

Bensodiasepiinide ja bensodiasepiinisarnaste ravimite kasutamine

Katrin Kurvits^{1,2}

Bensodiasepiinid ja bensodiasepiinisarnased ravimid (BDZ) (rahustid ja uinutid) on näidustatud lühiajaliseks sümptomaatiliseks raviks, kuid sageli jääb nende ravimite kasutamine väljakujunenud sõltuvuse tõttu kestma. Pikaajalisel kasutamisel ületavad enamasti kahjulikud toimed oodatava kasu.

Bensodiasepiinid ja bensodiasepiinisarnased ravimid toimivad gamma-aminovõihappe (GABA) A-tüüpi retseptori positiivsete allosteeriliste modulaatoritena, soodustades GABA seondumist. GABA on peamine inhibeeriv virgatsaine imetajate närvisüsteemis. GABA seondumine GABA-A retseptorile avab kloriidkanali, kloriidiioonide sissevool hüperpolariseerib membraani ning tekib neuronaalne pidurdus (1).

GABA-A retseptor koosneb erinevatest alaühikutest (kõige olulisem α) ning erinev afinsus α -alaühiku isovormide suhtes määrab ära bensodiasepiinide toimed. Kvalitatiivselt avaldavad kõik bensodiasepiinid sedatiivset, hüpnootilist, anksiolüütilist, müorelakeerivat, antikonvulsivset ning amnestilist toimet. Bensodiasepiinisarnased ravimid seonduvad GABA-A retseptori α -alaühikutega spetsiifilisemalt, avaldades terapeutilistes annustes peamiselt sedatiivset ja hüpnootilist toimet (2).

Bensodiasepiinid ja bensodiasepiinisarnased ravimid erinevad üksteisest farmakokineetiliste omaduste poolest, nagu potentsus, lipofiilsus, poolväärtusaeg ja metaboliitide teke, mida on oluline konk-

reetse toimeaine valikul arvesse võtta. Enamik BDZisid imendub suu kaudu täielikult ja kiiresti – maksimaalne toime saabub 30 minuti kuni 2 tunni jooksul (3).

BDZid on erineva potentsusega (tugevusega). Tugevatoimelised BDZid on alprasolaam, lorasepaam, klonasepaam, bromasepaam ja triasolaam (4). Tugevuse erinevus on oluline arvesse võtta ühelt BDZilt teisele üleminekul. BDZide ekvivalentannused 5 mg diasepaamiga on esitatud tabelis 1.

Enamiku bensodiasepiinide eliminatsiooni poolväärtusaeg on oluliselt pikem kui märgatav kliinilise toime kestus. Bensodiasepiinid järgivad 2kambrilist jaotust, mis hõlmab kiiret tsentraalset faasi, millele järgneb ümberjaotumise faas rasvkoesse, mis lõpuks määrab toime kestuse. Kõik BDZid on lipiidlahustuvad, kuid lipofiilsuse määr on toimeaineti erinev. Tugevalt lipofiilsed BDZid, nagu diasepaam, püsivad kudedes kauem (3).

BDZid metaboliseeruvad ulatuslikult maksas, enamasti oksüdeeritakse tsütokroom P450 ensüümide (3A4 ja 2C19) poolt (I faas) ja konjugeeritakse glükuroonhappega (II faas). Sageli tekivad aktiivsed metaboliidid, mis pikendavad ravimi toimet. Maksakah-

Tabel 1. Eestis saadaolevate bensodiasepiinide ja bensodiasepiinisarnaste ravimite poolväärtusajad ning ekvivalentannused (46, 47)

Toimeaine	Toime kestus, keskmine poolväärtusaeg (sh aktiivsel metaboliidil), tundi	Ekvivalentne annus 5 mg diasepaamile, mg
Bensodiasepiinid		
diasepaam	pikk, 20–100	5
alprasolaam	keskmine, 12–15	0,25
bromasepaam	keskmine, 20	3
lorasepaam	keskmine, 12	0,5
klobasaam*	pikk, 36–79	10
klonasepaam	pikk, 30–40	0,25
nitrasepaam	pikk, 24	5
midasolaam	lühike, 2	2,5
triasolaam*	lühike, 2–6	0,25
remimasolaam	keskmine, < 1	0,5
Bensodiasepiinisarnased ravimid		
zopikloon	lühike, 5	7,5
zolpideem	lühike, 2	10
eszopikloon	keskmine, 6	1,5

* Müügilooa ravim, turustatakse arsti või eriajalaselti taotluse alusel.

¹ Raviamet,

² TÜ peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut

Kirjavahetajaautor:

Katrin Kurvits

katrin.kurvits@raviamet.ee

justusega patsientidel on suurenenud oht ravimi kuhjumisest tingitud kõrvaltoimete tekkeks.

Sõltuvalt poolväärtusajast (aeg, mille jooksul toimeaine kogus organismis väheneb poole võrra) jagatakse BDZid sageli toime kestuse järgi: lühida (< 6 tundi; nt triasolaam, zolpideem), keskmise (6–20 tundi; nt alprasolaam, lorasepaam) ning pika toimega (> 20 tundi; nt diasepaam, klonasepaam). BDZide poolväärtusajad on esitatud tabelis 1. Pikatoimeliste bensodiasepiinide eelised lühema poolväärtusajaga BDZide ees on väiksem annustamiskordade arv, vähem kõikumisi ravimi plasmakontsentratsioon ning ravi katkestamisel kergemad võõrutusnähud; puuduste hulka kuuluvad ravimi akumulatsioon ja suurenenud päevane sedatsioon (5).

Füsioloogiliste eripärade (nagu keha ehituslikud või koostise muutused, aeglustunud metabolism) tõttu on eakatel suurenenud oht ravimi kuhjumisest tingitud kõrvaltoimete tekkeks, eriti pika poolväärtusajaga BDZide puhul.

BDZid läbivad kergesti hematotensefaal- ja platsentaarbarjääri, nende kasutamisest raseduse või imetamise ajal tuleb hoiduda. Kuigi BDZide teratogeenne potentsiaal on väike, on üksikuid viiteid suulaelõhe tekkeriskile ning teadaolevalt põhjustavad BDZid vastsündinul ärajätunähte (6).

KASUTAMISEGA SEOTUD RISKID

BDZid on lühiajalisel kasutamisel üldiselt ohutud. Kuna GABA-retseptorid on kesknärvisüsteemis laialt levinud, on võimalike kõrvaltoimete profiil lai – uimasusest komplekssete käitumishäireteni. Nende ravimite pikaajalist kasutamist piirab tõhususe vähenemine ning sõltuvuse kujunemine.

Kognitsiooni ja psühhomotoorsed häired

Bensodiasepiinide manustamine põhjustab annusest sõltuvalt sedatsiooni, uimasust, mõttete-

gevuse aeglustumist, keskendumisvõime halvenemist ja antero-gradset amneesiat (7). Pikemaajalisel kasutamisel tolerantsuse tekke tõttu mõned ägedad toimed, nagu uimasus ja sedatsioon, vähenevad, kuid mäluhäired võivad jääda kestma ning püsida ka pärast kasutamise lõpetamist (6).

Bensodiasepiinide pikaajalist mõju kognitiivsele funktsioonile hinnanud metaanalüüsis leiti bensodiasepiinide pikaajalistel kasutajatel statistiliselt oluline negatiivne mõju töömälu, töötlemiskiiruse, jagatud tähelepanu, nägemisruumilise mälu, hilismälu ja väljendusoskusest sõltuva kõne kognitiivsetele valdkondadele (8). Mitmed uuringud on näidanud, et BDZide kasutamine on seotud dementsushäirete suurenenud riskiga, kuid põhjuslik seos ei ole veel selge (9).

BDZid põhjustavad ka tasakaalu-, koordinatsiooni- ning reaktsiooni-kiiruse halvenemist, mis omakorda on seotud õnnetuste ja traumade suurenenud tekkeohuga. Tasakaaluhäired ja motoorne kohmakus suurendavad eakatel kukkumiste riski. BDZi kasutamist on seostatud vähemalt 50% reieluukaela murru riski suurenemisega; riskiteguriteks olid BDZi suuremad annused ja hiljutine BDZi kasutamise alustamine, aga mitte BDZide erinev poolväärtusaeg (10, 11).

Üks palju tähelepanu pälvinud BDZide kasutamisega seotud kognitiivse ja psühhomotoorse funktsioneerimise aspekt on sõiduki juhtimise võime. BDZid on seostatud liiklusõnnetusse sattumise riski 60–80% suurenemisega ja õnnetuse põhjustamise riski 40% suurenemisega. Vähenenud juhtimisvõimet täheldati sõltumata BDZi päevasest või öhtusest manustamisest ning poolväärtusaja pikkusest. Alkoholi ja BDZide koosvõtmine suurendas õnnetuste riski enam kui seitse korda (12).

Tolerantsus, füüsiline ja psühholoogiline sõltuvus

BDZide korduval kasutamisel võib neuroadaptiivsete mehhanismide

tõttu tekkida tolerantsus – areneb taluvus ravimi suhtes ning samaväärse toime saavutamiseks on vaja kasutada suuremaid koguseid (13). Tolerantsus bensodiasepiinide erinevate toimete suhtes areneb erineva kiirusega ja erineval määral ning ei pruugi olla täielik. Prekliinilised uuringud on näidanud, et tolerantsus sedatiivsete ja hüpnootiliste toimete suhtes ilmneb üsna kiiresti (mõne nädala jooksul), sellele järgneb tolerantsus krambivastaste toimete suhtes, samas kui tolerantsus anksiolüütilise ja amnestilise toime suhtes puudub või tekib osaliselt pärast pikaajalist kasutamist (13).

Neuroadaptiivsete mehhanismide teiseks ilminguks on võõrutussündroom (füüsiline sõltuvus, *dependence*), mis ilmneb, kui bensodiasepiini tasakaalustav toime puudub (13). Füüsiline sõltuvus ei eelda tolerantsuse olemasolu ning tolerantsus võib areneda ilma füüsilise sõltuvuse tunnusteta.

Bensodiasepiinide võõrutussündroom on väga varieeruv ning võib avalduda erinevate vormidena (3, 14):

- tagasilöökk (*rebound*): mõni tund kuni mõni päev pärast ravimi ärajätmist ilmnevad algse häire sümptomid, nagu ärevus või unetus, kuid suurema intensiivsusega;
- võõrutus (*withdrawal*): 2–3 päeva kuni 5–10 päeva pärast ravimi ärajätmist ilmnevad uued sümptomid;
- taasteke (*relapse*): ärevus- või unehäire taasteke, ilmneb mõni nädal kuni mõni kuu pärast ravimi ärajätmist.

Kõige sagedasemad võõrusnähud on lihaspinged, nõrkus, spasmid, valu, gripilaadsed sümptomid (nt higistamine ja värisemine), paresteesia, ärevus ja paanikahood, rahutus ja agiteeritus, depressioon ja meeleolumuutused, psühhovegetatiivsed sümptomid (nt treemor), keskendumisvõime halvenemine ning unehäired ja nn luupainajad. Esineda võivad ka söögiisu kaotus, tahhükardia, nägemise ähmastumine,

suukuivus, tinnitus, unisus või derealisatsioon (tunne, et ümbritsevad ei ole tõeline), tajuhäired (nt hüperakuusia, fotofoobia, düsesteesia).

Raskete võõrutusnähtude hulka kuuluvad epileptilised hood (eriti BDZi järsul ärajätmisel), paranoilised mõtted, hallutsinatsioonid, depersonalisatsioon ja võõrutusdeliirium. Lühitoimeliste BDZide puhul avalduvad võõrutusnähud kiiremini ja tugevamini võrreldes pikatoimelistega (14).

Ägedad võõrutusnähud kestavad tavaliselt 2–4 nädalat, kuid on tõendeid selle kohta, et mõnel patsiendil on pikaajalised ärajäämanähud, mis kestavad kuid kuni aastaid pärast ravimi kasutamise lõpetamist (3). Võõrutussündroom võib avalduda ka ravi ajal, näiteks kujuneva tolerantuse foonil sama annuse kasutamisel või lühitoimelise BDZi võtmisel tekivad annuste vahel plasmakontsentratsiooni vähenemise tõttu võõrutusnähud (15).

BDZid suurendavad dopamiini vabanemist aju mesolimbilises dopaminergilises rajas ja neil on seega psühholoogilist sõltuvust (*addiction*) tekitav toime (16), mida iseloomustab vastupandamatu iha uimastava aine järele ning painav vajadus seda uuesti hankida ja kasutada. See väljendub sageli liiga varajases kordusretsepti nõudes või retsepti hankimises erinevatelt arstidelt (nn *doctor-shopping*) (14).

Rahustite ja uinutite sõltuvushäire (*substance use disorder*) on kompleksne käitumuslike, kognitiivsete ja füsioloogiliste sümptomitega seisund, mis kujuneb välja aine kestval kasutamisel ning võib hõlmata järgmist (17):

- tugev tung või sunn mõtte ainet kasutada;
- raskused aine kasutamise kontrolli all hoidmisega (sh kasutamise kestus ja annus);
- tolerantuse teke, tõhusa toime saavutamiseks on vaja suuremat annust;
- aine kasutamise lõpetamisel või vähendamisel avaldub võõrutussündroom;

- aine kasutamine on prioriteetsem võrreldes muude tegevustega ja kohustustega;

- aine kasutamise jätkamine vaatamata kahjulikele tagajärgedele.

Psühholoogiline ja füüsiline sõltuvus võib regulaarse kasutamise korral tekkida mõne nädala või kuu jooksul. Sõltuvust on täheldatud ligikaudu pooltel patsientidest, kes kasutasid BDZisid kauem kui üks kuu (18).

BDZi sõltuvuse teke oleneb paljudest teguritest: BDZi kasutamise aeg ja ööpäevane annus, BDZi poolväärtusaeg ja potentsus ning patsiendi enda füsioloogilised eripärad ja kaasuvad häired (nt teiste psühhoaktiivsete ainete kasutamine, isiksusehäired) (19). Lühema poolväärtusajaga BDZisid (nagu alprasolaam) seostatakse suurema sõltuvusriskiga (14).

Sõltuvus BDZidest võib olla väga eriilmeline, kuid üldiselt saab eristada kahte tüüpi: väikese ning suure annuse sõltuvust (20).

Väikese (terapeutilise) annuse sõltuvus

Väikese (terapeutilise) annuse sõltuvus ilmneb sellena, et annused võivad kuude või aastate jooksul veidi suurenedada, kuid jäävad terapeutiliselt soovitatavate annuse piiridesse. Patsiendid on järk-järgult hakanud n-ö vajama BDZi tavapäraste igapäevaste tegevustega hakkamasaamiseks. Sellised patsiendid võtavad korduvate retseptide saamiseks regulaarselt ühendust oma arstiga, sageli enne, kui eelmine varu on lõppenud. Neil on võõrutusnähtude tõttu raskusi ravimi võtmise lõpetamise või annuse vähendamisega.

Suure annuse sõltuvus

Suure annuse sõltuvus kujuneb väiksemal osal patsientidest, kes hakkavad aja jooksul nõudma üha suuremaid annuseid. Lisaks oma raviarstile püüavad nad sageli hankida ravimi retsepte erinevatelt arstidelt või paluda neid oma lähedastelt. Sellistel kasutajatel on enamasti kaasuvad häired, nagu

isiksuse- või sõltuvushäired. Ainult BDZide kuritarvitamist esineb harva, sageli kuritarvitatakse neid koos teiste psühhoaktiivsete ravimite, alkoholi või ebaseaduslike uimastitega, nii nende euforiseeriva toime tugevdamiseks kui ka kõrvalnähtude leevendamiseks (21).

Eluohtlikud koostoimed

BDZidel on suur terapeutiline laius, s.t eluohtlikku mürgistust põhjustavad annused on raviannustest mitukümmend korda suuremad, seega on risk surmavaks mürgistuseks monoterapia puhul väike. Mitme BDZi samaaegsel kasutamisel või kooskasutamisel teiste kesknärvisüsteemi depressantidega suureneb sünergistliku toime tõttu oht ülemäärase sedatsiooni, hingamise depressiooni ja kooma tekkeks ning see võib lõppeda surmaga. Opioidsete retseptiravimite kooskasutamisel bensodasepiinide ja bensodiasepiinisarnaste ravimitega on täheldatud 60% suuremat üleannustamise riski kui ainult opioidide kasutamisel, eakatel oli risk ligikaudu kolm korda suurem kui noorematel täiskasvanutel (22).

Paradoksaalsed reaktsioonid

Mõnedel inimestel võivad BDZid esile kutsuda oodatule vastupidise ehk paradoksaalse reaktsiooni (nimetatud ka disinhibitsioon). Võib tekkida suurenenud ärevus, erutuseseisund, hüperaktiivsus, agressiivsushood koos vaenulikkuse ja raevuga, vägivaldne käitumine. Need reaktsioonid esinevad tõenäolisemalt impulsikontrolli ja isiksusehäiretega isikutel, kooskasutamisel alkoholiga, tugevatoimeliste BDZide ja suurte annuste kasutamisel ning lastel ja eakatel (6, 23). Paradoksaalsete reaktsioonide tekke äratundmine võib olla keeruline, kuna nähud võivad sarnaneda võõrutusnähtudega.

Parasomniad

Bensodiasepiinisarnaste ravimite (nagu zolpideem, zopikloon) kasutamist on seostatud unes kõndimisega

ning muu sellega seotud käitumisega, nagu unes sõidukijuhtimine, toidu valmistamine ja söömine, telefonikõnede tegemine või seksuaalvahekorda astumine, mida patsient hiljem ei mäleta ning mille ajal patsient ei olnud täielikult ärkvel (24, 25). Selliste häirete tekkeriski suurendab kooskasutamine alkoholi ja teiste kesknärvisüsteemi depressantidega ning suurte annuste kasutamine.

TÕENDATUD KASU JA RAVISOOVITUSED

BDZide kasulikud mõjud on

- ärevuse vähenemine;
- une esilekutsumine ja säilitamine;
- lihaste lõdvestamine;
- epileptiliste hoogude katkestamine.

Põhiprintsiibid BDZidega ravi määramisel

Ravi hea juhtimine ja tõendus põhine lähenemine on võti BDZide ohutuks ja asjakohaseks kasutamiseks (26).

1. BDZi kasutamisel peab olema selge ja põhjendatud meditsiiniline näidustus. BDZid on näidustatud ainult tõsise häire korral, kui inimesel on tugevalt väljendunud pingeseisund ja/või toimetulek on häiritud.
2. BDZi ei tohiks kunagi määrata patsiendi nõudmisel ning patsienti füüsiliselt nägemata (nt telefoni, e-kirja teel).
3. BDZidega ravi määramine eeldab patsiendi terviseseisundi põhjalikku hindamist ning oodatava kasu kaalumist võimalike riskide suhtes.
4. BDZi kasutamist on soovitatav vältida patsiendirühmadel, kel võimalikud riskid tõenäoliselt ületavad oodatava kasu, nagu sõltuvushäiretega patsientidel, lastel (v.a epilepsia näidustusel), üle 65 aasta vanustel patsientidel, isiksushäiretega patsientidel, vaimse alaarengu ja kognitiivse kahjustusega patsientidel.
5. Ravi alustamisel tuleb teha selge plaan ravi kestuse ja lõpetamise ning ravieesmärkide kohta, sh

ravistrateegia selle kohta, kui BDZi lühiajaline kasutamine ei anna soovitud tulemust.

6. Patsiendile tuleb selgitada BDZide kasutamisega kaasneva võimalike riskide ning määratud raviplaani järgimise olulisust.
7. Kasutada tuleb väikseimat tõhusat annust võimalikult lühikese aja jooksul, üldjuhul mitte kauem kui 4 nädalat, mis hõlmab ka annuse vähendamiseks kuluvat aega.
8. Ravi jätkamist tuleb hoolikalt kaaluda. Enne retsepti pikendamist tuleb patsiendi seisundit uuesti hinnata, et veenduda BDZi kasutamise põhjendatusest, ning välistada väärkasutamise võimalus.
9. Erandjuhtudel võib BDZide pikaajaline kasutamine olla põhjendatud. Selleks tuleb raviskeem kooskõlastada (e-konsultatsioon) psühhiaatriga ning otsus ja põhjendused dokumenteerida haigusloos. Pikaajaline BDZi kasutamine eeldab pidevat tervise mõjude jälgimist ja valvsust võimalike ohtude suhtes kogu ravi vältel.
10. Kui BDZisid pikaajaliselt kasutanud patsiendil puudub näidustus ravimi kasutamiseks, tuleb patsiendiga koostöös ravimi kasutamine järk-järgult lõpetada.
11. Ravimist võõrutamise ajagraafik on individuaalne, sõltudes BDZide kasutamise kestusest ja annustest ning patsiendi seisundist. Lühitoimeliselt BDZilt üleminek pikatoimelisele (diasepaam) võib aidata vähendada võõrutusnähtude teket või nende raskusastet.
12. Pikaajalise BDZide kasutamise järsk katkestamine on ohtlik, sest võivad tekkida rasked võõrutusnähud.

Ärevushäirete ravi

Ärevus on normaalne emotsionaalne seisund, mis tagab organismi kaitse ohtlike olukordade eest. Ärevushäire tähistab seisundit, kus ärevus on intensiivne, pikaajaline ja piirab nii

psühholoogilist kui ka sotsiaalset toimetulekut, ning sel juhul võib olla vajalik meditsiiniline sekkumine.

Ärevushäire ravi põhineb sümptomite äratundmisel, õigel diagnoosil, patsiendi teadmiste suurendamisel, olukorra ja emotsioonide selgitamisel, samuti patsiendi praeguse olukorra leevendamisel. Kui eneseabivõtted ei ole andnud soovitud tulemust, lisatakse psühhoteeraapia (kognitiiv-käitumisteraapia) ja/või farmakoteeraapia (27, 28).

Ärevushäire esmane farmakoloogiline ravi on monoteeraapia selektiivse serotoniini tagasihaarde inhibiitori (SSTI) või serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitoriga (SNTI). Tugeva ärevuse ja agiteerituse kupeerimiseks või juhul, kui monoteeraapia SSTI või SNTI-ga ei ole andnud piisavat ravivastust, võib antidepressandile lühiajaliselt (4–6 nädalat) lisada bensodiasepiini (28). Lühiajaline bensodiasepiini kasutamine täiendava ravina võib olla vajalik sümptomite halvenemise vähendamisel. See võib olla tõhus esimestel päevadel kuni nädalatel pärast ravi alustamist antidepressantidega. Kliinilised uuringud on näidanud, et BDZi kombineeritud ravi SSTI-ga on andnud kiirema ravivastuse kui ainult SSTI kasutamine, kuid pärast paari esimest ravinädalat ei ilmnenud erinevust. Alprasolaam ei ole lastel ja noorukitel ärevussümptomite vähendamisel tõhusaks osutunud (27).

Bensodiasepiinide pikaajaline kasutamine võib olla põhjendatud, kui tegemist on raviresistentse häirega ning kui patsiendil ei ole anamneesis sõltuvushäiret (27). Bensodiasepiinide kasu on tõendatud generaliseerunud ärevushäire, sotsiaalärevushäire ja paanikahäire ravis (27), kuid mitte posttraumaatilise stressihäire ega obsessiiv-kompulsiivse häire puhul (29).

Ärevus võib sageli esineda ka koos depressiooniga. Depressiivsete häirete puhul on mõnikord ravi alguses lisaks antidepressandile vaja manustada anksiolüütikumi,

et leevendada intensiivset ärevust. Kuigi bensodiasepiinide lisamine antidepressantravile on olnud tõhusam (depressiooni raskusastme, ravivastuse ja remissiooni paranemine) depressiooni ravi algfaasis võrreldes antidepressandi monoraviga, ei ole need mõjud püsinud ravi edasisel jätkamisel (30). Bensodiasepiinid võivad põhjustada ja süvendada depressiooni, vähendades tõenäoliselt serotoniini ja noradrenaliini tootmist (31).

Unehäirete ravi

Unehäirete ravis on esmatähtis välja selgitada unehäire iseloom ning seda põhjustavad, soodustavad ja alalhoidvad tegurid. Unetus võib esineda nii iseseisva haigusena, aga ka teise haiguse kaasnähuna (32). Unetuse ravis on esikohal mittefarmakoloogilised raviviisid – patsiendi juhendamine oma une eest hoolt kandma (unehügieen, käitumuslikud strateegiad ja kognitiivkäitumisravi). Mitmed uuringud on näidanud, et kognitiivkäitumisravi on tõhusam ning püsivama toimega kui ainult farmakoteraapia (33). BDZid on unetuse ravis näidustatud teise valiku ravina lisaks mittefarmakoloogilistele raviviisidele, kui viimased ei ole andnud piisavaid ravitulemusi.

Mitmed metaanalüüsid on näidanud, et BDZidel on positiivne mõju unele, kui neid võetakse lühiajaliselt (maksimaalselt 4 nädalat) (33), lühendades une latentsiaega, pikendades une kestust ning vähendades öiste ärkamiste sagedust. Eelistada tuleb lühema poolväärtusajaga ravimeid nagu bensodiasepiinisarnased ained (zopikloon, zolpideem, eszopikloon), sest need põhjustavad vähem päevaseid kõrvaltoimeid (nt hommikust sedatsiooni).

Teaduslikud tõendid ei toeta BDZi kasutamist pikaajalise unetuse (s.t kauem kui 4 nädalat) raviks. Tolerantsus hüpnootilise toime suhtes areneb kiiresti. Bensodiasepiinid halvendavad une struktuuri – polüsomnograafilised uuringud on näidanud sügava une ja REM- (*rapid*

eye movement) une vähenemist (34); bensodiasepiinisarnastel ravimitel on seda täheldatud vähemal määral (zolpideem, zopikloon) või üldse mitte (eszopikloon) (35).

Unetuse farmakoteraapias kasutatakse praktikas BDZide alternatiivina sageli ravimeid, mille ametlik unehäirete ravi näidustus puudub, nagu antipsühhootikumid (nt kvetiapiin) või sedatiivse toimega antidepressandid (nt mirtasapiin, agomelatiin). Siinkohal tuleb rõhutada, et nende ravimite ohutu ja tõhusa kasutamise kohta unehäirete raviks puudub piisav tõendus ning neid tohib kasutada vaid patsientidel, kellel unetus kaasneb põhihaigusega (33).

Epileptilise staatuse ja epileptiliste hoogude ravi

Epileptiline hoog on enamasti isemööduv. Epileptilise staatuse all mõistetakse kestvaid või sagedasti korduvaid epileptilisi hoogusid. Pike-maajaline teadvusetus koos teadvushäirega on eluohtlik erakorraline seisund, mis nõuab kohest ravi.

Esimese valiku ravimid nii üksiku epileptilise hoo kui epileptilise staatuse puhul on bensodiasepiinid (lorasepaam, midasolaam, diasepaam) oma toime kiire alguse ning tõhususe tõttu (36).

Bensodiasepiinide kasutamist epileptiliste hoogude ennetamiseks piirab suhteliselt kiire tolerantsuse teke nende antikonvulsivse toime suhtes. Bensodiasepiine võib kasutada epilepsia standardravi lisaravina, kui epileptiliste hoogude üle ei ole saavutatud piisavat kontrolli. Ravimiresistentse epilepsiaga patsientidel on klobasaam näidanud lisaravina kasutamisel tõhusust epileptiliste hoogude, eriti nende sageduse vähendamisel (37).

Alkoholi võõrutusnähtude ravi

Alkoholi põhjustatud võõrutusseisundi esinemisel tuleb hinnata selle raskust ja farmakoloogilise ravi vajalikkust. Kuna kliiniliste sümptomite alusel hindamine võib põhjustada kallutatust või olla ebatäpne, on

soovitav kasutada valideeritud hindamisvahendeid, mis võtavad arvesse nii sümptomite esinemist kui ka nende tugevust (38).

Võõrutusseisundi esmane ravi valik on pika toimeajaga BDZ (nt diasepaam), kasutades lühiajaliselt fikseeritud raviskeemi (38). Süstemaatiline ülevaade on näidanud, et BDZid on võrreldes platseebo või antipsühhootikumidega alkoholi võõrutusnähtude ennetamisel tõhusamad (39). Erinevad BDZid näitasid sarnast tõhusust, seega tuleks konkreetse toimeaine valikul arvestada patsiendi iseärasusi ja ravimi metabolismi (40).

VÄLJAKIRJUTAMIS- TINGIMUSED

2023. aasta 1. detsembril jõustusid muudatused BDZide väljakirjutamises. Vajadus varem kehtinud piiranguid muuta nähtus 2020. aastal Eestis läbiviidud ravimikasutuse uuringust, mis osutas puudujääkidele seni kehtinud piirangutes ning vajadusele süsteemsema lähenemise järele (41). Muudatustega seati nende ravimite korduval määramisel lubatud väljakirjutatavale kogusele ajaline intervall, kui sageli sellist kogust võib määrata. Uuendatud piirangud on rühmaülesed (s.t kõigi BDZide peale kokku), sest samaaegsel kasutamisel nende ravimite toime võimendub ja kõrvaltoimete risk suureneb märkimisväärselt.

Väljakirjutamistingimused on toodud sotsiaalministri määruses nr 30 „Ravimite väljakirjutamine ja apteekidest väljastamine ning retsepti vorm“, millega saab tutvuda Riigi Teatajas.

BDZide esmakordsel väljakirjutamisel, s.t kui isikule ei ole viimase 12 kuu jooksul BDZi määratud, on lubatud väikseima tugevusega ravimpreparaati välja kirjutada kuni 30 tabletti (varem kuni 60 tabletti olenemata ravimpreparaadi tugevusest). Teiste ravimvormide väljakirjutatav kogus esmakordsel määramisel ei muutunud (need on 20 ampulli, 20 suposiiti, 10 rektaaltuubi, 25 ml suukaudseid tilku). Esamakordsel

RAVIMITEAVE RAVIMIAMETILT

väljakirjutamisel lähevad limiidi arvestusse ka selle perioodi jooksul välja kirjutatud aktiivsetel retseptidel olevad ravimi kogused, juhul kui tegemist on sama ravimvormiga või samasse ravimvormi rühma kuuluva ravimvormiga. Ravimvormi rühm tähendab seda, et näiteks tablettide rühma kuuluvad kõik õhukese polümeerkattega tabletid, toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid, keelealused tabletid jne ning limiidi arvestus toimub

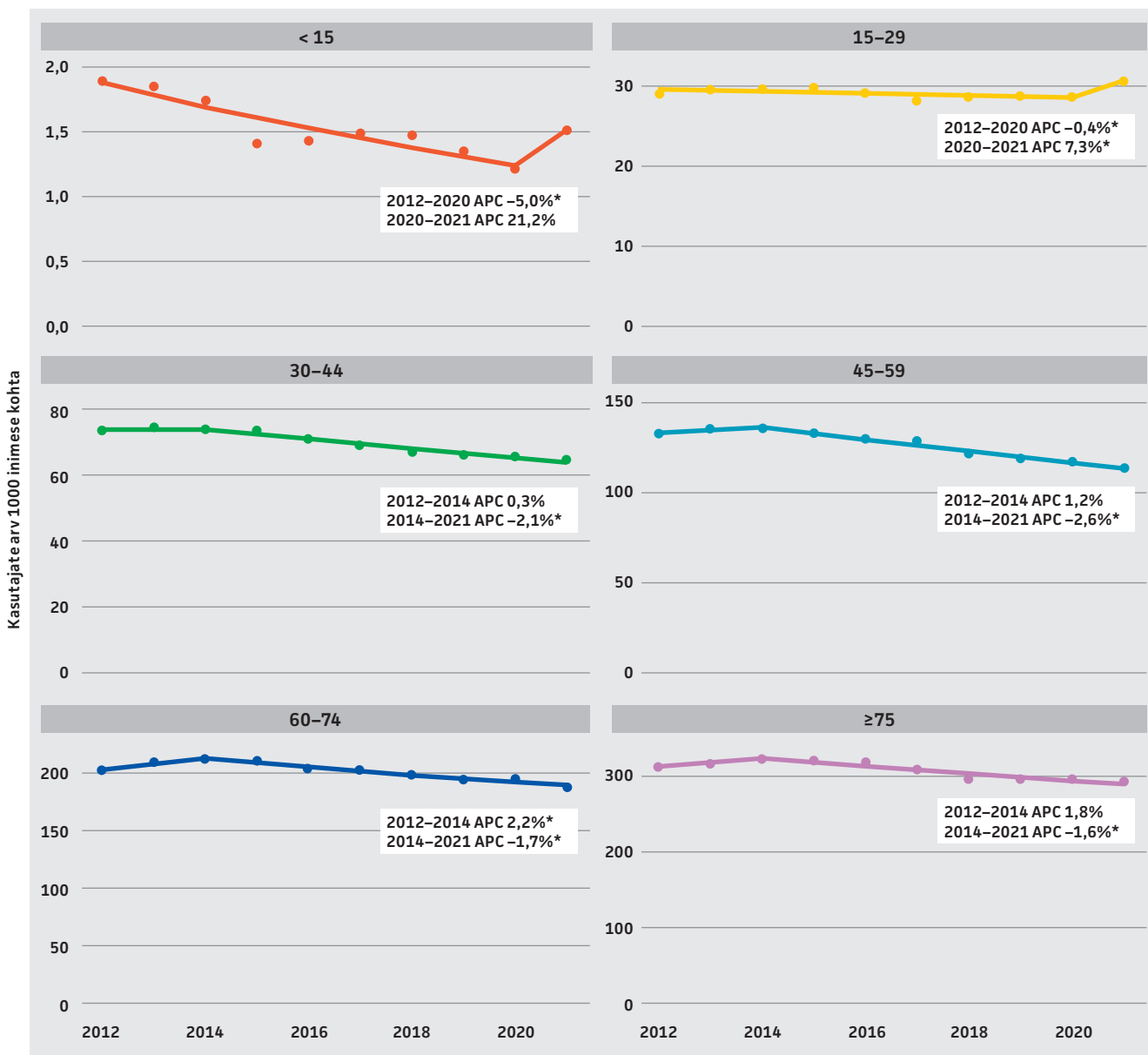
samasse ravimvormi rühma kuuluvate ravimvormide piires.

BDZide korduval määramisel, s.t kui isikul on viimase 12 kuu jooksul vähemalt üks BDZide retsept välja ostetud, tohib 30 päeva jooksul BDZi ravimipreparaate kokku välja kirjutada kuni 60 tabletti, 20 ampulli, 10 rektaaltuubi ja 25 ml suukaudseid tilkasid. Sinna hulka arvestatakse nii sel perioodil juba välja ostetud kogused kui ka veel välja ostmata retseptidel määratud kogused.

Sinna hulka ei arvestata retsepte, mille arst on tühistanud või mis on aegunud.

Erandkorras võib arst korduval määramisel neid ravimeid patsiendile välja kirjutada suuremas koguses. Selleks tuleb raviskeem koos meditsiinilise põhjendusega kooskõlastada psühhiaatriga e-konsultatsiooni teel ning otsus ja põhjendused dokumenteerida haigusloos.

Retseptikeskusesse on lisatud



* Protsendiline muutus aasta kohta (APC) on statistiliselt oluline ($p < 0,05$)

Joonis 1. Bensodiasepiinide ja bensodiasepiinisarnaste ravimite kasutajate arv Eestis 1000 inimese kohta aastatel 2012–2021 vanuserühmade kaupa.

automaatkontrollid, mis kuvavad retsepti väljakirjutamisel hoiatusi, kui lubatud koguseid ületatakse.

VÄLJAKIRJUTAMISTRENDID EESTIS

Tervisekassa andmetel väljastati 2023. aastal Eestis BDZisid (anatoomilis-terapeutilis-keemilise klassifikatsiooni (ATC) rühmad N03AE, N05BA, N05CD, N05CF) 546 974 retseptiga 128 669 inimesele, mida on ligikaudu 4% vähem võrreldes eelnevate aastatega (2022. aastal 570 942 retsepti 134 338 inimesel, 2021. aastal 564 353 retsepti 135 309

inimesel) (42). See, kas langus on seotud 2023. aastal muutunud BDZide väljakirjutamispiirangutega ning milliseid rahvastikurühmi see puudutab, vajaks põhjalikumalt uurimist.

Varasem retseptiandmete analüüs aastate 2012–2021 kohta on näidanud mõningaid murettekitavaid trende BDZide kasutamises (43). Kui viimastel aastatel (2014–2021) on näha langustrendi kasutajate arvus 1000 elaniku kohta peaaegu kõigis vanuserühmades, siis kõige nooremates vanuserühmades (alla 15aastased ja 15–29aastased) on

2021. aastal BDZide kasutamine märkimisväärselt suurenenud (vt joonis 1) (43).

COVID-19-pandeemia tingimustes on täheldatud noortel vaimse tervise probleemide esinemise märkimisväärselt suurenemist (44). Eesti retseptiandmetel läbi viidud uuringus on näidatud COVID-19-pandeemia ja selle tõkestamiseks seatud piirangute võimalikku mõju BDZide kasutamise tõusule tütarlaste ja noorte naiste hulgas (45). BDZide kasutamine lastel ja noorukitel vajab eriti hoolikat jälgimist ning ravisoovitustest kinnipidamist, eeskätt nende ravimite sõltuvust tekitava mõju tõttu.

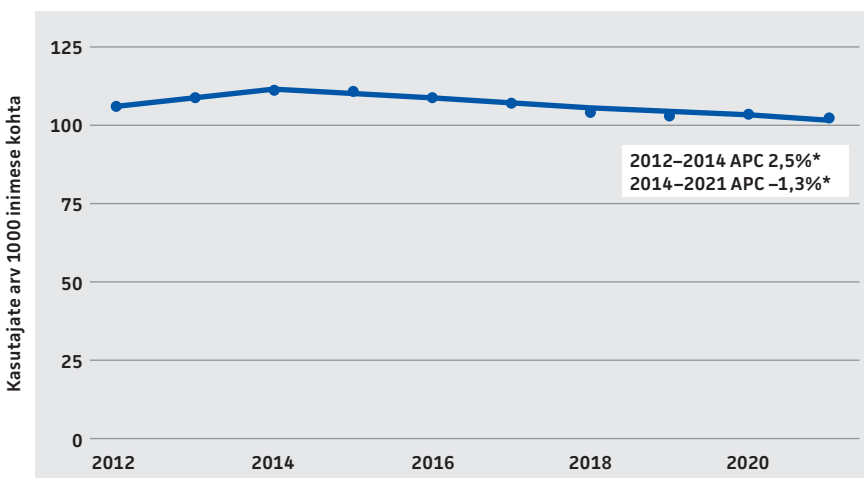
Kuigi BDZide kasutajate arv on viimastel aastatel vähenenud, on keskmine aasta jooksul välja ostetud BDZide kogus ühe kasutaja kohta aastatel 2012–2021 järjepidevalt suurenenud (keskmiselt 2% aastas) (vt joonis 2) (43). See viitab, et pikaajaliste või suures annuses BDZide kasutajate hulk on aastate jooksul pigem suurenenud.

Ohtlik trend on BDZide ja teiste sõltuvust tekitava potentsiaaliga ravimite (nagu opioidid, gabapentinoidid, psühhostimulandid) kooskasutamise sagenemine. Aastatel 2012–2021 suurenes selliste kasutajate hulk, kellel nende ravimirühmade ravimite väljaostmine langes ajaliselt kokku, ligikaudu kaks korda, eeskätt pikemajaliselt kooskasutavate arv (vt joonis 3) (43). Nende ravimite kooskasutamine suurendab nii sõltuvuse kui ka ohtlike koostoitete tekkimise riski.

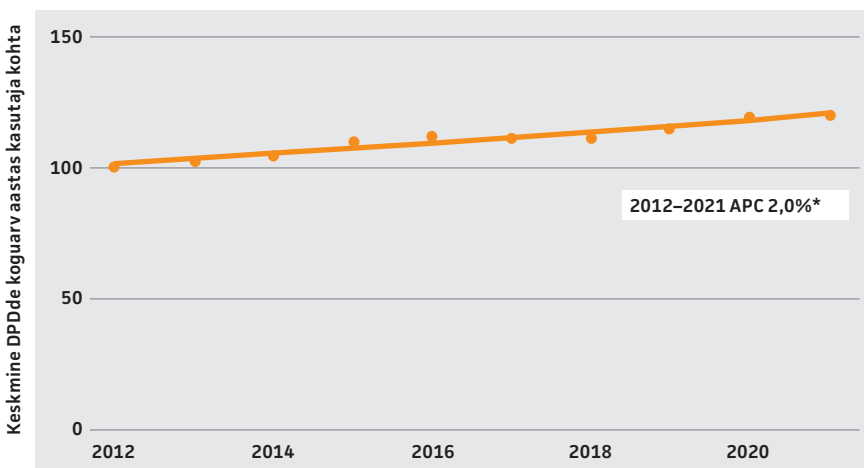
KOKKUVÕTE

BDZide lühiajalise kasutamise tõhusus on tõendatud mitmete erinevate häirete puhul; enamasti on BDZid soovitatud teise valiku ravina mittefarmakoloogiliste raviviiside või teiste ravimite järel. Ravi hoolika juhtimise ja tõendus põhise lähenedamisega on võimalik BDZisid kasutada tõhusalt ja ohutult. See eeldab ühelt poolt arstide paremat teadlikkust nende ravimite omadustest ja riskidest, aga ka vaimse tervise teenuste

A



B



* Protsendiline muutus aasta kohta (APC) on statistiliselt oluline ($p < 0,05$)

Joonis 2. Bensodiasepiinide ja bensodiasepiinisarnaste ravimite kasutamine Eestis aastatel 2012–2021. **A.** Kasutajate arv 1000 inimese kohta. **B.** Keskmine defineeritud päevadooside (DDP) arv aastas kasutaja kohta.

RAVIMITEAVE RAVIMIAMETILT

paremat kättesaadavust. Vaja on terviklikku lähenemist, et ravi BDZidega ei jääks kestma ning probleemide ilmnemisel oleks ressursse sellega tegeleda. Murettekitavad

suurenev hulk vajavad suuremat tähelepanu.

trendid, nagu BDZide kasutamise suurenemine noorte hulgas, pikaajaliste või suures annuses kasutajate ning koos teiste sõltuvust tekitava potentsiaaliga ravimite kasutajate

suurenev hulk vajavad suuremat tähelepanu.

SUMMARY

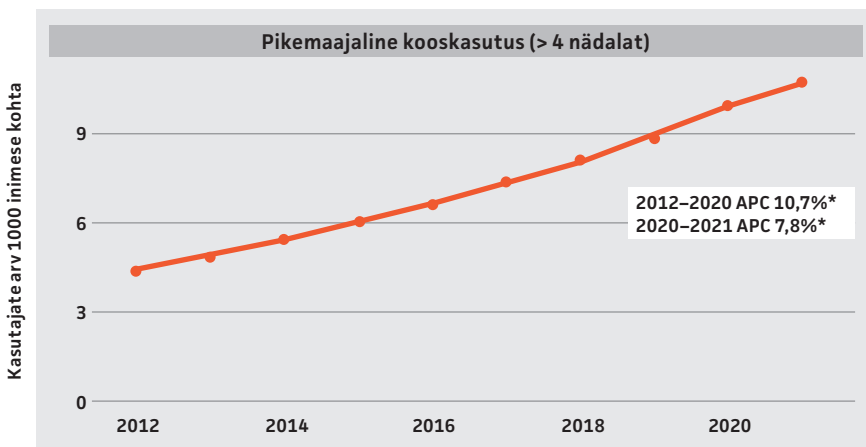
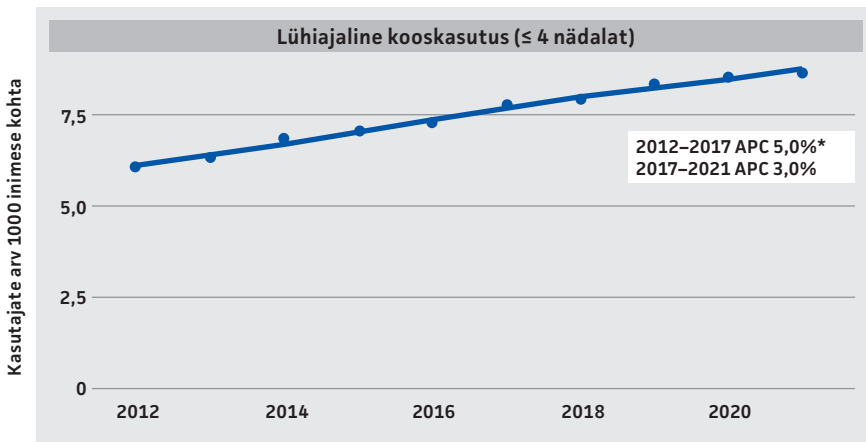
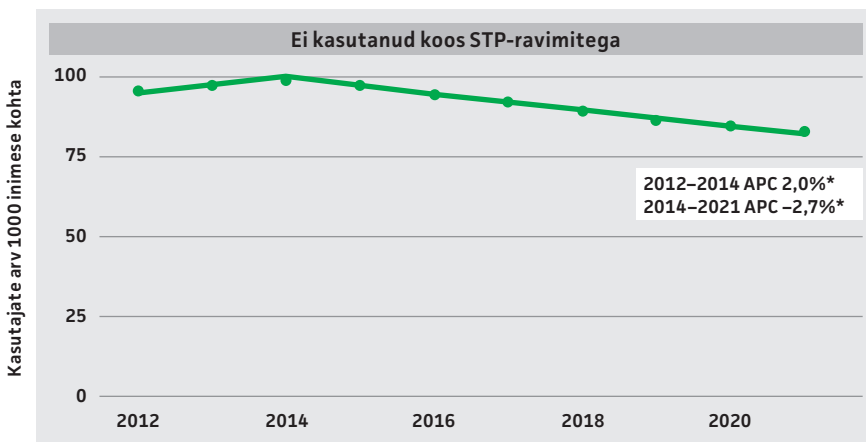
On the use of Benzodiazepines and Benzodiazepine-Related Drugs

Katrin Kurvits^{1,2}

Benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs (BDZs) are a class of drugs that enhance the effect of gamma-aminobutyric acid (GABA) at GABA-A receptors. The basic properties of benzodiazepines as an anxiolytic, sedative, hypnotic, anticonvulsant, and muscle relaxant have given rise to their clinical use. Benzodiazepine-related drugs act more selectively, exerting hypnotic and some anxiolytic effects.

Tolerance develops over time due to neuroadaptive processes, causing many chronic users to need increasingly large dosages for similar effects. BDZs are known to have high potential for dependence and addiction. In addition, their use has been associated with a range of adverse effects, including sedation and cognitive and psychomotor impairment, leading to traffic accidents, falls and fractures, especially in the elderly.

Due to their fast onset of action, BDZs are very effective in alleviating troublesome symptoms. Guidelines emphasise that BZDs are not drugs of first choice and should only be used for short-term relief (up to 4 weeks) for anxiety or insomnia that is severe, disabling or subjecting individuals to extreme distress. Benzodiazepines are also useful for status epilepticus or as a rescue for repeated seizures and in reducing alcohol withdrawal.



STP – sõltuvust tekitav potentsiaal; APC – protsendiline muutus aasta kohta

* Protsendiline muutus aasta kohta (APC) on statistiliselt oluline ($p < 0,05$)

Joonis 3. Bensodiasepiinide ja bensodiasepiinisarnaste ravimite kooskasutamine teiste sõltuvust tekitava potentsiaaliga ravimitega (STP) (nt opioidid, gabapentinoidid) Eestis aastatel 2012–2021.

¹ Estonian State Agency of Medicines,
² University of Tartu, Institute of Family Medicine and Public Health

Correspondence to:
Katrin Kurvits
katrin.kurvits@ravimiamet.ee

In 2023, Estonia's restrictions for prescribing BDZ were amended. At treatment initiation, the product with the lowest strength should be prescribed, with quantity limit of 30 tablets, 25ml oral drops, 20 ampoules, 20 suppositories, or 10 rectal tubes. In continued treatment, a further 60 tablets, 25ml oral drops, 20 ampoules, 20 suppositories, or 10 rectal tubes of BDZs can be prescribed within 30 days. A treatment scheme with larger amounts can only be used on the recommendation of a psychiatrist.

In recent years, the prescription of BDZs has slightly decreased in Estonia. However, there is some evidence of worrying trends, such as the increase in BDZ use among young people and an increase in the number of long-term or high-dose users, and use of BDZ in combination with other medicines with addictive potential, which requires attention and appropriate management.

Good clinical governance and an evidence-based approach are key to safe and appropriate prescribing. This encompasses better awareness of the advantages and disadvantages associated with BDZ use, and better access to mental health services, including alternative treatment options.

KIRJANDUS

1. Stahl S. Stahl's Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Applications, 3rd ed. Cambridge University Press, NY;2008.
2. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery. *Pharmacol Rev* 2018;70:197–245.
3. Dubovsky SL, Marshall D. Benzodiazepines remain important therapeutic options in psychiatric practice. *Psychother Psychosom* 2022;91:307–34.
4. Chouinard G. Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. *Prim Care Companion CNS Disord* 2004;6(Suppl 3: Editor Choice):10011.
5. Sadock BJ, Sadock VA, Sussman N. Kaplan and Sadock's Pocket Handbook of Psychiatric Drug Treatment. Wolters Kluwer; 2005.
6. Dell'osso B, Lader M. Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of psychiatric disorders? A critical reappraisal. *Eur Psychiatry* 2013;28:7–20.
7. Stewart SA. The Effects of benzodiazepines on cognition. *Prim Care Companion CNS Disord* 2005;7(Suppl 1: Editor Choice):5716.
8. Crowe SF, Stranks EK. The residual medium and long-term cognitive effects of benzodiazepine use: an updated meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol* 2018;33:901–11.
9. Penninkilampi R, Eslick GD. A Systematic review and meta-analysis of the risk of dementia associated with benzodiazepine use, after controlling for protopathic bias. *CNS Drugs* 2018;32:485–97.
10. Cumming RG, Le Couteur DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2003;17:825–37.
11. Donnelly K, Bracchi R, Hewitt J, Routledge PA, Carter B. Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12.
12. Dassanayake T, Michie P, Carter G, Jones A. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. *Drug Saf* 2011;34:125–56.
13. Vinkers CH, Olivier B. Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use: a future for subtype-selective GABA(A) Receptor Modulators? *Adv Pharmacol Sci* 2012; 2012:416864.
14. Soyka M. Treatment of benzodiazepine dependence. *N Engl J Med* 2017;376:1147–57.
15. Ashton H. Protracted withdrawal syndromes from benzodiazepines. *J Subst Abuse Treat* 1991;8:19–28.
16. Tan KR, Brown M, Labouébe G, et al. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature* 2010;463:769–74.
17. WHO. ICD-10 Mental and Behaviour disorder, 2016. <https://icd.who.int/browse10/2016/en>.
18. De Las Cuevas C, Sanz E, De La Fuente J. Benzodiazepines: more "behavioural" addiction than dependence. *Psychopharmacology* 2003;167:297–303.
19. Edinoff AN, Nix CA, Hollier J, et al. Benzodiazepines: uses, dangers, and clinical considerations. *Neurool Int* 2021;13:594–607.
20. Ashton H. Benzodiazepines: How they work and how to withdraw. Newcastle: The Ashton Manual; 2002.
21. Schmitz A. Benzodiazepine use, misuse, and abuse: A review. *Ment Health Clin* 2016;6:120–6.
22. Cho J, Spence MM, Niu F, Hui RL, Gray P, Steinberg S. Risk of overdose with exposure to prescription opioids, benzodiazepines, and non-benzodiazepine sedative-hypnotics in adults: a retrospective cohort study. *J Gen Intern Med* 2020;35:696–703.
23. Paton C. Benzodiazepines and disinhibition: a review. *Psychiatric Bulletin* 2002;26:460–2.
24. Gunja N. In the Zzz zone: the effects of Z-drugs on human performance and driving. *J Med Toxicol* 2013;9:163–71.
25. Harbourt K, Nevo ON, Zhang R, Chan V, Croteau D. Association of eszopiclone, zaleplon, or zolpidem with complex sleep behaviors resulting in serious injuries, including death. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020;29:684–91.
26. Prescribing drugs of dependence in general practice, Part B – Benzodiazepines. Melbourne: The Royal Australian College of General Practitioners, 2015.
27. Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders - Version 3. Part I: Anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry* 2023;24:79–117.
28. Ravijuhendite Nõukoda. Generaliseerunud ärevushäire ja paanikahäire (agorafobia või ilma) käsitlus pearstiatibis. 2022. <https://www.ravijuhend.ee/>.
29. Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders - Version 3. Part II: OCD and PTSD. *World J Biol Psychiatry* 2023;24:118–34.
30. Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, et al. Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6.
31. Lader M. Benzodiazepines revisited—will we ever learn? *Addiction* 2011;106:2086–109.
32. Ravijuhendite Nõukoda. Täiskasvanute unehäirete esmane diagnostika. 2019. <https://www.ravijuhend.ee/>.
33. Riemann D, Espie CA, Altena E, et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res* 2023;32.
34. de Mendonça FMR, de Mendonça GPRR, Souza LC, et al. Benzodiazepines and sleep architecture: a systematic review. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2023:172–9.
35. Abad VC, Guilleminault C. Insomnia in elderly patients: recommendations for pharmacological management. *Drugs Aging* 2018;35:791–817.
36. Kienitz R, Kay L, Beuchat I, et al. Benzodiazepines in the management of seizures and status epilepticus: a review of routes of delivery, pharmacokinetics, efficacy, and tolerability. *CNS Drugs* 2022;36:951–75.
37. Bresnahan R, Martin-McGill KJ, Williamson J, Michael BD, Marson AG. Clobazam add-on therapy for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;10.
38. Ravijuhendite Nõukoda. Alkoholitarvitamise häirega patsiendi käsitlus. 2020. <https://ravijuhend.ee/>.
39. Amato L, Minozzi S, Davoli M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011:CD008537.
40. Sachdeva A, Choudhary M, Chandra M. Alcohol withdrawal syndrome: benzodiazepines and beyond. *J Clin Diagn Res* 2015;9:VE01–7.
41. Kurvits K, Uusküla M, Laius O, Jaanson P. Bensodiasepiinide ja Z-ravimite ambulatoorne kasutamine Eestis. *Eesti Arst* 2020;99:472–9.
42. Tervisekassa. Andmepäringud. <https://www.tervisekassa.ee/muudud-ravimid-diagnoosi-ja-arsti-eriala-loikes>. Vaadatud 21.08.2024
43. Kurvits K, Toompere K, Uusküla A. Posterettekannet. Bensodiasepiinide ja bensodiasepiinisarnaste ravimite kasutamise suundumused Eestis 2012–2021. Tartu Ülikooli arstiteaduskonna aastapäeva teaduskonverents 2023.
44. Racine N, McArthur BA, Cooke JE, Eirich R, Zhu J, Madigan S. Global prevalence of depressive and anxiety symptoms in children and adolescents during COVID-19: a meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2021;175:1142–50.
45. Kurvits K, Toompere K, Jaanson P, Uusküla A. The COVID-19 pandemic and the use of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs in Estonia: an interrupted time-series analysis. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2024;18:1–10.
46. Ravimiregister. Ravimi omaduste kokkuvõte. <https://ravimiregister.ee/>.
47. Ashton H. Benzodiazepines: How they work and how to withdraw. Newcastle: The Ashton Manual; 2002.