



Um notkun benzódíazepín-lyfja

Leiðbeiningar um ábendingar, ávísun og stöðvun lyfjanotkunar

Benzódíazepín-lyf hafa á undanförnum áratugum verið í hópi þeirra lyfja sem oftast er ávísað á Íslandi. Lengi hefur verið ljóst að þau eru ekki laus við vandamál. Langvinn notkun benzódíazepín-lyfja leiðir oft til alvarlegra truflana á vitrænni getu sem oft er erfitt að átta sig á. Á sama tíma hefur skilningur manna aukist á því að benzódíazepín-lyf á að nota á þann veg að þau valdi sem minnstum skaða á lífsgæðum fólks.

Í ljósi þessa eru leiðbeiningar þessar lagðar fram.

1. Inngangur

Benzódíazepín-lyf hafa verið notuð á Íslandi í um 40 ár og notkunin hefur aukist jafnt og þétt síðustu einn til tvo áratugi (*sjá mynd*). Notkun cýklópyrrólón-lyfja (*zopiclóns og zolpidems*) er nú meiri en notkun benzódíazepín-lyfja sem svefnlyfja og notkunin er mest hjá öldruðum. Cýklópyrrólón-lyf virka á sama hátt og benzódíazepín-lyf og hafa sömu verkanir og aukaverkanir. Hættan á ávana og myndun þols er þó minni.

Margar rannsóknir hafa sýnt fram á að langvinn notkun benzódíazepín-lyfja er óskynsamleg. Þau draga úr almennri vitrænni starfsemi (*cognitive function*) og auka líkur á dettni og beinbrotum. Flestir notendur benzódíazepín-lyfja á Íslandi nota lyfin að staðaldri og margir hafa notað þau í mörg ár. Í hugum margra er öryggi í því að geta tekið eina töflu þegar þeim líður illa eða finna til óróa í amstri dagsins.

Skipta má notendum benzódíazepín-lyfja í tvo hópa:

1. Nýja notendur
2. Langtímanotendur

Ávísun benzódíazepín-lyfja

Þegar benzódíazepín-lyfjum er ávísað á nýjan sjúkling skal alltaf sjá til þess að sjúklingnum sé fylgt eftir og mikilvægt er að ræða fyrir fram áætlaðan meðferðartíma.

Sé langtímanotandi benzódíazepín-lyfja tilbúinn til þess að hætta meðferðinni skal það reynt með því að draga smám saman úr skömmtum (*sjá síðar*).

Rannsóknir hafa leitt í ljós að unnt er að hætta meðferð með benzodíazepín-lyfjum sem jafnvel hefur staðið í mjög langan tíma. Langtímanotendur sem hætta meðferð láta þess oft getið hvernig líf þeirra breyttist eftir að þeir lögðu töflurnar á hilluna. Margir lýsa því að þeim hafi fundist þeir vera í þokukennu ástandi meðan meðferðin stóð og hafi skort framtak og átt í erfiðleikum með einbeitingu. Einkennin hurfu eftir að lyfjameðferðinni var hætt og þeir urðu hæfir til þess að hugsa skýrar og fengu nýjan áhuga á umhverfi sínu.

Sé langtímanotandi ekki tilbúinn til þess að hætta meðferð er skynsamlegt að bæta aðferð við endurnýjun lyfseðla þannig að betra eftirlit sé með neyslunni.

2. Stutt lyfjafræði

Á Íslandi eru á markaði **11** mismunandi benzodíazepín-lyf sem eru markaðssett undir **15** mismunandi lyfjaheitum (sjá töflu 1).

- Benzodíazepín- og kýklópyrrólon-lyf bindast sama viðtaka í heila og er ekki marktækur munur á verkun þeirra.
- Öll benzodíazepín-lyf hafa kvíðastillandi og svefnhvetjandi verkun.
- Þess vegna eru ekki mikil rök fyrir því að flokka benzodíazepín-lyf annars vegar í kvíðastillandi lyf og hins vegar í svefnlyf.
- Kýklópyrrólon-lyf hafa fyrst og fremst svefnhvetjandi verkun.

Val benzodíazepín-lyfja á fyrst og fremst að miðast við helmingunartíma lyfsins. Venjulega er greint á milli stutts og langs helmingunartíma þar sem mörkin liggja við 12 klukkustundir. Almenn þer að velja lyf með stuttan helmingunartíma.

2.1. Verkun gegn svefntruflunum

Benzodíazepín-lyf og kýklópyrrólon-lyf hafa svipaða verkun á svefn. Lyfin stytta þann tíma sem tekur að falla í svefn, fólk rumskar síður og samanlagður svefntími lengist. Svefnmynstur breytist þannig að grunnur svefn verður lengri en djúpsvefn og draumsvefn (REM-svefn) styttest. Í sumum tilvikum dregur við þetta úr óþægilegum martröðum. Svefnlyf eiga að hafa stuttan eða meðalstuttan helmingunartíma til að draga úr syfju að degi til, ekki síst hjá eldra fólki. Taki maður nítrazepam, 5 mg, klukkan ellefu að kvöldi er um það bil 80% lyfsins enn í líkamanum þegar viðkomandi fer á fætur átta klukkustundum síðar.

Hraðvirk og skammvirk svefnlyf henta sjúklingum sem eiga erfitt með að sofna. Sé svefninn ójafn og vakni fólk oft inn á milli er rétt að nota svefnlyf með lítið eitt lengri helmingunartíma.

2.2. Verkun gegn kvíða

Benzodíazepín-lyf hafa ósértæka verkun gegn kvíða og óróleika. Virknin er hröð en við langvarandi vanda koma einkennin venjulega aftur þegar meðferð er hætt. Meðferðin er einungis við einkennum. Hafi lyfin engin áhrif eftir 1–2 vikna meðferð þer að hætta henni. Notkunina á að takmarka við bráðan tímabundinn vanda með alvarlegum einkennum. Langvinnan kvíða er betra að meðhöndla með öðrum lyfjum, t.d. SSRI þunglyndislyfjum, en skammtímameðferð með benzodíazepín-lyfi getur verið nauðsynleg til viðbótar.

Benzódíazepín-lyf	Sérlyfjaheiti	Upphafsskammtur (mg)	Tími að hámarksstyrk í blóðvökva (Tmax)	Jafngildisskammtur um munn (mg) ¹	Helmingunartími í klst $t_{1/2}$ ($t_{1/2}$ niðurbrotsefna)
Alprazolám	Paxal®	0,5	1	0,5	6-12
	Tafil®				
Brómazepam	Lexotan®	3	1	5-6	10-20
Clónazepam ²	Rivotril®	2	2	0,5	18-50
Díazepam	Stesolid®	5	1	10	20-100 (36-200)
Flúnítazepam	Flunitrazepam®	0,5	1	1	18-26 (36-200)
Flúrazepam	Dalmadorm®			15-30	(40-250)
Klórdíazepoxíð	Klórdíazepoxíð®	10	2	25	5-30 (36-200)
	Risolid®				
	Librax®				
Lórazepam ³		1	1-2	1	12
Mídazolám	Dormicum®				
Nítazepam	Mogadon®	5	1	10	15-38
Oxazepam	Sobril®	15	2	20	4-15
Temazepam ³				20	8-22
Triazolám	Halcion®	0,125	1	0,5	
	Triazolam®				

Cyklópyrrólón-lyf
(virka svipað og benzódíazepín-lyf)

Zolpidem	Stilnoct®	10	2	20	2
	Zolpidem®				
Zópiclón	Imovane®	7,5	1,5	15	5
	Zopiclon®				

1) Borið saman við 10 mg af díazepami, byggir á klínískri reynslu en alltaf munur á milli einstaklinga.
(<http://www.bcnc.org.uk/equivalence.html>)

2) Ábending: Flogaveiki.

3) Lyfið er ekki skráð á Íslandi.

2.3. Aukaverkanir benzódíazepín-lyfja

Benzódíazepín-lyf geta valdið svima, rugli og dettni. Stærri skammtar geta haft áhrif á öndun. Hjá einstaka manneskju koma fram öflug viðbrögð við svefnleysi og örlæti. Benzódíazepín-lyf trufla aksturshæfni og eru ávanabindandi. Þau geta bæði valdið líkamlegum og andlegum ávana og fíkn ásamt þoli og afturkastsáhrifum (sjá skilgreiningu hér fyrir neðan).

- Sálrænn ávani einkennist af innri þörf á að halda áfram að taka lyf, nokkurs konar skilyrðislausri kröfu (*craving*) sem veldur því að fólk gerir allt sem í valdi þess stendur til að ná í lyfið.
- Líkamlegur ávani kemur fram með ýmiss konar fráhrarfseinkennum, sé meðferðinni skyndilega hætt.
- Þol veldur því að fólk þarf sífellt stærri skammta til að ná sömu verkun.
- Afturkastsáhrif (*rebound effect*) er það kallað þegar einkenni sem lyfið átti að hemja aukast þegar lyfjagjöf er hætt.

Cýklópyrrólon-lyf geta valdið sömu aukaverkunum og benzódíazepín-lyf og ekki er verulegur munur á þessum lyfjaflokkum. Nýlegar rannsóknir benda þó til að hættan á ávana, þoli og afturkastsáhrifum sé minni af völdum cýklópyrrólon-lyfja heldur en benzódíazepín-lyfja.

2.4. Benzódíazepín-lyf hjá eldra fólki

Eldra fólk er næmara fyrir áhrifum benzódíazepín-lyfja en hinir yngri og því ber að nota eins lítinn skammt og kostur er. Niðurbrot lyfsins og útskilnaður er einnig hægari hjá hinum eldri. Þegar notað er díazepam, sem hefur um þriggja sólarhringa helmingunartíma, líða venjulega um tvær vikur þar til jafnvægi er náð, en hjá eldra fólki getur sá tími verið allt að 1–2 mánuðum. Svipaðan tíma tekur að ljúka útskilnaði úr líkamanum eftir að meðferð er hætt. Til þess að komast hjá uppsöfnun hjá eldra fólki er skynsamlegra að velja lyf úr flokki hýdroxý-benzódíazepín-lyfja með miðlungslangan helmingunartíma (sjá töflu 1).

2.5. Stöðvun meðferðar í áföngum

Eigi að hætta meðferð eftir 4–6 vikur frá því hún hófst er unnt að hætta töku benzódíazepín-lyfja á fáeinum dögum: Hafi meðferðin varað lengur þarf lengri tíma til að hætta og nauðsynlegt er að draga úr meðferðinni í áföngum. Til dæmis er hægt að draga úr meðferð með því að minnka lyfjagjöfina vikulega til að byrja með um 1 töflu af minnsta styrkleika, t.d. 2 mg díazepam, og minnka hana síðar enn frekar um 1/2 töflu vikulega (sjá síðar). Hlutfallsleg hættan á því að langtímanotkun þróist í tengslum við fyrstu ávísun á benzódíazepín-lyf er í reynd lítil.

- Benzódíazepín-lyf og cýklópyrrólon-lyf virka á sama viðtaka í miðtaugakerfi.
- Benzódíazepín-lyf eru kvíðastillandi og eru svefnlyf.
- Cýklópyrrólon-lyf eru fyrst og fremst svefnlyf.
- Munur á einstökum benzódíazepín-lyfjum felst fyrst og fremst í mismunandi frásogs- og útskilnaðartíma.
- Benzódíazepín-lyf er unnt að nota til að meðhöndla kvíða og svefntruflanir í skamman tíma.
- Bæði benzódíazepín-lyf og cýklópyrrólon-lyf geta valdið þoli ásamt líkamlegum og sálrænum ávana.
- Þol gagnvart svefnáhrifum lyfjanna kemur fram eftir 2–3 vikur.
- Þol gagnvart kvíðastillandi áhrifum kemur fram eftir nokkra mánuði.
- Truflanir á vitrænni getu eru óháðar meðferðartíma.

3. Hagnýt ráð um ávísun á benzódíazepín-lyf

Eins og áður sagði má til hægðarauka skipta sjúklingum sem nota benzódíazepín-lyf í tvennt:

- Nýa notendur
- Langtímanotendur

Mikilvægt: Skammvinn meðferð og samkomulag um eftirlit.

3.1. Ávísun í upphafi

Ástæðan fyrir því að benzódíazepín-lyfjum er ávísað í upphafi er oftast nær:

- Svefntruflanir
- Bráður vandi: sorg og missir
- Langvinnur kvíði, sálrænn vandi.

3.1.1. Svefntruflanir

Sjúklingum með svefntruflanir má skipta í þrennt:

- Sjúklinga með svefntruflanir vegna bráðs vanda sem tengist sorg og alvarlegum áhyggjum.
- Sjúklinga með svefntruflanir í tengslum við geðræn vandamál.
- Sjúklinga með svefntruflanir án skýringar.

Eftirfarandi lyf geta valdið svefnleysi:

- Lyf með örvandi verkun á miðtaugakerfi.
- Berkjuvíkkandi lyf.
- Nefdropar.
- Þvagræsilyf.
- Lyf gegn háþrýstingi.
- Sterar.
- SSRI þunglyndislyf (þó ekki flúoxetín).

Áður en svefnlyfi er ávísað:

- Ræðið aðra kosti en svefnlyf.
- Gefið sjúklingi ráð um góðar svefnvenjur.
- Skýrið út hvernig svefnlyf virka.
- Ræðið aukaverkanir.
- Leggið áherslu á að lyfið eigi í mesta lagi að nota í nokkrar vikur.
- Útskýrið að úr verkun dregur með lengri notkun.
- Styðjið sjúkling vegna aðsteðjandi bráðra vandamála.

Sé svefnlyfi ávísað:

- Veljið lyf með stuttan helmingunartíma.
- Notið lyf með minnsta ávanahættu (*zopiclón eða zolpidem*).
- Ávísið minnstu pakkastærð.
- Byrjið með lítinn skammt.
- Útskýrið hvernig svefntöflur ætti að nota (t.d. sjúklingur taki töflu sé hann ekki sofnaður innan klukkutíma).
- Ræðið lengd meðferðar og fylgið sjúklingi eftir með vikulegum samtölum.

- Dragið fljótt úr meðferðinni, reynið stutt hlé, skömmtun annan hvern dag o.s.frv.
- Mikilvægt er að allar breytingar séu gerðar af læknum sjálfum og helst sama lækni í hvert skipti.
- Skráið samskiptin nákvæmlega (sjúkdómsgreiningu, meðferðarlengd, eftirlit, útskýringar til sjúklings).

Sýnið varúð við:

- Fyrstu ávísun.
- Forðist ávísun með símtali.
- Forðist endurteknar ávísanir án endurmats.

3.1.2. Bráður vandi: Missir og áföll

Bráður vandi getur skapast vegna missis og áfalla af ýmsum toga. Um getur verið að ræða starfsmissi, fjárhagserfiðleika, börn sem flytja að heiman, skilnað, dauðsfall náinna ættingja eða vina eða missi lífsþróttar eða lífsvilja. Benzodíazepín-lyf geta verið gagnleg til stuðnings fólki í bráðum vanda vegna missis eða áfalls en meðhöndlunin á að vera skammvinn.

Sé benzodíazepín-lyfi ávísað verður að minna sjúklinginn á hættuna á ávana og þoli.

Benzodíazepín-lyf leysa ekki vandamál, þau eru einungis til stuðnings við meðferð alvarlegra einkenna í bráðum tilvikum.

3.1.3. Geðrænn vandi

Mikill kvíði tengist mörgum geðsjúkdómum. Slíkir sjúklingar hafa fyrst og fremst þörf fyrir þunglyndis meðferð, einkum með SSRI-lyfjum en benzodíazepín-lyf geta verið gagnleg til stuðnings í skamman tíma.

3.2. Ávísun til langtímaneytenda

Flestir læknar þurfa að sinna litlum hópi sjúklinga sem hafa notað benzodíazepín-lyf í áraraðir. Tilraunir til þess að hætta meðferð hafa yfirleitt mistekist vegna ávana eða endurkomu einkenna (kvíða, óróleika, svefntruflana) sem á sínum tíma voru tilefni meðferðarinnar. Þessir sjúklingar hafa mjög sjaldan löngun til að draga úr og hætta meðferðinni og taka yfirleitt lítt undir þegar læknir þeirra hvetur til þess.

Mikilvægt: Árlegt eftirlit

Mikilvægt er að þeir sem nota benzodíazepín-lyf að staðaldri komi a.m.k. árlega í eftirlit til læknisins, ákveðið vinnulag sé viðhaft varðandi endurnýjun lyfseðla og kapp sé lagt á að draga úr og hætta notkun.

3.3. Að draga smám saman úr og stöðva lyfjagjöf eftir langvarnandi notkun

3.3.1. Vilji sjúklings og ákveðni

Áður en ákvörðun er tekin um að hætta notkun benzodíazepín-lyfja með því að draga úr henni í áföngum skiptir öllu máli að sjúklingurinn vilji það sjálfur, viti nákvæmlega hvernig það er ráðgert og geri sér grein fyrir þeim einkennum sem gætu komið fram. Það verður að vera sjúklingurinn sjálfur sem tekur ákvörðun. Misnoti sjúklingurinn áfengi getur verið mjög erfitt að hætta notkun benzodíazepín-lyfja á þennan hátt og þá er skynsamlegt að ráðast gegn áfengisneyslunni fyrst.

3.3.2. Minnkun lyfjaskammts í áföngum

Skammtinn á að minnka hægt og stefnt skal að sem jafnastri lækun á þéttni benzódíazepín-lyfsins í blóði. Of hröð minnkun skammtsins getur valdið óþægilegum fráhrarfseinkennum. Mjög einstaklingsbundið er hversu hægt skal fara en skynsamlegt getur verið að teygja þennan tíma í nokkra mánuði. Sú þumalfingursregla hefur verið notuð að tíminn sem stigminnkun lyfjaskammtsins tekur, talinn í mánuðum, eigi að vera svipaður og notkunartíminn í árum. Hvort minnkunarferlið í heild tekur 3, 6 eða 12 mánuði skiptir litlu máli þegar notkunin hefur staðið árum saman. Mestu máli skiptir að dregið sé úr meðferðinni jafnt og þétt og sífellt sé stefnt fram á við. Komi erfið einkenni fram á að halda skammti óbreyttum í nokkrar vikur en forðast skal að auka skammtinn aftur. Komi fram svefntruflanir skal forðast hvers kyns benzódíazepín-lyf eða cýklópyrrólon-lyf sem svefnlyf.

3.3.3. Val lyfja og skammtur meðan dregið er úr meðferð í áföngum

Unnt er að draga úr lyfjaskammti sjúklings sem notað hafa langvirkandi benzódíazepín-lyf með sama lyfi. Bæði klórdíazepoxíð og flúnítazepam brotna niður í díazepam og hinn hægi útskilnaður díazepams veldur hægfara lækun blóðþéttni. Hins vegar er ekki skynsamlegt að nota skammverkandi benzódíazepín-lyf til að draga úr meðferð í áföngum. Í meðferð með þeim lyfjum sveiflast blóðþéttni það mikið að fram geta komið fráhrarfseinkenni milli skammta. Til að tryggja stöðuga og jafna blóðþéttni er hægt að breyta meðferð sjúklings með því að skipta úr skammverkandi lyfi yfir í langvirkt. Breytinguna á að gera í áföngum og með hliðsjón af virkni lyfjanna.

Eigi að minnka í áföngum lyfjaskammt sjúklings sem hefur t.d. tekið oxazepam, 15 mg x 3 á dag, er unnt að byrja með því að skipta kvöldskammti í 5 mg díazepam. Að viku liðinni er hægt að skipta miðdegisskammtinum út og að annarri viku liðinni morgunskammtinum þannig að sjúklingurinn byrjar að draga úr lyfjatökunni með díazepami á skammti sem er 5 mg x 3. Sem þumalfingursreglu er í byrjun hægt að minnka notkunina um 1 töflu af minnstu töflustærð einu sinni í viku. Meðferð sjúklings sem tekur 15 mg af díazepami á dag er þannig hægt að minnka um 2 mg á viku þangað til skammturinn er um það bil helmingaður (á 4 vikum). Upp frá því er hægt að minnka skammtinn um 1 mg á viku (1/2 töflu af 2 mg töflustærð) í 8 vikur til viðbótar. Ferlið í heild mun þá taka um 12 vikur. Því stærri sem upphaflegur skammtur er þeim mun meira er hægt að minnka skammtinn í upphafi. Erfiðast er að sleppa síðustu töflunni.

Áður en byrjað er draga úr lyfjanotkun í áföngum:

- Vilji sjúklings verður að vera ótvíræður.
- Fræða þarf sjúklinginn um hugsanleg fráhrarfseinkenni.
- Gæta þarf að áfengismisnotkun.
- Notið benzódíazepín-lyf með langan helmingunartíma, t.d. díazepam.
- Minnkið skammt um 1 töflu af minnsta töflustyrk (t.d. 2 mg díazepam á viku).
- Útbúið skriflega áætlun um áfangana og gefið sjúklingnum afrit af henni.
- Þjóðið upp á tíð samtöl, stuðning og eftirlit.