

Benzodiazepiner

<http://www.ouh.dk/wm126350>

## **Benzodiazepiner og nyere sovemidler**

Kurt B. Stage, afdelingslæge, ph.d.  
Psykiatrisk afd. P

Benzodiazepiner og sovemidler er de mest brugte psykofarmaka. Fra at være brugt stort set uden forbehold er man gennem de senere år blevet meget mere restriktiv i anvendelsen af disse præparater. Mange af præparaterne giver tilvænning, er vanedannende og der er potentiel risiko for misbrug. Generelt bør præparaterne kun anvendes i kort tid (1-2 uger) og på særdeles snæver indikation. Præparater med lang halveringstid som f.eks. diazepam og flunitrazepam bør undgås. Se i øvrigt Sundhedsstyrelsens cirkulære om ordination af afhængighedsskabende lægemidler (Ugeskrift for Læger 1996;158:726-36).

### **Benzodiazepiner**

#### *Psykiatrisk indikationsområde*

Kortvarigt ved visse angsttilstande, motoriske spændingstilstande, indre uro og søvnforstyrrelser. Bruges endvidere ved behandling af alkoholabstinenssymptomer og som adjuvans ved behandling af visse lidelser som f.eks. depressioner, psykoser og delirium.

#### *Farmakodynamik*

Benzodiazepiner medfører, at CNS undertrykkes på flere områder: det limbiske system, hjernestammen (formatio reticularis) og cortex. Benzodiazepiner bindes til benzodiazepin- GABA-klorid receptor komplekser og fremmer herved aktiviteten af GABA (en inhibitorisk neurotransmitter).

#### *Farmakokinetik*

Der er store forskelle på de enkelte præparater og der er også store interindividuelle forskelle (op til tifold) på alle farmakokinetiske parametre. Alder, rygning, fysiske sygdomme, genetiske forhold og samtidig brug af andre lægemidler kan influere på benzodiazepinernes farmakokinetik. Benzodiazepinernes absorberes godt, men med varierende hastighed fra mavetarmkanalen. F.eks. absorberes oxazepam relativt langsomt i forhold til diazepam. Benzodiazepiner er fedtopløselige og passerer blod-hjernebarrieren. De har stort fordelingsvolumen (dvs. at vævskoncentrationer er meget højere end plasmakoncentrationen). Benzodiazepiner metaboliseres overvejende via mikrosomal oxidation og demetylering i leveren, metabolitter og enkelte benzodiazepinpræparater, udskilles efter konjugering til mere vandopløselige (polære) derivater. Eliminationshalveringstiden udviser betydelig variation fra få timer op til flere døgn. F.eks. er den gennemsnitlige halveringstiden for triazolam 3 timer og for diazepams aktive metabolit N-desmetyldiazepam 72 timer. Benzodiazepiner med lang halveringstid har tendens til at akkumulere.

Benzodiazepiner med kort halveringstid er anbefalet til søvnforstyrrelser, mens benzodiazepiner med længere halveringstider anbefales til f.eks. angsttilstande, hvor man ønsker effekt døgnet rundt.

### *Bivirkninger*

Benzodiazepiner kan give følgende bivirkninger: Sedation, konfusion og desorientering (især ældre), muskelsvaghed, svimmelhed og faldtendens, dysartri, nedsat evne til at koordinere, hovedpine og nystagmus. Anterograd amnesi ses af og til, især ved intravenøs administration.

Endvidere ses kognitive forstyrrelser (især ældre), og paradoksal agitation (især ældre) samt påvirket seksualfunktion. Ved store doser/overdosering kan apnøe indtræffe. Benzodiazepiner er potentielt trafikfarlige, det gælder især benzodiazepiner med lang halveringstid. Det har været foreslået, at patienter der bruger disse præparater helt bør frarådes at køre bil.

### *Seponering af benzodiazepiner*

Efter længerevarende behandling med benzodiazepiner medfører seponering ofte abstinenser.

For benzodiazepiner med kort halveringstid starter abstinenserne efter 1-2 dage. For benzodiazepiner med lang halveringstid går der 5-10 dage, før abstinenserne starter. De almindeligste abstinenssymptomer er: søvnbesvær, rastløshed, angst, dårligt humør og diarre. De bedste objektive mål for begyndende abstinenser er stigende puls og blodtryk. For hurtig seponering kan medføre krampeanfald og psykotiske tilstande. Der ses også såkaldte "rebound" fænomener, det vil sige genoplussen af de oprindelige symptomer (f.eks. angst), men i værre grad end før behandlingen.

### *Forholdsregler ved seponering*

Seponering af et benzodiazepin bør foregå langsomt over flere uger. Seponering af alprazolam bør foregå endnu langsommere (reducer højst 0,5 mg/uge), da for hurtig udtrapning kan fremkalde delirium og kramper.

### *Forsigtighedsregler*

Benzodiazepiner bør ikke anvendes til personer med søvnapnøe. Særlig forsigtighed tilrådes når ældre behandles (øget risiko for femur fraktur, konfusion, kognitive forstyrrelser). Benzodiazepiner nedsætter tolerancen for alkohol. Fysisk og psykisk afhængighed, tolerance udvikling og abstinenssymptomer ved pludselig seponering er almindeligt. Overdosering forløber sjældent fatalt, medmindre benzodiazepiner indtages sammen med andre farmaka og/eller store mængder alkohol. Til ældre må frarådes benzodiazepiner, der metaboliseres ved oxidation (f.eks. diazepam), da de akkumulerer hos ældre. Anvend i stedet oxazepam, som omsættes ved konjugering.

### *Benzodiazepiner ved graviditet*

Benzodiazepiner passerer placenta og akkumulerer i fosteret. Høje doser og langvarig anvendelse i 3. trimester kan medføre "fetal benzodiazepine syndrome" incl. abstinenser hos den nyfødte.

### *Benzodiazepiner ved amning*

Benzodiazepiner overføres via modermælken til den nyfødte. Koncentrationerne i modermælken er stor nok til at påvirke barnet (f.eks. sedation). Metaboliseringen af benzodiazepiner er langsommere

hos nyfødte.

### *Interaktioner*

Der er talrige interaktioner mellem benzodiazepiner og andre lægemidler. For fuldstændig oversigt henvises til Lægemiddelkatalogets interaktions afsnit. De vigtigste er cimetidin, ppiller, disulfiram og theophyllin.

### *"Drug of choice"*

Oxazepam anbefales som førstevalg (kan bruges til ældre i halv dosis) ved angsttilstande og søvnbesvær.

Benzodiazepinbehandling bør altid være kortvarig (1-2 uger), og som hovedregel bør benzodiazepiner med lang halveringstid undgås.

Ved behandling af alkoholabstinenser kan chlordiazepoxid dog med fordel anvendes.

### **Nyere sovemidler**

Søvnløshed forekommer med en hyppighed på 15-20% i befolkningen. Ofte er søvnproblemerne sekundære til andre lidelser som f.eks. depression, stofskiftelidelser og alkoholoverforbrug. Visse typer medicin kan også fremkalde søvnløshed f.eks. theophyllin og korticosteroider. Inden man starter behandling med et sovemiddel, skal patienten undersøges og behandles for evt. tilgrundliggende lidelse. Ligeledes bør patienten instrueres i at det er oftest ufarligt (men selvfølgelig ubehageligt) at sove dårligt og at ældre har betydeligt mindre søvnbehov end yngre, typisk 6-7 timer i døgnet inklusiv middagssøvn. Ældre der går i seng kl. 21 må derfor forvente at vågne midt på natten. I disse tilfælde skal der ordineres ændret søvnmønster – ikke sovemedicin! Behandling med sovemidler bør kun foregå over en kortvarig periode (1- 2 uger).

Benzodiazepiner og benzodiazepinlignende sovemidler binder sig til benzodiazepin-GABA<sub>A</sub>klorid receptor komplekser, zolpidem binder sig selektivt til GABA A<sub>1</sub> receptorer og zaleplon bindes selektivt til benzodiazepin type I receptorer. Nyere sovemidler absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt efter oral indgivelse, og effekten indsætter i løbet af 1/2 – 1 time. Toleranceudvikling ses ikke ved anvendelse af zopiclon og zolpidem.

### *Bivirkninger*

Trods kort halveringstid ses sedation dagen efter indtagelse. Zopiclon øger risikoen for trafikulykker med ca. 60% (det er for nylig foreslået, at fraråde patienter som indtager zopiclon at føre bil). Rebound insomni ses og er afhængig af dosis, halveringstid og varighed af behandling. Svimmelhed ses og er især et problem hos ældre.

### *Forsigtighedsregler*

Må ikke anvendes til patienter med søvnapnø, kronisk lungeinsufficiens og myastenia gravis.

Stor forsigtighed tilrådes ved samtidig bilkørsel (især zopiclon). Præparaterne er vidtgående ugiftige

i overdosis, men 2 dødsfald er dog rapporteret efter ukendt overdosis af zopiclon.

*"Drug of choice"*

Zolpidem anbefales som førstevalg. Alternative kan oxazepam indgivet 1 time før sovetid anvendes. Behandling med sovemidler bør sjældent vare længere end 1-2 uger.