvarstyti ar skirti medikamentai pacientui duoda daugiau naudos ar žalos (18).

Alzheimerio liga ir mirtys

Atlikus retrospektyvinį tyrimą apie raminamųjų – migdomųjų vartojimą nustatyta, kad $GASR_A$ receptorių agonistų poveikis yra tiesiogiai susijęs su padidėjusia rizika Alzheimerio ligai išsivystyti lyginant su kitų grupių vaistais veikiančiais psichikos sistemą (28,29). Benzodiazepinų poveikis siejamas su Alzheimerio liga nėra statistiškai reikšmingai priklausomas nuo šios grupės atstovų veikimo ir pašalinimo laiko, tačiau poveikis atitinkamai didėja didinant vaistų dozę (30). Benzodiazepinų vartojimas yra susijęs su 41 % didesne mirties rizika tarp pacientų, sergančių Alzheimerio liga. Pastebima, jog beveik trečdalis sergančiųjų šia liga vartojo benzodiazepinus (29). Anksiolitikų vartojimas, veikiantis per tuos pačius $GABA_A$

receptorius yra susijęs su 3 kartus didesne savižudybių ar bandymų žudyti rizika, kuri sąlygoja dar didesnę mirčių skaičiaus augimą (30). Nors šie medikamentai skiriami apsaugoti ir gydyti pacientus, t.y. sumažinti jų nerimą ir nemigą, tačiau tam tikrais atvejais neapdairus jų vartojimas sukelia priešingą efektą – padaroma didesnė žala, o ne suteikiama nauda pacientui (30).

Rekomendacijos

Benzodiazepinai plačiai vartojami dėl didelio efektyvumo, greitos veikimo pradžios ir mažo toksiškumo. Vartojant juos ilgą laiką gali išsivystyti tolerancija ar priklausomybė, kuri lemia didžiausius šių medikamentų trūkumus. Nepageidaujamo poveikio galima išvengti kontroliuojant skiriamas dozes ir skyrimo laiką (ne ilgiau kaip 4 savaites) (31). Reikėtų gerinti pacientų žinias bei informuotumą apie benzodiazepinus, jų poveikį, žalą ir naudą. Rekomenduoti alternatyvias nemedikamentines priemones simptomams koreguoti, tokias kaip psichologinė ar elgesio terapija, o ilgą laiką vartojančiuosius skatinti mažinti medikamento dozes. Tik racionalus benzodiazepinų skyrimas ir vartojimas didina naudą ir mažina galimą žalą (31).

Išvados

Benzodiazepinai vartojami visų amžiaus grupių žmonių dėl plataus raminamojo ir migdomojo poveikio. Nepaisant teigiamo medikamentų veikimo, reikėtų nepamiršti ir galimos žalos, ypatingai vienai jautriausių, t.y.

vyresnio amžiaus pacientų grupei. Anksiolitikų poveikis gali trikdyti ne tik kasdienes veiklas dėl trumpalaikio slopinamojo poveikio, bet ir didinti ligotumo ir mirtingumo riziką bei sukelti negrįžtamus pokyčius pacientų gyvenime. Vieni svarbiausių ir labiausiai paplitusių šalutinių poveikių yra griuvimai, kognityvinių funkcijų sutrikimai ar įvairios demencijos formos. Kiekvienas sutrikimas blogina fizinę, psichologinę ir socialinę žmonių gerovę. Svarbu laikytis benzodiazepinų vartojimo gairių ir rekomendacijų, nes tik taip galima gauti norimą teigiamą efektą ir išvengti skaudžių pasekmių.

Literatūros šaltiniai

1. Redaktorius V. Psichiatrijos naujienos. 2016; Available from: <https://www.psichiatrija.lt/up/2016/10/Psichiatrijos-naujienos-11-1.pdf>
2. Seilis A., Gailite E., Laitis O. SL. Baltic Statistics on Medicines 2015–2018 [Internet]. 2019. 179 p. Available from: <https://www.vvkt.lt/Triju-Baltijos-saliu-vaistu-suvartojimo-statistika>
3. Brett J, Murnion B. Management of benzodiazepine misuse and dependence. Aust Prescr. 2015;38(5):152–5.
4. Bertram G. Katzung. Basic & Clinical Pharmacology. 2017. 1264 p.
5. Perry EC. Inpatient management of acute alcohol withdrawal syndrome. CNS Drugs. 2014;28(5):401–10.
6. Motors G, Europe W. No 5 Įsakymas dėl narkotinių ir psichotropinių medžiagų sąrašų patvirtinimo. 2000;(5):1–29. Available from:

- <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAID/TAIS.94030>
7. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry*. 2005;18(3):249–55.
 8. Benzodiazepines: Uses, Side Effects, and Risks [Internet]. Vol. 14, WHO Drug Information. 2000. p. 1–2. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/262809>
 9. Loring DW, Marino SE, Parfitt D, Finney GR, Meador KJ. Acute lorazepam effects on neurocognitive performance. *Epilepsy Behav*. 2012;25(3):329–33.
 10. Gomm W, Von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Weckbecker K, et al. Regular Benzodiazepine and Z-Substance Use and Risk of Dementia: An Analysis of German Claims Data. *J Alzheimer's Dis*. 2016;54(2):801–8.
 11. Zhong GC, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y. Association between benzodiazepine use and dementia: A meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):1–16.
 12. Tapiainen V, Taipale H, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S, Tolppanen AM. The risk of Alzheimer's disease associated with benzodiazepines and related drugs: a nested case-control study. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;138(2):91–100.
 13. Carmichael O, Lockhart S. Neurotrophins and Brain Imaging Behav Neurosci [Internet]. 2012;(November 2011):289–320. Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-854-2_176
 14. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(2):136–42.
 15. Zhu S, Noviello CM, Teng J, Walsh RM, Kim JJ, Hibbs RE. Structure of a human synaptic GABAA receptor. *Nature*. 2018;559(7712):67–88.
 16. Masiulis S, Desai R, Uchański T, Serna Martin I, Laverty D, Karia D, et al. GABAA receptor signalling mechanisms revealed by structural pharmacology. *Nature*. 2019;565(7740):454–9.
 17. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: Pharmacology, clinical applications, and discovery. *Pharmacol Rev*. 2018;70(2):197–245.
 18. Billioti De Gage S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(5):733–47.
 19. Picton JD, Brackett Marino A, Lovin Nealy K. Benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly. *Am J Heal Pharm*. 2018;75(1):e6–12.
 20. Yu NW, Chen PJ, Tsai HJ, Huang CW, Chiu YW, Tsay WI, et al. Association of benzodiazepine and Z-drug use with the risk of hospitalisation for fall-related injuries among older people: A nationwide nested case-control study in Taiwan. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):1–9.
 21. De vries OJ, Peeters G, Elders P, Sonnenberg C, Muller M, Deeg DJH, et al. The elimination half-life of benzodiazepines and fall risk: Two prospective observational studies. *Age*

- Ageing. 2013;42(6):764–70.
22. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: A systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47(1):30–9.
23. Hartikainen S, Lönnroos E, Louhivuori K. Medication as a risk factor for falls: Critical systematic review. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(10):1172–81.
24. Panneman MJM, Goettsch WG, Kramarz P, Herings RMC. The costs of benzodiazepine-associated hospital-treated fall injuries in the EU: A pharmo study. *Drugs and Aging.* 2003;20(11):833–9.
25. Bakker A, Sturmans F. Falling Leading. 2015;
26. Crowe SF, Stranks EK. The Residual Medium and Long-term Cognitive Effects of Benzodiazepine Use: An Updated Meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol.* 2018;33(7):901–11.
27. Pariente A, De Gage SB, Moore N, Bégaud B. The Benzodiazepine-Dementia Disorders Link: Current State of Knowledge. *CNS Drugs.* 2016;30(1):1–7.
28. Lee J, Jung SJ, Choi JW, Shin A, Lee YJ. Use of sedative-hypnotics and the risk of Alzheimer's dementia: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2018;13(9):1–13.
29. Saarelainen L, Tolppanen AM, Koponen M, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S, et al. Risk of death associated with new benzodiazepine use among persons with Alzheimer disease: A matched cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(4):583–90.
30. Dodds TJ. Prescribed Benzodiazepines and Suicide Risk. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2017;19(2).
31. Ashton H. Guidelines for the Rational Use of Benzodiazepines: When and What to Use. *Drugs.* 1994;48(1):25–40.