


<p>e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i></p>	<p><b>Medical Sciences</b></p> <p>Official website: <a href="http://www.medicosciences.com">www.medicosciences.com</a></p>	
---	--	---

## **Benzodiazepine addiction, abuse and withdrawal syndrome: a literature review**

**Vytautas Steponavičius<sup>1</sup>, Brigita Klimbytė<sup>1</sup>, Simona Petkutė<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

### **Abstract**

Benzodiazepines were first introduced in 1959. Benzodiazepine dependence has been reported shortly after their introduction. These reports were later based on animal and human studies. Despite concerns about the potential harmful effects of long-term benzodiazepine use, benzodiazepines remain one of the most widely prescribed classes of drugs in the world. Abuse and dependence on these drugs are widespread worldwide and develop within 2-6 weeks. Discontinuation of the drug is recommended by slow dose reduction, but even today the administration and discontinuation of benzodiazepines cause not only addiction problems but also withdrawal syndrome.

**Keywords:** benzodiazepine, abuse, addiction, withdrawal syndrome.

# Priklausomybė, piktnaudžiavimas bei abstinencijos sindromas vartojant benzodiazepinus: literatūros apžvalga

Vytautas Steponavičius<sup>1</sup>, Brigita Klimbytė<sup>1</sup>, Simona Petkutė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas

## Santrauka

Pirmą kartą benzodiazepinai pristatyti 1959 metais. Netrukus po jų įvedimo pasirodė pranešimų apie priklausomybę benzodiazepinams. Šie pranešimai vėliau buvo pagrįsti tyrimais su gyvūnais ir žmonėmis. Nepaisant susirūpinimo dėl galimo ilgalaikio kenksmingo benzodiazepinų vartojimo poveikio, benzodiazepinai išlieka viena iš plačiausiai paskirtų vaistų klasių pasaulyje. Piktnaudžiavimas bei priklausomybė šiems preparatams paplitę visame pasaulyje ir išsivysto per 2-6 savaites. Nutraukti vaisto vartojimą rekomenduojama iš lėto mažinant dozę, tačiau ir šiandien benzodiazepinų skyrimas ir nutraukimas sukelia ne tik priklausomybės problemų, bet ir abstinencijos sindromą.

**Raktiniai žodžiai:** benzodiazepinai, priklausomybė, abstinencijos sindromas.

## Įvadas

Benzodiazepinai visame pasaulyje išlieka viena iš dažniausiai skiriamų vaistų grupių, ypač pirminės sveikatos priežiūros srityje. Esant paplitusiam šių medikamentų skyrimui, nenuostabu, kad priklausomybė nuo benzodiazepinų yra paplitusi ir apimanti visus socialinius ir ekonominius sluoksnius [1]. Benzodiazepinai dažniausiai vartojami nerimo ir miego sutrikimams, taip pat daugybei pirminių sveikatos sutrikimų gydyti, tačiau jie dažnai skiriami pacientams, kurie neturi aiškių indikacijų. [2]

Pirmą kartą benzodiazepinai pristatyti 1959 metais. Netrukus po jų įvedimo pasirodė pranešimų apie priklausomybę benzodiazepinams [3]. Šie pranešimai vėliau buvo pagrįsti tyrimais su gyvūnais [4] ir žmonėmis [5,6]. Nepaisant susirūpinimo dėl galimo ilgalaikio kenksmingo benzodiazepinų vartojimo poveikio, jie išlieka viena iš plačiausiai paskirtų vaistų klasių pasaulyje. Daugelyje šalių šiandien yra nustatytos gairės, kuriose rekomenduojamas trumpalaikis vartojimas minimaliomis dozėmis, tačiau jų dažnai nepaisoma, o ilgalaikis benzodiazepinų skyrimas didėja ypač tam tikrose socialinėse ir ekonominėse grupėse, tokiose kaip pagyvenę

žmonės bei socialiai remtini asmenys [7]. Dabartinėse vaistų skyrimo rekomendacijose pabrėžiama, jog BZD turėtų būti skiriami tik kaip pagalbinė ir trumpalaikė (2-4 savaites trunkanti) gydymo priemonė.

## Paplitimas

2018 metų National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) duomenys rodo, kad maždaug 5,4 milijonai 12 metų ir vyresnių JAV piliečių (maždaug 2% populiacijos) ankstesniais metais piktnaudžiavo BZD [8], todėl trankviliantai tapo trečia dažniausiai neteisėtai vartojama neteisėta medžiaga po marihuanos (15%) ir receptinių opioidų (4,1%). 2019 metų raminamųjų vaistų vartojimo paplitimas buvo beveik toks pat, kaip ir vartojant kokainą. Maždaug 1,4 milijono JAV gyventojų (0,5%) piktnaudžiavo (vartojo be gydytojo paskyrimo ar ne pagal rekomendacijas) raminamaisiais vaistais. Kitose šalyse vertinti paplitimą sudėtinga dėl ribotų gyventojų piktnaudžiavimo benzodiazepiniais duomenų. Vis dėlto nemažai tyrimų rodo, kad paplitimas galėtų būti panašus į nustatytą JAV [9]. Pavyzdžiui, 2008–2009 m. Švedijoje apklausus daugiau kaip 20 000 asmenų nuo 15 iki 64 metų amžiaus paaiškėjo, kad per pastaruosius metus 2,2% dalyvių piktnaudžiavo benzodiazepiniais ir kitais raminamaisiais vaistais [10]. Panašūs

rodikliai (maždaug 1–2%) buvo nustatyti ir bendros populiacijos imtyse Brazilijoje [11] ir Australijoje [12]. Tyrimai rodo, kad benzodiazepinų vartojimo sutrikimo paplitimas visame pasaulyje taip pat yra panašus. Tailando Ubon Ratchathani provincijos regione 0,6% respondentų atitiko piktnaudžiavimo benzodiazepiniais kriterijus ir 0,2% kriterijus priklausomybei, nurodytus DSM-IV klasifikacijoje [13]. 1997 m. atlikta senesnė 10 641 suaugusiųjų apklausa Australijoje parodė, kad 0,4% respondentų atitiko priklausomybei benzodiazepinams kriterijus [12]. JAV šis skaičius 2018 metų apklausoje siekė 0,3% bendros populiacijos [8]. Nors šie tyrimai rodo panašius rezultatus, naudojami metodai yra pakankamai skirtingi (priklausomybės ar piktnaudžiavimo kriterijai, vaistų klasifikacija), todėl norint tinkamai įvertinti piktnaudžiavimą benzodiazepiniais tarptautiniu mastu, reikėtų atlikti vienodus standartus atitinkančius tyrimus.

### Veikimo mechanizmas

Specifiniai benzodiazepinų receptoriai smegenyse buvo surasti 1977 metais. Benzodiazepinų veikimas ryškiai susijęs su gama aminos sviesto rūgštimi (GABA), kuri yra vienas iš pagrindinių slopinančių mediatorių smegenyse. Manoma, kad yra dvi GABA receptorių rūšys: A tipo ir B tipo [14]. Veikdami GABA, BZD padidina chloro kanalo atidarymo dažnį. GABAA receptoriaus  $\alpha$  subvieneto potipiai yra susiję su klinikiniu benzodiazepino poveikiu.  $\alpha 1$  subvienetas (esantis daugiau kaip 50% visų GABAA receptorių) veikia sedaciniu poveikiu,  $\alpha 2$  ir  $\alpha 3$  subvienetai (yra 10–20% visų GABAA receptorių) – anksiolitiniu benzodiazepinų poveikiu [15] ir  $\alpha 5$  subvienetas susijęs su atminties bei mokymosi sutrikimais [16]. Farmakologinė priklausomybė yra natūrali fiziologinė adaptacija, atsižvelgiant į nuolatinę nervų sistemą veikiančių vaistų vartojimą. Ši adaptacija yra farmakologinės tolerancijos ir nutraukimo simptomų priežastis nutraukus medikamentų vartojimą. Benzodiazepinų tolerancijos išsivystymo mechanizmas nėra galutinai išaiškintas. Tam trukdo ribotas benzodiazepinų veikimo mechanizmo supratimas ir sunkumai suderinant klinikinius/ikiklinikinius ir in vivo/in vitro duomenis. Nustatyta, kad ilgai vartojant šiuos medikamentus silpnėja GABA-A receptorių impulsas į chloro jonų kanalus, sumažėja chloro jonų kiekis į ląstelę. Tolerancija greitai vystosi (dienomis) sedaciniam poveikiui, antikonvulsiniam lėčiau (mėnesiais). Surinkta

mažai duomenų, kurie patvirtintų tolerancijos išsivystymą anksiolitiniam poveikiui [17].

### Priklausomybės sindromas.

Priklausomybė BZD gali būti tiek fizinė tiek psichologinė, tačiau asmuo turintis fizinę priklausomybę nebūtinai atitiks priklausomybės sindromo kriterijus, nurodytus DSM-IV klasifikacijoje. Psichologinė priklausomybė reiškia kompulsyvų vartojimą ir vaistų ieškojimą. DSM-IV priklausomybė nuo cheminės medžiagos turi atitikti šiuos kriterijus: tolerancija vaistui ir poreikis didinti jo kiekį norint intoksikuotis ar pasiekti norimą poveikį; abstinencijos simptomai nutraukus vaisto vartojimą ir dažnas vaisto vartojimas, siekiant palengvinti abstinencijos simptomus; medikamento ieškojimas ir vartojimas, kuris reikalauja daug laiko bei pastangų (pvz. kreipimasis į kelis gydytojus siekiant daugiau medikamento paskyrimo, recepto reikalavimas); anksčiau svarbios veiklos (socialinės, profesinės, laisvalaikio) nutraukimas, aplaidumas darbe ar šeimoje. Nors fiziologinė priklausomybė (pasireiškianti tolerancija ir pasitraukimu) būdinga priklausomybės sindromui, fiziologinė priklausomybė nėra būtinas priklausomybės sindromo kriterijus [18]. Vartojant BZD ilgiau nei 2-4 savaites, jų šalutinis poveikis sustiprėja, vystosi fizinė ir psichologinė priklausomybė, jais pradeda piktnaudžiauti [19].

### Piktnaudžiavimas

Sąmoningas piktnaudžiavimas BZD dažniausiai prasideda kaip savigyda, kada pacientas vaistų vartoja daugiau nei paskirta gydytojo. Piktnaudžiauti labiau linkę moterys bei vyresnio amžiaus žmonės. Taip pat nustatyta, kad dažnai BZD piktnaudžiauja nuo narkotikų priklausomi žmonės, kuriems šie medikamentai skiriami gydymo tikslais. Piktnaudžiavimas dažniausiai vyksta svaiginimosi tikslais, kartais BZD vartojami kartu su kitomis medžiagomis siekiant padidinti apsvaigimo efektą [20].

### Abstinencijos sindromas

3-6 savaičių BZD vartojimas, net ir laikantis terapinių dozių, yra susijęs su fizinės priklausomybės išsivystymu. 15-44% pacientų, ilgą laiką vartojusių BZD, pasireiškė vidutinio sunkumo ar sunkūs abstinencijos simptomai, tokie kaip nerimas bei depresinė simptomatika. [4, 21]. Nutraukus BZD vartojimą, staiga pasireiškia abstinencijos būklės su delyriniais

(ūminis praeinantis sąmonės ir kognityvinių (pažinimo) funkcijų sutrikimas) sąmonės sutrikimais, traukuliais, gali ištikti mirtis [22]. 40 % pacientų vartojančių BZD ilgiau nei 6 mėnesius patiria vidutinio sunkumo abstinencijos simptomus, o likę 60% patiria sunkius abstinencijos simptomus [23]. Abstinencijos sindromo sunkumą lemia 3 pagrindiniai faktoriai: BZD vartojimo laikas, dozė, bei vartojamo BZD pusinis eliminacijos laikas. Nustatyta, kad esant trumpesniam pusiniam eliminacijos periodui, pasireišk sunkesni abstinencijos sindromo simptomai [24,25]. Galimą sunkią abstinencijos sindromo eigą reikia įtarti esant ilgalaikiam didelių dozių vartojimui, priklausomybei kitoms medžiagoms, nerimo sutrikimo, depresijos diagnozei, ar asmenybės sutrikimams. Tokiems pacientams rekomenduojamas 2-4 ar net ilgesnis BZD dozės mažinimas iki visiško nutraukimo [26]. Tačiau ši gydymo programa dažnai yra neefektyvi. Vieno tyrimo metu, trukusio 8 dienas, nustatyta, kad tik 10 iš 44 pacientų sugebėjo tikslingai mažinti BZD dozes [27]. Prasti rezultatai sukėlė susidomėjimą farmakoterapinėmis intervencijomis BZD abstinencijos sindromo gydymui antidepressantais, beta-adrenoblokatoriais, gabapentinu ir antikonvulsantais [28,29]. Ypatingas dėmesys skirtas GABAA benzodiazepinų receptorių antagonistui flumazenilui [1,30].

### Išvados

BZD vartojimas yra plačiai paplitęs visame pasaulyje ir lemiantis piktnaudžiavimą bei priklausomybę šiai medikamentų grupei. Surinkta nemažai duomenų apie populiaciją BZD vartojimą bei piktnaudžiavimą, tačiau trūksta tikslingų, vienodus kriterijus taikančių tyrimų, norint įvertinti BZD vartojimo bei priklausomybės paplitimą visame pasaulyje. Fiziologinės priklausomybės mechanizmai tiksliai nėra žinomi, o pats BZD veikimo mechanizmas vis dar kelia klausimų. Vis dėlto priklausomybės išsivystymas yra įrodytas prieš daugiau nei 50 metų. Nuo tada yra pateikta daugybė rekomendacijų skirti BZD kuo trumpesnį laiką, kuo mažesnėmis dozėmis. Tačiau ir šiandien BZD yra skiriami ilgą laiką, ypač pirminės sveikatos priežiūros grandyje, kartais net ir kai nėra tikslių skyrimo indikacijų. Nustatyta, kad priklausomybė gali išsivystyti greitai, BZD vartojant 2-6 savaites ir ilgiau. To pasekoje atsiranda piktnaudžiavimas medikamentu, padidėja šalutinių poveikių intensyvumas bei nutraukus vartojimą,

daugumai pacientų pasireiškia abstinencijos sindromas. Įprastai BZD vartojimas nutraukiamas palaipsniui mažinant vaisto doze, tačiau ši gydymo programa dažnai yra neveiksminga. Todėl šiandien atliekama daugiau tyrimų ieškant farmakoterapinio gydymo siekiant nutraukti BZD vartojimą ir sušvelninti abstinencijos būklės simptomus. Nemažai vilčių dedama į GABAA benzodiazepinų receptorių antagonistą flumazenilį.

### Literatūros šaltiniai

- Hood SE, Norman A, Hince DA, Melichar JK, Hulse GK. Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 77(2): 285-294
- Johnson DA. The use of benzodiazepines in depression. *Br J Clin Pharmacol.* 1985;19(Suppl 1):31S-35S. doi: 10.1111/j.1365-2125.1985.tb02740.x.
- Hollister LE, Motzenbecker FP, Degan RO. Withdrawal reactions from chlordiazepoxide ('Librium') *Psychopharmacologia.* 1961;2:63-68.
- Petursson H, Lader MH. Withdrawal from long-term benzodiazepine treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283:643-645.
- Covi L, Lipman RS, Pattison JH, Derogatis LR, Uhlenhuth EH. Length of treatment with anxiolytic sedatives and response to their sudden withdrawal. *Acta Psychiatr Scand.* 1973;49:51-64.
- Lader M. Dependence on benzodiazepines. *J Clin Psychiatry.* 1983;44:121-127.
- Lader M. Benzodiazepines revisited – will we ever learn? *Addiction.* 2011;106:2086-2109
- Key Substance Use and Mental Health Indicators in the United States: Results from the 2018 National Survey on Drug Use and Health. 2019; 19-20
- Victoria R. Votaw, Rachel Geyer, Maya M. Rieselbach, R. Kathryn McHugh. The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 2019 Jul 1; 200: 95-114.
- Abrahamsson T, Hakansson A. *Subst Use Misuse.* 2015 Jan; 50(2):148-55.
- Galduróz JC, Noto AR, Nappo SA, Carlini EA. *Addict Behav.* 2005 Mar; 30(3):545-56.
- Hall W, Teesson M, Lynskey M, Degenhardt L. *Addiction.* 1999 Oct; 94(10):1541-50.
- Puangkot S, Laohasiriwong W, Saengsuwan J, Chiawiriyabunya I. *Indian J Psychol Med.* 2010 Jul; 32(2):128-30.
- Danilevičiūtė V. *Benzodiazepinai.- Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla,* 1998.

15. D'Hulst C, Atack JR, Kooy RF. The complexity of the GABAA receptor shapes unique pharmacological profiles. *Drug Discov Today*. 2009;14:866–875.
16. Collinson N, Kuenzi FM, Jarolimek W, Maubach KA, Cothliff R, Sur C, Smith A, Otu FM, Howell O, Atack JR, McKernan RM, Seabrook GR, Dawson GR, Whiting PJ, Rosahl TW. Enhanced learning and memory and altered GABAergic synaptic transmission in mice lacking the alpha 5 subunit of the GABAA receptor. *J Neurosci*. 2002;22:5572–5580.
17. Vinkers CH, Olivier B. Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use: a future for subtype-selective GABA(A) receptor modulators? *Adv Pharm Sci*. 2012 . epub ahead of print.doi: 10.1155/2012/416864.
18. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
19. Griffin C.E., Kaye A.M., Rivera Bueno F., et al. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J*. 2013 Summer; 13(2): 214–223.
20. Woody GE, Mintz J, O'Hare K, et al. Diazepam use by patients in a methadone program: how serious a problem? *J psychedelic Drugs* 1975; 7:373-379
21. Ashton H. Protracted withdrawal syndromes from benzodiazepines. *J Subst Abuse Treat*. 1991;8:19–28.
22. Discontinuation strategies for patients with long-term benzodiazepine use: a review of clinical evidence and guidelines. Rapid response report: summary with critical appraisal. Ottawa (ON): Canadian agency for drugs and technologies in health; 2015 Jul 29.
23. NIDA Notes Staff. Well-known mechanism underlies benzodiazepines' addictive properties. *NIDA Notes*. 2012;24:7–11.
24. Rickels K, Schweizer E, Case G, et al. Long-term therapeutic use of benzodiazepines: 1, effects of abrupt discontinuation. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:899-907
25. Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, et al. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. *N Engl J Med* 1986; 315:854-859
26. Schweizer E, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1998;393:95–101
27. McGregor C. In-patient benzodiazepine withdrawal: comparison of fixed and symptom-triggered taper methods. *Drug Alcohol Rev*. 2003;22:175–180.
28. Denis C, Fatseas M, Lavie E, Auriacombe M. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3) ): CD005194.
29. Podhorna J. The experimental pharmacotherapy of benzodiazepine withdrawal. *Curr Pharm Des*. 2002;8:23–43.
30. Nutt D, Lingford-Hughes A. Addiction: the clinical interface. *Br J Pharmacol*. 2008;154:397–405.