

1. FEJEZET

A BENZODIAZEPINEK: MIT TESZNEK AZ EMBERI TESTBEN

Háttér

Erről a fejezetről

A benzodiazepinek

Erősség

Kiürülés sebessége

Hatások hossza

A benzodiazepinek terápiás hatásai

Hatásmechanizmus

A benzodiazepinek ellentétes hatásai

Túlnyugtató

Gyógyszer kölcsönhatások

Memória károsodás

Látszólagos ellentétet mutató stimuláns hatások

Depresszió, érzelmi tompulás

Ellentétes hatások időseknél

Ellentétes hatások terhességnél

Tolerancia

Függőség

Magas dózisu függőség

Terápiás dózis függőség

Szórakozási célú benzodiazepin használat

A hosszútávú benzodiazepinhasználat társadalmi-gazdasági költségei

További Irodalom

1. Táblázat. Benzodiazepinek és hasonló gyógyszerek

2. Táblázat. Benzodiazepinek terápiás hatásai (Rövidtávú használatban)

3. Táblázat. A hosszútávú benzodiazepinhasználat néhány társadalmi-gazdasági költsége

1. Ábra. A természetes GABA (gamma-aminovajsav) és benzodiazepin neurotranszmitterek mechanizmusa az idegsejteken (neuronokon) az emberi agyban

HÁTTÉR

12 éven keresztül (1982-1994) vezettem egy Benzodiazepin Megvonási Klinikát olyan emberek számára, akik abba akarták hagyni a nyugtatók és altatók szedését. Tudásom nagyrészt a témakörben ezek a bátor és sokáig szenvedő férfiak és nők tanították nekem. Több mint 300 „beteg” történetének meghallgatásával és fejlődésének közeli követésével (hétről hétre és gyakran napról napra), fokozatosan megtanultam, hogy mivel jár a hosszútávú benzodiazepin használat és az azt követő megvonás.

A legtöbb ember aki a klinikán járt több éven keresztül szedett benzodiazepint, olykor több mint 20 évig. Abba akarták hagyni mert nem érezték jól magukat. Rájöttek, hogy a gyógyszerek, annak ellenére hogy kezdetben hatásosak voltak, most valójában beteggé teszik őket. Rengeteg tüneteik voltak, fizikai és mentális is. Voltak akik depressziósok és/vagy szorongóak voltak, néhányuknak „irritábilis bél szindrómája” volt, szívpanaszai vagy neurológiai panaszai. Sokan mentek keresztül teljes korhízi kivizsgáláson gasztroenterológiai, kardiológiai és neurológiai vizsgálatokkal (szinte mindig negatív eredményekkel). Néhányuknak azt mondták (helytelenül), hogy multiplex sclerosisban szenvednek. Sokan vesztették el munkájukat ismétlődő betegségek miatt.

Ezeknek a betegeknek a tapasztalatait azóta számos tanulmány erősítette meg, továbbá több ezer beteg, akik nyugtatóval foglalkozó terápiás csoportokban vettek részt az Egyesült Királyságban és Európa más helyein, továbbá olyan egyének akik hiábavalóan kerestek segítséget az Egyesült Államokban. Nagyon érdekes, hogy maguk a betegek, nem pedig az orvosi szakma, voltak az elsők, akik felismerték, hogy a benzodiazepinek hosszútávú használata problémákat okozhat.

ERRÓL A FEJEZETRŐL

Néhány olvasó úgy dönthet, hogy közvetlenül a benzodiazepin megvonással foglalkozó fejezettel kezd (II. Fejezet). Azonban azoknak akik szeretnék megérteni az elvonási tüneteket és a technikákat (és ezáltal könnyebben megbirkózni a megvonási folyamattal) azt tanácsolom, hogy előbb ismerkedjenek meg azzal, hogy mit csinálnak a benzodiazepinek az emberi szervezetben, hogyan működnek, hogyan alkalmazkodik a szervezet a krónikus használatához, és miért történik a megvonás. Ezek a kérdések ebben a fejezetben kerülnek megtárgyalásra.

A BENZODIAZEPINEK

Erősség. Rengeteg féle benzodiazepin létezik (1. Táblázat). Az erősséget tekintve nagy különbségek vannak a benzodiazepinek között, ezáltal az egyenértékű adagok között is lehet akár 20 szoros különbség. Például 0.5 mg alprazolam (Xanax) körülbelül 10 mg diazepamnak (Valium) felel meg. Ezáltal valaki aki napi 6 mg alprazolamon van, amilyen magas dózis az USA-ban nem ritka, 120mg diazepammal egyenértékű dózist szed, ami nagyon magas adag. Ezeket a különbségeket az adagokban nem mindig ismerik el teljes mértékben az orvosok, és néhányuk nem értene egyet az itt megadott egyenértékűségekkel. Mindazonáltal azok az emberek akik erős benzodiazepint szednek úgymint az alprazolam, lorazepam (Ativan) vagy klonazepam (Rivotril) azok hajlamosak nagy dózist szedni. Ez a különbség az erősségben akkor fontos, amikor valaki egy benzodiazepinről egy másikra vált. Például diazepamra a megvonás alatt, ahogy az a következő fejezetben le van írva.

Kiürülés sebessége. A benzodiazepinek között egy másik jelentős különbség a sebesség, ami alatt lebontásra kerülnek (a májban) és kiürülnek a szervezetből (a vizelettel) (1. Táblázat). Például a triazolam (Halcion) felezési ideje (az az idő ami alatt a koncentrációja a vérben a felére esik a kezdetinek egy adag után) csak 2-5 óra, míg a diazepam felezési ideje 20-100 óra, és a diazepam egy aktív anyagcsere termékének a desmethyldiazepamnak 36-200 óra. Ez azt jelenti, hogy a diazepam aktív termékeinek a fele 200 óráig a véráramban van egy szimpla dózis után. Nyilvánvalóan ismétlődő napi használat esetén megtörténik az akkumulálás és magas koncentrációk tudnak felépülni a szervezetben (főleg a zsírszövetekben). Ahogy az 1.

Táblázatban látható, jelentős különbség van az egyének között abból a szempontból, hogy milyen sebességgel bontja le a szervezetük a benzodiazepineket.

1. Táblázat. BENZODIAZEPINEK ÉS HASONLÓ GYÓGYSZEREK⁵

Benzodiazepinek ⁵	Felezési idő (óra) ¹ (aktív metabolit)	Piaci cél ²	Körülbelüli Egyenértékű adagok (mg) ³
Alprazolam (Xanax, Frontin)	6-12	a	0.5
Bromazepam (Lexotan, Lexomil)	10-20	a	5-6
Chlordiazepoxide (Librium, Elenium)	5-30 (36-200)	a	25
Clobazam (Frisium)	12-60	a,e	20
Clonazepam (Klonopin, Rivotril)	18-50	a,e	0.5
Clorazepate (Tranxene)	(36-200)	a	15
Diazepam (Valium, Seduxen)	20-100 (36-200)	a	10
Estazolam (ProSom)	10-24	h	1-2
Flunitrazepam (Rohypnol)	18-26 (36-200)	h	1
Flurazepam (Dalmane)	(40-250)	h	15-30
Halazepam (Paxipam)	(30-100)	a	20
Ketazolam (Anxon)	30-100 (36-200)	a	15-30
Loprazolam (Dormonoc)	6-12	h	1-2
Lorazepam (Ativan)	10-20	a	1
Lormetazepam (Noctamid)	10-12	h	1-2
Medazepam (Nobrium)	36-200	a	10
Nitrazepam (Mogadon)	15-38	h	10
Nordazepam (Nordaz, Calmday)	36-200	a	10
Oxazepam (Serax, Serenid, Serepax)	4-15	a	20
Prazepam (Centrax)	(36-200)	a	10-20
Quazepam (Doral)	25-100	h	20
Temazepam (Restoril, Norminos)	8-22	h	20
Triazolam (Halcion)	2	h	0.5
Nem-benzodiazepinek hasonló hatásokkal			
Zaleplon (Sonata, Sanval)	2	h	20
Zolpidem (Ambien, Stilnoct)	2	h	20
Zopiclone (Zimovane, Imovane)	5-6	h	15
Eszopiclone (Lunesta)	6 (időseknél 9)	h	3

1. Felezési idő: Az az idő, ami alatt a benzodiazepin koncentrációja a vérben a csúcs érték felére csökken egy szimpla dózis után. Aktív metabolitok felezési ideje zárójelben látható. Ez az idő egyénenként jelentősen eltérhet.

2. Piaci cél: Habár minden benzodiazepinnek hasonló hatása van, általában szorongáscsökkentőként (a), hipnotikumként (h) vagy rángógörcsgátlóként (e) vezetik be őket a piacra.

3. Ezek az egyenértékűségek nem egyeznek meg egyes más szerzők által használtakal. Szigorúan klinikai tapasztalatokon alapulnak és egyénenként változhatnak.

4. Ezek a gyógyszerek kémiaileg eltérőek a benzodiazepinektől, de ugyanaz a hatásuk a szervezetre és ugyanazzal a mechanizmussal működnek.

5. Minden ilyen gyógyszer csak rövidtávú használatra ajánlott (2-4 hét maximum).

Hatások hossza. Egy benzodiazepin kiürülésének sebessége nyilvánvalóan fontos szempont annak meghatározásában, hogy mennyi ideig tartanak a hatásai. Azonban a szemmel látható hatás hossza általában számottevően rövidebb mint a felezési idő. A legtöbb benzodiazepin esetében az észrevehető hatások általában elmúlnak néhány óra múlva. Mindazonáltal a gyógyszerek, amíg jelen vannak, folyamatosan kifejtenek apróbb hatásokat a szervezetben. Ezek a hatások nyilvánvalóvá válhatnak a hosszútávú használat során vagy elvonási tünetként jelenhetnek meg amikor a dózis csökkentésre kerül vagy abbahagyják a gyógyszert.

A benzodiazepinek terápiás hatásai. Függetlenül a potenciától, a kiürülés sebességétől vagy a hatás hosszától, a szervezetre kifejtett hatások gyakorlatilag minden benzodiazepin esetében ugyanazok. Ez igaz függetlenül attól, hogy szorongáscsökkentőként, hipnotikumként vagy rángógörcsgátlóként vannak bevezetve a piacra (1. táblázat). Minden benzodiazepin öt fő hatást fejt ki, amelyet gyógykezelésszerűen használnak: szorongáscsökkentő, hipnotikum, izomlazító, rángógörcsgátló és amnéziás (memória károsodás) (2. Táblázat).

2. Táblázat. BENZODIAZEPINEK TERÁPIÁS HATÁSAI (RÖVIDTÁVÚ HASZNÁLATBAN)

Hatás	Klinikai használat
Szorongáscsökkentő – szorongás enyhítése	- Szorongás és pánik zavarok, fóbiák
Hipnotikus – alvás segítése	- Álmatlanság
Myorelaxáns – izomlazító	- Izomgörcsök, görcsös zavarok
Antikonvulzív – görcsök megállítása, rángógörcsök	- Mérgezés miatti görcsök, epilepszia néhány formája
Amnézia – rövid távú memória károsítása	- Operációk előtt, szedálás kisebb műtétek előtt

Egyéb klinikai használatok, mely kombinált hatásokat használ fel

Alkohol detoxikáció

Akut pszichózis hiperingerlékenységgel és agresszivitással

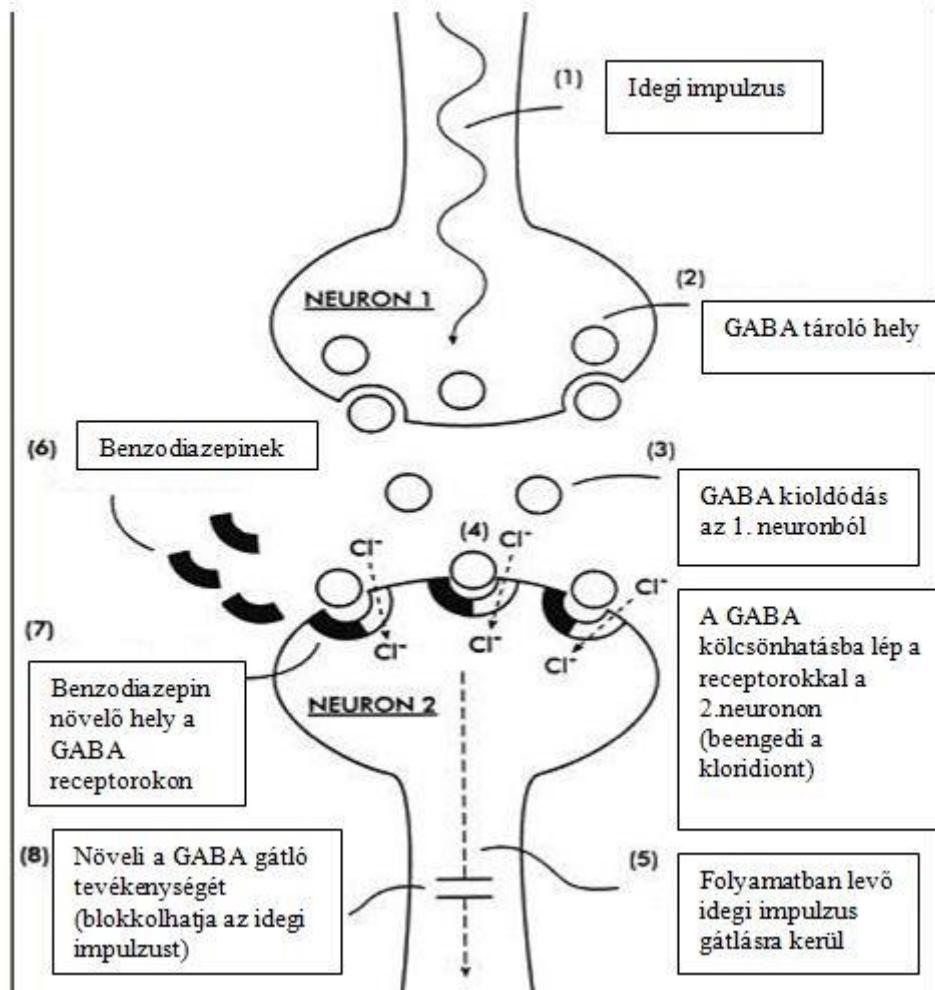
Ezek a hatások, amelyeket különböző benzodiazepinek fejtenek ki kissé eltérő mértékben, hasznos orvosi tulajdonságokat tulajdonít a gyógyszereknek. Csak kevés más gyógyszer tudja velük felvenni a versenyt hatásosságban, hatások gyorsaságában és alacsony akut toxicitásában. Rövidtávú használatban a benzodiazepinek értékesek lehetnek, néha életmentőek is számos klinikai állapotban, ahogy a 2. Táblázat bemutatja. A benzodiazepinek szinte minden hátránya a hosszútávú használatból adódik (több hétig tartó rendszeres használat). Az Egyesült Királyság Gyógyszerbiztonsági Bizottsága 1988-ban azt az ajánlást tette, hogy a benzodiazepinokat általánosságban csak rövidtávú használatra alkalmazzák (csak 2-4 hétre).

Hatásmechanizmus. Bárki, akinek nehézségei vannak a benzodiazepin elhagyással fel fogja ismerni, hogy a gyógyszernek mélyreható hatásai vannak az elmére és a testre a terápiás hatásokon kívül. Közvetve vagy közvetlenül, a benzodiazepinek valójában az agy majdnem minden aspektusát befolyásolják. Azok számára akik szeretnék tudni hogyan és miért, egy rövid ismertető következik a mechanizmusról, amin keresztül a benzodiazepinek képesek széleskörű hatásukat kifejteni.

Minden benzodiazepin a GABA nevű agyban található természetes anyag tevékenységének fokozásával fejti ki hatását (Gamma-aminovajsav). A GABA egy idegi ingerületátvivő, egy anyag amely üzeneteket közvetít az egyik agysejtől (neuron) a másikkhoz. A GABA egy gátló üzenetet közvetít: azt mondja az agysejteknek, hogy lassuljanak le vagy fejezzék be az impulzus küldést. Mivel az agyban található több millió neuron körülbelül 40%-a válaszol a GABA-ra, ez azt jelenti, hogy a GABA-nak egy általános nyugtató hatása van az agyra: Bizonyos értelemben a GABA az agy

természetes hipnotikuma és nyugtatója. A GABA-nak ezt a természetes hatását növelik a benzodiazepinek, amelyek ezáltal egy extra gátló hatást fejtenek ki a neuronokra (1. Ábra).

1. Ábra. A természetes GABA (gamma-aminovajsav) és benzodiazepin neurotranszmitterek mechanizmusa az idegsejteken az emberi agyban



- (1,2) Idegimpulzusok GABA kioldást okoznak a tárolóhelyekről az 1-es neuronon
- (3) GABA kerül a neuronok közötti térbe
- (4) GABA kölcsönhatásba kerül a receptorokkal a 2-es neuronon, a kölcsönhatás kloridionokat enged belépni a neuronba
- (5) Ez a hatás meggátolja az idegi impulzus továbbhaladását
- (6,7) A benzodiazepinek kölcsönhatásba lépnek az erősítő helyekkel a GABA receptorokon
- (8) Ez a tevékenység növeli a GABA gátló hatásait, a folyamatban lévő idegi impulzus teljes mértékben is blokkolásra kerülhet

A GABA elektronikus úton küldi a gátló üzenetet. A reakciója bizonyos helyekkel (GABA receptorok) a fogadó neuronok külső részén megnyit egy csatornát, amely által negatív töltésű részecskéket (kloridionokat) enged tovább a neuronba. Ezek a negatív ionok „töltik” a neuront, amelynek köszönhetően kevésbé fogékony lesz más neurotranszmitterekre, amelyek normális esetben izgatnák. A benzodiazepinek szintén reakcióba lépnek a saját receptor helyeikkel (benzodiazepin receptorok), amelyek valójában a GABA receptorokon helyezkednek el. Egy benzodiazepin vegyület ezen a helyen növeli a GABA tevékenységét, és még több kloridiont enged belépni a neuronba, ami ezáltal még ellenállóbb lesz az izgatásnak. A benzodiazepin receptorok különböző altípusainak kissé eltérő tevékenységük van. Az egyik altípus (alpha 1) felelős a nyugtató hatásért, egy másik (alpha 2) a

szorongáscsökkentő hatásért, és az alpha 1 és alpha 2 közösen az alpha 5-el a rángógörcsgátló hatásért. Minden benzodiazepin, kisebb vagy nagyobb mértékben, ezekkel az altípusokkal kapcsolódik össze és mindegyik a GABA tevékenységet fokozza az agyban.

A benzodiazepinek által okozott megnövekedett GABA gátló tevékenység következményeként az agy csökkentett mértékben állítja elő a serkentő neurotranszmittereket úgymint a norepinefrint (noradrenalin), serotonint, acetilkolint és dopamint. Ezek a serkentő neurotranszmitterek szükségesek a normál éberséghez, memóriához, izomtónushoz és koordinációhoz, érzelmi válaszokhoz, belső elválasztású mirigy kiválasztáshoz, pulzusszámhoz, vérnyomás kontrollhoz és egy temérdek más funkcióhoz, amelyeket a benzodiazepinek károsíthatnak. Más benzodiazepin receptorok, amelyek nem a GABA-hoz kapcsolódnak, jelen vannak a vesében, vastagbélben, vörösvérsejtben, mellékvesekéregben és ezekre szintén hatást gyakorolhatnak egyes benzodiazepinek. Ezek a közvetett és közvetlen hatások felelősek a jól ismert benzodiazepin ellentétes hatásokért.

A BENZODIAZEPINEK ELLENTÉTES HATÁSAI

Túlnyugtató. A túlnyugtató egy dóziszfüggő kiterjesztése a benzodiazepinek nyugtató/hipnotikus hatásainak. A tünetek álmoság, gyenge koncentráció, koordinálatlanság, izomgyengeség, szédülés és mentális zavarodottság. Amikor a benzodiazepineket este szedik altatóként, a nyugtató hatás megmaradhat másnapra egyfajta „másnaposságú” hatásként, különösen lassan kiürülő készítmények esetében (1. Táblázat). Jóllehet a tolerancia a nyugtató hatásokhoz általában egy vagy két hét alatt kialakul, a benzodiazepint szedő szorongó emberek ritkán panaszkodnak nappali álmoságra, habár a jó ítélőképesség és néhány memória funkció károsodást szenvedhet.

A túlnyugtató hosszabb ideig áll fent és jobban megfigyelhető idős emberek esetében és hozzájárulhat esésekhez és törésekhez. Akut zavarodott állapotok is előfordultak idős embereknél még alacsony dózisú benzodiazepin szedése mellett is. A benzodiazepinek okozta túlnyugtató okozhat baleseteket otthon és a munkahelyen. Tanulmányok számos országból szignifikáns kapcsolatot mutattak ki a benzodiazepin szedés és súlyos forgalmi balesetek között. A benzodiazepint szedő embereket figyelmeztetni kell a vezetés és a gépközelés kockázatairól.

Gyógyszer kölcsönhatások. A benzodiazepineknek erősítő, összeadandó hatásai vannak más nyugtató hatású gyógyszerekkel ideértve más hipnotikumokat, néhány antidepresszánt (pl. amitriptilin, doxepin,) nagyfokú nyugtatókkal vagy neuroleptikumokkal (pl. proklorperazin [Compazine], trifluoperazin [Stelazine,]) rángógörcsgátlókkal (pl. fenobarbitál, phenytoin [Dilantin], karbamazepin [Atretol, Tegretol]), nyugtató antihisztaminokkal (pl. difenhidramin [Benadryl], prometazin [Phenergan]), opiátokkal (heroin, morfin, meperidin), és, ami nagyon fontos, az alkohollal. A benzodiazepint szedő embereket figyelmeztetni kell ezekről a kölcsönhatásokról. Ha nyugtató hatású gyógyszerekkel valaki túladdog, a benzodiazepinek növelhetik az elhalálozás kockázatát.

Memória károsodás. A benzodiazepinekről régóta tudott, hogy amnéziát okoznak és ezt a hatást gyakran hasznosítják, amikor nagyobb műtétek vagy kisebb sebészi beavatkozások előtt adják előkezelésként. A memóriavesztés ilyen kellemetlen helyzetekben egy kellemes hatás. Erre a célra viszonylag magas egyszeri dózist alkalmaznak és egy rövid hatóidejű benzodiazepint (pl. midazolam) intravénásan.

Szájon át szedett benzodiazepinek, az álmatlanságra vagy szorongásra használt dózis intervallumban szedett mennyiségben, is okozhatnak memória károsodást. Az új információ megszerzése hiányos, részben a koncentráció és a figyelem hiánya miatt. Ráadásul a gyógyszerek egy speciális veszteséget okoznak az „epizódikus” memóriában, a minapi eseményekre emlékezésben, a körülményekben amikben történtek, és az időbeni sorrendjükben. Ellenben más memória funkciók (memória a szavakra, képesség emlékezni egy telefonszámra egy pár másodpercig, és hosszútávú emlékek felidézése) nem károsodnak. Az epizódikus memória károsodás alkalomadtán memória kieséshez vagy „eszméletvesztéshez” vezethet. Vannak akik azt állítják, hogy bizonyos esetekben az ilyen memória kiesések lehetnek a felelősek a nemjellemező viselkedésekre mint például a bolti lopás.

A benzodiazepineket gyakran írják fel akut stresszhez köthető hatások miatt. Az adott időben lehet, hogy megkönnyebbülést jelentenek a katasztrofális szerencsétlenségek gondjától, de ha pár napnál több ideig használják meggátolhatja a normális pszichológiai alkalmazkodást egy ilyen traumához.

Veszteség vagy halál esetén meggátolhatja a gyász folyamatot, ami ezáltal évekre megoldatlan maradhat. Más szorongásos állapotokban, beleértve a pánikzavart és az agorafóbiát, a benzodiazepinek meggátolhatják alternatív stresszkezelő technikák megtanulását, ideértve a kognitív viselkedés terápiát.

Látszólagos ellentétet mutató stimuláns hatások. A benzodiazepinek alkalmakkor paradox izgalmat okoznak és megnövekedett szorongást, álmatlanságot, rémálmokat, hallucinációkat az alvás kezdeténél, irritabilitást, hiperaktív vagy agresszív viselkedést, és a rohamok súlyosbodását epilepsiánál. Érkeztek jelentések dührohamokról és agresszív viselkedésről, beleértve a testi sértést (még a gyilkosságot is), különösen az intravénás alkalmazás esetén de szájon át történő szedés esetén is. A Kevésbé drámai növekedés az irritabilitásban és vitára való hajlamban sokkal gyakoribb jelenség és sűrűn veszik észre magukon a betegek is és a családjuk is. Ezek a reakciók hasonlóak azokhoz, mint amiket az alkohol vált ki. A leggyakrabban szorongó és agresszív egyéneknél, gyerekeknél és időseknél fordul elő. Az okuk valószínűleg azon viselkedési tendenciáknak a kiengedése vagy gátlása, amelyeket normális esetben elnyomnak a társadalmi korlátok. A benzodiazepinekhez köthetőek „baba-verés”, feleség-verés és „nagyamama-verés” esetei.

Depresszió, érzelmi tompulás. Hosszútávú benzodiazepin használók, hasonlóan az alkoholistákhoz és a barbiturát-függőkhöz, gyakran depressziósak, és a depresszió először az elhúzódo benzodiazepinhasználat alatt jelenhet meg. A benzodiazepinek okozhatnak és súlyosbíthatnak depressziót, feltehetőleg azáltal, hogy csökkentik az agy által termelt szerotonin és norepinefrin (noradrenalin) neurotranszmittereket. Azonban a szorongás és a depresszió gyakran együtt létezik és a benzodiazepineket gyakran vegyes szorongásra és depresszióra írják fel. Gyakran tűnik úgy, hogy a gyógyszerek öngyilkos hajlamokat váltanak ki az ilyen betegekből. Az első 50 betegből aki a klinikámon járt (1987) tíz adagolta túl magát úgy, hogy kórházba került a krónikus benzodiazepin szedése alatt. Ezek közül csak kettőnek volt depressziós múltja mielőtt felírták volna neki a benzodiazepint. Ezen emberek esetében elmúlt a depresszió miután befejezték a benzodiazepin megvonást és egyikük sem követett el túladagolást a megvonást követő 10hónap-3.5 éves nyomonkövető periódus alatt. 1988-ban az Egyesült Királyságban a Gyógyszerbiztonsági Bizottság azt az ajánlást tette, hogy „a benzodiazepineket nem szabad egyedül használni depresszióval összefüggésben álló depresszió vagy szorongás kezelésére. Ezeknél a betegeknél öngyilkos hajlam jelenhet meg.”

Az „érzelmi érzéstelenség”, a képesség hiánya, hogy örömet vagy fájdalmat érezzünk egy gyakori panasz a hosszútávú benzodiazepin használóknak. Az effajta érzelmi tompulás oka valószínűleg a benzodiazepinek gátló hatása az agy érzelmi központjaiban. Egykori hosszútávú benzodiazepin használók gyakran keserűen sajnálják az érzelmi válaszaik hiányát a családtagjaik – gyermekeik és hitveseik vagy partnereik - felé azon időszak alatt, amíg a gyógyszereket szedték. A krónikus benzodiazepin használat lehet okozója családi diszharmóniának és akár szakításnak is.

Ellentétes hatások időseknél. Az idős emberek érzékenyebbek a benzodiazepinek központi idegrendszer elnyomó hatásaira mint a fiatalok. A benzodiazepinek okozhatnak zavarodottságot, éjjeli kóborlást, amnéziát, ataxiát (egyensúlyvesztés), másnaposság hatásokat és „pseudodementiát” (amit néha hibásan Alzheimer-kórnak tulajdonítanak) idős embereknél ezért mindenképpen kerülni kell ha van rá mód. Az egyik ok a megnövekedett érzékenységre a benzodiazepinre az idős embereknél részben az, hogy kevésbé hatékonyan bontják le a gyógyszereket mint a fiatalok, ezáltal a gyógyszer hatásai tovább tartanak és a gyógyszer akkumuláció könnyen megtörténik rendszeres használat esetén. Azonban, ugyanazon vérkoncentráció mellett, a benzodiazepinek elnyomó hatásai nagyobbak az időseknél, valószínűleg azért mert kevesebb agysejtjük van és kevesebb tartalék agykapacitásuk mint a fiataloknak.

Ezen okok miatt, az általános ajánlás az, hogy ha idős embereknél benzodiazepint alkalmaznak, a dózisnak a felnőtteknél ajánlott adag felének kell lennie, és a használat (ahogy a felnőtteknél is) rövidtávú (két hét) legyen csak. Továbbá az aktív metabolit nélküli benzodiazepineket (pl. oxazepam [Serax], temazepam [Restoril]) jobban tolerálják mint azokat, amelyek lassan kiürülő metabolittal rendelkeznek (pl. klórdiazepoxid [Librium], nitrazepam [Mogadon]). A különböző benzodiazepinek egyenértékűsége körülbelül ugyanaz mint fiatalabbak esetében (1. táblázat).

Ellentétes hatások terhességnél. A benzodiazepinek átjutnak a méhlepényen, és ha az anya a terhesség késői szakaszában rendszeresen szedi, ha csak terápiás adagban is, újszülötti komplikációkat okozhat. A méhmagzat és az újszülött nagyon lassan bontja le a benzodiazepineket, és észrevehető koncentrációk fennmaradhatnak a csecsemőben két héttel a szülés utánig, melynek eredménye a „petyhüdt csecsemő szindróma” laza izmokkal, túlnyugtatóssal, és a képtelenséggel a szopásra. Két hét után kialakulhatnak elvonási tünetek, melyek a hiperérzékenység, magas hangú sírás és etetési nehézségek.

A benzodiazepinek terápiás dózisban úgy tűnik, hogy kis kockázatot jelentenek arra, hogy főbb veleszületett rendellenességet okozzanak. Azonban a krónikus anyai használat károsíthatja a magzati méhen belüli növekedést és gátolhatja az agyi fejlődést. Egyre nagyobb gondot jelent, hogy az ilyen gyerekek a későbbi életben hajlamosak lehetnek figyelemhiányos zavarra, hiperaktivitásra, tanulási nehézségekre, és autisztikus zavarok egy spektrumára.

Tolerancia. A rendszeres használattal a benzodiazepinek számos hatásaira kialakul a tolerancia: a gyógyszer eredeti dózisának fokozatosan egyre kevesebb hatása van és magasabb dózissra van szükség az eredeti hatás megtartásához. Ez gyakran vezet oda, hogy az orvosok növelik a felírt adagot vagy egy újabb benzodiazepint írnak fel, ami miatt számos ember jut oda, hogy egyszerre kétféle benzodiazepint szed.

Azonban a tolerancia a benzodiazepinek különböző hatásaihoz eltérő gyorsasággal és eltérő mértékben alakul ki. A tolerancia a hipnotikus hatáshoz gyorsan kialakul és alvásfelvétel kimutatták, hogy az alvási szokások, ideértve a mélyalvást (lassú hullámú alvás) és álmodást (amelyet kezdetben elnyomnak a benzodiazepinek), visszatérnek a kezelés előtti szintekre néhány hét rendszeres benzodiazepin használat után. Ehhez hasonlóan, azok akik rendszeresen szedik nappal szorongásra pár nap után nem érzik magukat álmosnak.

A szorongáscsökkentő hatáshoz a tolerancia lassabban alakul ki de kevés olyan bizonyíték van, amely azt mutatná, hogy a benzodiazepinek megőriznék hatásukat pár hónap után. A hosszútávú benzodiazepin használat valójában még súlyosbíthatja is a szorongásos zavarokat. Sok páciensnél a szorongásos tünetek fokozatosan növekednek az évek során a folyamatos benzodiazepin használat ellenére, és első ízben megjelenhetnek pánikrohamok és agorafóbia a több éves krónikus benzodiazepin használat után. A tünetek effaja romlása a hosszútávú benzodiazepin használat alatt valószínűleg annak köszönhető, hogy kialakul a tolerancia a szorongáscsökkentő hatásokhoz, ezáltal megjelennek az „elvonási” tünetek a gyógyszer folyamatos jelenléte ellenére. Azonban a tolerancia nem mindig teljes és krónikus használók néha a gyógyszer folytonos hatékonyságáról számolnak be, aminek oka részben az elvonási tünetek elnyomása lehet. Mindazonáltal a legtöbb esetben az effajta tünetek fokozatosan megszűnnek a benzodiazepinek sikeres csökkentése és elhagyása után. Az első 50 betegből, aki a klinikámat látogatta, 10 agorafóbiás lett életében először mialatt benzodiazepineket szedett. Az agorafóbiás tünetek drámain lecsökkentek a megvonás utáni első éven belül, olyan betegek esetében is akik nem tudtak otthonról kimozdulni, és egyiküknek sem volt cselekvőképtelenséget okozó agorafóbiája a nyomonkövető időszak idejében (10hónap-3.5 évvel a megvonás után).

A rángógörcsgátló hatásokhoz kialakuló tolerancia miatt a benzodiazepinek nem alkalmasak az epilepszia hosszútávú kezelésére. A tolerancia a motoros hatásokhoz jelentős mértékben kialakulhat, ami miatt magas dózist szedő emberek képesek biciklizni vagy labdajátékokat játszani. Azonban a

teljes tolerancia a memóriára és kognitív hatásokra nem alakul ki. Sok tanulmány szerint ezek a funkciók károsítva maradnak a krónikus használóknál, és csak lassan javulnak, néha nem is teljes mértékben, a megvonás után.

A tolerancia olyan jelenség, amely számos krónikusan használt gyógyszernél kialakul (ideértve az alkoholt, heroint, morfint, kannabiszt). A szervezet számos módon alkalmazkodik válaszul a gyógyszer folyamatos jelenlétére, hogy legyőzze a gyógyszer hatásait. A benzodiazepinek esetében kompenzáló változások történnek a GABA és benzodiazepin receptorokban, amelyek kevésbé fogékonyak lesznek, ezáltal a GABA és a benzodiazepinek gátló hatása csökken. Ezzel egyidőben változások történnek a GABA által irányított másodlagos rendszerekben azért, hogy a serkentő neurotranszmitterek tevékenysége helyreálljon. A tolerancia a benzodiazepinek különböző hatásaihoz egyénekenként változó – valószínűleg belső neurológiai és kémiai felépítésben lévő különbségek miatt, amelyek a személyes jellemvonásokban és a stresszre való érzékenységben fejeződik ki. A tolerancia az egyik ok amiért az emberekben kialakul a függőség, és az elvonási tünetek, melyeket a [következő fejezet](#) ír le.

Függőség. A benzodiazepinek potenciónalisán addiktív gyógyszerek: a pszichológiai és fizikai függőség kialakulhat néhány hét vagy hónap rendszeres vagy ismétlődő használat után. A benzodiazepin függőségnek számos egymást átfedő típusa van.

Terápiás dózis függőség. Azoknak az embereknek akiknél terápiás dózis mellett alakult ki a függőség általában számos jellemzőik vannak az alábbiakból:

1. A felírt „terápiás” (általában alacsony) dózisban szedtek benzodiazepint hónapokon vagy éveken keresztül.
2. Fokozatosan kialakult a „szükség” a benzodiazepinre, hogy elvégezzék a normál, napi tevékenységeiket.
3. Tovább szedték a benzodiazepint annak ellenére, hogy az eredeti indok a felírásra megszűnt.
4. Nehézségeik vannak a gyógyszer abbahagyásában, vagy a dózis csökkentésében az elvonási tünetek miatt.
5. Ha rövid hatóidejű benzodiazepint szednek ([1. Táblázat](#)) kialakul a szorongás a dózisok bevétele között, vagy a vágy a következő dózis bevitelére.
6. Rendszeresen kapcsolatba lépnek az orvosukkal a receptek megszerzéséért.
7. Szorongani kezdenek ha a következő recept nem azonnal elérhető, magukkal hordhatják a tablettáikat és extra dózist vehetnek be egy stresszesnek ítélt esemény vagy egy idegen ágyban eltöltendő éjszaka előtt.
8. Lehet, hogy növelték a dózist az eredeti felírás óta.
9. Lehetnek szorongásos tüneteik, pánik, agorafóbia, álmatlanság, depresszió és növekvő fizikai tünetek annak ellenére, hogy folyamatosan szedik a benzodiazepineket.

Azon emberek száma világszerte akik benzodiazepineket szednek óriási. Az USA-ban például egy 1990-es nagy méretű felmérés szerint a lakosság 11%-a számolt be valamilyen benzodiazepin használatról a megelőző évben. Az USA felnőtt lakosságának körülbelül 2%-a (kb. 4 millió ember) használt benzodiazepin hipnotikumot vagy nyugtatót rendszeresen 5-10 évig vagy tovább. Hasonló adatok vannak az Egyesült Királyságban, Európa legnagyobb részén és néhány ázsiai országban. Ezeknek a hosszútávú használóknak egy nagy része minden bizonnyal valamilyen szinten függő. Egyelőre nem világos, hogy pontosan mennyien függők; bizonyos mértékig ez attól is függ, hogy

hogyan határozzuk meg a függőséget. Azonban számos tanulmány azt mutatta, hogy a hosszútávú használók 50-100 százalékának nehézséget jelent a benzodiazepin abbahagyása az elvonási tünetek miatt, ami a 3. Fejezetben látható.

Magas dózisu függőség. A páciensek egy kisebb része, aki benzodiazepint kezd szedni egyre nagyobb és nagyobb dózist „igényel”. Először az orvosokat győzik meg, hogy növeljék a felírt gyógyszer nagyságát, de ahogy elérik az orvosuk limitjét felveszik a kapcsolatot több orvossal vagy kórházakkal, hogy további készletet szerezzenek be. Néha ez a csoport a benzodiazepin visszaélést mértéktelen alkoholfogyasztással kombinálja. Ezek a típusú betegek jellemzően nagyon szoronganak, depressziósok és lehet, hogy személyiségi nehézségeik vannak. Lehetséges, hogy van már történetük más nyugtatóval vagy alkohollal való visszaéléssel. Jellemzően nem használnak illegális drogot, de „utcai” benzodiazepint is beszerezhetnek ha más források kudarcot vallanak.

Szórakozási célú benzodiazepin használat. Egyre nagyobb probléma a benzodiazepinek használata szórakozás céljából. A több drogot használó droggal visszaélők nagy része (30-90 százalék) világszerte használ benzodiazepint is. Ebben az összefüggésben a benzodiazepinokat azért használják, hogy fokozza az illegális drogok okozta hatást, különösen az ópiátoktól, és hogy enyhítse más drogok elvonási tüneteit (ópiátok, barbiturátok, kokain, amfetamin és alkohol). Azok akiknek alkohol detoxikáció alatt adnak benzodiazepinokat gyakran függőek lesznek és gyakran visszaélnek illegális úton szerzett benzodiazepinokkal és emellett visszaesnek az alkohol használatba. Néha önmagukban is használnak benzodiazepinokat nagy mennyiségben az élvezetért.

Számos országban számoltak be a diazepam, alprazolam, lorazepam, temazepam, triazolam, flunitrazepam és más benzodiazepinek szórakozási célú használatáról. A gyógyszereket általában szájon át adják be, gyakran sokkal nagyobb dózisban mint a terápiás dózis (pl. 100 mg diazepam vagy annak megfelelő naponta) de vannak használók akik intravénásan adják be. Ezeknél a nagy dózisu használóknál nagyfokú tolerancia alakul ki a benzodiazepinekhez és, habár megszakításokkal használják a gyógyszereket, néhányuk függővé válik. Ezeknek a betegeknek a detoxikációja nehézségekbe ütközhet mivel a megvonási reakciók súlyosak lehetnek beleértve az epileptikus rángógörcsöket

A szórakozási célú használók populációja lehet, hogy viszonylag alacsony, talán a hosszútávú terápiás dózisu használók 10 százaléka, de valószínűleg néhány százezres számot jelent az USA-ban és Nyugat-Európában, és úgy tűnik folyamatosan növekszik. Szomorú dolog, hogy a benzodiazepinek orvosi túlhasználata, melynek eredményeképpen számos háztartásban jelen vannak, könnyen megszerezhetővé tette őket és kétségtelenül segítette a belépésüket az illegális drog piacra. Az illegális használók forrásai jelenleg a hamisított receptek, gyógyszerári lopások, vagy illegális importok.

A hosszútávú benzodiazepinhasználat társadalmi-gazdasági költségei. A jelenlegi magas arányú hosszútávú benzodiazepin használat társadalmi-gazdasági költségei tetemesek, habár nehezen számszerűsíthetőek. Ezek nagyrésze már említésre került és a [3. Táblázatban](#) kerül összefoglalásra. Ezeket a következményeket minimalizálni lehetne ha a hosszútávú felhasználóknak felírt gyógyszerek csökkennének. Ennek ellenére az orvosok továbbra is felírják a benzodiazepinokat és a betegek, akik szeretnék abbahagyni kevés tanácsot vagy támogatást kapnak arról, hogy azt hogyan kell tenni. A következő fejezet gyakorlati tanácsot ad a megvonásról, ami, remélhetőleg a hosszútávú használók és orvosaik számára is segítséget fog nyújtani.

3. TÁBLÁZAT. A HOSSZÚTÁVÚ BENZODIAZEPIN HASZNÁLAT NÉHÁNY TÁRSADALMI-GAZDASÁGI KÖLTSÉGE

1. Megnövekedett baleseti kockázatok – forgalom, otthon, munka.
2. Megnövekedett halálozási kockázat a túladagolástól ha más drogokkal kombinálják.
3. Megnövekedett öngyilkossági kockázat, különösen depresszió esetében.
4. Megnövekedett kockázat agresszív viselkedésre és testisértésre.
5. Megnövekedett kockázat boltilopásra és más antiszociális cselekményekre.

6. Hozzájárulás házasi/családi diszharmóniához és összeomláshoz érzelmi és kognitív károsodás miatt.
7. Hozzájárulás munkahely elvesztéséhez, munkanélküliséghez, munkahely elvesztéséhez betegség miatt.
8. Korházi vizsgálatok, konzultációk, beutalások költségei.
9. Ellentétes hatások terhesség alatt és az újszülöttnél.
10. Függőség és potenciális visszaélés (terápiás és szórakozási célú)
11. Gyógyszer receptek költségei.
12. Pereskedés költségei.

További Irodalom

- Ashton, H. [Benzodiazepine withdrawal: outcome in 50 patients](#). British Journal of Addiction (1987) 82,665-671.

- Ashton, H. [Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use](#). Drugs (1994) 48,25-40.

- Ashton, H. [Toxicity and adverse consequences of benzodiazepine use](#). Psychiatric Annals (1995) 25,158-165.

- Ashton, H. [Benzodiazepine Abuse](#), Drugs and Dependence, Harwood Academic Publishers (2002), 197-212, Routledge, London & New York.