

Bensodiasepiinid – kellele, millal ja kui kaua?

Raine Pilli

Pärnu Psühhiaatrikliinik

11.12.2019

Rahustid

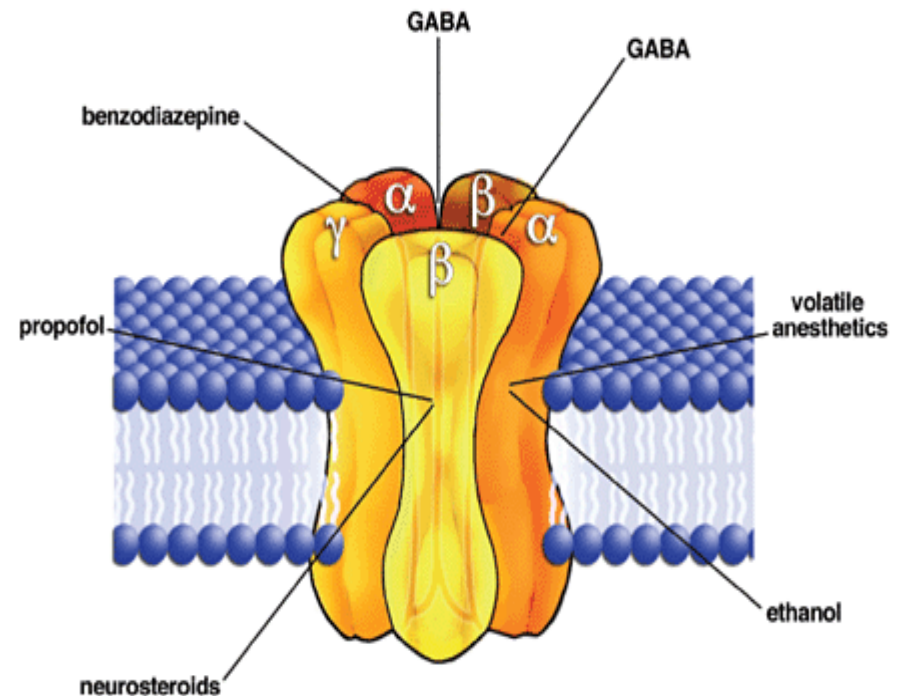
- Trankvillisaatorid vähendavad negatiivseid emotsioone ja avaldavad seeläbi rahustavat toimet psüühikasse
- Alkohol – *tulnud, et jääda*
- Oopium ja barbituraadid – *meditsiiniline näidustus väga kitsas*
- Bensodiasepiinid – *tunduvad otsekui kõige ohutumad...*

Põhjused, miks kirjutada bensodiasepiine?

- Unehäired?
- Ärevushäired?
- Depressioon?
- Võõrutusseisundid?
- Äge stress-või kohanemisreaktsioon?
- Krambihood?

BD toimemehhanism

- GABA – levinuim pidurdusmediaator ajus
- GABA-A retseptor, 5 alaühikut
- BDZ kui GABA-A retseptori modulaator, tugevdab GABA toimet, pidurdab närvirakkude aktiivsust
- BD üleannustamise oht väike võrreldes barbituraatide ja etanooliga, mis suurtes annustes omavad võimet otseselt GABA retseptorit mõjutada (pärssida hingamist)
- Mitme pärssiva aine kooskasutamine ohtlikum



BD toimed

- trankvilliseeriv (negatiivseid emotsioone vähendav ja rahustav)
- sedatiivne (rahustav, uimastav)
- hüpnootiline (und soodustav)
- müorelakseeriv (lihaslõõgastav)
- antikonvulsiivne (krambivastane)
- amnestiline (mälu halvendav)

Rahusti negatiivsed toimed

- Tolerantsus – vaja järjest suuremaid annuseid, tekib kiiremini sedatiivse ja antikonvulsiivse, aeglasemalt hüpnootilise ja rahustava toime suhtes.
- Psühhomotoorsed häired – tasakaal, koordinatsioon, reaktsioon → kukkumised, liiklusvariid
- Kognitsioonihäired – uimasus, unisus, mäluhäired, aeglustunud mõttetegevus
- Dementsus – pikatoimeliste puhul risk kõrgem

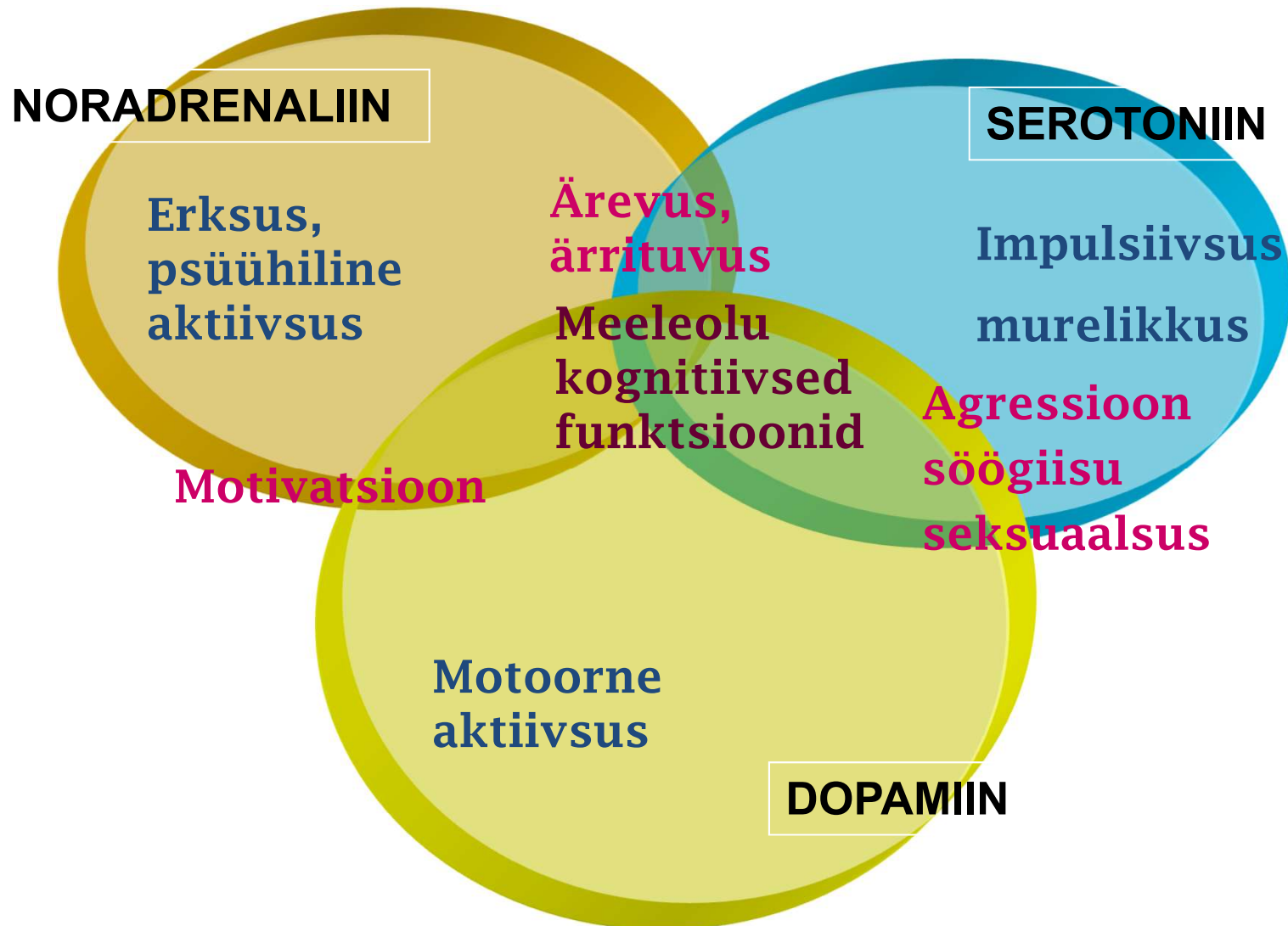
Rahusti negatiivsed toimed

- Sõltuvus – tugevama euforiseeriva toimega (alprasolaam, lorasepaam, klonasepaam) risk suurem
- Võõrutus – ilmnevad BD-ravi järsul katkestamisel või annuse vähendamisel tundide või päevade jooksul, põhjus on aju vabanemine pidurduse alt ja KNS-i ülierutuvuse teke. Psüühilised sümptomid meenutavad ärevushäiret!

Rahusti negatiivsed toimed

- Paradoksaalsed reaktsioonid – eakad, lapsed, arenguhäiretega isikud
- Koostoimed teiste KNS toimivate ravimitega
- KOK-i ja unapnoe ägenemine
- Depressiooni süvenemine, emotsionaalne tuimenemine – mõju teiste neuromediaatorite vabanemisele, väheneb nii noradrenaliini, serotoniini kui dopamiini vabanemine ajus.

Neurokeemiline substraat



Depressiooni areng

➤ Negatiivse afekti ülekaalu arenemine

- väsimus, abitus
- mure, ärevus, kartlikkus, ahastus, hingepiin
- enesevalitsemise kadu, ärrituvus
- viha, raev, pahameel
- rahutuse ja agiteerituse hood
- väärtusetuse ja süütunne
- hoolimatu, ennast kahjustav elulaad
- suitsidaalne käitumine

➤ Positiivse afekti kadu

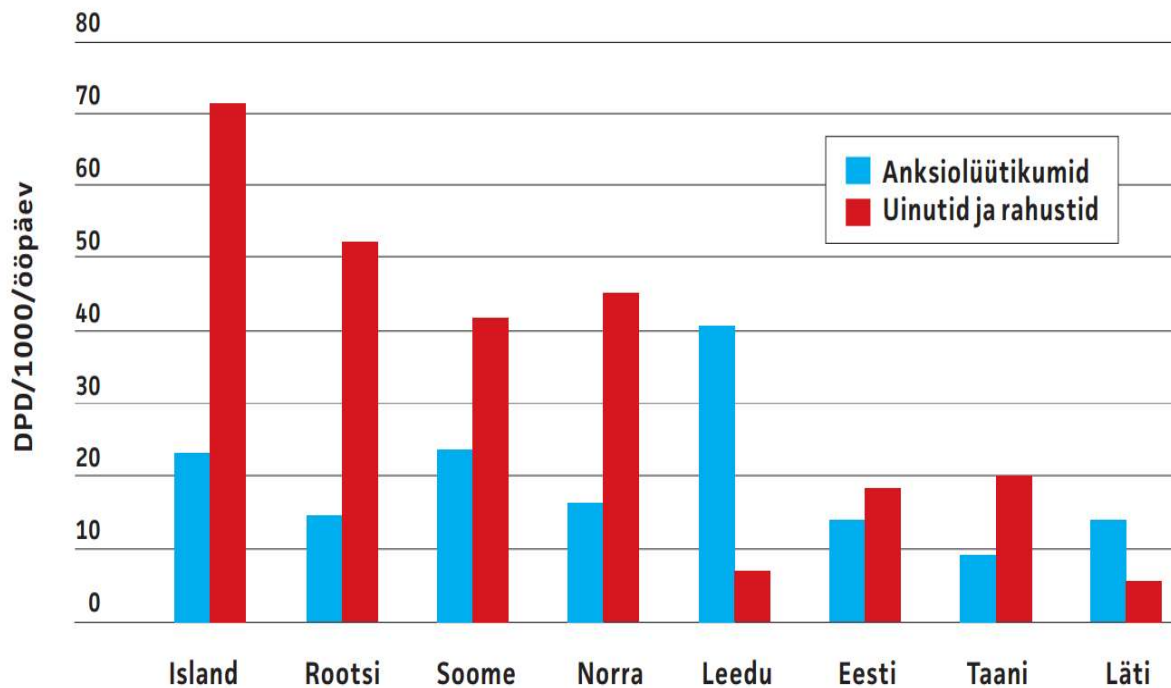
- anhedoonia
- lootusetus
- psühhomotoorne ja kognitiivne pidurdus

➤ Somatisatsioon

- krooniline väsimus
- krooniline valu, düscomforti tunne kehas
- kiirenenud hingamine, pulss, lämbumistunne
- iiveldus, higistamine, külmavärinad, kuumahood
- peapööritus, tasakaaluhäired

Rahustiga liialdamine

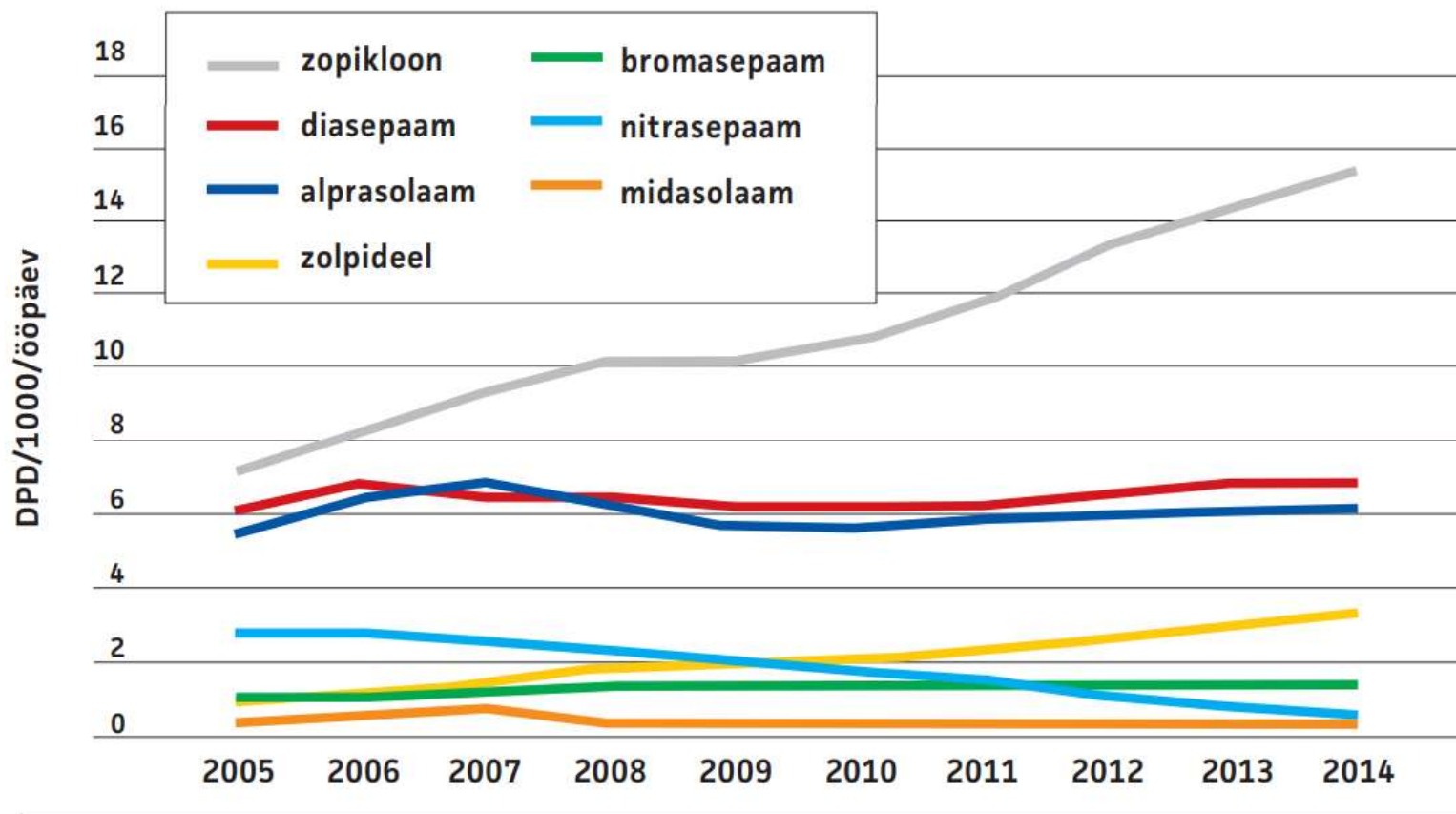
- alanenud GABA süsteem
- tõusnud glutamaadi süsteem (erutus), mis soodustab rakkude surma
- 2014.a ~10% rahvastikust välja kirjutatud
- ¼ retseptidest väljastatakse psühhiaatrite, ¾ perearstide poolt
- 10-15% pikaajalistes tarvitajatest tekib nn. BD võõrutusjärgne sündroom – püsiv/lainetav ärevus, unehäired, depressioon, somaatilised vaevused (valud, seedehäired), kognitsioonihäired
- 25% motiveerituist suudavad BD tarvitamise lõpetada esimesel katsel



Joonis 1. Anksiolüütikumide ning uinutite ja rahustite summaarne kasutamine Eestis ja lähiriikides 2013. aastal.

Tabel 1. WHO rahvusvahelisi võrdlusi hõlbustav (mittekliiniline) anksiolüütikumide, uinutite ja rahustite klassifikatsioon

Anksiolüütikumid (N05B)	Uinutid ja rahustid (N05C)
Bensodiasepiini derivaadid	Bensodiasepiini derivaadid
diasepaam	nitrasepaam
kloordiasepoksiid	triasolaam
oksasepaam	temasepaam
dikaaliumkloorasepaat	midasolaam
lorasepaam	Bensodiasepiinisarnased ained
bromasepaam	zopikloon
klobasaam	zolpideem
alprasolaam	Melatoniiniretseptori agonistid
fenasepaam	melatoniin
Difenüülmetaani derivaadid	Teised uinutid ja rahustid
hüdroksüsiin	palderjanijuur
Asaspirodekanediooni derivaadid	deksmedetomidiin
buspiroon	



Joonis 4. Eestis enam levinud bensodiasepiiniderivaatide ja nendesarnaste ainete kasutamise suundumused 2005–2014.

“Terapeutilise annuse” bensodiasepiinisõltlased

- ärevushäire, unetus
- ei liigtarvita rahusteid, uinuteid (annus ei suurene)
- astmeline annuse alandamine, psühhoterapeutiline sekkumine
- unehügieen, melatoniin, rahvameditsiin
- sedatiivse toimega AD ja AP (nt mirtasapiin, kvetiapiin, levomepromasiin)
- ambulatoorne võõrutusravi

Kõrge annusega bensodiasepiinide kasutajad ja/või illegaalsete ainete kasutajad

- kaasuvad psüühikahäired – isiksushäired, uimastite, alkoholi kuritarvitamine/sõltuvus
- Illegaalne retsepti või ravimi hankimine
- Olemas “patsiendisõbralikud” arstid, kes kirjutavad
- Tarvitatakse teiste uimastite toime tugevdamiseks, võõrutussümptomite leevendamiseks

Võõrutamine

- Astmeline annuse alandamine, psühhoterapeutiline sekkumine
- Eesmärgiks võib olla ravimi vähendamine terapeutilise annuseni
- Võõrutamiseks üle minna diasepaamile, sest pikatoimelise rahusti puhul on astmeline kontsentratsiooni vähendamine sujuvam
- Ambulatoorselt 10% 1-2 nädala jooksul, haiglas saab kiiremini
- Sedatiivse toimega AD ja AP
- Vajadusel statsionaarne võõrutusravi

BD ravi põhimõtted

- Unehäired – lühiajaline ravi, võimalikult selektiivse hüpnootikumiga (Z-ravimid). Und soodustava toime suhtes tekib 50%-l inimestest tolerantsus 4–8 nädalaga.
- Äge stressreaktsioon – kaasaegsed ravijuhised ei soovita, sest takistab sündmuse integreerimist mälusse, soodustab PTSH teket ja püsimist
- Ei kasutata monoteraapiana ärevushäirete ega depressiooni ravis, neil puudub antidepressiivne toime.

BD ravi põhimõtted

- Ärevushäirete korral näidustatud lühiajaliselt, 2–4 nädalat
- Pikaajaline pidev kasutamine intensiivistab ärevushäire sümptomaatikat ning hoiab häiret alal
- Antidepressantravi alustamise esimestel nädalatel, enne AD toime avaldumist
- Pikaajaline ravi rahustitega võib depressioonist paranemist takistada ja tekitada emotsionaalset tuimenemist.

Ärevuse farmakoloogiline ravi

1. Antidepressandid (TTA, SSRI, SNRI)

Eelised: lai toimespekter, mis hõlmab ka depressiooni ja sundsümptomeid; sobilikkus pikaajaliseks raviks.

Puudused: viiteaeg toime alguseni, kõrvalnähud ja tritsükliliste antidepressantide (TTA) puhul toksilisus.

2. Bensodiasepiinid (BD)

Eelised: kiire ravitoime algus ja suhteline ohutus

Näidustatud sagedaste ja raskete sümptomite korral (teatud perioodiks või lisaravimiks antidepressandile)

Probleemid: esialgne sedatsioon, tolerantsus ja sõltuvus

3. Muud sedatiivse toimega ravimid (neuroleptikumid, antiepileptikumid)

Depressiooni ravi

- Psühhoteraapia
- Ravimid (antidepressandid, neuroleptikumid, meeleolu stabilisaatorid)
- EKR
- Erevalgusravi - kuni 10000 lx 30 – 60 min
- Komplementaarsed ravivõtted

Ravimeetodi valik

- Kerge → mõõdukas → raske

psühhoteeraapia → farmakoteeraapia → EKR

- Kombineeritud ravi

AD + rahusti

- Ravi alguses kuni 60 %
- Suurem ja kiirem ravitoime 63% vs 38%
- Parem kooperatiivsus
- AD katkestamise tõenäosus 37 % väiksem

Soovitused

- Hea arst ei ole tingimata see, kes kohe häda ära võtab – kaaluda ravist saadavat kasu-kahju suhet
- Patsiendi pahameelt tuleb taluda ja rahulikult selgitada, miks see pole hea plaan
- BD ravi lühiajaline (2-4 nädalat) või vajadusel tarvitamiseks
- Väljakujunenud rahusti- ja uinutisõltuvust on raske ravida ja sellest võib kujuneda pikaajaline elukvaliteeti halvendav probleem
- Ärevushäirete, depressiooni korral esmavalikuks tervislikud eluviisid, antidepressandid ja psühhoteraapeutiline sekkumine

Soovitused

- Kui anamneesis sõltuvuskäitumine või isiksuspatoloogia, siis võimalusel vältida
- Väikseim toimiv annus, kõige väiksem pakend
- Ravi pikkus leppida kokku juba ravi algul
- Teised meeskonnaliikmed peavad teadma, mis plaan on ja sellest kinni pidama

Põhjused, miks kirjutada bensodiasepiine?

- Unehäired – aga ainult lühiajaliselt!
- Ärevushäired ja depressioon – aga ainult AD sissejuhatamiseks
- Võõrutusseisundid – jah
- Äge stress-või kohanemisreaktsioon – uuemad ravijuhised ei toeta, takistab sündmuste läbitöötamist
- Krambihood – hoo katkestamiseks

Kirjandus

- Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a metaanalysis. Parr et al; Addiction. 2009;
- Und soodustavate ravimite kliiniline farmakoloogia ja kasutamise suundumused Eestis. Sonn K, Laius O, Irs A.; Eesti Arst 2015;
- Benzodiazepines: Risks and benefits. A reconsideration. Baldwin et al; Journal of Psychopharmacology 2013;
- The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. Ashton, H. ; Current Opinion in Psychiatry 2005;