

Bensodiazepiner: Hur de påverkar kroppen

Bakgrund

Om kapitlet

Bensodiazepinerna

Styrka

Halveringstid

Effekternas varaktighet

Bensodiazepinernas terapeutiska effekter

Verkningsmekanismer

Bensodiazepinernas negativa bieffekter

Översedering

Interaktion med andra droger

Försämrat minne

Oväntade stimulerande effekter

Depression, känslomässig avtrubbning

Negativa bieffekter hos äldre

Negativa bieffekter under graviditet

Tolerans

Beroende

Beroende av terapeutisk dos

Beroende av ordinerat hög dos

Rekreativt bensodiazepinmissbruk

Socioekonomiska kostnader vid långvarigt bensodiazepinbruk

Vidare läsning

Tabell 1 Bensodiazepiner och liknande mediciner

Tabell 2 Bensodiazepinernas terapeutiska effekter

Tabell 3 Några socioekonomiska kostnader vid långvarigt bensodiazepinbruk

Figur 1 Diagram över verkningsmekanismerna hos den naturliga neurotransmittern GABA (gamma aminosmörsyra) och bensodiazepiner på nervceller (neuroner) i hjärnan.

Bakgrund

Under tolv år (1982-1994) drev jag en avvänjningsklinik för bensodiazepiner för människor som ville sluta med sina lugnande medel och sömntabletter. Mycket av vad jag vet om detta ämne lärde jag mig av dessa modiga, lidande män och kvinnor. Genom att lyssna till berättelser från över 300 "patienter" och följa deras framsteg (vecka-för-vecka och ibland dag-för-dag) lärde jag mig undan för undan att förstå vad ett långvarigt bensodiazepinbruk och avvänjning innebär.

En majoritet av patienterna på kliniken hade tagit bensodiazepiner enligt läkarordination i många år, ibland mer än 20 år. De ville sluta eftersom de inte mådde bra. De förstod att det kanske kunde vara medicinerna som fick dem att må dåligt, trots att de hade varit effektiva när de först ordinerades. De hade många symptom, både fysiska och psykiska. Somliga var deprimerade och/eller oroliga; en del hade "irriterad tjocktarm", hjärtproblem eller neurologiska besvär. Många hade genomgått gastrointestinala, kardiologiska och neurologiska undersökningar på sjukhus (nästan alltid med negativa resultat). Några hade (felaktigt) fått höra att de led av multipel skleros. Flera hade blivit av med sina jobb på grund av återkommande sjukdomar. Dessa patienters upplevelser har senare bekräftats i många studier och av tusentals patienter som deltar i stödgrupper i Storbritannien och andra delar av Europa, samt av personer som förgäves sökt hjälp i USA. Det är intressant att det var patienterna själva, och inte den medicinska professionen, som var först med att förstå att ett långvarigt bruk av bensodiazepiner kan orsaka problem.

Om kapitlet

En del läsare vill kanske gå direkt till kapitlet om avvänjning från bensodiazepiner (kapitel 2). De som vill få kunskap om avvänjningssymptom och -metoder (och därigenom bättre hantera nedtrappningsprocessen) rekommenderas att först sätta sig in i hur bensodiazepinerna påverkar kroppen, hur de fungerar, hur kroppen anpassar sig till ett kroniskt bruk, samt varför man får abstinensbesvär. De frågorna behandlas i det här kapitlet.

Bensodiazepinerna

Styrka

Det finns ett stort antal bensodiazepiner (tabell 1). Det är stora skillnader i styrka mellan olika bensodiazepiner, så jämförbara doser kan variera så mycket som 20-faldigt. 0,5 milligram (mg) alprazolam (Xanor) motsvarar ungefär 10 mg diazepam (Stesolid). En person som tar 6 mg alprazolam dagligen, en vanlig dos i USA, tar en dos som motsvarar 120 mg diazepam, vilket är en mycket hög dos. Läkarna har inte alltid erkänt dessa skillnader i styrka och alla håller förmodligen inte med om de jämförelser som görs här. Icke desto mindre brukar människor som tar potenta bensodiazepiner, såsom alprazolam, lorazepam (Temesta) eller klonazepam (Iktorivil), använda relativt stora doser. Denna skillnad i styrka är viktig när man byter från en bensodiazepin till en annan, om man till exempel byter till diazepam under nedtrappningen, vilket beskrivs i nästa kapitel.

Halveringstid

Bensodiazepinerna skiljer sig också åt i fråga om hur snabbt de bryts ner (i levern) och avlägsnas från kroppen (genom urinen) (Tabell 1). Halveringstiden (den tid det tar för blodkoncentrationen att falla till halva det ursprungliga värdet efter en enkel dos) för triazolam (Halcion) är bara 2-5 timmar, medan halveringstiden för diazepam är 20-100 timmar. Halveringstiden för en aktiv metabolit av diazepam (desmetyldiazepam) är 36-200 timmar. Det betyder att hälften av de aktiva produkterna i diazepam finns kvar i blodomloppet upp till 200 timmar efter en enkel dos. Om man tar upprepade dagliga doser sker en ackumulation och höga koncentrationer kan ansamlas i kroppen (främst i fettvävnader). Som tabell 1 visar är nedbrytningsstakten mycket individuell.

Tabell 1 Bensodiazepiner och liknande mediciner⁵

Bensodiazepiner ⁵	Halveringstid (timmar) ¹ [aktiv metabolit]	Indikation ²	Ungefärligen motsvarande orala doser (mg) ³
Alprazolam (Xanor, Alprazolam)	6-12	a	0,5
Bromazepam* (Lexotan*, Lexomil*)	10-20	a	5-6
Klordiazepoxid* (Librium*)	5-30 [36-200]	a	25
Clobazam* (Frisium*)	12-60	a, e	20
Klonazepam (Iktorivil)	18-50	a, e	0,5
Clorazepate* (Tranxene*)	[36-200]	a	15
Diazepam (Stesolid)	20-100 [36-200]	a	10
Estazolam* (ProSom*)	10-24	h	1-2
Flunitrazepam (Flunitrazepam, Fluscand NM Pharma)	18-26 [36-200]	h	1
Flurazepam* (Dalmane*)	[40-250]	h	15-30
Halazepam* (Paxipam*)	[30-100]	a	20
Ketazolam* (Anxon*)	2	a	15-30
Loprazolam* (Dormonoc*)	6-12	h	1-2
Lorazepam (Temesta)	10-20	a	1
Lormetazepam* (Noctamid*)	10-12	h	1-2
Medazepam* (Nobrium*)	36-200	a	10
Nitrazepam (Nitrazepam)	15-38	h	10
Nordazepam* (Nordaz*, Calmday*)	36-200	a	10
Oxazepam (Sobril, Oxascand)	4-15	a	20
Prazepam* (Centrax*)	[36-200]	a	10-20
Quazepam* (Doral*)	25-100	h	20
Temazepam* (Restoril*, Normison*, Euhypnos*)	8-22	h	20
Triazolam (Halcion)	2	h	0,5
Bensodiazepinliknande läkemedel med liknande effekter⁴			
Zaleplon (Sonata)	2	h	20
Zolpidem (Stilnoct)	2	h	20
Zopiklon (Zopiklon, Imovane)	5-6	h	15

* Finns ej i Sverige (övers. anmärkning)

1. Halveringstid: den tid det tar för blodkoncentrationen att falla till hälften av sitt toppvärde efter en enkel dos. Halveringstiden för en aktiv metabolit visas i de fyrkantiga parenteserna. Denna tid kan variera mellan individer.
2. Indikation: även om bensodiazepiner har liknande effekter marknadsförs de vanligen som ångestdämpande (a), lugnande (h) eller kramplösande (e).
3. Dessa jämförelser stämmer inte med dem som en del författare använder. De baseras på klinisk erfarenhet, men kan variera mellan individer.
4. Dessa mediciner skiljer sig kemiskt från bensodiazepiner, men har samma effekter på kroppen och fungerar genom samma mekanismer.
5. Alla dessa mediciner rekommenderas enbart för kortvarigt bruk (max 2-4 veckor)

Effekternas varaktighet

Utsöndringshastigheten är viktig när man ska fastslå hur långdragna effekterna kommer att bli. Vanligen är de påtagliga effekterna mycket kortare än halveringstiden. För de flesta bensodiazepiner brukar de riktigt märkbara effekterna ofta försvinna inom några timmar. Men så länge medicinen finns kvar i systemet så fortsätter den att påverka kroppen. Dessa effekter kan bli tydliga om man fortsätter använda medicinen eller kan uppträda som abstinensbesvär när dosen minskas eller om man slutar med medicinen.

Bensodiazepinernas terapeutiska effekter

Oavsett bensodiazepinernas styrka, utsöndringshastighet eller varaktighet, har de ungefär samma effekter på kroppen. Detta gäller oavsett om de marknadsförs som ångestdämpande, lugnande eller kramplösande (tabell 1). Alla bensodiazepiner har fem effekter som används terapeutiskt: ångestdämpande, lugnande, muskelavslappnande, kramplösande och minnesförsämrande (tabell 2).

Tabell 2 Bensodiazepinernas terapeutiska effekter (vid kortvarigt bruk)

Effekter	Kliniskt bruk
Ångestdämpande	- ångest och panikstörningar, fobier
Sömnframkallande	- sömnlöshet
Muskelavslappnande	- muskelkramper, spastiska störningar
Kramplösande	- avsett för drogförgiftningar, en del former av epilepsi
Amnesi- försämrar korttidsminnet	- premedicinering vid operationer, lugnande vid mindre kirurgiska procedurer.

Andra kliniska användningsområden, utnyttjande av kombinationseffekter.

- Alkoholavgiftning
- Akut psykos med överretlighet och aggressivitet

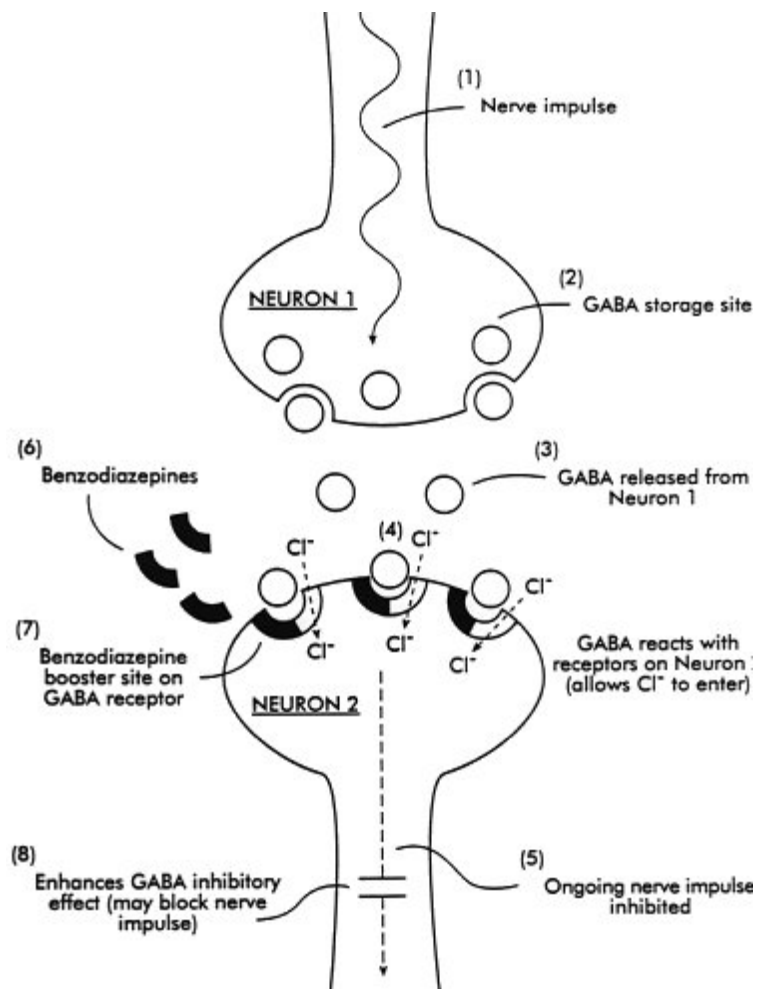
Dessa effekter, som skiljer sig åt mellan olika bensodiazepiner, ger medicinerna flera användbara medicinska egenskaper. Få mediciner kan tävla med dem i fråga om effektivitet, verkningshastighet och låg akut toxicitet. Vid kortvarigt bruk kan bensodiazepinerna vara användbara, ibland rent utav rädda liv, vid en rad kliniska tillstånd som visas i tabell 2. Nästan alla nackdelar med bensodiazepiner beror på långvarigt bruk (regelbunden användning i mer än några veckor). The UK Committee on Safety of Medicines rekommenderade 1988 att bensodiazepiner generellt skulle reserveras för kortvarigt bruk (endast 2-4 veckor).

Verkningsmekanismer

Alla som försöker att sluta med sina bensodiazepiner kommer att upptäcka att medicinen, förutom de terapeutiska effekterna, har djupgående effekter på hjärnan och kroppen. Direkt eller indirekt påverkar bensodiazepinerna nästan varje aspekt av hjärnans funktion. För de som är intresserade av att veta hur och varför följer en kort förklaring av de mekanismer som gör att bensodiazepinerna har så omfattande effekter.

Alla bensodiazepiner verkar genom att de förstärker aktiviteten hos en naturlig kemikalie i hjärnan, GABA (gammaaminosmörtsyra). GABA är en signalsubstans, en agent som överför meddelanden från en hjärncell (neuron) till en annan. GABA sänder ut ett hämmande meddelande: den berättar för de neuroner den träffar att de ska sakta ner eller sluta med sin aktivitet. Eftersom omkring 40% av de miljontals neuronerna i hela hjärnan svarar på GABA, innebär detta att GABA har en allmän, dämpande inverkan på hjärnan: den är på ett sätt kroppens naturliga lugnande medel. Denna verkan förstärks av bensodiazepinerna som alltså utövar en extra (ofta överdrivet) dämpande inverkan på neuronerna (figur 1).

Figur 1 Diagram över verkningsmekanismerna hos den naturliga signalsubstansen GABA och bensodiazepiner på nervcellerna i hjärnan.



- (1,2) Nervimpulsen medför att GABA frigörs från lagringsplatserna i neuron 1.
- (3) GABA frigörs från neuron 1 och befinner sig mellan neuronerna.
- (4) GABA reagerar med receptorer på neuron 2; reaktionen möjliggör för kloridjoner att ta sig in i neuronerna.
- (5) Denna effekt hämmar nervimpulsens vidare framfart.
- (6, 7) Bensodiazepinerna reagerar med förstärkningsplats på GABA-receptorn.
- (8) Denna verkan förstärker GABAs dämpande effekter; den pågående nervimpulsen kan blockeras fullständigt.

GABA sänder ut sitt meddelande via en smart elektronisk anordning. Dess inflytande på speciella platser (GABA-receptorer) på utsidan av den mottagande neuron öppnar upp en kanal som gör att negativt laddade partiklar (kloridjoner) kan ta sig till neuronens insida. Dessa negativa joner laddar neuronerna, vilket gör dem mindre mottagliga för andra signalsubstanser som normalt skulle stimulera dem. Bensodiazepinerna reagerar också på sina egna speciella platser (bensodiazepinreceptorer), som sitter på GABA-receptorn. Bensodiazepinens närvaro på denna plats förstärker GABA, vilket leder till att fler kloridjoner kan ta sig in i neuronerna och de blir ännu mindre mottagliga för stimulering. Olika sorter bensodiazepinreceptorer har något olika effekter. En underkategori (alfa 1) ansvarar för lugnande effekter, en annan (alfa 2) för ångestdämpande effekter, och både alfa 1 och alfa 2, liksom alfa 5, för kramplösande effekter. Alla bensodiazepiner förenar sig, i större eller

mindre utsträckning, med alla dessa underkategorier och samtliga förstärker GABA-aktiviteten i hjärnan.

På grund av att bensodiazepinerna förstärker GABAs dämpande aktivitet, så minskar hjärnans produktion av stimulerande signalsubstanser, såsom norepinefin (noradrenalin), serotonin, acetylcholin och dopamin. Sådana stimulerande signalsubstanser är nödvändiga för normal vakenhet, minne, muskeltonus och koordination, känslomässig respons, inresekreteriska utsöndringar, hjärtrytm och blodtryck och en rad andra funktioner, som samtliga kan dämpas av bensodiazepiner. Andra bensodiazepinreceptorer, som inte är kopplade till GABA, finns i njurarna, tjocktarmen, blodcellerna och binjurebarken och dessa kan också påverkas av en del bensodiazepiner. Dessa direkta och indirekta effekter orsakar de välkända negativa bieffekterna med bensodiazepiner.

Bensodiazepinernas negativa biverkningar

Översedering

Översedering är en dosrelaterad förlängning av bensodiazepinernas lugnande effekter. En del innefattar dåsighet, dålig koncentrationsförmåga, dålig koordination, muskelsvaghet, yrsel och mental förvirring. Om bensodiazepinerna tas till natten som sömntabletter kan den rogivande effekten bestå nästa dag som en ”baksmälleffekt”, i synnerhet med långsamt nedbrytbara preparat (tabell 1). Efter en vecka eller två utvecklar sig emellertid en tolerans för de lugnande effekterna. Ängestfyllda patienter som tar bensodiazepiner under dagen klagar sällan över trötthet även om omdömet och en del minnesfunktioner fortfarande kan vara hämmade.

Översederingen består längre och är tydligare hos äldre samt kan bidra till fall eller frakturer. Akuta förvirringstillstånd har inträffat hos äldre också vid låga doser av bensodiazepiner. Översederingen bidrar till olyckor i hemmet och på arbetet. Studier från många länder har visat en betydande koppling mellan bruket av bensodiazepiner och risken för allvarliga trafikolyckor. Människor som tar bensodiazepiner borde varnas för riskerna med att köra bil och hantera maskiner.

Interaktion med andra droger

Bensodiazepinerna har beroendeframkallande effekter tillsammans med andra droger med lugnande effekt, däribland andra lugnande mediciner, en del antidepressiva (t.ex. amitriptylin [Tryptizol]), neuroleptika (t.ex. proklorperazin [Stemetil]), kramplösande (t.ex. karbamazepin [Tegretol, Hermolepsin]) lugnande antihistaminer (t.ex. prometazin [Lergigan]), opiater (heroin, morfin) och sist men inte minst, alkohol. Patienter som tar bensodiazepiner bör uppmärksammas på att de inte ska blanda dessa droger. Om man tar en överdos av lugnande medel kan bensodiazepinerna öka dödsrisken.

Minnesförsämring

Bensodiazepiner har länge varit kända för att orsaka amnesi, en effekt som utnyttjas när medicinerna används som premedicinering inför omfattande operationer eller mindre kirurgiska ingrepp. Under sådana omständigheter är det bara bra om man inte minns obehagliga händelser. För detta syfte används ganska stora enstaka doser och en kortverkande bensodiazepin (till exempel midazolam) kan ges intravenöst.

Minnesförsämring kan också orsakas av orala doser av bensodiazepiner i den dosstorlek som används för sömnlöshet eller ångest. Personen upplever att det är svårt att tillägna sig ny information, delvis på grund av bristande koncentration och uppmärksamhet. Dessutom orsakar medicinerna en specifik brist i det ”episodiska” minnet, att komma ihåg händelser som inträffat nyligen, vilka omständigheter de ägde rum i och i vilken ordning de skedde. Däremot försämras inte andra minnesfunktioner (minne för ord, förmågan att minnas ett telefonnummer i några sekunder samt förmågan att minnas något som hänt för länge sedan). Försämringen av det episodiska minnet kan ibland leda till minnesluckor eller ”blackouts”. Det påstås att sådana minnesluckor i en del fall kan orsaka atypiska beteenden, såsom snatteri.

Bensodiazepiner ordinerar ofta vid akuta, stressrelaterade reaktioner. De kan göra katastrofer lättare att uthärda för ögonblicket, men om de används i mer än några dagar kan de förhindra en normal psykologisk anpassning till ett sådant trauma. I fråga om förlust eller dödsfall kan de hindra sorgprocessen som kan förbli olöst i flera år. Vid andra ångesttillstånd, däribland panikångest och agorafobi, kan bensodiazepinerna förhindra inläringen av alternativa hanteringsstrategier, till exempel kognitiv beteendeterapi.

Oväntade stimulerande effekter

Bensodiazepiner orsakar ibland en oväntad upprördhet med ökad ångest, sömnsvårigheter, mardrömmar, hallucinationer när sömnen inträder, irritabilitet, hyperaktivt eller aggressivt beteende och förvärrade epilepsianfall. Det har förekommit rapporter om raseriutbrott och våldsamt beteende, däribland överfall (till och med mord), i synnerhet när bensodiazepinerna tagits intravenöst, men också när de intagits oralt. Mindre dramatiska ökningar i irritabilitet och en ökad stridslust är mycket vanligare och noteras ofta av patienterna och deras familjer. Reaktionerna påminner om dem som ibland framkallas av alkohol. De är vanligast hos ångestfyllda och aggressiva individer, barn och äldre. De kan bero på att beteenden som normalt hindras av sociala inskränkningar släpps fria. Barn- och kvinnomisshandel samt övergrepp mot äldre har satts i samband med bensodiazepiner.

Depression, känslomässig avtrubbning

Långtidsbrukare av bensodiazepiner är, liksom alkoholister och barbituratberoende, ofta deprimerade och depressionen inträder först efter ett långvarigt bruk. Bensodiazepinerna kan både orsaka och förvärra depressionen, troligen genom att de minskar hjärnans produktion av signalsubstanser, däribland serotonin och norepinefrin (noradrenalin). Ångest och depression förekommer dock oftast samtidigt och bensodiazepinerna ordinerar därför många gånger för en blandning av ångest och depression.

Ibland tycks medicinerna driva fram självmordstendenser hos sådana patienter. Av de 50 första patienterna som kom till min avvänjningsklinik (rapporterat 1987), hade 10 kroniska brukare tagit överdoser som krävde sjukhusvård; endast två av dessa led av depression innan de började ta bensodiazepiner. Deras depression försvann när de hade trappat ner sitt intag av bensodiazepiner och ingen av dem tog någon mer överdos under uppföljningsperioden på 10 månader och 3,5 år efter utsättningen. 1988 rekommenderade the Committee on Safety of Medicines i Storbritannien att "bensodiazepiner inte ska användas isolerade för att behandla depression eller ångest som är förknippad med depression. Självmordsbenägenheten kan påskyndas hos sådana patienter".

Vanliga symptom hos långtidsbrukare av bensodiazepiner är känslomässig förlamning, det vill säga en oförmåga att känna njutning eller smärta. En sådan känslomässig förlamning kan förmodligen sättas i samband med den dämpande effekt som bensodiazepinerna har på aktiviteten i hjärnans känslocentra. Före detta långtidsbrukare av bensodiazepiner ångrar ofta bittert sin brist på känslomässig respons gentemot familjemedlemmar – barn och makar eller partners – under den tid då de tog medicinerna. Kroniskt bensodiazepinbruk kan vara en orsak till både bråk och skilsmässor.

Negativa bieffekter hos äldre

Äldre personer är känsligare än yngre för bensodiazepinernas dämpande effekt på det centrala nervsystemet. Bensodiazepinerna kan orsaka förvirring, sömngång, glömska, yrsel, baksmälleeffekter och "pseudodemens" (ibland felaktigt tillskriven Alzheimers sjukdom) hos äldre och bör helst undvikas om det går. Den ökade känsligheten för bensodiazepiner hos äldre beror delvis på att de inte bryter ner mediciner lika effektivt som yngre människor, vilket får till följd att effekterna varar längre och tillvänjningen sker snabbt om medicinen tas regelbundet. Även om koncentration i blodet är densamma är bensodiazepinernas negativa bieffekter större hos äldre, möjligen för att de har färre hjärnceller och mindre reservkapacitet i hjärnan än yngre.

Av dessa anledningar är det allmänna rådet att om bensodiazepiner används på äldre människor, så ska dosen vara halva den rekommenderade dosen för vuxna och användningen ska (liksom för vuxna) bara vara kortvarig (2 veckor). Dessutom tolereras bensodiazepiner utan aktiva metaboliter (till exempel oxazepam [Sobril], bättre än de med långsamt eliminerade metaboliter (till exempel nitrazepam [Nitrazepam]. Styrkan hos olika bensodiazepiner är ungefär desamma hos äldre som hos yngre (tabell 1).

Negativa bieffekter under graviditet

Bensodiazepinerna går igenom moderkakan och kan orsaka neonatala komplikationer om den blivande modern tar dem regelbundet under slutet av graviditeten, även i terapeutiska doser. Fostret och nyfödda bebisar bryter ner bensodiazepinerna mycket långsamt och märkbara koncentrationer kan finnas kvar i spädbarnet upp till två veckor efter födelsen och kan resultera i slappa muskler, slöhet och en oförmåga att suga. Efter omkring två veckor kan barnet utveckla abstinensbesvär med lättretlighet, gäll gråt och matningsproblem som följd. Bensodiazepiner i terapeutiska doser verkar inte medföra någon större risk för omfattande medfödda missbildningar. Ett kroniskt bruk hos mamman kan dock hindra fostrets tillväxt i

livmodern och fördröja hjärnans utveckling. Oron ökar för att sådana barn senare i livet kan drabbas av ADD, hyperaktivitet, inlärningssvårigheter och en rad autistiska störningar.

Tolerans

Vid regelbunden användning utvecklas en tolerans för många av bensodiazepinernas effekter: medicinens ursprungliga dos har undan för undan mindre effekt och det krävs då en högre dos för att uppnå den ursprungliga effekten. Detta har många gånger fått läkarna att öka dosen eller lägga till en annan bensodiazepin, vilket lett till att patienten har hamnat i ett läge där han tar två bensodiazepiner samtidigt.

Toleransen för bensodiazepinernas olika effekter utvecklar sig i olika takt och i olika grad. Toleransen för de lugnande effekterna utvecklas snabbt och sömnregistreringar har visat att sönmönstren, däribland djupsömn och drömmar (som till en början trycks ner av bensodiazepinerna), efter några veckors regelbundet bensodiazepinbruk återgår till de nivåer de låg på innan behandlingen påbörjades. De som tar medicinen under dagen för ångestbesvär känner sig inte längre trötta efter några dagar.

Det tar längre tid att utveckla en tolerans för de ångestdämpande effekterna, men det finns inte mycket som talar för att bensodiazepinerna har någon effekt efter några månader. Ett långvarigt bensodiazepinbruk kan faktiskt istället förvärra ångeststörningar. Många patienter upptäcker att ångestsymptomen gradvis ökar med åren trots ett konstant bensodiazepinbruk, och man kan drabbas av panikattacker och agorafobi för första gången efter flera års kronisk användning. Att symptomen förvärras så under ett långvarigt bensodiazepinbruk beror förmodligen på att det har utvecklats en tolerans för de ångestdämpande effekterna, vilket gör att man får abstinensbesvär trots att man tar medicinen.

Toleransen behöver emellertid inte vara total och kroniska användare rapporterar ibland att medicinen fortfarande fungerar, vilket delvis kan bero på att man trycker ned abstinensbesvären. Hur som helst brukar sådana symptom i del allra flesta fall försvinna om man minskar sitt bruk av bensodiazepiner. Av de 50 första patienterna som kom till min klinik blev 10 agorafobiska sedan de börjat ta bensodiazepiner. De agorafobiska symptomen minskade dramatiskt inom ett år efter avvänjningen, även hos patienter som varit bundna till hemmet, och ingen var arbetsoförmögen på grund av agorafobi vid uppföljningen (10 månader till 3½ år efter utsättningen).

Generellt är bensodiazepinerna olämpliga för långtidsbruk mot epilepsi på grund av att det utvecklas en tolerans för deras kramplösande effekt. Det kan utvecklas en sådan stor tolerans för bensodiazepinernas motoriska effekter att människor som tar mycket stora doser kan klara av att cykla och delta i bollsporter. Det verkar emellertid inte förekomma någon fullständig tolerans för effekterna på minne och kognition. Många studier visar att dessa funktioner förblir hämmade hos kroniska användare, som långsamt tillfrisknar efter nedtrappningen, ibland dock ofullständigt.

Tolerans är en företeelse som utvecklas hos många kroniska droganvändare (däribland alkohol, heroin, morfin och cannabis). Kroppen svarar på den ständiga närvaron av drogen med en rad anpassningar i ett försök att bekämpa drogens effekter. I fallet med bensodiazepiner sker kompensatoriska förändringar i GABA och bensodiazepinreceptorerna, vilka blir mindre responsiva, så att GABAs och bensodiazepinernas hämmande effekter

minskar. Samtidigt sker förändringar i sekundärsystemen, vilka kontrolleras av GABA, så att aktiviteten hos de stimulerade signalsubstanserna återställs. Toleransen för bensodiazepinernas olika effekter varierar mellan individer – troligen som en konsekvens av skillnader i den inre neurologiska och kemiska uppsättningen som uttrycks av personliga egenskaper och stressmottaglighet. Toleransutveckling är en av orsakerna till varför människor blir beroende av bensodiazepiner, och ligger också till grund för abstinensbesvär, som beskrivs i nästa kapitel.

Beroende

Bensodiazepiner är potentiellt beroendeskapande mediciner: ett psykologiskt och fysiologiskt beroende kan utvecklas inom några veckor eller månader av regelbunden eller upprepad användning. Det finns flera sorters bensodiazepinberoende.

Beroende av terapeutisk dos

Människor som har blivit beroende av terapeutiska doser brukar vanligen uppvisa flera av följande kännetecken.

1. De har tagit bensodiazepiner enligt ordinerade ”terapeutiska” doser (vanligen låga) i flera månader eller år.
2. De har gradvis kommit att ”behöva” bensodiazepiner för att klara av normala, vardagliga aktiviteter.
3. De har fortsatt att ta bensodiazepiner trots att de ursprungliga symptomen försvunnit.
4. De har svårt att sluta med medicinen, eller minska dosen, på grund av abstinensbesvär.
5. Om de tar korttidsverkande bensodiazepiner (tabell 1) utvecklar de ångestsymptom mellan doserna, eller känner ett begär efter nästa dos.
6. De kontaktar sin läkare regelbundet för att få receptet förnyat.
7. De blir oroliga om nästa recept inte snabbt blir klart; de har alltid sina tabletter med sig och tar ibland en extra dos före en eventuellt stressande händelse eller en natt i en främmande säng.
8. De kan ha ökat dosen sedan den första ordineringsen.
9. De kan uppvisa ångestsymptom, panik, agorafobi, sömnlöshet, depression och ökade fysiska symptom trots att de fortsätter ta bensodiazepiner.

Antalet människor i världen som får bensodiazepiner på recept är enorm. I USA 1990 uppgav till exempel nästan 11 procent av en stor grupp människor att de tagit bensodiazepiner någon gång under föregående år. Omkring 2 procent av den vuxna befolkningen i USA (omkring 4 miljoner människor) verkar ha använt ordinerade rogivande eller lugnande bensodiazepiner regelbundet under 5 till 10 år eller mer. Liknande siffror finner vi i Storbritannien, i nästan hela Europa och i en del länder i Asien. En stor del av dessa långtidsanvändare måste vara beroende, åtminstone i viss utsträckning. Exakt hur många som är beroende är okänt; det beror till viss del på hur man definierar beroende. Många undersökningar har dock visat att 50-100 procent att långtidsanvändarna har svårt att sluta ta bensodiazepiner på grund av abstinensbesvär, vilket beskrivs i kapitel 3.

Ordinerat högdosberoende

En minoritet av de patienter som börjar ta ordinerade bensodiazepiner kräver efterhand större och större doser. Till en början lyckas de kanske övertala sina läkare att skriva ut mer, men när de passerar gränsen för vad läkaren kan förskriva kontaktar de flera läkare eller sjukvårdsinrättningar för att få mer medicin. Ibland kombinerar denna grupp missbruket av bensodiazepiner med överdriven alkoholkonsumtion. Dessa patienter brukar vara mycket ångestfyllda, deprimerade och kan ha personlighetsproblem. De kan ha tagit andra lugnande mediciner eller missbrukat alkohol tidigare. De brukar vanligtvis inte använda illegala droger, men kan skaffa sig bensodiazepiner från gatan om de inte lyckas få tag på dem på annat sätt.

Rekreativt bensodiazepinmissbruk

Rekreativt missbruk av bensodiazepiner är ett växande problem. En stor andel (39-90 procent) av världens blandmissbrukare använder också bensodiazepiner. Bensodiazepinerna används för att förhöja den kick man får från illegala droger, i synnerhet opiater, och för att göra de abstinensbesvär man får från drogmissbruket (opiater, barbiturater, kokain, amfetaminer och alkohol) lättare att uthärda. Människor som har fått bensodiazepiner under alkoholavgiftning blir ibland beroende av bensodiazepiner och kan börja missbruka illegala bensodiazepiner och återfalla i alkoholanvändning. Höga doser av bensodiazepiner används vid enstaka tillfällen för att uppnå ett rus.

I flera länder har det rapporterats om missbruk av diazepam, alprazolam, lorazepam, temazepam, triazolam, flunitrazepam och andra bensodiazepiner. Vanligen tas bensodiazepinerna oralt, ofta i mycket större doser än de som används terapeutiskt (till exempel 100 mg diazepam eller likvärdigt dagligen), men en del tar dem intravenöst. Dessa högdosbrukare utvecklar en stor tolerans för bensodiazepiner och en del blir beroende, även om de bara tar drogen då och då. Avgiftningen av dessa patienter kan vara mycket svår eftersom nedtrappningsreaktionerna kan vara allvarliga och innefatta kramper.

Gruppen rekreativa missbrukare är relativt liten, kanske en tiondel av långtidsbrukarna av terapeutisk dos, men uppgår förmodligen till några hundratusen i USA och Västeuropa, och tycks stadigt öka. Det är en skrämmande tanke att överförskrivningen av bensodiazepiner, som resulterat i att de finns i många hem, gjorde dem lättillgängliga, vilket utan tvekan har underlättat deras intåg på den illegala drogscenen. Illegala användare får sina bensodiazepiner genom förfalskade recept, stölder från apotek eller illegal import.

Socioekonomiska kostnader vid långvarigt bensodiazepinbruk

De socioekonomiska kostnaderna för den för närvarande höga nivån av långvarigt bensodiazepinbruk är betydande, men det svårt att fastställa några exakta siffror. De flesta kostnaderna har nämnts ovan och sammanfattas i Tabell 3. Dessa konsekvenser skulle kunna minska om man minskade förskrivningarna till långtidsbrukare av bensodiazepiner. Många läkare fortsätter ändå att ordinera bensodiazepiner och patienter som vill trappa ner får lite information om hur de ska gå tillväga. Nästa kapitel ger praktisk information om avvänjning som, förhoppningsvis, kommer att användas av såväl långtidsbrukare av bensodiazepiner som deras läkare.

Tabell 3 - Några socioekonomiska kostnader vid långvarigt bensodiazepinbruk

1. Ökad risk för olyckor i trafiken, hemmet och på arbetet.
2. Ökad risk för dödsfall vid överdos om den kombineras med andra droger.
3. Ökad risk för självmordsförsök, i synnerhet vid depression.
4. Ökad risk för aggressivt beteende och överfall.
5. Ökad risk för snatteri och andra antisociala handlingar.
6. Bidrar till konflikter och nervsammanbrott på grund av känslomässig och kognitiv försämring.
7. Bidrar till uppsägningar, arbetslöshet, uppsägningar på grund av sjukdom.
8. Kostnader för läkarundersökningar/konsultationer/inläggningar.
9. Negativa effekter vid graviditet och hos det nyfödda barnet.
10. Beroende och potentiellt missbruk (terapeutiskt och rekreativt).
11. Receptkostnader.
12. Kostnader för rättsprocesser.

Vidare läsning

Ashton, H. *Benzodiazepine withdrawal: outcome in 50 patients*. British Journal of Addiction (1987) 82,665-671.

Ashton, H. *Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use*. Drugs (1994) 48,25-40.

Ashton, H. *Toxicity and adverse consequences of benzodiazepine use*. Psychiatric Annals (1995) 25,158-165.

Ashton, H. *Benzodiazepine Abuse, Drugs and Dependence*. Harwood Academic Publishers (2002), 197-212, Routledge, London & New York.