

Can the use of benzodiazepines increase the risk of dementia?

Czy stosowanie benzodiazepin może zwiększać ryzyko wystąpienia otępienia?

Jan Jaracz, Natalia A. Rakowska

Department of Adult Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences

ABSTRACT

Objective. This study aims to provide up-to-date data on the possible relationship between the use of benzodiazepines and the subsequent occurrence of dementia.

Literature review. Benzodiazepines (BDA) have been used in medicine for over half a century. Initially, they were considered very safe, especially when compared to older generation drugs. Over time, more and more information about possible side effects became available and the problem of abuse and addiction was growing. One of the side effects of BDA is possible deterioration of cognitive functions, particularly relevant in elderly population. In recent years, numerous studies have been

published, the results of which indicate the possible impact of using this group of drugs on the risk of developing dementia. The possibility of reverse causality, i.e. when BDA is included in the prodromal phase of dementia to alleviate such symptoms as anxiety or insomnia, is also discussed.

Conclusions. Although numerous studies confirm a higher incidence of dementia in BDA users, this relationship has not been clearly confirmed due to methodological problems and possible influence of many additional factors.

STRESZCZENIE

Cel. Celem poniższego opracowania jest przedstawienie aktualnych danych na temat możliwego związku stosowania benzodiazepin i późniejszego wystąpienia otępienia.

Przegląd piśmiennictwa. Benzodiazepiny (BDA) stosowane są w lecznictwie od ponad pół wieku. Na początku uznawano je za bardzo bezpieczne, szczególnie w porównaniu z lekami starszej generacji. Z czasem pojawiało się coraz więcej informacji o możliwych działaniach niepożądanych, narastał też problem nadużywania i uzależnienia. Jednym z efektów ubocznych BDA jest możliwe pogorszenie funkcji poznawczych, istotne szczególnie u osób w wieku podeszłym. W ostatnich latach opublikowano liczne prace, których wyniki wskazują na możliwy wpływ stosowania tej grupy leków na ryzyko wystąpienia otępienia. Omówiono także możliwość odwrotnej przyczynowości, czyli sytuacji, gdy BDA są włączane w prodromalnej fazie otępienia w celu łagodzenia takich objawów, jak niepokój czy bezsenność.



Received: 31.08.2020

Accepted: 25.09.2020

KEYWORDS

- dementia
- benzodiazepines
- prodromal symptoms

SŁOWA KLUCZOWE

- otępienie
- benzodiazepiny
- objawy prodromalne

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Jan Jaracz
Poznan University of Medical Sciences
Department of Adult Psychiatry
27/33 Szpitalna Str., 60-572, Poznań, Poland
email: jjjaracz@gmail.com

Wnioski. Choć liczne badania potwierdzają częstsze występowanie otępienia u osób zażywających BDA, zależność ta nie została jednoznacznie potwierdzona z uwagi

na problemy metodologiczne i możliwy wpływ wielu dodatkowych czynników.

Introduction

The history of benzodiazepines (BDA) began in 1955, when the pharmaceutical company Hoffmann-La Roche launched chlordiazepoxide. Another drug from this group was diazepam, which was released in 1963. The name of this group of drugs results from the structure of the molecule, which consists of a benzene ring and a diazepine ring. Modifications to the molecules have led to developing further active substances, of which more than 30 drugs are currently registered. Initially, BDA was used very eagerly as it appeared to be safe, less toxic, and less addictive than barbiturates used previously (Wick, 2013). In addition, these drugs have numerous properties, including anxiolytic, sedative, sleeping, anticonvulsant, and muscle relaxant, which has contributed to their widespread prescription in various indications (Willems *et al.*, 2013). The mechanism of action of this group of drugs was identified only several years after their introduction. It consists in the molecule joining with the benzodiazepine receptor of the receptor complex, which is identified as the GABAergic receptor. Stimulation of the benzodiazepine receptor increases the inhibitory action of γ -aminobutyric acid (GABA) in the nervous system. It also strengthens the chloride conductivity through channels controlled by GABA. As a result, neurons are inhibited in the anxiety-generating circuits.

Numerous side effects and risks resulting from the use of BDA are now well known. Apart from the risk of addiction, these include respiratory failure, accidents, delirium, deterioration of cognitive functions, tendency to falls, and, consequently, fractures. Van Strien *et al.* (2013) have found a link between repeated falls and the use of BDA, including short-acting preparations that are considered safer. This link to incidental falls has not been confirmed. The above described side effects concern mainly elderly people due to increased sensitivity and susceptibility to drug accumulation in adipose tissue and possible interactions with other drugs used (Kuerbis *et al.*, 2014).

Despite these risks, the number of prescriptions issued worldwide increases with the age of patients. The percentage of people over 65 years old who took BDA was 18.9% in Germany (Linden *et al.*, 2004) and 15.0% in Canada (Mamdani *et al.*, 2005). Holm *et al.* (2012) described that in Denmark, in the group of people over 85 years of age, the frequency of BDA use in doses > 180 of defined daily doses (DDD) per year increases by as much as nine times as compared to young people. BDAs are prescribed for depressive and anxiety disorders and

insomnia (Linden *et al.*, 2004). When the UK's register of prescriptions for benzodiazepine drugs was analysed, only one third of them were well grounded (Dell'osso and Lader, 2011). There are several reasons why the validity of at least part of the prescriptions issued should be questioned (Liu *et al.*, 2011). This is mainly about recommending long-acting preparations for the elderly, using BDA instead of drugs that should be introduced in a given situation, e.g. antidepressants, too long a period of use or doses unsuitable for indications. It has been shown that people over the age of 65 who are taking BDA have had an average of seven years of their use (Zhong *et al.*, 2015), when it is widely known that it should be up to several weeks. Gray *et al.* (2016) noted that the majority of BDA users are women who are already suffering from somatic diseases or depression and declare a rather low subjective assessment of their health. Many geriatric psychiatrists do not recommend the use of BDA in the elderly, especially with symptoms of dementia due to the possibility of impairment of cognitive functions. In this context, research results indicating the potential impact of BDA on the development of dementia are of increasing concern. The aim of this paper is to present the existing knowledge on the relationship between the use of BDA and the occurrence of dementia.

Dementia as a global problem

Dementia is one of the most important public health problems in the world and the number of sick people is constantly increasing. In 2012, the problem affected 35.6 million people in the world, and forecasts say that this number could double by 2030 (World Health Organization, 2012) and reach 131 million in 2050 (Prince *et al.*, 2016). The incidence of the disease increases exponentially with age (Corrada *et al.*, 2010). Alzheimer's disease is the most common cause of dementia in Western countries, while vascular dementia dominates in Asia (Catinig *et al.*, 2012). So far, many risk factors of dementia have been identified. The confirmed ones are mainly age and, in the case of the Alzheimer's disease, the presence of the ApoE4 allele. Other factors that are likely to play a role in the development of dementia include female gender, level of education (Plassman *et al.*, 2007), associated diseases, such as depression, anxiety disorders (Fourrier *et al.*, 2001), past stroke, hypertension, and diabetes. However, the data on the impact of BDA are contradictory. It has been proven that taking a single dose can cause memory

and attention impairment (Tannenbaum *et al.*, 2012), there are even reports that even so little exposure can increase the risk of Alzheimer's disease (Lee *et al.*, 2018).

The role of benzodiazepines in the pathogenesis of dementia

The first publication on the relationship between the use of BDA and dementia risk was published in 1998. These studies showed that in a group of 668 people over 74 years of age who were using BDA, the risk of dementia was lower compared to people who did not use BDA (Fastbom *et al.*, 1998). In the following years, there were reports indicating the possibility of increasing the risk of dementia in people taking BDA. The summary of the results of these studies are presented in Table 1.

The first meta-analysis of six prospective studies conducted by Zhong *et al.* (2015) shows a link between long-term use of BDA and dementia. They demonstrated that both current and past users of such drugs have a 55% higher risk of developing dementia after taking into account potentially confounding factors, such as anxiety or depression, and secondly, they found that each additional 20 defined daily doses (DDD) per year increase the risk of dementia by as much as 22%, which underlines the dose-dependent effect. However, as the authors point out, the data should be interpreted with caution as this relationship may be two-way. It is important to note that very similar results have been obtained for groups of current and former BDA users, which may lead to the conclusion that discontinuation of these drugs does not reduce potential risks.

In their meta-analysis, Islam *et al.* (2016) identified the chances of dementia among people using BDA for at least 30 days as 78% higher compared to the group of people who never used it. The strongest correlation was found in the Asian population. In addition, the impact of other potentially confounding factors that coexisted with BDA intake was studied, such as gender, body mass index, smoking and drinking, comorbidities, other drugs used as well as mental illnesses and disorders. Female gender, active smoking, alcohol consumption, and diseases, such as diabetes, hypertension and heart disease, cerebral vascular disease, dyslipidaemia and statin intake, anticoagulants and hypotensive drugs, epilepsy, Parkinson's disease and mental disorders, including psychotic and depressive symptoms, anxiety and insomnia, have been found to increase the incidence of dementia. Interestingly, a negative correlation has been observed between obesity and former smokers, but the authors stress that these correlations are neither significant nor clear. Other conclusions were reached by Fitzpatrick *et al.* (2009), indicating an increased risk of dementia in users of BDA with BMI (body mass index) > 30. Wine consumption seems to reduce the risk of dementia quite

significantly (Islam *et al.*, 2016). This effect has not been confirmed for alcoholic products other than wine, and Luchsinger *et al.* (2004) consider that these benefits only apply to people without the ApoE4 allele. The protective effect of moderate wine consumption is most likely due to the presence of resveratrol. It is a polyphenol of which dark grapes are a rich source. It has been shown that it can reduce the risk of vascular diseases and slow down neurodegenerative processes (Pieszka *et al.*, 2016).

A retrospective cohort study ($n = 268\,170$) by Lee *et al.* (2018) in Korea was distinguished by the fact that the incidence of the Alzheimer's disease was studied in a group of people taking not only drugs acting on the GABA-receptor, but also other substances used for sedative and sleeping purposes, namely antidepressants and small doses of antipsychotics. Interestingly, for all groups, after taking into account such confounding variables as diabetes, hypertension, hyperlipidaemia, and cerebrovascular diseases, an increase in the risk of dementia disorders was shown, but the greatest dependence was confirmed with regard to BDA. The most significant risk was found when using preparations with a long half-life, additionally at high exposure levels, above 360 DDDs. However, a clear dose-response relationship was not confirmed.

A systematic review and meta-analysis of 12 prospective and retrospective studies published in 2018 confirmed the relationship between the use of BDA and the occurrence of dementia (Lucchetta *et al.*, 2018). However, according to the authors, it is difficult to conclude on their basis about more complex relationships, e.g. between the type of drug used (long- vs. short-acting), duration of use or dose and the type of dementia (degenerative vs. vascular).

In a population study conducted in the United States ($n = 3434$) (Gray *et al.*, 2016), the authors presented a slightly different picture of these relationships, which is a signal to interpret all reports on the relationship between BDA and dementia development with caution. The analysis of the results took into account the impact of confounding variables, including somatic diseases, mental disorders and lifestyle elements, such as physical activity or smoking. According to the authors, for the group most intensively using drugs from the BDA group, i.e. > 365 of total standardised daily doses (TSDD), the risk was negligible and was 1.03 for dementia and for Alzheimer's disease, for the average level of use, i.e. > 120 TSDD, it was 1.07 for dementia and 0.95 for Alzheimer's disease. Slightly higher risks were reported in the groups with lowest exposure, with 1.25 for dementia and 1.27 for Alzheimer's disease respectively with exposure levels of 1-30 TSDD, leading to the clear conclusion that the causal relationship between the use of BDA and the occurrence of Alzheimer's disease has not been confirmed. To make the results of the study credible, the cognitive functions of the participants were monitored using Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI) and no

significant decrease was shown in any group of people using BDA compared to people never using BDA. The authors, however, draw attention to several factors that may influence the results obtained. Firstly, in their study group, participants may have had relatively lower levels of drug exposure than in other analyses carried out, and secondly, CASI is a screening test. They also pointed out that the method of use (continuous or periodic) may also play a role and this requires further observation.

Recent publications presenting the results of cohort studies also do not determine whether there is a link between the use of BDA and the development of dementia. Studies published by Tseng *et al.* (2020) show that the use of short-acting BDAs (OR 1.98) has a higher and significant risk compared to preparations with long (> 20 hours) half-life (OR 1.47). In addition, there was a higher risk of dementia in people taking two or more BDA preparations simultaneously. Different results were obtained by Osler and Jorgensen (2020) who performed their analyses on a Danish group of patients treated for affective disorders in the past. Slightly increased risk (OR 1.08) was observed in the group of patients using the lowest doses of BDA, and the lowest risk (OR 0.83) of developing dementia was observed in the group of patients taking the highest doses.

An issue highlighted by many researchers is the possibility of inverse relationship. Symptoms, such as insomnia, anxiety disorders, and depression can precede the diagnosis of dementia by more than 10 years (Amieva *et al.*, 2008; Bateman *et al.*, 2012) and are often treated with BDA (Amieva *et al.*, 2008; Stella *et al.*, 2014; Richard *et al.*, 2013). Imfeld *et al.* (2015) undertook to define the induction period, i.e. the length of the prodromal phase, and established that these are on average two years for Alzheimer's disease and three years for vascular dementia. The results of their research indicate that in the initial period of dementia, the occurrence of neuropsychiatric symptoms may be caused by more frequent use of BDA (Table 1). Most studies have considered a few years of observation, taking into account that the direction of causal connection may be inverse. The conclusions presented by Gray *et al.* (2016), which speak of the highest risk of dementia with the lowest exposure to BDA, may also indicate that the patients were treated with these small doses in the initial stage of the disease. It should be remembered that the clinical picture of the Alzheimer's disease may be dominated by other symptoms than those related to the cognitive sphere (Lyketsos *et al.*, 2000; Lyketsos *et al.*, 2002). These include hallucinations, delusions, depressive symptoms, irritability, and aggression. It has been proven that neuropsychiatric symptoms lead to an increase in cognitive dysfunction and accelerate the moment when a patient requires professional, continuous care, including institutional care (Zahodne *et al.*, 2015; Okura *et al.*, 2011). The treatment of insomnia or behavioural disorders, namely violent and aggressive

behaviour, common in people with diagnosed dementia with benzodiazepines is debatable, especially as paradoxical reactions and further degradation of cognitive functions may occur. It is therefore worth considering other pharmacological strategies (Bourin, 2010).

BDA and neurobiological mechanisms in dementia

So far, it has not been established what the neurobiological causes, explaining the increased risk of dementia in people taking BDA, are. Characteristic for Alzheimer's dementia are amyloid beta deposits (amyloid plaques) and neurofibrillary tangles. The amyloid precursor protein is fragmented by proteolytic enzymes of β - and γ -secretase. There are data indicating that BDAs inhibit the effects of secretases, which should reduce the accumulation of amyloid beta in the brain. In this way, these drugs should prevent dementia; however, it has not been confirmed experimentally. This hypothesis does not take into account newer, neuro-inflammatory concepts of the pathogenesis of Alzheimer's disease. Other researchers suggest that BDAs inhibit the formation of neurofibrillary plaques. The third hypothesis assumes that BDAs, through their agonistic action on GABA receptors, reduce the stimulating effect of glutamate on neurons, which may also prevent dementia (May and Robison, 1993). There is also evidence to suggest that astrocytes located near the amyloid plaques secrete GABA. For this reason, people with dementia may react to BDA in a hypersensitive manner, especially with regard to the dysfunction of cognitive processes, including memory (Pariante *et al.*, 2015). Another hypothesis attempts to explain the negative impact of BDA on cognitive processes in people with dementia, regardless of its stage. Damage to the neural circuits that constitute the brain's default network as a result of neurofibrillary degeneration activates alternative networks. The use of BDA may reduce such compensation mechanisms by inhibiting action (Pariante *et al.*, 2015). So far, no evidence has been found to support these hypotheses.

Conclusions

On the basis of the results of the studies discussed herein, it is not possible to say with certainty whether BDAs contribute to the development of dementia. Although this relationship is confirmed by most of the studies cited, there are also those that present a different view. It is worth noting that both the authors confirming the thesis on the relation between BDA and dementia, as well as those whose reports contradict this assumption, point to some limitations and methodological difficulties that could interfere with the reliability of the results obtained. This is mainly due to the impact of such

Table 1 The results of studies on the relation between BDA and the development of dementia (2002–2015)

Author	Type of study	Study group	Observation period	Results
Lagnaoui R <i>et al.</i> (2002)	Clinical-control study	Persons > 65 years of age selected randomly from the population <i>n</i> = 3777	8 years	The use of BDA in medical history increases the risk of dementia: OR 2.3 (CI 1.2–1.4). No dependency in case of current usage
Lagnaoui R <i>et al.</i> (2009)	Clinical-control study	Women > 65 years of age <i>n</i> = 510 (73 dementia and other cognitive deficits, 437 control group)	2–5 years	There was no statistically significant difference between people using BDA in the past (OR 1.5), currently using and those never using BDA
Wu CS <i>et al.</i> (2011)	Clinical-control study	Dementia <i>n</i> = 8434 Control group 16 706		Current use of BDA increases the risk of dementia (OR 2.65)
Gallacher J <i>et al.</i> (2012)	Prospective study	<i>n</i> = 1134	22 years	Increased risk of dementia for people who used BDA regardless of time of use (OR 3.10)
Billioti de Gage S <i>et al.</i> (2012)	Population-based prospective study	Women and men <i>n</i> = 1063 Average age: 78.2	20 years	Increased risk in people who started using BDA (HR 1.62) within > 5 years
Chen PL <i>et al.</i> (2012)	Retrospective cohort study	People with insomnia without other mental or neurological disorders	3 years	Significantly higher risk in people with insomnia and using BDA (HR 2.34)
Imfeld <i>et al.</i> (2015)	Clinical-control study	16 823 patients with Alzheimer's disease, 9636 patients with vascular dementia + control group		Recent use of BDA (OR 2.2) Use for 2–3 years (OR 0.95) Very long exposure (OR 0.69)

variables as comorbidities (diabetes, hypertension, obesity), smoking, insufficient physical and mental activity, depression, chronic insomnia, and poor diet, which are also considered as risk factors for Alzheimer's dementia (Crous-Bou *et al.*, 2017). The length of use and pharmacological properties of BDA may also have a significant impact. It is assumed that substances with a long half-life may pose the highest risk, depending on the degree of exposure – there is no simple dose–response model.

The results of the study presented in the above paper are an additional argument for the necessity to be particularly careful before administering BDAs. These data indicate that apart from direct influence on cognitive

functions, drugs from this group may be one of many causes leading to dementia symptoms. For this reason, it is worth making efforts to gradually phase out BDA, even if it is used for many years. It has not been shown that the duration of use could affect the severity of the withdrawal syndrome, and the balance of benefits to potential disadvantages seems to be unfavourable for the BDA. It seems appropriate to promote other pharmacotherapy strategies for the treatment of mental disorders in the elderly and to develop guidelines that limit the duration of use and clearly define the scope of indications for BDAs, the abuse of which is becoming an increasing global problem. ■

Wprowadzenie

Historia benzodiazepin (BDA) rozpoczęła się w 1955 roku, kiedy firma farmaceutyczna Hoffmann-La Roche wprowadziła na rynek chlordiazepoksyd. Kolejnym lekiem z tej grupy był diazepam, którego premiera miała miejsce w 1963 roku. Nazwa tej grupy leków wynika z budowy cząsteczki, która składa się z pierścienia benzenowego i dwuazepinowego. Modyfikacje cząsteczek doprowadziły do uzyskania kolejnych substancji czynnych, z których obecnie zarejestrowanych jest ponad 30 leków. Początkowo BDA były stosowane bardzo chętnie, gdyż wydawały się być bezpieczne, mniej toksyczne i mniej uzależniające niż stosowane wcześniej barbiturany (Wick, 2013). Ponadto, leki te posiadają liczne właściwości, w tym przeciwlękowe, uspokajające, nasenne, przeciwdrgawkowe

i miorelaksacyjne, co przyczyniło się do powszechnego ich przepisywania w różnych wskazaniach (Willems i wsp., 2013). Mechanizm działania tej grupy leków zidentyfikowano dopiero po kilkunastu latach od ich wprowadzenia. Polega on na łączeniu się cząsteczki z receptorem benzodiazepinowym kompleksu receptowego, który określa się jako receptor GABA-ergiczny. Stymulacja receptora benzodiazepinowego powoduje wzmożenie hamującego działania kwasu γ -aminomasłowego (GABA) w układzie nerwowym. Powoduje także wzmocnienie przewodnictwa chlorkowego poprzez kanały regulowane przez GABA. W efekcie dochodzi do hamowania neuronów w obwodach związanych z generowaniem lęku.

Dobrze znane są obecnie liczne działania niepożądane i zagrożenia wynikające ze stosowania BDA. Poza

ryzykiem uzależnienia należą do nich: niewydolność oddechowa, wypadki komunikacyjne, majaczenie, pogorszenie funkcji poznawczych, skłonność do upadków, a co za tym idzie złamań. Van Strien i wsp. (2013) znaleźli związek między powtarzającymi się upadkami a zażywaniem BDA, w tym preparatów krótkodziałających, które są uznawane za bezpieczniejsze. Nie potwierdzono tego związku z incydentalnymi upadkami. Opisane wyżej działania niepożądane dotyczą głównie starszych osób ze względu na zwiększoną wrażliwość i skłonność do kumulacji leku w tkance tłuszczowej oraz możliwe interakcje z innymi stosowanymi lekami (Kuerbis i wsp., 2014).

Mimo tych zagrożeń, liczba wystawianych na całym świecie recept rośnie wraz z wiekiem pacjentów. Odsetek osób w wieku powyżej 65 lat, które zażywały BDA, wynosił 18,9% w Niemczech (Linden i wsp., 2004), a w Kanadzie 15,0% (Mamdani i wsp., 2005). Holm i wsp. (2012) opisali, że w Danii w grupie osób powyżej 85. roku życia aż dziewięciokrotnie w porównaniu z osobami młodymi wzrasta częstość stosowania BDA w dawkach > 180 określonych dawek dobowych (*defined daily dose*, DDD) na rok. BDA zapisywane są w przypadku zaburzeń depresyjnych, lękowych i bezsenności (Linden i wsp., 2004). Gdy w Wielkiej Brytanii przeanalizowano rejestr recept na leki benzodiazepinowe okazało się, że tylko jedna trzecia z nich była zasadna (Dell'osso i Lader, 2011). Można wskazać kilka powodów, dla których zasadność przynajmniej części wystawianych recept powinna zostać zakwestionowana (Liu i wsp., 2011). Chodzi tu przede wszystkim o zalecanie osobom starszym preparatów długodziałających, stosowanie BDA zamiast leków, które powinny być w danej sytuacji wprowadzone, np. leków przeciwdepresyjnych, zbyt długi okres stosowania lub dawki nieodpowiednie do wskazań. Wykazano, że osoby po 65. roku życia pobierające BDA miały za sobą średnio siedmioletni okres ich zażywania (Zhong i wsp., 2015), gdy powszechnie wiadomo, że powinien on wynosić do kilku tygodni. Gray i wsp. (2016) zauważyli, że większość użytkowników BDA stanowią kobiety, które najczęściej obciążone są już chorobami somatycznymi lub depresją i deklarują dość niską subiektywną ocenę swojego stanu zdrowia. Wielu psychogeriatrów nie zaleca stosowania BDA u osób w podeszłym wieku, a szczególnie z objawami otępienia z uwagi na możliwość pogorszenia funkcji poznawczych. W tym kontekście coraz większy niepokój wzbudzają wyniki badań, które wskazują na potencjalny wpływ BDA na rozwój otępienia. Celem tej pracy jest przedstawienie dotychczasowej wiedzy na temat związku między stosowaniem BDA a występowaniem otępienia.

Otępienie jako problem światowy

Otępienie jest jednym z ważniejszych problemów zdrowia publicznego na świecie, a liczba osób chorych stale

wzrasta. W 2012 roku problem dotyczył 35,6 mln ludzi na świecie, a prognozy mówią, że liczba ta może się podwoić do 2030 roku (World Health Organization, 2012), zaś w 2050 roku osiągnąć poziom 131 mln (Prince i wsp., 2016). Częstość zachorowań rośnie wykładniczo wraz z wiekiem (Corrada i wsp., 2010). Choroba Alzheimera jest najczęstszą przyczyną otępienia w krajach zachodnich, zaś w Azji dominują przypadki otępienia o podłożu naczyniowym (Catindig i wsp., 2012). Dotąd zidentyfikowano wiele czynników ryzyka otępienia. Do potwierdzonych należą przede wszystkim wiek oraz, w odniesieniu do choroby Alzheimera, obecność allelu ApoE4. Inne czynniki, które z dużym prawdopodobieństwem odgrywają rolę w rozwoju otępienia, to m.in. płeć żeńska, poziom wykształcenia (Plassman i wsp., 2007), choroby towarzyszące, takie jak depresja, zaburzenia lękowe (Fourrier i wsp., 2001), przebyty udar mózgu, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca. Sprzeczne są natomiast dane dotyczące wpływu BDA. Udowodniono, że zażycie pojedynczej dawki może powodować upośledzenie pamięci i uwagi (Tannenbaum i wsp., 2012), są nawet doniesienia, że już tak małe narażenie może zwiększać ryzyko choroby Alzheimera (Lee i wsp., 2018).

Rola benzodiazepin w patogenezie otępienia

Pierwsza publikacja poświęcona zależnościom między stosowaniem BDA i ryzykiem wystąpienia otępienia została opublikowana w 1998 roku. W badaniach tych wykazano, że w grupie 668 osób powyżej 74. roku życia, u których stosowano BDA, ryzyko otępienia było mniejsze w porównaniu z osobami, które nie zażywały BDA (Fastbom i wsp., 1998). W kolejnych latach ukazały się doniesienia wskazujące na możliwość zwiększania ryzyka otępienia u osób zażywających BDA. Podsumowanie wyników tych badań przedstawiono w tabeli 1.

Pierwsza metaanaliza sześciu badań prospektywnych przeprowadzona przez Zhong i wsp. (2015) wskazuje na związek między długotrwałym stosowaniem BDA a otępieniem. Udowodnili oni, że zarówno wśród osób stosujących tego typu leki obecnie, jak i w przeszłości istnieje o 55% większe ryzyko rozwoju otępienia po uwzględnieniu takich czynników potencjalnie zakłócających, jak objawy lęku czy depresji, a po drugie, ustalili, że każde dodatkowe 20 określonych dawek dobowych (*defined daily dose*, DDD) rocznie zwiększa ryzyko otępienia aż o 22%, co podkreśla zależność efektu od dawki. Jak zauważają jednak autorzy, dane te należy interpretować z ostrożnością, gdyż zależność ta może być dwukierunkowa. Uwagę zwraca fakt uzyskania bardzo zbliżonych wyników dla grup obecnych i byłych użytkowników BDA, co może prowadzić do wniosku, że odstawienie tych leków nie redukuje potencjalnego ryzyka.

Islam i wsp. (2016) w swojej metaanalizie określili szanse na wystąpienie otępienia wśród osób używających

BDA przez co najmniej 30 dni jako 78% większe w porównaniu z grupą osób nigdy ich nie stosujących. Najsilniejsze powiązanie wykazano w populacji azjatyckiej. Zbadano ponadto wpływ innych czynników, potencjalnie zakłócających, które współistniały z pobieraniem BDA, takich jak płeć, wskaźnik masy ciała, status palenia tytoniu i picia alkoholu, choroby towarzyszące, inne stosowane leki, choroby i zaburzenia psychiczne. Stwierdzono, że płeć żeńska, aktywne palenie tytoniu, picie alkoholu oraz schorzenia, takie jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i choroby serca, choroby naczyń mózgowych, dyslipidemia i pobieranie statyn, leki antykoagulacyjne i hipotensyjne, padaczka, choroba Parkinsona oraz zaburzenia psychiczne, w tym objawy psychotyczne, depresyjne, lękowe i bezsenność, zwiększają zapadalność na otępienie. Co ciekawe, ujemną korelację zaobserwowano w przypadku otyłości i byłych palaczy, ale autorzy podkreślają, że te powiązania nie są istotne ani jednoznaczne. Do innych wniosków doszli Fitzpatrick i wsp. (2009), wskazując na zwiększone ryzyko wystąpienia otępienia u osób stosujących BDA z BMI (*body mass index*) > 30. Spożywanie wina dość istotnie zdaje się redukować ryzyko otępienia (Islam i wsp., 2016). Nie potwierdzono takiego efektu dla innych niż wino produktów alkoholowych, ponadto Luchsinger i wsp. (2004) uważają, że korzyści te dotyczą tylko osób bez allelu ApoE4. Ochronne działanie umiarkowanego spożywania wina wynika najprawdopodobniej z obecności resweratrolu. Jest to polifenol, którego bogatym źródłem są ciemne winogrona. Wykazano, że może on obniżać ryzyko chorób naczyniowych i spowalniać procesy neurodegeneracyjne (Pieszka i wsp., 2016).

Retrospektywne badanie kohortowe ($n = 268\ 170$) Lee i wsp. (2018) przeprowadzone w Korei wyróżniało się tym, że badano zapadalność na chorobę Alzheimera w grupie osób zażywających nie tylko leki działające przez receptory GABA, ale także inne substancje stosowane w celach uspokajających i nasennych, mianowicie leki przeciwdepresyjne i małe dawki leków przeciwpsychotycznych. Co ciekawe, dla wszystkich grup, po uwzględnieniu takich zmiennych zakłócających, jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia i choroby naczyń mózgowych, wykazano wzrost ryzyka zaburzeń otępiennych, jednak największą zależność potwierdzono w odniesieniu do BDA. Najistotniejsze zagrożenie występowało przy stosowaniu preparatów o długim okresie półtrwania, dodatkowo przy dużym stopniu ekspozycji, powyżej 360 DDD. Nie potwierdzono jednak jednoznacznej relacji dawka–odpowiedź.

Opublikowany w 2018 roku systematyczny przegląd oraz metaanaliza 12 badań prospektywnych i retrospektywnych potwierdziły zależność między stosowaniem BDA oraz wystąpieniem otępienia (Lucchetta i wsp., 2018). Jednak, zdaniem autorów, trudno na ich podstawie wnioskować o zależnościach bardziej złożonych, np. między rodzajem stosowanego leku (długo- vs. krótkodziałające),

długością stosowania czy też dawką a rodzajem otępienia (zwyrodnieniowe vs. naczyniopochodne).

W badaniach populacyjnych przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych ($n = 3434$) (Gray i wsp., 2016) przedstawili nieco inny obraz tych zależności, co stanowi sygnał, by z ostrożnością interpretować wszelkie doniesienia na temat związku BDA z rozwojem otępienia. W analizie wyników uwzględniono wpływ zmiennych zakłócających, w tym chorób somatycznych, zaburzeń psychicznych oraz elementów stylu życia, takich jak aktywność fizyczna czy palenie tytoniu. Według autorów dla grupy najintensywniej stosującej leki z grupy BDA, tj. > 365 całkowitych normalizowanych dawek dziennych (*total standardized daily dose*, TSDD), ryzyko było nieistotne i wynosiło 1,03 dla otępienia i dla choroby Alzheimera, dla średniego poziomu zażywania, tj. > 120 TSDD, wyniosło 1,07 dla otępienia i 0,95 dla choroby Alzheimera. Nieco wyższe ryzyko zanotowano w grupach z najmniejszą ekspozycją, a wynosiło ono odpowiednio 1,25 dla otępienia i 1,27 dla choroby Alzheimera dla poziomu narażenia 1–30 TSDD, co prowadzi do jasnego wniosku, że nie potwierdzono związku przyczynowego między stosowaniem BDA i wystąpieniem choroby Alzheimera. Dla uwiarygodnienia wyników badań funkcje poznawcze uczestników monitorowano za pomocą narzędzia do oceny funkcji poznawczych CASI (*Cognitive Abilities Screening Instrument*) i nie wykazano w żadnej grupie osób zażywających BDA znaczącego obniżenia w stosunku do osób nigdy niestosujących BDA. Autorzy jednak zwracają uwagę na kilka czynników mogących wpływać na uzyskane rezultaty. Po pierwsze w ich grupie badawczej uczestnicy mogli mieć relatywnie niższe poziomy ekspozycji na leki niż w innych przeprowadzonych analizach, a po drugie – CASI jest testem przesiewowym. Wskazali ponadto, że sposób zażywania (ciągły lub okresowy) może również odgrywać pewną rolę i wymaga to dalszych obserwacji.

Najnowsze publikacje przedstawiające wyniki badań kohortowych również nie rozstrzygają, czy istnieje związek między stosowaniem BDA a rozwojem otępienia. W badaniach opublikowanych przez Tseng i wsp. (2020) wykazano, że większe i istotne ryzyko niesie ze sobą stosowanie krótkodziałających BDA (OR 1,98) w porównaniu z preparatami o długim (> 20 godzin) okresie półtrwania (OR 1,47). Ponadto większe ryzyko otępienia występowało też u osób zażywających jednocześnie dwa lub więcej preparatów BDA. Odmiennie rezultaty uzyskali Osler i Jorgensen (2020), którzy swoje analizy przeprowadzili na duńskiej grupie pacjentów leczonych w przeszłości z powodu zaburzeń afektywnych. Zaobserwowano nieznacznie zwiększone ryzyko (OR 1,08) w grupie osób stosujących najmniejsze dawki BDA, a najmniejsze ryzyko (OR 0,83) rozwoju otępienia wykazano w grupie pacjentów pobierających najwyższe dawki leków.

Zagadnieniem podkreślanym przez licznych badaczy jest możliwość zależności odwrotnej. Objawy, takie jak bezsenność, zaburzenia lękowe czy depresja, mogą

nawet o ponad 10 lat (Amieva i wsp., 2008; Bateman i wsp., 2012) poprzedzać diagnozę otępienia, a w ich leczeniu często stosuje się po BDA (Amieva i wsp., 2008; Stella i wsp., 2014; Richard i wsp., 2013). Imfeld i wsp. (2015) podjęli się zdefiniowania okresu indukcji, czyli długości fazy prodromalnej, i ustalili, że są to średnio dwa lata dla choroby Alzheimera i 3 lata dla otępienia na podłożu naczyniowym. Wyniki ich badań wskazują, że w początkowym okresie otępienia wystąpienie objawów neuropsychiatrycznych może być przyczyną częstszego stosowania BDA (tabela 1). Większość badań uwzględniała kilkuletni okres obserwacji, biorąc pod uwagę, że kierunek związku przyczynowego może być odwrotny. Wnioski, które przedstawili Gray i wsp. (2016), mówiące o największym ryzyku otępienia przy najmniejszej ekspozycji na BDA, mogą również świadczyć o tym, że tymi małymi dawkami leczono już pacjentów we wstępnej fazie choroby. Trzeba pamiętać, że w obrazie klinicznym choroby Alzheimera mogą dominować inne objawy niż te związane ze sferą poznawczą (Lyketsos i wsp., 2000; Lyketsos i wsp., 2002). Są to m.in. omamy, urojenia, objawy depresyjne, rozdrażnienie, agresja. Udowodniono, że występowanie objawów neuropsychiatrycznych prowadzi do pogłębiania się dysfunkcji poznawczych oraz przyspiesza moment, w którym osoba chora wymaga fachowej, stałej opieki, w tym instytucjonalnej (Zahodne i wsp., 2015; Okura i wsp., 2011). Leczenie bezsenności czy zaburzeń zachowania, mianowicie zachowań gwałtownych i agresywnych, powszechnych u osób ze zdiagnozowanym otępieniem przy pomocy benzodiazepin jest dyskusyjne, tym bardziej że może dochodzić do reakcji paradoksalnych oraz dalszej deterioracji w zakresie

funkcji poznawczych. Warto więc zastanowić się nad innymi strategiami farmakologicznymi (Bourin, 2010).

BDA a mechanizmy neurobiologiczne w otępieniu

Jak dotąd nie ustalono, jakie są przyczyny neurobiologiczne wyjaśniające zwiększone ryzyko wystąpienia otępienia u osób zażywających BDA. Charakterystyczne dla otępienia typu alzheimerowskiego są depozyty β -amyloidu (płytki amyloidowe) oraz splątki neurofibrylarne. Białko prekursorowe amyloidu jest fragmentowane przez enzymy proteolityczne β i γ sekretazy. Istnieją dane wskazujące, że BDA hamują działanie sekretaz, co powinno zmniejszyć gromadzenie się β -amyloidu w mózgu. W ten sposób leki te powinny zapobiegać otępieniu, czego jednak nie potwierdzono eksperymentalnie. Hipoteza ta nie uwzględnia nowszych, neurozapalnych koncepcji patogenezy choroby Alzheimera. Inni badacze sugerują, że BDA hamują powstawanie płytek neurofibrylarnych. Trzecia hipoteza zakłada, że BDA przez działanie agonistyczne na receptory GABA zmniejszają pobudzający wpływ glutaminianu na neurony, przez co mogą także zapobiegać otępieniu (May i Robison, 1993). Istnieją także dowody wskazujące, że astrocyty zlokalizowane w pobliżu płytek amyloidowych wydzielają GABA. Z tego powodu osoby z otępieniem mogą w sposób nadwrażliwy reagować na BDA szczególnie w odniesieniu do dysfunkcji procesów poznawczych, w tym pamięci (Pariante i wsp., 2015). Negatywny wpływ BDA na procesy poznawcze u osób z otępieniem, niezależnie od jego stadium próbuje wyjaśnić kolejna hipoteza.

Tabela 1 Wyniki badań dotyczących związku BDA z rozwojem otępienia (2002–2015)

Autor	Rodzaj badania	Badana grupa	Okres obserwacji	Wyniki
Lagnaoui R i wsp. (2002)	Badanie kliniczno-kontrolne	Osoby > 65. r.ż. w sposób randomizowany wybrane z populacji $n = 3777$	8 lat	Stosowanie BDA w wywiadzie zwiększa ryzyko otępienia: OR 2,3 (CI 1,2–1,4). Brak zależności w przypadku aktualnego zażywania
Lagnaoui R i wsp. (2009)	Badanie kliniczno-kontrolne	Kobiety > 65. r.ż. $n = 510$ (73 otępienie i inne deficyty poznawcze, 437 grupa kontrolna)	2–5 lat	Nie stwierdzono różnicy statystycznie istotnej między osobami kiedyś (OR 1,5) i obecnie używającymi i nigdy nieużywającymi BDA
Wu CS i wsp. (2011)	Badanie kliniczno-kontrolne	Otępienie $n = 8434$ Grupa kontrolna 16 706		Aktualne używanie BDA zwiększa ryzyko otępienia (OR 2,65)
Gallacher J i wsp. (2012)	Badanie prospektywne	$n = 1134$	22 lata	Zwiększone ryzyko otępienia u osób zażywających kiedykolwiek BDA (OR 3,10)
Billioti de Gage S i wsp. (2012)	Badanie prospektywne populacyjne	Kobiety i mężczyźni $n = 1063$ Średnia wieku 78,2 roku	20 lat	Zwiększone ryzyko u osób, które zaczęły stosować BDA (HR 1,62) w okresie > 5 lat
Chen PL i wsp. (2012)	Retrospektywne badanie kohortowe	Osoby z bezsennością bez innych zaburzeń psychicznych i neurologicznych	3 lata	Istotne większe ryzyko u osób z bezsennością i stosowaniem BDA (HR 2,34)
Imfeld i wsp. (2015)	Badanie kliniczno-kontrolne	16 823 chorych z chorobą Alzheimera, 9636 chorych z otępieniem naczyniowym + grupa kontrolna		Niedawne stosowanie BDA (OR 2,2) Stosowanie 2–3 lata (OR 0,95) Bardzo długa ekspozycja (OR 0,69)

Uszkodzenie obwodów neuronalnych stanowiących sieć standardowej aktywności mózgu (*default network*) w wyniku powstawania zwyrodnienia neurofibrylarnego powoduje aktywację sieci alternatywnych. Stosowanie BDA przez działanie hamujące może zmniejszyć takie mechanizmy kompensacyjne (Pariente i wsp., 2015). Jak dotąd, nie znaleziono dowodów potwierdzających słuszność tych hipotez.

Podsumowanie

Na podstawie wyników badań omówionych w niniejszej pracy nie można z całą pewnością stwierdzić, czy BDA przyczyniają się do rozwoju otępienia. Mimo że związek ten potwierdza większość przytoczonych badań, są i takie, które przedstawiają inny pogląd. Warto zaznaczyć, że zarówno autorzy potwierdzający tezę o związku BDA z wystąpieniem otępienia, jak i ci, których doniesienia pozostają sprzeczne z tym założeniem, wskazują na pewne ograniczenia oraz trudności metodologiczne, które mogły zakłócać rzetelność uzyskanych rezultatów. Chodzi tutaj głównie o wpływ takich zmiennych, jak współwystępujące choroby (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, otyłość), palenie tytoniu, niedostateczna aktywność fizyczna i psychiczna, depresja, przewlekła

bezsenność, niewłaściwa dieta, które również uznawane są za czynniki ryzyka otępienia typu alzheimerowskiego (Crous-Bou i wsp., 2017). Istotny wpływ może mieć także długość stosowania i właściwości farmakologiczne BDA. Przypuszcza się, że największe zagrożenie mogą stanowić substancje o długim okresie półtrwania, co do zależności od stopnia ekspozycji, nie można mówić o prostym modelu dawka-odpowiedź.

Przedstawione w powyższym opracowaniu wyniki badań stanowią dodatkowy argument przemawiający za koniecznością zachowania szczególnej ostrożności przed zaordynowaniem BDA. Dane te wskazują, że poza bezpośrednim wpływem na funkcje poznawcze, leki z tej grupy mogą być jedną z wielu przyczyn prowadzących do wystąpienia objawów otępienia. Z tego powodu warto podejmować wysiłki w celu zgodnego z zasadami stopniowego odstawienia BDA, nawet w przypadku wieloletniego ich zażywania. Nie wykazano bowiem, by czas stosowania mógł wpłynąć na ciężkość zespołu abstynencyjnego, a bilans korzyści do potencjalnych strat zdaje się wypadać na niekorzyść BDA. Zasadne wydaje się, by promować inne strategie farmakoterapii w leczeniu zaburzeń psychicznych u osób starszych i opracować wytyczne, które ograniczałyby czas stosowania oraz określały jasno zakres wskazań dla BDA, których nadużywanie staje się coraz większym problemem na świecie. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: JJ – subject of the article, references, acceptance of the final article version / temat pracy, wskazanie piśmiennictwa, akceptacja ostatecznej wersji artykułu; NAR – conceptual work, collection and analysis of data based on the available literature / koncepcja i projekt pracy, zebranie i analiza danych na podstawie dostępnego piśmiennictwa

References / Piśmiennictwo

1. Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Peres K, Barberger-Gateau P *et al.* Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol.* 2008; 64(5): 492–498.
2. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC *et al.* Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine.* 2012; 367(9): 795–804.
3. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, *et al.* Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ.* 2012; 345: e6231.
4. Bourin M. The problems with the use of benzodiazepines in elderly patients. *Encephale.* 2010; 36(4): 340–347.
5. Catindig JA, Venketasubramanian N, Ikram MK, Chen C: Epidemiology of dementia in Asia: insights on prevalence, trends and novel risk factors. *J Neurol Sci* 2012; 321: 11–16.
6. Chen PL, Lee WJ, Sun WZ, Oyang YJ, Fuh JL. Risk of dementia in patients with insomnia and long-term use of hypnotics: a population-based retrospective cohort study. *PLoS One.* 2012; 7(11): e49113.
7. Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, Berlau D, Kawas CH: Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: the 90+ study. *Ann Neurol* 2010; 67: 114–121.
8. Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, Molinuevo JL. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther* 2017; 9(1): 71.
9. Dell'osso B, Lader M. Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of psychiatric disorders? A critical reappraisal. *Eur Psychiatry* 2011; 28(1): 7–20.
10. Fastbom J, Forsell Y, Winblad B. Benzodiazepines may have protective effects against Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998; 12(1):14–17.
11. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Diehr P, O'Meara ES, Longstreth Jr WT *et al.*: Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol* 2009; 66: 336–342.

12. Fourrier A, Letenneur L, Dartigues J, Moore N, Bégaud B. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57(5): 419–425.
13. Gallacher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health* 2012; 66(10): 869–873.
14. Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, *et al.* Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study *BMJ* 2016; 352: 90.
15. Holm E, Fosbol E, Pedersen H, Jensen TB, Nielsen M, Weeke P *et al.* Benzodiazepine use in Denmark 1997–2008. *Eur Geriatr Med* 2012; 3(5): 299–303.
16. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Benzodiazepine Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case-Control Analysis. *Drug Saf* 2015; 38(10): 909–919.
17. Islam Md M, Iqbal U, Walther B, Atique S, Dubey NK, Nguyen P-A *et al.* Benzodiazepine Use and Risk of Dementia in the Elderly Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 2016; 47: 181–191.
18. Kuerbis A, Sacco P, Blazer DG, Moore AA. Substance abuse among older adults. *Clin Geriatr Med* 2014; 30(3): 629–654.
19. Lagnaoui R., Bégaud B., Moore N., Chaslerie A., Fourrier A., Letenneur L. *et al.* Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case-control study. *Journal of clinical epidemiology* 2002; 55(3): 314–318.
20. Lagnaoui R, Tournier M, Moride Y *et al.* The risk of cognitive impairment in older community-dwelling women after benzodiazepine use. *Age Ageing* 2009; 38(2): 226–228.
21. Lee J, Jung SJ, Choi J-W, Shin A, Lee YJ. Use of sedative-hypnotics and the risk of Alzheimer's dementia: A retrospective cohort study. *PLoS ONE* 2018; 13(9): e0204413.
22. Linden M, Bär T, Helmchen H. Prevalence and appropriateness of psychotropic drug use in old age: results from the Berlin Aging Study (BASE). *Int Psychogeriatr* 2004; 16: 461–480.
23. Liu C-L, Peng L-N, Chen Y-T, Lin M-H, Liu L-K, Chen L-K. Potentially inappropriate prescribing (IP) for elderly medical inpatients in Taiwan: a hospital-based study. *Arch Gerontol Geriatr* 2011; 55(1): 148–151.
24. Lucchetta RC, da Mata BPM, Mastroianni PC. Association between Development of Dementia and Use of Benzodiazepines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacotherapy* 2018; 38(10): 1010–1020.
25. Luchsinger JA, Tang MX, Siddiqui M *et al.* Alcohol intake and risk of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 540–546.
26. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 2002; upad288: 1475–1483.
27. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 708–714.
28. Mamdani M, Rapoport M, Shulman KI, Herrmann N, Rochon PA. Mental health-related drug utilization among older adults: prevalence, trends, and costs. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 2005; 13(10): 892–900.
29. May PC, Robison PM. GYKI 52466 protects against non-NMDA receptor-mediated excitotoxicity in primary rat hippocampal cultures. *Neurosci Lett* 1993; 152(1–2): 169–172.
30. Okura T, Plassman BL, Steffens DC, Llewellyn DJ, Potter GG, Langa KM. Neuropsychiatric symptoms and the risk of institutionalization and death: the aging, demographics, and memory study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(3): 473–481.
31. Osler M, Jørgensen MB. Associations of Benzodiazepines, Z-Drugs, and Other Anxiolytics With Subsequent Dementia in Patients With Affective Disorders: A Nationwide Cohort and Nested Case-Control Study. *Am J Psychiatry* 2020; 177(6): 497–505.
32. Pariente A, de Gage SB, Moore N, Bégaud B. The Benzodiazepine-Dementia Disorders Link: Current State of Knowledge. *CNS Drugs* 2016; 30(1): 1–7. Epub 2015/12/31. 10.1007/s40263-015-0305-4.
33. Pieszka M, Szczurek P, Ropka-Molik K, Oczkowicz M, Pieszka M. Rola resweratrolu w regulacji metabolizmu komórkowego. The role of resveratrol in the regulation of cell metabolism – a review. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (Advances in Hygiene and Experimental Medicine)* 2016; 70: 1117–1123.
34. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB *et al.* Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology* 2007; 29: 125–132.
35. Prince M, Comas-Herrera A, Knapp M, Guerchet M, Karagiannidou M. World Alzheimer report 2016: improving health-care for people living with dementia: coverage, quality and costs now and in the future. 2016.
36. Richard E, Reitz C, Honig LH, Schupf N, Tang M X, Manly JJ *et al.* Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia. *JAMA neurology* 2013; 70(3): 374–382.
37. Stella F, Radanovic M, Balthazar ML, Canineu PR, de Souza LC, Forlenza OV. Neuropsychiatric symptoms in the prodromal stages of dementia. *Curr Opin Psychiatry* 2014; 27(3): 230–235.
38. Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, Holroyd-Leduc J, Carnahan R. A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, anti-histamine, GABAergic and opioid drugs. *Drugs Aging* 2012; 29: 639–658.
39. Tseng LY, Huang ST, Peng LN, Chen LK, Hsiao FY. Benzodiazepines, z-Hypnotics, and Risk of Dementia: Special Considerations of Half-Lives and Concomitant Use. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2020; 17(1): 156–164.
40. Van Strien AM, Koek HL, van Marum RJ, Emmelot-Vonk MH. Psychotropic medications, including short acting benzodiazepines, strongly increase the frequency of falls in elderly. *Maturitas* 2013;74(4): 357–362.
41. Wick JY. The History of Benzodiazepines. *The Consultant Pharmacist* 2013; 28: 538–548.
42. Willems IA, Gorgels WJ, Oude Voshaar RC, Mulder J, Lucassen PL. Tolerance to benzodiazepines among long-term users in primary care. *Fam Pract* 2013; 30: 404–410.
43. World Health Organization: Dementia: A Public Health Priority. Geneva, World Health Organization 2012.
44. Wu CS, Ting TT, Wang SC, Chang IS, Lin KM. Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19: 151–159.
45. Zahodne LB, Ornstein K, Cosentino S, Devanand DP, Stern Y. Longitudinal relationships between Alzheimer disease progression and psychosis, depressed mood, and agitation/aggression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015; 23(2): 130–140.
46. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10(5): e0127836.