

Benzodwiazepiny w praktyce lekarskiej — korzyści i zagrożenia

Benzodiazepines in general practice — benefits and risks

Barbara Sęp-Kowalikowa¹, Zbigniew Nowicki²

¹Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych, Katedra Chorób Psychiczych Akademii Medycznej w Gdańsku

²Zakład Psychiatrii Biologicznej, Katedra Chorób Psychiczych Akademii Medycznej w Gdańsku

■ Abstract

Benzodiazepines in general practice — benefits and risks

The paper contains basic informations about use of benzodiazepines (BZD) in general practice, especially in the treatment of insomnia. Authors describe pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of BZD, their indications and contraindications as well as abusing and dependence.

Key words: benzodiazepines, pharmacokinetics, pharmacodynamics

Adres do korespondencji:

Barbara Sęp-Kowalikowa
Klinika Chorób Psychiczych
i Zaburzeń Nerwicowych
Akademii Medycznej
ul. Dębinki 7, bud. 25
80-211 Gdańsk
tel.: (0 58) 349 26 50
faks: (0 58) 349 27 48

■ Wstęp

Benzodwiazepiny (BDA) wprowadzono do lecznictwa w latach 60. w rezultacie poszukiwania środków o działaniu zbliżonym do barbituranów, lecz pozbawionych działań niepożądanych towarzyszących terapii preparatami z tej grupy. Podkreślano ryzyko stosowania barbituranów, ponieważ 10-krotne przekroczenie dawki leczniczej prowadzi do ciężkiego zatrucia. Niewydolność krążeniowo-oddechowa, niewydolność nerek i hipotermia bezpośrednio zagrażają życiu. Wśród objawów niepożądanych barbituranów należy wymienić ich niekorzystne oddziaływanie na przebieg snu ujawnione w badaniach polisomnograficznych. Środki z tej grupy zmieniają czynność bioelektryczną mózgu oraz wpływają na zmianę struktury snu, powodując jej dezorganizację. Ponadto barbiturany skracają czas trwania fazy snu REM, istotnie ją redukując w stosunku do całkowitego czasu snu. Sądzą, że związane ze snem REM marzenia senne mają istotne znaczenie dla odnowy procesów psychicznych. Hipotezy tej w pełni nie potwierdzono, ale z uwagi na nią słusznie przypuszczano, że środki skracające czas snu REM są szkodliwe. W ocenie barbituranów istotny był też znaczny potencjał uzależniający, którym cechują się leki z tej grupy. W reklamie towarzyszącej wprowadzeniu BDA podkreślano między innymi ich znikomy wpływ

na czynność bioelektryczną mózgu, tym samym w czasie snu, oraz niewielki — w stosunku do barbituranów — potencjał uzależniający. W porównaniu z barbituranami i innymi środkami nasennymi stosowanymi do tego czasu wprowadzenie preparatów z grupy BDA stanowiło niewątpliwy postęp, chociaż ich przedawkowanie także prowadzi do zatrucia, a ponadto istnieje niebezpieczeństwo uzależnienia. Ryzyko z tym związane jest jednak znacznie mniejsze. Sądzą również, że leki z tej grupy nie wpływają destrukcyjnie na sen. Później jednak — dzięki wykorzystaniu analizy widmowej — okazało się, że to niekorzystne działanie istnieje i dotyczy głównie snu wolnofalowego. Stosowanie BDA zwiększało się systematycznie na całym świecie, osiągając szczyt w latach 70. Od tego czasu datuje się pewna tendencja zniżkowa, lecz mimo to leki te wciąż należą do najczęściej zapisywanych na świecie [1-3].

■ Z czego wynika olbrzymia popularność i zapotrzebowanie na benzodwiazepiny?

Przede wszystkim BDA wykazują silne działanie przeciwlękowe i, jak dotychczas, nie ma leków, które pod tym względem przewyższałyby je swą skutecznością. Wzrost zachorowalności na zaburzenia lękowe, psychogenne

zaburzenia somatyczne, zaburzenia depresyjno-lękowe mieszane i zaburzenia adaptacyjne, a także wzrost powszechności przyjmowania BDA w celu łagodzenia bezsenności niewątpliwie przyczyniają się do zwiększonego zapotrzebowania na te leki [4], które ponadto działają uspokajająco, miorelaksacyjnie i przeciwdrgawkowo.

Szeroki zakres wskazań, szybki efekt działania, względne bezpieczeństwo stosowania i mała toksyczność spowodowały, że BDA są zbyt szeroko stosowane i to niekoniecznie ze wskazań lekarskich. Poza psychiatrię i neurologię używa się ich we wszystkich specjalnościach medycznych, a najczęściej są zalecane przez lekarzy ogólnych, którzy zapisują je *larga manum* w różnych sytuacjach stresowych, kłopotach życiowych w domu, w pracy itp. Sprzyja temu zapewne ogólna „medykalizacja” współczesnego społeczeństwa — przekonanie, że wzięcie tabletki rozwiąże problemy życiowe. Nadużywanie środków nasennych, uspokajających, przeciwłękowych, a także pobudzających dotyczy częściej kobiet, co wynika między innymi z uwarunkowań hormonalnych [5].

Szczególnym i narastającym zjawiskiem jest zażywanie BDA w koktajlach lekowych przez młodzież eksperymentującą ze środkami psychostymulującymi oraz przez osoby uzależnione od innych leków, narkotyków czy alkoholu.

Największy i najpoważniejszy problem związany z BDA to niebezpieczeństwo nadużywania i uzależnienia. Mimo dziesiątków badań podstawowych i klinicznych jest to przedmiot największych kontrowersji w doniesieniach z piśmiennictwa [6–8]. Dobrze udokumentowano krótkotrwałą skuteczność BDA, natomiast długotrwałe stosowanie tych leków jest przedmiotem sporów [9]. Niektórzy autorzy popierają korzystanie z BDA w szerokim zakresie w terapii zaburzeń lękowych i to przez długi czas, wychodząc z założenia, że są to leki bezpieczne i skuteczne, a bez nich chorzy nie są w stanie prawidłowo funkcjonować [10]. Skrajni przeciwnicy widzą zaś poważne zagrożenia, a niebezpieczeństwo uzależnienia porównują do związanego z zażywaniem heroiny [11]. Te różnice zdań spowodowały, że Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), na podstawie wcześniejszego opracowania grupy międzynarodowych ekspertów, wydała w 1996 roku specjalny raport na temat właściwego stosowania BDA i wynikających z tego zagrożeń [12].

Problem uzależnienia pojawia się wówczas, gdy leki te są zażywane niewłaściwie, z pominięciem wskazań lekarskich, lekceważeniem zagrożeń związanych z ich długotrwałym przyjmowaniem zarówno z winy pacjenta, jak i lekarza, bez wskazań leczniczych i z nielegalnych źródeł, ale również w wypadku prawidłowego postępowania, zwłaszcza, gdy stosowane są przez długi czas. Największe ryzyko stanowi osobnicza predyspozycja do uzależnień.

Duży udział w rozpowszechnianiu świadomości o zagrożeniach mają media, które powodują, że pacjenci

boją się uzależnienia, zaś lekarze coraz częściej obawiają się prawnych konsekwencji ewentualnych roszczeń.

■ Charakterystyka farmakodynamiczna i farmakokinetyczna

Nazwa benzodwuzepin wiąże się z budową pierścienia 1,4-dwuzepinowego połączonego z pierścieniem benzenowym. Zasadnicza struktura wszystkich benzodwuzepin jest podobna, zaś stosunkowo niewielkie różnice w budowie i różne podstawniki są przyczyną odmiennych właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych BDA. Pochodne powstają przez podstawienie pierścienia triazolowego (triazolam, alprazolam), imidazolowego (midazolam) czy też aromatycznego (bromazepam).

Różnice w budowie nie wpływają na podstawowy mechanizm działania. Odbywa się to poprzez wpływ na fragment kompleksu receptora GABA-chlorkowego, nazywanego bezodwuzepinowym. Jest to receptor nie tylko dla BDA, lecz między innymi dla barbituranów, zolpidemu, chlorometiazolu, a nawet alkoholu, co tłumaczy, dlaczego interakcje alkoholu z BDA są tak poważne. Po związaniu ze swoistym receptorem następuje otwarcie kanału chlorkowego i hiperpolaryzacja błon komórkowych, prowadząca do hamowania wielu czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [13].

W zależności od czasu działania różni się benzodwuzepiny krótkodziałające, 3–5 godzin, na przykład alprazolam i triazolam, średnio długodziałające, 5–24 godzin, na przykład flunitrazepam, lorazepam, klonazepam, oksazepam, oraz działające powyżej 24 godzin, których sztandarowym przedstawicielem jest diazepam.

Czas działania utożsamia się często z czasem półtrwania, czyli okresem od osiągnięcia przez lek maksymalnego stężenia w surowicy do spadku tego stężenia o połowę. Czas półtrwania nie wiąże się z powinowactwem do receptora. Na przykład lorazepam wykazuje jeden z najkrótszych czasów półtrwania i największą skuteczność wiązania receptora, w przeciwieństwie do diazepamu. Niektórzy autorzy uważają, że leki o krótkim czasie półtrwania mają większy potencjał wywoływania uzależnienia niż preparaty o długim czasie półtrwania, z czym nie wszyscy się zgadzają.

Na podstawie farmakokinetyki wyróżnia się BDA wolno eliminowane z ustroju i ze względnie niskim powinowactwem do receptora oraz pochodne szybko eliminowane, ze średnim i dużym powinowactwem do receptora. Duże powinowactwo do receptora wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń pamięci i innych zaburzeń poznawczych [14].

■ Wskazania do stosowania benzodwuzepin

Według WHO wskazania do stosowania BDA można podzielić na psychiatryczne, neurologiczne i objawowe [12].

Do psychiatrycznych zalicza się: zaburzenia lękowe, psychozy, zaburzenia nastroju, objawy odstawienne, zaburzenia osobowości oraz tendencje samobójcze.

Do wskazań neurologicznych należą: padaczka i *status epilepticus*, późne dyskinezy i akatyzya oraz stany spastyczne mięśni, zaś wskazaniem objawowym są: zabiegi diagnostyczne, premedykacja anestezjologiczna, rozmaite schorzenia somatyczne, zaburzenia snu oraz stany pobudzenia i agresji.

Głównym wskazaniem do zalecania BDA są zaburzenia lękowe, które w ostatnich latach, w wyniku badań neurobiologicznych, wyodrębniono jako oddzielne jednostki z grupy stanów psychopatologicznych, określanych dawniej terminem nerwic. Ich występowanie wiąże się z pewnymi predyspozycjami genetycznymi, zmianami w zakresie neuroprzeżywania mózgowego, a także zmianami strukturalnymi w OUN. Wśród zaburzeń lękowych zaburzenia uogólnione (GAD, *generalized anxiety disorder*) charakteryzują się uporczywym, wolno płynącym lękiem, występującym niezależnie od okoliczności zewnętrznych. U pacjentów z lękiem uogólnionym część stanów stanowią mieszane zespoły lękowo-depresyjne. Natomiast lęk paniczny to napady ciężkiego lęku, które nie ograniczają się do szczególnych sytuacji czy okoliczności i dlatego nie można ich przewidzieć. Tego typu lęk występuje albo samodzielnie, albo łącznie z agorafobią, a między napadami może się pojawić lęk oczekiwania.

Objawy somatyczne stanowią część obrazu klinicznego zaburzeń lękowych. Są to najczęściej dolegliwości ze strony układu krążenia, układu oddechowego lub pokarmowego. Dawniej określano je terminem nerwic narządowych.

Zarówno GAD, jak i zaburzenia paniczne są często schorzeniami przewlekłymi. Przebiegają z ciągłymi nawrotami i zaostrzeniami i mogą być wyzwalane przez trudne sytuacje [15, 16]. Część chorych, mimo dolegliwości, jest w stanie funkcjonować w miarę sprawnie, ale niektórzy wykazują znaczne zaburzenie egzystowania na forum rodzinnym i zawodowym, tracą w wyniku choroby możliwość zarobkowania, stają się zależni ekonomicznie oraz mogą popadać w nałogi nadużywania tytoniu, alkoholu albo innych środków uzależniających. Wymienione przyczyny wiążą się ze wzrastającą śmiertelnością z powodu zaburzeń lękowych [17], a zaburzenia paniczne — ze wzrastającą liczbą prób samobójczych [18].

Wszystkie BDA, w porównaniu z placebo, działają przeciwlękowo, chociaż szczegółowe badania wykazują różnice w skuteczności poszczególnych leków. W terapii lęku uogólnionego przez krótki czas przydatne są właściwie wszystkie BDA dopuszczone do stosowania [19]. W przypadkach współwystępowania GAD i depresji leki przeciwdepresyjne są bardziej skuteczne niż BDA [20, 21]. W lęku panicznym zaleca się leki przeciwdepresyjne, głównie z grupy selektywnych inhibitorów wychwy-

tu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*), które w Europie, w przeciwieństwie do Stanów Zjednoczonych, są preparatami pierwszego rzutu, natomiast BDA — jako leki wspomagające [16, 22–24]. W terapii lęku przewlekłego nie potwierdzono skuteczności leków przeciwdepresyjnych [15]. Lęk społeczny, a więc lęk przed oceną i krytyką innych, uważany kiedyś za rzadką przypadłość, jest obecnie często rozpoznawany i jest częstą przyczyną inwalidztwa. Łączy się też z dystymią i depresją [25, 26]. Ten rodzaj lęku może być wskazaniem do stosowania SSRI. Zaburzenia lękowe mogą występować wtórnie w przebiegu chorób somatycznych oraz organicznych chorób OUN w następstwie nadużywania alkoholu i substancji psychoaktywnych.

Stosowanie BDA w najczęstszej psychozie — schizofrenii — było dosyć powszechne jako forma leczenia wspomagającego, ale zmniejszyło się po wprowadzeniu nowoczesnych, atypowych neuroleptyków [27]. Psychiatrycy są ostrożni w podawaniu BDA w przypadku psychoz schizofrenicznych ze względu na ich potencjalny wpływ dezynhibujący u chorych o skłonnościach samobójczych albo nieprzewidywalnym zachowaniu. Benzodwuzepiny wykorzystuje się też w terapii depresji, w tym psychotycznych, ale również jedynie jako leki wspomagające, zwłaszcza w początkowej fazie, gdy lęk i bezsenność są na pierwszym planie, ponieważ preparaty przeciwdepresyjne działają z pewnym opóźnieniem [28].

Bardzo ostrożnie podaje się BDA w wypadku zaburzeń osobowości oraz pacjentom z myślami samobójczymi. Wskazania te, mimo zaleceń WHO, budzą kontrowersje. Istnieje wyraźna zależność między zaburzeniami osobowości a ciężkością objawów abstynencyjnych podczas stosowania BDA [29].

Kolejnymi wskazaniami do zalecania BDA są epilepsja, a zwłaszcza *status epilepticus*, późne dyskinezy, akatyzya i skurcze mięśniowe oraz zaburzenia w zakresie układu autonomicznego.

Objawowo stosuje się BDA w zaburzeniach snu — głównie w bezsenności, parasomniach związanych z fazą NREM (somnia bulizm i lękach nocnych), zaburzeniach zachowania w fazie REM, czasem również w wypadku zmian stref czasowych oraz przy pracy w trybie zmianowym. W bezsenności BDA są najczęściej przypisywanymi środkami. W leczeniu najwcześniej wykorzystywano leki o długim czasie eliminacji z ustroju (diazepam, flurazepam). Skutkiem tych właściwości farmakokinetycznych było rozciągnięcie działania na okres dnia, co objawia się sennością. Tych niekorzystnych działań nie wykazują leki z grupy BDA charakteryzujące się krótszym okresem eliminacji (lorazepam, flunitrazepam), jednak powodują one szybciej rozwijającą się tolerancję, bezsenność z odbicia, a także zaburzenia pamięci. Dotychczas najkrócej w leczeniu bezsenności wykorzystuje się triazolobenzodiazepiny, preparaty o dużej skutecz-

ności, ale także o większym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych w postaci zaburzeń funkcji poznawczych, amnezji, lęku w czasie dnia oraz znacznie wyrażonych objawów abstynencyjnych. Pochodne triazolowe charakteryzują największy potencjał uzależniający, wywołujący rozwój tolerancji i nawrót bezsenności, występowa- nie objawów z odbicia oraz objawów odstawiennych.

Dysponując bogatym i skutecznym wyborem tych środków, nie można zapominać, że ustąpienie zaburzeń snu często utrudnia dokonanie właściwego rozpoznania i uniemożliwia leczenie przyczynowe. Bezsenność lub inne dyssomie niemal zawsze towarzyszą depresji, mogą też ją poprzedzać, a nierzadko — wyzwać. Długotrwała bezsenność wskazuje na zaburzenia depresyjne maskowane różnymi objawami somatycznymi i psychicznymi. Od około 30 lat BDA są podstawą terapii bezsenności [30, 31]. Wśród tych leków, stosowanych jako środki nasenne przez lekarzy ogólnych, 50% stanowią lorazepam i triazolam, a około 73% pacjentów, a więc 3/4, zażywa je rok lub dłużej [30]. Alternatywą dla BDA mają być nowe selektywne leki nasenne z grupy imidazopiry- dyny [31]. Istnieją już doniesienia, że niebenzodiazepi- nowe nowe pochodne również mogą uzależniać [32].

Wszystkie BDA mogą wywoływać reakcje paradoksalne: lęk, omamy, pobudzenie i zachowania agresywne.

■ Niewłaściwe stosowanie benzodwuazepin

Zapisywanie BDA powinno się wiązać z właściwym wskazaniem, a lek trzeba stosować przez określony czas. W praktyce obserwuje się zalecanie BDA bez żadnych wskazań, najczęściej, gdy nie postawiono właściwej diagnozy, a „wypada” coś podać, by pacjent czuł się leczony. Preparaty te często zapisuje się osobom, które mają problemy w domu, małżeńskie, z dziećmi, w pracy itp.

Zdarza się, że chorzy otrzymują receptę, ale bez wskazania dawkowania i czasu terapii. Pacjent sam ustala sobie dawkę i czas stosowania oraz prosi, na ogół skutecznie, o wypisanie kolejnej recepty. Niejednokrotnie lekarz przepisuje recepty na BDA bez badania pacjenta, choć może nie dotyczy to polskich realiów. W takiej sytuacji zatracą się poczucie upływającego czasu, chory przyjmuje lek bez kontroli i w rezultacie mogą oczywiście wystąpić problemy z odstawieniem i uzależnieniem. Autorzy pomijają komentarz o niewłaściwości takiego postępowania.

Benzodwuazepiny są szeroko stosowane jako *vehicula psychotherapiae*. Zastępują, niestety, kontakt słowny z lekarzem i elementarną psychoterapię.

Niewłaściwe jest pozyskiwanie BDA z nieusankcjonowanych źródeł przez przyjaciół, sąsiadów i czarny rynek. Nadużywanie nielegalnych substancji wzrasta systematycznie w Wielkiej Brytanii i innych krajach. Ostatnie dane wskazują, że więcej niż 40% młodych osób próbuje niedozwolonych środków [33].

■ Rozpowszechnienie stosowania benzodwuazepin

Dokładne dane na temat częstości stosowania BDA nie są znane. Przedstawione przykłady pozwalają uzmysłowić sobie rozmiary zjawiska.

Ocenia się, że w Stanach Zjednoczonych 1 na 4 dorosłych jest leczony przeciwlękowo. Większość pacjentów (85%) stosuje terapię stosunkowo krótko, a tylko 15% — dłużej niż przez 1 rok. Rozpowszechnienie stosowania BDA u dorosłych przez okres powyżej roku bez względu na częstość i czas przyjmowania ocenia się na 11%; w ostatnich latach rozpowszechnienie to spada [34].

Z danych francuskich wynika, że 5–7% ogólnej populacji regularnie zażywa BDA, a 25–30% — przynajmniej raz w ciągu roku. Wśród pacjentów lekarzy ogólnych BDA regularnie przyjmuje 20%, w szpitalach ogólnych — 20–45%, zaś w psychiatrycznych jeszcze więcej [35]. W latach 80. częstość stosowania BDA we Francji i Belgii była największa w Europie, ponieważ około 15–16% populacji przyjmowało leki przynajmniej przez rok [36].

W Wielkiej Brytanii w 1995 roku lekarze ogólni wystawili 18 milionów recept na BDA [37].

Zużycie BDA rośnie wraz ze wzrostem wieku. Ocenia się, że 6,8% chorych, których leczono BDA w szpitalu, to po 50 roku życia osoby potencjalnie zażywające te leki w dalszym ciągu [36].

Preferencja dotycząca poszczególnych BDA zmienia się z upływem czasu. Do wczesnych lat 80. najczęściej stosowanym lekiem z tej grupy był diazepam, nie tylko w Stanach Zjednoczonych, ale w ogóle na świecie. Jest to prototyp z grupy BDA o długim czasie półtrwania. Podawany kilka razy na dobę kumuluje się w ustroju, zarówno sam, jak i w postaci metabolitów. Tego typu profil umożliwia przedłużone działanie przeciwlękowe i małe prawdopodobieństwo natychmiastowego nawrotu po odstawieniu. Niekorzystną stroną jest nadmierna sedacja, zaburzenia intelektualne i uszkodzenie pamięci.

Od lat 80. najczęściej stosowanym lekiem z grupy BDA jest alprazolam, który charakteryzuje się krótkim czasem półtrwania, małym prawdopodobieństwem kumulacji w ustroju i, w konsekwencji, sedacji. Osiągnięcie efektu terapeutycznego wymaga jednak podania wielu dawek, natomiast po odstawieniu wymienione objawy prawie natychmiast powracają. W ciągu ostatnich 15 lat kolejną pozycję zajmowały klorazepat i lorazepam, zaś ostatnio znacząco wzrasta stosowanie klonazepamu [38, 39].

■ Objawy niepożądane i paradoksalne oraz przeciwwskazania

Wszystkie pochodne BDA oddziałują przez kompleks receptora benzodiazepinowego, czego efektem jest sedacja OUN. Zależy to od dawki, stężenia leku w surowicy i liczby receptorów zajętych przez BDA. Sedacja objawia

się uczuciem zmęczenia, spowolnieniem procesów myślowych i trudnościami w koncentracji oraz obniżeniem funkcji poznawczych. Ze względu na obniżenie napędu pacjent nie powinien kierować pojazdami mechanicznymi w pierwszych dniach leczenia BDA. Ponadto może wystąpić suchość śluzówek, obniżona akomodacja, ataksja i zaburzeniami równowagi. Kolejną konsekwencją zażywania BDA są zaburzenia pamięci, które dotyczą raczej pamięci epizodycznej niż krótko- czy długotrwałej i nie wynikają z sedacji, ale odzwierciedlają powinowactwo do receptora. Wszystkie te objawy są przejściowe, odwracalne i ustępują po wyeliminowaniu leku z organizmu. W miarę upływu czasu, w wyniku zmiany wrażliwości receptorów, rozwija się tolerancja i mimo kontynuowania terapii skargi chorego są coraz mniej nasilone. Tolerancja na sedację nie łączy się z tolerancją na wpływ przeciwlękowy leku.

Ostatnio zwraca się uwagę, że przyjmowanie wszystkich BDA przez osoby w podeszłym wieku zwiększa zagrożenie upadkiem i ryzyko złamania biodra [40], a właśnie w tej grupie wiekowej wspomniane preparaty stosuje się powszechnie z powodu bezsenności. W związku z tym Rada do Spraw Zdrowia Holandii podjęła decyzję, by nie ograniczać zalecania BDA, ponieważ dobry sen jest ucieczką od smutnej egzystencji z dolegliwościami somatycznymi i psychicznymi, typowej dla tego wieku, i jest ważniejszy dla komfortu życia niż ewentualne powikłania [41].

W grupie starszych pacjentów oraz u osób z chorobami mózgu, nerek czy wątroby w wywiadzie mogą się zdarzyć reakcje paradoksalne, na przykład pobudzenie, wrogość, agresja i wściekłość, a także jakościowe zaburzenia świadomości.

Bezwzględny przeciwwskazaniem do podawania BDA są *myastenia gravis*, zaburzenia oddychania pochodzenia centralnego, stan wstrząsu z hipotensją i ilościowe zaburzenia świadomości typu śpiączki czy somnolencji.

■ Uzależnienie i nadużywanie benzodwuzepin

Najpoważniejszym powikłaniem przyjmowania BDA jest niebezpieczeństwo uzależnienia. Do jego rozwoju przyczyniają się różne czynniki, takie jak: brak określonego czasu leczenia, nieinformowanie pacjenta o możliwości uzależnienia, nieumiejętne stosowanie, niewłaściwe relacje między lekarzem a pacjentem i niewykorzystywanie metod psychoterapeutycznych [36, 39].

Większość pacjentów zażywa BDA przez względnie krótki okres 2–4 tygodni, a nawet krócej. Znaczny odsetek chorych często stosuje dawki mniejsze niż zalecono. Nie dotyczy to osób z zaburzeniami lękowymi.

Uzależnieniu sprzyjają zaburzenia psychiczne, poliotoksykomania i alkoholizm. Cechy osobowości również odgrywają pewną rolę. Tendencje do długotrwałego za-

żywania mają pacjenci z osobowością neurotyczną, typu *borderline* lub antysocjalną. Uzależnieniu łatwiej poddają się kobiety niż mężczyźni (w stosunku 2:1), częściej niewykształceni i z niższych warstw społecznych, ale zgłaszający duże skargi niesprawiedliwione stanem chorobowym. Kolejnym czynnikiem ryzyka jest podeszły wiek. Z francuskich badań wynika, że pacjenci długotrwanie przyjmujący BDA należą do starszej grupy wiekowej. Są to osoby z licznymi przewlekłymi schorzeniami, zażywające znaczne ilości różnych leków. Wszystkie BDA charakteryzuje podobna zdolność do wywoływania uzależnienia.

Ważne jest odróżnianie uzależnienia od nadużywania, ponieważ właśnie osób nadużywających dotyczy wysokie ryzyko uzależnienia [42, 43]. U tych pacjentów często stwierdza się w wywiadzie nadużywanie innych leków przez nich samych lub w rodzinie, częste jest też uzależnienie od alkoholu. Nadużywanie niejednokrotnie zdarza się w celach nieterapeutycznych, ale z powodu chęci wywołania stanu przyjemności, euforii, *highu*, czy też intoksykacji. Stosowane w tym celu dawki są wyższe od leczniczych. Nadużywający uzyskują leki z nielegalnych źródeł, poświęcają wiele czasu na ich zdobycie i tracą kontrolę nad ich przyjmowaniem. Preferują oni BDA szybko wchłaniające się z przewodu pokarmowego, jak na przykład diazepam. Nie ma danych, że właściwie stosowane dawki BDA mogą prowadzić do nadużywania, chyba że są to osoby z predyspozycją.

Pacjent, który zażywa BDA rok lub dłużej, może być uzależniony, ale nie nadużywający.

Każdy przyjmujący BDA musi być świadomy, że odstawienie może spowodować objawy abstynencyjne. Według Rickelsa u 43% osób zażywających te leki przez 8 miesięcy będą występowały wspomniane objawy, natomiast u zażywających je krócej — tylko u 5% [44, 45]. Należy pamiętać, że objawy abstynencyjne mogą również oznaczać nawrót choroby. Wiele zaburzeń lękowych ma charakter przewlekły, a więc nawrót po odstawieniu leku zdarza się często. Dunbar podaje, że 1% stosujących BDA z powodu zaburzeń lękowych jest niezdolnych do odstawienia leków.

Ciężkość i natura objawów abstynencyjnych nie zależą bezpośrednio od czasu przyjmowania BDA. U pacjenta zażywającego leki ponad rok objawy te mogą wystąpić w znikomym stopniu, natomiast u innego już po miesiącu objawy mogą być znacznie nasilone. Na ogół jednak nasilenie objawów abstynencyjnych wzrasta, gdy leki są stosowane dłużej niż 3 miesiące. Również dawka ma znaczenie — im wyższa tym znacznie silniejsze objawy.

Zaleca się różne strategie odstawiania BDA. Jedną z najczęstszych jest obniżanie dobowej dawki o 20–25% co 7–10 dni (niebezpieczeństwo drgawek) przez 6–8 tygodni [46]. Szybkie odstawianie grozi wystąpieniem drgawek a nawet stanu padaczkowego [47]. Profilaktycznie

podaje się karbamazepinę przez cały okres detoksykacji i kilka miesięcy po odstawieniu leku [48]. W wypadku uzależnienia od BDA o krótkim czasie półtrwania niektórzy zalecają przejście na preparaty długodziałające, na przykład klorazepat.

Wśród koncepcji terapeutycznych wymienia się podawanie propranololu jako łagodzącego objawy adrenergiczne, a ponadto zalecenie pacjentowi innych leków anksjolitycznych, na przykład buspironu, samodzielnie albo z lekami przeciwdepresyjnymi. Ostatnio pozytywnie ocenia się łączne podawanie karmazepiny ze środkami przeciwdepresyjnymi, takimi jak tianeptyna czy opi-pramol. Stosuje się również leczenie klonidyną, flumazenilem, werapamilem i gabapentyną.

Z doświadczeń klinicznych wynika, że stosunkowo łatwo jest zmniejszyć dawki BDA o 50%, natomiast dalsze ich obniżanie jest bardzo trudne. Z badań Schwietzera wynika, że 32% uzależnionych od długodziałających BDA nie było w stanie osiągnąć abstynencji, to samo dotyczyło 42% uzależnionych od krótkodziałających postaci leku [46, 48]. Jest to zatem problem niezwykle trudny i wymagający długotrwałego i wielokierunkowego postępowania, jak w przypadku wszystkich uzależnień.

■ Podsumowanie

1. Benzodwuzepiny są lekami niezbędnymi w praktyce klinicznej i ogólnolekarskiej, pod warunkiem uwzględniania wskazań, właściwego dawkowania i przestrzegania czasu leczenia.
2. Powinno się je podawać w jak najmniejszych dawkach i przez jak najkrótszy czas. Zgodnie z zalece-

niami ekspertów w niektórych zaburzeniach lękowych można je stosować długotrwanie.

3. Najważniejszymi czynnikami decydującymi o podjęciu leczenia, wyborze środka i czasie terapii powinny być objawy kliniczne.
4. W zaburzeniach lękowych można je stosować samodzielnie lub łącznie z lekami przeciwdepresyjnymi, które w ostatnich latach odgrywają coraz większą rolę i mogą w części przypadków skutecznie zastąpić anksjolityki, nie wywołując uzależnienia.
5. Leczenie bezsenności za pomocą BDA należy ograniczyć w czasie. Jeśli terapia nie przynosi efektów, trzeba skorzystać z porady specjalisty.
6. Stosowanie BDA bez uzasadnienia klinicznego prowadzi do uzależnienia o charakterze jatrogennym.
7. Benzodwuzepiny o krótkim i średnim czasie półtrwania, w porównaniu z długodziałającymi postaciami leku, mogą sprzyjać większemu ryzyku nawrotu dolegliwości i wystąpienia objawów odstawiennych, a także funkcji poznawczych i zaburzeń pamięci.
8. Przyjmowanie BDA bez właściwej diagnozy może być przyczyną uzależnienia.
9. W wypadku wszystkich BDA mogą wystąpić trudności z ich odstawieniem, ale objawy z tym związane i ich nasilenie mogą się różnić osobniczo.
10. Odstawienie BDA powinno się odbywać metodą powolnego obniżania dawek.
11. Uzależnienie od BDA traktuje się jak wszystkie uzależnienia.
12. Każdorazowe stosowanie BDA powinno się wiązać z rozważeniem korzyści i ryzyka.

■ Streszczenie

Benzodwuzepiny w praktyce lekarskiej — korzyści i zagrożenia

W artykule przedstawiono podstawowe wiadomości na temat stosowania benzodwuzepin (BDA) w praktyce ogólnolekarskiej z uwzględnieniem wskazań i przeciwwskazań w leczeniu bezsenności. Autorzy charakteryzują właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne BDA, informują o wskazaniach do ich zalecania, zwracają też uwagę na zagrożenia, z jakimi może się wiązać przyjmowanie tych leków (uzależnienie, nadużywanie).

Słowa kluczowe: benzodwuzepiny, farmakokinetyka, farmakodynamika

■ Piśmiennictwo

1. Moller H.J. Effectiveness and safety of benzodiazepines. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1999; 19 (supl. 2): 2S–11S.
2. Nelson J., Chouinard G. Guidelines for the clinical use of benzodiazepines. *Can. J. Pharmacol.* 1999; 6 (2): 69–83.
3. Rouillon F. Consumption of benzodiazepines. *Dependences* 1993; 1: 29–35.
4. Shader R.I., Greenblatt D.J. Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *N. E. J. Med.* 1993; 19 (328): 1398–1405.
5. Gribomont B. Population at risk of benzodiazepin misuse. W: Update on the use of benzodiazepin in general practice. Round Table Series 54. Royal Society Med., London. 1998; 13–18.
6. O'Brien-Counihan U. Problems with the use and misuse of benzodiazepines: a GP's perspective, Update Use Benzodiazepines. Round Table Series 54. 1998; 1–4.
7. Piper A.J. Addiction to benzodiazepines — how common? *Arch. Fam. Med.* 1995; 4: 964–970.
8. Woods J.H., Katz J.L., Winger G. Benzodiazepines: use, abuse and consequences. *Pharmacol. Rev.* 1992; 44: 151–347.
9. Laux G. Aktueller Stand der Behandlung mit Benzodiazepinen: *Nervenarzt* 1995; 66 (5): 311–322.
10. Uhlenhuth E.H., Balter M.B., Ban T.A., Yang K. International study of expert judgment on therapeutic use of benzodiazepines and other psychotherapeutic medication: IV Therapeutic dose

- dependence and abuse liability of benzodiazepines in the long-term treatment of anxiety disorders. *J. Clin. Psychopharmacology* 1999; 19 (supl. 2): 23S–29S.
11. Ashworth M., Gerada C. ABC of mental health: addiction and dependence: *BMJ* 1997; 315: 358–360.
 12. WHO Programme on substance abuse: Rational use of benzodiazepines. Geneva 1996.
 13. Płażnik A. Uzależnienie od benzodwuzepin, efekty farmakologiczne. *Post. Psych. Neurol.* 1995; 4: 157–170.
 14. Hindmarch I. Biological and pharmacological aspects of the action of benzodiazepines, update on the use of benzodiazepine in general practice. Round Table Series 54. 1998; 19–24.
 15. Lader M.H. The nature and duration of treatment for GAD. *Acta Psych. Scand.* 1998; 39 (supl. 31): 9–17.
 16. den Boer J.A. Pharmacotherapy of panic disorder; differential efficacy from a clinical view point. *J. Clin. Psychiat.* 1998; 59 (supl.): 830–836, discussion: 37–38.
 17. Allgulander C., Lavori P.W. Excess mortality among 3302 patients with pure anxiety neurosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 1991; 48: 599–602.
 18. Noyes R. Jr. Suicide and panic disorder, a review. *J. Affect. Dis.* 1991; 22: 1–11.
 19. Mahe V., Baslogh A. Long term pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Clin. Pharmacol.* 2000; 15 (2): 99–105.
 20. Davidson J.R.T.J. Farmakoterapia uogólnionych zaburzeń lękowych. *Clin. Psychiatr.* 2001; 62 (supl. 11): 46–50.
 21. Ballenger J.C., Davidson J.R.T., Lecrubier Y. Ustalenia i wytyczne dotyczące patogenezy i leczenia uogólnionych zaburzeń lękowych. *J. Clin. Psychiat.* 2001; 62 (supl. 11): 53–58.
 22. Bougerol T., Fariisse J. Pharmacotherapie du trouble panique. *Encephale* 1996; 22: 546–553.
 23. Ballenger J.C., Davidson J.R., Lecrubier Y., Nutt D.J., Baldwin D.S., den Boer J.A. Consensus statement on panic disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J. Clin. Psychiat.* 1998; 59 (supl.): 847–854.
 24. Bennett J.A., Moioffer M., Stanton S.P., Dwight M., Keck P.E. A risk benefit assessment of pharmacological treatments for panic disorder. *Drug Saf.* 1998; 18 (6): 419–430.
 25. Connor K.M., Davidson J.R., Sutherland S., Weisler R. Social phobia; issues in assessment and management. *Epilepsia* 1999; 40 (supl. 6): S60–S65.
 26. Davidson J.R., Tupler L.A., Fotts N.L. Treatment of social phobic with benzodiazepines. *J. Clin. Psychiatr.* 1994; 55 (supl.): 28–32.
 27. Stimmel G.L. Benzodiazepines in schizophrenia. *Pharmacotherapy* 1996; 16 (6 Pt 2): 148S–151S.
 28. Kupfer D.J. Pathophysiology and management of insomnia during depression. *Ann. Clin. Psychiatry* 1999; 11 (4): 267–276.
 29. Schweizer E., Rickels K., de Martinis N., Case G., Garcia-España F. The effect of personality on withdrawal severity and outcome in benzodiazepine dependent patients. *Psychol. Med.* 1998; 28 (3): 713–720.
 30. Balestrieri M., Bortolomasi M., Galletta M. Hypnotics drugs in a population. Prescription by the specialist and the general practitioner. *Recenti Prog. Med.* 1998; 89 (1): 3–6.
 31. Grad R.M. Benzodiazepines for insomnia in community dwelling elderly: a review of benefit and risk. *J. Fam. Pract.* 1995; 41 (5): 473–481.
 32. Shader R.J., Greenblat D.J. Use of nonzodiazepines in anxiety disorders. *N. Eng. J. Med.* 1993; 328: 1398–1405.
 33. Strohle A., Antonijevic I.A., Steiger A., Sonntag A. Dependence of non benzodiazepines hypnotics. Two case reports. *Nervenarzt* 1999; 70 (1): 72–75.
 34. Pelissolo A., Boyer P., Lepine J.P., Bisserbe J.C. Epidemiology of anxiolytics and hypnotic in France and in the world. *L. Encephale* 1996; 22: 187–196.
 35. Massana J. Clinical use of benzodiazepine in general practice: Update on the use of benzodiazepines. Round Table Series 54. 1998; 25–29.
 36. Piper A. Jr. Addiction to benzodiazepine — how common? *Arch. Fam. Med.* 1995; 4 (11): 964–970.
 37. Dunbar G.C., Tuplen L.A., Fotts N.L. Patterns of benzodiazepine use in Great Britain assessed by a population survey. *Br. J. Psychiat.* 1989; 155: 836–840.
 38. Hardy P. Prevalence de la dependance aux benzodiazepines. W: Les nouvelles addiction. Masson, Paris 1991; 162–163.
 39. Hollister L.E., Muller-Oerlinghausen B., Rickels K., Shadr R.I. Clinical uses of benzodiazepines. *J. Clin. Psychopharm.* 1993; 13 (supl.): 1–169.
 40. Wang P.S., Bohn R.L., Glynn R.J., Mogun H., Avorn J. Hazardous benzodiazepines regimens in the elderly; effects of half life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am. J. Psychiat.* 2001; 158 (6): 892–898.
 41. Rooijman H.G. Rapport of the Netherland Health Council on the use of benzodiazepines. *Ned. Tijdschr.-Geneesk.* 1999; 13, 143 (11): 551–552.
 42. Rzewuska M. Uzależnienie od benzodiazepin: aspekty kliniczne. *Post. Psychiat. Neurol.* 1995; 4: 171–180.
 43. Sęp-Kowalikowa B., Czucha M. Uzależnienie od benzodwuzepin i leczenie zespołów odstawienia. *Psych. Pol.* 2002; 36 (supl. 6): 347–357.
 44. Rickels K., de Martinis N., Rynn M., Mandos L. Pharmacologic strategies for discontinuing benzodiazepine treatment. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1999; 19 (6 supl. 2): 12S–16S.
 45. Rickels K., Case W.G., Schneiger E.E. Low dose dependence in chronic benzodiazepine users. *Psychopharmacol. Bull.* 1986; 22: 407–415.
 46. Schweizer E., Rickels K., Case W.G., Greenblatt D.J. Long term therapeutic use of benzodiazepines, effect of gradual taper. *Arch. Gen. Psychiat.* 1990; 47: 908–915.
 47. Gatzonis S.D., Angelopoulos E.K. Convulsive status epilepticus following abrupt high-dose benzodiazepine discontinuation. *Drug Alcohol Depend.* 2000; 1, 59 (1): 95–97.
 48. Schweizer E., Rickels K., Case W.G., Greenblatt D. Carbamazepine treatment in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *Arch. Gen. Psychiatr.* 1991; 48, 5: 448–452.