

Psühhiaatria

BENSODIASEPIINID JA DEMENTSUSRISK

Trankvillisaatorid ehk rahustid on ained, mis vähendavad negatiivseid emotsioone ja avaldavad rahustavat toimet psüühikale. Aastasadu on trankvillisaatoritena kasutatud alkoholi ja oopiumi, 19. sajandil bromiide, 20. sajandi esimeses pooles barbituraate. Esimene bensodiasepiin (BD) kloordiasepoksiid avastati USA-s 1950ndatel ja seda turustati 1960. aastatel. Võrreldes eelkäijate opiaatide ja barbituraatidega puudusid BD-l eluohtlikud kõrvaltoimed, mistõttu 1970ndatel oli nende kasutamine levinud pea kogu maailmas. Samal kümnendil märgati, et ravi katkestamisel võivad tekkida ebameeldivad võõrutusnähud, räägiti BD kõrvaltoimetest, sõltuvus- ja kuritarvitamisriskist. Tänapäeval on fookuses BD kasutamine eakatel, kellel ravi määramine nõuab suuremat ettevaatlikkust, kuna nad on kõrvaltoimete suhtes tundlikumad kui nooremad inimesed (1, 2).

RAHUSTITE, UINUTITE KASUTAMINE EESTIS

Eesti Haigekassa andmetel väljastati 2014. aastal bensodiasepiine ja z-ravimeid, s.t uinuteid zolpideemi ja zopiklooni, üle 10%-le rahvastikust. Enamus retseptidest (üle 70%) väljastati naistele ja rohkem vanema-

Tabel 1. Bensodiasepiinide ja z-ravimite poolväärtusajad (15)

Bensodiasepiin/ Z-ravim	Poolväärtusaeg, tundides
diasepaam	> 20
klonasepaam	> 20
alprasolaam	6–20
lorasepaam	6–20
oksasepaam	6–20
zolpideem	< 6

Z-ravim – uinutid zolpideem ja zopikloon

ealistele kui noortele (üle 50% neist 55–79aastastele). Peamised ravi määramise näidustused on unehäired ja ärevushäired (3). Kirjanduse alusel on kasutamise andmed sarnased ka mujal riikides, nt Saksamaal ja Kanadas (4). Kui võrrelda naaberriikidega, siis ei ole rahustite ja uinutite kasutamine Eestis nii sage: Soomes ja Rootsis on vastav näitaja 2–2,5 korda suurem (3).

BENSODIASEPIINIDE FARMAKOLOOGILISED JA KLIINILISED TOIMED NING KASUTUSALAD

BDd on psühhoaktiivsed ained, mis on oma nime saanud keemilise struktuuri järgi ja mis kesknärvisüsteemi pärssides mõjuvad rahustavalt.

BDd erinevad üksteisest farmakokineetiliste omaduste poolest, nt poolväärtusaeg, toime algus ja kestus, elimineerumine organismist, aktiivsete metaboliitide teke. Poolväärtusaega on BD määramisel oluline teada (vt tabel 1), kuna pika poolväärtusajaga ehk pikatoimelised BDd (nt diasepaam) kuhjuvad organismis. Eriti tähtis on seda aspekti silmas pidada eakate puhul, kellel on aeglustunud metabolismi tõttu suurenenud tundlikkus kuhjumisest tekkinud kõrvaltoimete suhtes.

Diasepaamil on praegu turul olevatest BDdest kõige pikem poolväärtusaeg, s.o kuni 100 tundi. Pikatoimeliste BDde eelised lühitoimeliste ees on väiksem annustamiskordade arv, vähem kõikumisi ravimi plasmakontsentratsioon, ravi katkestamisel kergema raskusastmega võõrutussümptomid. Puudusteks on ravimi kuhjumine organismis ja sellest tingitud suurem päevane sedatsioon ja psühhomotoorsed häired.

Toimemehhanism on kõikidel BDdel sarnane: nad toimivad kesknärvisüsteemis kui GABA (gamma-aminovõihappe) -A retseptori modulaatorid, s.t BDd tugevdavad GABA toimet GABA-A retseptorile. GABA on peamine pidurdusmediaator ajus, pidurdades närvirakkude aktiivsust. GABA-A retseptori kaudu toimivad ka barbituraadid ja alkohol. BDd on suure terapeutilise lausega ühendid: eluohtlikku mürgistust põhjustavad annused ületavad terapeutilisi annuseid mitukümmend korda.

BDdel on trankvilliseeriv (negatiivseid emotsioone vähendav, rahustav), sedatiivne, hüpnootiline ehk und soodustav, lihaseid lõõgastav, antikonvulsiivne ja amnestiline ehk mälu halvendav toime. Toimetest tulenevalt kasutatakse BDsid ärevushäirete, unehäirete, meeleoluhäirete leevendamiseks, ägedate stressreaktsioonide, agressiivsuse-, rahutushoogude puhul, esmavalikuna alkohoolse võõrutusseisundi korral, epileptilise hoo kupeerimiseks või ennetamiseks, lihaslõõgastina, anesteetikumina, antidepressantravi sissejuhutamiseks (2, 5).

OLULISEMAD BENSODIASEPIINIDE KÕRVALTOIMED

- **Psühhomotoorsed häired:** sedatsioon, ataksia, peapööritus, mis väljendub tasakaalu, koordinatsiooni ja reaktsioonikiiruse halvenemisenä, mis omakorda on seotud õnnetuste, liiklusvariide, kukkumiste ja traumadega. Viimased kaks on sagedased eeskätt just eakate puhul (2, 5, 7).
- **Koostoimed** teiste kesknärvisüsteemi mõjuvate ainetega. BD üleannustamise oht monoterapiana on väike võrreldes barbituraatide ja etanooliga, millel erinevalt BDdest on suurtes annustes võime otseselt GABA-

retseptorit mõjutada, põhjustades kesknärvisüsteemi pidurduse ja hingamise pärssumise. Seega on mürgistuse oht oluliselt suurem, kui BDD kasutatakse kombinatsioonis teiste psühhotropsete ainetega, näiteks etanooli ja opioididega (2, 5, 6).

- Pikaajalisel tarvitamisel **ravitolerantsuse ja sõltuvushäire kujunemise risk**. Kui kasutada BDD mõõdukas doosis lühiajaliselt (1–2 nädalat), ei ole tolerantsuse ega sõltuvuse kujunemise riski (2).
- Pikaajalise BD-ravi järsul katkestamisel või annuse vähendamisel ilmnevad võõrutusnähud, mis väljenduvad psüühiliselt (nt ärevus, paanikahood, ärrituvus, närvilisus, pahurus, meeleolu alanemine, keskendumisraskused) ja/või füüsiliselt (nt treemor, higistamine, valud, seedetraktivaevused, vererõhutus, tahhükardia) ning mille raskusaste oleneb BD tarvitamise kestusest ja annustest. Raskeimatel juhtudel võivad sarnaselt alkoholvõõrutusega vallanduda epileptilised hood, tekkida segasusseisund. Z-ravimite põhjustatud võõrutusnähud on kergemad ja kestuselt lühemad (2).
- BD ja z-ravimid põhjustavad akuutset pöörduvat **kognitiivset düsfunktsiooni** (mäluhäired, tähelepanuvõime halvenemine) (7, 8).

BENSODIASEPIINID JA DEMENTSUSE RISK EAKATEL

Dementsus avaldub enamasti eluperioodil, mil tarvitatakse mitmete krooniliste haiguste tõttu kõige rohkem ravimeid. BD, millel on mälu jt kognitiivseid funktsioone halvendav toime, määratakse sageli just eakatele. Kui algselt ärevuse ja unehäirete leevendamiseks määratud BD-ravi jääb kestma mitmeks kuuks, aastateks, tekib küsimus, kas BD pikaajaline tarvitamine võib olla seotud kognitiivsete võimete alanemisega püsivamalt.

2016. aastal avaldatud artiklis on tehtud kokkuvõtte olulisematest uuringutest BD tarvitamise ning kognitsiooni halvenemise ja dementsuse vaheliste seoste teemal. 11 uuringust (teostatud aastatel 1998–2015) üheksas leiti seosed BD tarvitamise ja suurenenud dementsusriski vahel, ühes uuringus leiti vastupidine – dementsuse eest kaitsev efekt (10). Uuringud on heterogeensed, kuid kõikides uuringutes olid uuritavad üle 50aastased, jälgimisaeg oli umbes 3–20 aastat ja võrreldi dementsuse esinemist BD tarvitanute ja mittetarvitanute seas. Olenevalt uuringust hinnati eraldi Alzheimeri tõvest tingitud ja vaskulaarset dementsust või käsitleti kõiki dementsuse alatüpe ühte rühma kuuluvana. Enamikus uuringutest hinnati eksponeeritust BD-le, kuid mitte erinevaid BD-rühma kuuluvaid ravimeid eraldi. Küll aga võeti osas uuringutes arvesse BD-ravi pikkust (kuudes), päevast ravimiannust ja kasutatud ravimi poolväärtusaega (lühivi- või pikatoimeline BD) (9).

Mõnest olulisemast uuringust täpsemalt. Prantsusmaal läbi viidud ja 2012. aastal avaldatud uuringus võrreldi dementsuse juhtumeid (kõiki alatüpe) BD-ravi tarvitanute ja mittetarvitanute vahel ning leiti, et inimestel, kes tarvitasid BDD, oli dementsuse tekke tõenäosus 56% suurem (11). Sama autori poolt Kanadas läbi viidud ja 2014. aastal avaldatud uuringus võrreldi rohkem kui 1700 üle 65 aasta vanust Alzheimeri tõvega inimest kontrollrühmaga ning leiti, et Alzheimeri tõve risk on 50% suurem BD-kasutajatel. Tulemus ei muutunud pärast muude tegurite nagu ärevuse, unehäirete, depressiooni arvessevõtmist (12). Leiti seos BD-ravi kestuse ja Alzheimeri tõve riski vahel: alla 3 kuu kestnud BD-ravi riski ei suurendanud, seos oli tugevam kauem kestnud BD-ravi korral. Samas uuringus leiti ka seos dementsusriski ja kasutatud BD poolväärtusaja vahel (pika, üle 20

tunni pikkuse poolväärtusajaga BD tarvitamisel on risk suurem).

Ühes 2015. aastal avaldatud ja Prantsusmaal läbi viidud prospektiivses kohortuuringus, mille valimisse kuulus üle 8000 isiku vanuses 65 aastat ja enam, leiti, et pikatoimelisi BDDsid (poolväärtusaeg > 20 h) tarvitanud inimestel on dementsuse tekke risk 60% suurem ning see ei ole seletatav muude teguritega nagu ärevus, unehäired ega depressioon (13). Sarnast seost ei leitud lühitoimeliste BDDde ja dementsusriski vahel. 2016. aastal avaldatud süstemaatilises ülevaates ja metaanalüüsis võeti vaatluse alla 1983.–2013. aastal tehtud kuus juhtkontrolluuringut ja neli kohortuuringut. Metaanalüüsi kaasati kaheksa uuringut, kus uuritavateks olid üle 55aastased inimesed, kes olid BDD tarvitanud vähemalt 30 päeva (enamasti kauem). Peale muude tegurite arvesse võtmist (vanus, sugu, unehäired, ärevus, alkoholi tarvitamine, suitsetamine, kaasuvad haigused, ravimid) leiti, et BD tarvitajate dementsuse tekke šanss on 78% suurem võrreldes mittetarvitajatega (4).

Vastukaaluks eelnevale ei leitud ühes hiljuti avaldatud uuringus (valimis 3434 inimest vanusega üle 65 aasta) seost BD kumulatiivsete dooside ja dementsusriski ega kognitsiooni halvenemise vahel (14).

KOKKUVÕTE

Võib öelda, et enamikus uuringutest on leitud seos BD tarvitamise ja dementsusriski vahel. Mida pikem on ravi kestus, suuremad annused, pikem ravimi poolväärtusaeg, seda suurem on dementsuse tekke risk. Kaheksa uuringu metaanalüüsis leiti, et BD tarvitajatel on võrreldes mittetarvitajatega dementsusrisk suurenenud 78%. Nimetatud tulemusi tuleb tõlgendada ettevaatlikult mitmel põhjusel: esiteks on tehtud uuringud heterogeensed, teiseks ei ole kindlalt võimalik eristada põhjuslikku seost. Ärevus, depressioon ja unehäired võivad olla dementsuse prodromaalsümp-

tomid ning BD määramine võib olla seotud juba algava dementsusega. Kolmandaks, vaatamata mitmetele hüpoteesidele ei ole kindlalt teada BD tarvitamise ja dementsusriski võimalikud neuropatoloogilised mehhanismid (9). Kuigi praegu pole piisavalt infot dementsuse ja BD põhjuslike seoste ja mehhanismide kohta, on BD tarvitamise ja suurenenud dementsusriski kohta eakatel liiga palju andmeid, et neid ignoreerida. Uuringutulemuste põhjal ei ole teada, kas mõõdukas ja lühiajaline (alla 3 kuu kestnud) BD-ravi suurendaks dementsusriski. Risk on seotud pikemaajalise tarvitamise (rohkem kui 3 kuud) ja pikatoimeliste preparaatidega (üle 20 tunni), nt diasepaami ja klonasepaamiga.

Raske on kindlaks teha, kas BD on määratud dementsuse prodromaalsümptomite tõttu või suurendab BD tarvitamine dementsuse tekke riski. Vajalikud oleksid pika jälgimisajaga uuringud (vähemalt 15–20 aastat), et hinnata BD pikaajalise tarvitamise riske ning täpsustada ärevuse, unehäirete ja depressiooni

rolli dementsuse varajaste riskiteguritena (4). Isegi kui dementsusriski mitte arvestada, on psühhoositorsete kõrvaltoimete tõttu vaja eakatel BD-ravi määrata suurema ettevaatlikkusega.

Eelnevast tulenevalt on soovituslik BD ravi määrata lühiajaliselt (sõltuvusriski tõttu kuni 4 nädalaks) (5). Kuna eakatel on suurenenud BD kuhjumise ja kõrvaltoimete risk (k.a kukkumised, traumad), tuleb neil eelistada väiksemaid toimivaid annuseid, lühema toimega BDsid (lorasepaam, oksasepaam) pikatoimeliste ees (diasepaam, klonasepaam), ravi määrata kindlatel näidustustel.

KIRJANDUS

1. Wick JY. The history of benzodiazepines. *Consult Pharm* 2013;28:538–48.
2. Sadock B, Sadock V, Ruiz P. Kaplan&Sadock's Synopsis of psychiatry. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
3. Sonn K, Laius O, Irs A. Und soodustavate ravimite kliiniline farmakoloogia ja kasutamise suundumused Eestis. *Eesti Arst* 2015;94:684–8.
4. Islam M, Iqbal U, Walther B, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia in the elderly population: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2016;47:181–91.
5. Baldwin DS. Benzodiazepines: risks and benefits. A reconsideration. *J Psychopharmacol* 2013;27:967–71.
6. Brandt J, Leong C. Benzodiazepines and z-drugs: an updated review of major adverse outcomes reported on in epidemiologic research. *Drugs* 2017;17:493–507.
7. Buffett-Jerrott SE, Stewart SH. Cognitive and sedative effects of benzodiazepine use. *Curr Pharm Des* 2002;8:45–58.
8. Ghoneim MM, Mewaldt SP. Benzodiazepines and human memory: a review. *Anesthesiology* 1990;72:926–38.
9. Pariente A, De Gage S, Moore N, Begaud B. The benzodiazepine-dementia disorder link: current state of knowledge. *CNS Drugs* 2016;30:1–7.
10. Fastbom J, Forsell Y, Winblad B. Benzodiazepines may have protective effects against Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12:14–7.
11. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ* 2012;345:e6231.
12. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimers disease: case-control study. *BMJ* 2014;349:g5205.
13. Shash D, Kurth T, Bertrand M, et al. Benzodiazepine, psychotropic medication and dementia. *Alzheimers Dement* 2016;12:604–13.
14. Gray SL, Dublin S, Yu O, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ* 2016;352:i90.
15. Sadock B, Sadock V. Kaplan&Sadock's Synopsis of psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003.



Helen Kadastik –
TÜ Kliinikumi
psühhiaatria-
kliinik