

ANKSIOLITIKI

Zala Schmitzer

Zmerna anksioznost je koristen stimulus v različnih situacijah, pretirana ali kronična anksioznost pa postane prekletstvo, ki ruši kvaliteto življenja. V preteklosti so motnje blažili z različnimi substancami od alkohola in opiatov do bromida, barbituratov in nevroleptikov. Pravo olajšanje za zdravnike, paciente in farmacevtsko industrijo je bila sinteza benzodiazepinov. Na tržišču so od leta 1960. Začetnemu obdobju enormne uporabe (npr. v ZDA tudi do 15% populacije) sledi v svetu v zadnjih letih zaradi selektivnega in nadzorovanega predpisovanja že upad potrošnje benzodiazepinov.

Podatek za Slovenijo 1994: med vsemi izdanimi recepti so psihofarmaki na 4. mestu in med njimi je delež benzodiazepinov 64,4%, t.j. 669 000 receptov (v tem pa niso zajeti hipnotiki za 10,4%) (1) .

Danes so pri zdravljenju anksioznosti v uporabi naslednje skupine zdravil:

- benzodiazepini,
- nebenzodiazepinski anksiolitiki - buspiron in analogi,
- beta adrenergični blokatorji,
- antidepresivi,
- nevroleptiki.

BENZODIAZEPINI

Veljajo zaradi hitrega učinkovanja in varnosti pri doziranju za anksiolitike prvega izbora. Zaradi možnega razvoja odvisnosti in pojava abstinencnega sindroma ob odtegnitvi naj bi bile indikacije, doza in čas jemanja pod nadzorom zdravnika. Torej niso zdravila po tipu samoizbora pacienta.

ZALA SCHMITZER, dr.med.
Psihiatrična bolnišnica Begunje
Begunje 55, 4275 Begunje

Obstaja več deset derivatov benzodiazepinov že po tipu specifične selektivnosti za podvrste benzodiazepinskih receptorjev. Mehanizem delovanja je v povezavi z GABA, ki je v ČŽS največji inhibitorni nevrotransmitterski sistem. Benzodiazepini preko vezave na receptorje in aktivacije klorovih ionskih kanalov potencirajo inhibitorno aktivnost GABA. Mehanizmi še niso docela pojasnjeni, pridružene so tudi aktivnosti serotonergičnega in noradrenergičnega sistema. S tehniko PET so najmočnejše aktivnosti dokazali v retikularni formaciji, limbičnem sistemu in hipotalamusu. (2)

Učinki benzodiazepinov so: anksiolitični, sedativni, hipnotični, anti-konvulzivni, miorelaksantni.

Ko se zdravnik odloči za predpis določenega benzodiazepina, mora poznati njegovo farmakokinetiko. Učinek je odvisen od hitrosti resorpcije, mehanizma transporta in metabolizma. Nekateri, npr. diazepam (Apaurin), prazepam (Demetrin), medazepam (Ansilan), tvorijo aktivne metabolite. Diazepam in alprazolam sta modela benzodiazepina z zelo hitro resorpcijo in učinkom, prazepam je primer benzodiazepina s počasno resorpcijo in učinkom. Glede na razpolovno dobo razvrščamo benzodiazepine med kratko- in dolgodelujoče.

KRATKODELUJOČI BENZODIAZEPINI:

- Alprazolam (Helex, Xanax)
- Bromazepam (Lekotam, Lexaurin)
- Lorazepam (Loram, Lorsilan)
- Midazolam (Dormicum)
- Oksazepam (Adumbran)
- Triazolam (Halcion)

DOLGODELUJOČI BENZODIAZEPINI:

- Diazepam (Apaurin)
- Klordiazepoksid (Librium)
- Medazepam (Ansilan)
- Prazepam (Demetrin)

Benzodiazepini se razgrajujejo v jetrih na dva načina:

1. z mikrosomalno oksidacijo (diazepam, alprazolam),
2. z glukuronidno konjugacijo (oksazepam, lorazepam).

Drugi mehanizem razgradnje je varnejši za starejše ljudi in druge, ki obenem jemljejo druga zdravila.

Glavne indikacije za predpis benzodiazepinov so: anksiozna stanja, panične motnje, fobične motnje (zlasti agorafobija in socialna fobija), obsesivno - kompulzivne motnje.

Splošnega koncepta o trajanju terapije z benzodiazepini ni, zavisi od intenzitete motnje in pacienta samega. Vsekakor pa nimajo nobenega učinka na te motnje, če jih predpišemo le po potrebi, kar pa je v praksi pogosto. Uvajamo in ukinjamo jih postopoma. Če jih pacient jemlje od nekaj tednov do pribl. 3 mesecev, govorimo o kratkotrajnem zdravljenju in v tem intervalu najdemo že optimalno dozo. Zdravljenje s prenizkimi dozami je brez učinka. Za trajanje zdravljenja preko tega obdobja morajo obstajati strožji kriteriji, ki pa spet niso splošni. Takšen pristop je pri zdravljenju paničnih motenj, kjer je anksiolitična terapija potrebna tudi v daljšem obdobju (tudi preko 6 mesecev), zato se danes raje poslužujemo antidepresivov nove generacije.

Med novejšimi benzodiazepini se je kot zelo in hitro učinkovit izkazal alprazolam. Na tržišču je približno 10 let, številne študije potrjujejo njegovo učinkovitost, zlasti v zdravljenju paničnih motenj in socialne fobije. Je kratkodelujoč in ne tvori aktivnih metabolitov. Pripisujejo mu tudi učinek na dopaminski sistem in ga lahko uvrstimo tudi med zdravila z antidepresivnim učinkom. Pri anksioznih motnjah so optimalne dnevne doze od 1 - 4 mg in 4 - 9 mg pri paničnih motnjah (podatki se razlikujejo). Zaradi kratke razpolovne dobe ga dajemo vsaj trikrat dnevno. Slaba stran alprazolama je hiter razvoj odvisnosti in zelo izražena, tudi v obliki konvulzij ali celo delirija, abstinenčna simptomatika ob hitri odtegnitvi. (3)

BUSPIRON IN ANALOGI

Te nove substance predstavljajo pomembno alternativo benzodiazepinom. Poznane so od konca 70. let, sprva so raziskovali njihov možni antipsihotični učinek. Buspiron nima učinka na GABA ergični sistem. Aktiven je kot agonist serotoninских 1A receptorjev (5-HT-1A). Raziskave tudi kažejo na njegov učinek na dopaminergični sistem, kjer blokirajo presinaptične receptorje. Registriran je tudi v Sloveniji. Buspiron nima sedativnega učinka, ne povzroča razvoja tolerance in odvisnosti, interakcije z alkoholom niso tako nevarne kot pri benzodiazepinih. Ob odtegnitvi se ne razvije abstinenčni sindrom.

Resorpcija in transport buspirona sta hitra (razpolovna doba je 2 do 3 ure) in pri razgradnji ne tvori aktivnih metabolitov. Študije kažejo, da buspiron ni učinkovit v terapiji paničnih motenj, glede na odsotnost aktivnosti v zvezi z GABA. Tudi ni učinkovit pri terapiji alkoholnega abstinen-

čnega sindroma, nima antikonvulzivnega učinka, ni učinkovit pri abstinenčnem sindromu po odtegnitvi benzodiazepinov. Slaba stran terapije z buspironom je, da polni klinični učinek doseže šele v 2-4 tednih. Od stranskih učinkov so možni prehodni glavobol, navzea, tahikardija, opisane so akatizije in diskinezije. Nekatere študije omenjajo, da so pacienti, ki so predhodno jemali benzodiazepine na buspiron rezistentni in priporočajo vmesno pavzo. Glavna indikacija za terapijo z buspironom so anksiozna stanja, povezana z depresijo, kjer je potrebno dolgotrajno zdravljenje in se je potrebno izogniti sedativnim stranskim učinkom. Optimalna dnevna doza je 20 do 30 mg (max. 60 mg), zaradi kratke razpolovne dobe razdeljena na 3 odmerke. (4) Jemanje buspirona je kontraindicirano pri bolnikih s težkimi jetrnimi in ledvičnimi okvarami. Čeprav teratogeni učinek ni dokazan, ga v nosečnosti ne dajemo. Ne dajemo ga v času dojenja in otrokom do 18. leta. Previdnost je potrebna pri kombinirani terapiji z antidepresivi, zlasti z IMAO. Študije so dokazale, da starostnikom ni potrebno prilagajati doze, razen če imajo jetrno ali ledvično okvaro. (5)

BETA ADRENERGIČNI BLOKATORJI

Beta adrenergični blokatorji so že dolgo znani kot učinkovito zdravilo za redukcijo telesnih manifestacij anksioznih in paničnih motenj. Učinkujejo na centralne in periferne betaadrenergične receptorje. Splošne sheme doziranja ni, pri razdelitvi dnevnih odmerkov je treba upoštevati njihovo kratko razpolovno dobo. Ukinjamo jih postopoma. Kombinirajo se z benzodiazepini, vendar je poznano, da povečajo njihov učinek, in je zato potrebna nižja doza benzodiazepina.

NEVROLEPTIKI

Nevroleptiki so bili kot anksiolitik aktualni v času pred odkritjem benzodiazepinov. V nižjih dozah ali v kombinaciji z benzodiazepini jih predpisujemo tudi še danes, kadar je potrebno dolgotrajnejše zdravljenje. Poznati in upoštevati moramo stranske učinke posameznega predpisane- ga nevroleptika. Predpisovanje naj bi bilo v domeni psihiatra.

O uporabi ANTIDEPRESIVOV v anksiolitični terapiji bo govora v drugem prispevku.

V nasprotju z drugimi psihotropnimi substancami so benzodiazepini v primeru prekoračitve doze varno zdravilo. Poznani so podatki, da celo dolgotrajnejše jemanje 1g diazepama dnevno pri pacientu ni zapustilo resnejših posledic (gre za direktne učinke na ČŽS in ne za pojave ob odtegnitvi diazepama). V študiji 1200 smrtnih primerov zaradi zaužitja psihotropnih zdravil sta le dva na račun benzodiazepinov. Nasprotno pa in to v vsakdanji praksi preradi pozabljamo, je izredno nevarna kombinacija benzodiazepina z alkoholom in lahko rezultira s smrtnim izidom zaradi depresije dihalnega centra.

Benzodiazepinov v času nosečnosti in dojenja ne dajemo. Poleg učinkov, ki so posledica prehoda skozi placentarno bariero, so verjetni tudi teratogeni učinki večine benzodiazepinov. Zaradi nezrelosti jeter fetusa se slabo metabolizirajo in lahko dosežejo visoke koncentracije. Pri novorojencu matere, ki je med nosečnostjo redno jemala benzodiazepine, se razvije abstinenčni sindrom. Opisani so tudi primeri fetalnega sindroma, podobno kot pri alkoholnem, ki so bili posledica uživanja visokih doz diazepama pred in med nosečnostjo. Ni pa kontraindicirano dajanje benzodiazepinov med samim porodom. Zaradi prehajanja v materino mleko se učinek pozna tudi na dojenču: sedacija motnje pri hranjenju, ne pridobivajo na telesni teži. (6)

Sicer pa so najpogostejši stranski učinki benzodiazepinov sedacija in motnje psihomotorike. Danes ob boljšem poznavanju mehanizmov delovanja že sintetizirajo takšne benzodiazepine, da je teh učinkov vse manj, benzodiazepina, kjer bi se dalo sedativnim stranskim učinkom čisto izogniti, pa še ne poznamo. Kot paradokсна reakcija so v pribl. 1% opisana stanja agitacije in agresivnega vedenja. Pri pacientih, ki so na dolgotrajni in višje dozirani benzodiazepinski terapiji, so opisane prehodne motnje spominskih funkcij (kratkoročni spomin), ki lahko zapišejo vtis demence.

Toleranca, ki se pojavi po daljšem jemanju benzodiazepinov, je posledica znižane občutljivosti benzodiazepinskih receptorjev in njihove pomnožitve.

Razvoj odvisnosti od benzodiazepinov zavisi od vrste, doze (nekateri študije dokazujejo, da doza ni pomembna), trajanja jemanja medikamenta in osebnostne strukture (psihična odvisnost pacienta). Prva poročila o pojavih odvisnosti so že iz leta 1961, torej dobro leto po registraciji prvega benzodiazepina. Motene niso samo aktivnosti na nivoju GABA ergične-

ga nevrotransmitterskega sistema, ampak zaradi medsebojnih povezav tudi na drugih, predvsem serotonininskem. Upoštevati je treba tudi dejstvo, da se simptomi odvisnosti često prekrivajo s simptomi osnovne motnje in jih ne smemo spregledati (ko pacient ugotavlja, da mu zdravlilo ne pomaga). Klinična praksa je tudi pokazala, da se odvisnost od benzodiazepinov prej razvije pri osebah, ki so predhodno že bile odvisne od alkohola ali psihoaktivnih substanc. Splošno navodilo je, da njim benzodiazepinov ne bi predpisovali. Kratkodelujoči benzodiazepini hitreje vodijo v razvoj odvisnosti, lahko že po nekaj dnevih. Rizik za razvoj odvisnosti je možno zmanjšati s tem, da je program zdravljenja individualen, točno določen in nadzorovan.

Pri pacientih pri katerih se razvije odvisnost, se ob hitri odtegnitvi pojavi abstinenčni sindrom z obsežno simptomatiko. (7)

Sindrom odtegnitve benzodiazepinov:

napetost, strah	depresivno razpoloženje
telesni simptomi strahu	razdražljivost
agitacija, vznemirjenost	povečana občutljivost za bolečino
glavobol, vrtoglavice	motnje vida
gastrointestinalne motnje	paranoidne motnje
bolečine v mišicah	depersonalizacija
tremor	derealizacija
nauzea	zmedenost
motnje spanja	konvulzije

Razvoj in intenziteta simptomatike sta odvisna od vrste benzodiazepina, tudi tu so kratkodelujoči v prvem planu. Specifične terapije abstinenčnega sindroma ni. Na prvem mestu je vzdrževanje vitalnih funkcij s splošnimi ukrepi. Če somatsko stanje dovoljuje, si lahko pomagamo z beta adrenergičnimi blokatorji. Nekateri kot sredstvo izbora navajajo karbamazepin, drugi antidepresive s sedativnim učinkom in klonidin. V zadnjem času se indicira uporaba benzodiazepinskega antagonist flumazenila (Anexate). V primeru potrebe po hitri odtegnitvi benzodiazepina, npr. pred operativnim posegom ga pričnejo dodajati benzodiazepinu. To naj bi se izvajalo le hospitalno. Sicer pa je še vedno primarna uporaba flumazenila pri intoksikaciji z benzodiazepini. (8)

LITERATURA

1. Zdr. Varstvo, 1995: Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji v l. 1994.
2. Fogel, Schiffer: Neurobiological mech. of human psychiatry; Neuropsychiatry.
3. E. H. Uhlenhuth: Response of panic disorder to fixed doses of alprazolam or imipramine.
4. Micromedex Inc. 1974-1996: Buspirone.
5. R.E. Gammans: Pharmacokinetics of buspirone in elderly subjects; J. Clin. Pharmacology 1989
6. Vermont Pregnancy Risk Inf. Serv. 1996: Benzodiazepines
7. P. Tyrer: The benzodiazepine withdrawal sympt. guest. Questionnaire; J. Aff. Disorders vol. 19, 1990
8. S. D. Wiviott, S. E. Hyman: Sedative hypnotics and anxiolytics; S. Book of Subst. Abuse and Addiction