

Przemysław Bieńkowski¹, Jerzy Samochowiec², Halina Sienkiewicz-Jarosz³, Adam Wichniak⁴, Agnieszka Mastalerz-Migas⁵

¹Katedra i Klinika Psychiatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

²Katedra i Klinika Psychiatrii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

³Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

⁴III Klinika Psychiatryczna i Ośrodek Medycyny Snu, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

⁵Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Bezpieczne stosowanie benzodiazepin w podstawowej opiece zdrowotnej – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych

Dokument opracowany pod patronatem Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej i Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego

Wstęp

Benzodiazepiny (BDZ) są lekami, które przez lata były nadużywane. Z uwagi na ich potencjał uzależniający oraz potencjalne działania niepożądane bardzo ważne jest, aby lekarz rodzinny znał aktualny stan wiedzy dotyczący wskazań i środków ostrożności w przypadku leczenia pacjenta BDZ. Opracowany dokument jest próbą usystematyzowania podstawowej wiedzy o działaniu, wskazaniach oraz innych istotnych aspektach stosowania BDZ. Podsumowaniem dokumentu jest „Dziesięć przykazań stosowania benzodiazepin dla lekarza rodzinnego” – spis najważniejszych uwag o tych lekach, istotnych z punktu widzenia lekarza rodzinnego.

Charakterystyka leków z grupy benzodiazepin

Mechanizm działania – podobieństwa, różnice, wybór leku

Potoczna nazwa „benzodiazepiny” oznacza grupę leków o podobnej budowie chemicznej i wspólnym mechanizmie działania farmakologicznego, ale o zróżnicowanym profilu farmakokinetycznym (czas działania, metabolizm).

W ośrodkowym układzie nerwowym leki te nasilają oddziaływanie najważniejszego naturalnego

neuroprzekaźnika o działaniu hamującym, tj. kwasu γ -aminomasłowego (GABA), na receptory GABA_A [1]. W praktyce klinicznej, wtórnie do powyższego mechanizmu, wszystkie pochodne benzodiazepiny (np. alprazolam, diazepam, estazolam, klonazepam, klorazepat, lorazepam, midazolam, oksazepam, temazepam) wywierają działanie uspokajające, przeciwlękowe, nasenne, amnestyczne, miorelaksacyjne i przeciwdrgawkowe [2–4].

Podobny mechanizm działania do BDZ wykazują ze starszych leków barbiturany, a z nowszych tzw. leki „Z” (zolpidem, zopiklon, zaleplon). Barbiturany są uznawane za leki bardziej toksyczne od BDZ, ponieważ mogą aktywować receptory GABA_A, a w konsekwencji działać depresyjnie na układ nerwowy niezależnie od naturalnego przekaźnika – GABA. Leki „Z” uznawano z kolei w przeszłości za bezpieczniejsze od BDZ, jednak wiele doniesień z ostatnich lat wskazuje na szereg problemów z bezpieczeństwem tych preparatów, w tym na znaczące i podobne do BDZ ryzyko uzależnienia. Ze względu na podobny mechanizm działania i ryzyko interakcji nie należy łączyć ze sobą poszczególnych BDZ, leków „Z” oraz barbituranów [4–6].

Wspólny dominujący mechanizm działania sprawia, że podział BDZ w zależności od profilu klinicznego nie jest łatwy. Za typową pochodną uspokajająco-

-nasenną o korzystnym z punktu widzenia terapii zaburzeń snu okresie biologicznego półtrwania uważa się temazepam ($T_{1/2} = 5-8$ godz.). Inne BDZ o działaniu uspokajająco-nasennym to midazolam, estazolam i klonazepam. Typowe pochodne o działaniu przeciwlękowym to diazepam, lorazepam, alprazolam i oksazepam [2, 4, 7-9].

Ogólne aspekty bezpieczeństwa stosowania

Benzodiazepiny są uważane za leki bezpieczne, pod warunkiem że stosuje się je zgodnie ze wskazaniami i krótkoterminowo. Podawane w typowych dawkach doustnych, nie wykazują one znaczących efektów toksycznych w stosunku do układu autonomicznego, układu krążenia czy układu oddechowego. Do typowych działań niepożądanych należą senność, zawroty głowy, pogorszenie sprawności psychoruchowej, w tym ryzyko upadków, a rzadziej – zaburzenia pamięci, zaburzenia widzenia, bóle głowy, suchość w ustach, zaburzenia gastryczne. Benzodiazepiny stosowane w czasie ciąży mogą powodować wady u płodów. Duże dawki, zwłaszcza podawane parenteralnie, mogą indukować depresję oddechową. U starszych (lub wrażliwych) pacjentów BDZ mogą wywoływać tzw. reakcje paradoksalne, z pobudzeniem i zaburzeniami świadomości [2, 9-11].

Osobnej uwagi wymaga kwestia tolerancji i ryzyka wystąpienia zespołów abstynencyjnych po nagłym odstawieniu BDZ. Przewlekłe stosowanie tych leków prowadzi do rozwoju tolerancji, zwłaszcza na ich działanie uspokajające i przeciwdrgawkowe. Osoby pijące nadmierne ilości alkoholu mogą wykazywać tolerancję krzyżową na farmakologiczne działanie BDZ. Nagłe zaprzestanie ich przyjmowania grozi wystąpieniem zespołu abstynencyjnego, którego symptomatologia jest zasadniczo przeciwieństwem niektórych działań leku (zwiększenie napięcia mięśniowego, obniżenie progu drgawkowego, lęk, niepokój, bezsenność). W cięższych przypadkach, mogą dodatkowo wystąpić zaburzenia świadomości, nietypowe doznania sensoryczne, halucynacje wzrokowe, zaburzenia rytmu serca czy nadmierna potliwość [2, 4].

Rozwój tolerancji i ryzyko wystąpienia zespołu abstynencyjnego należą do istotnych przyczyn uzależnienia od BDZ. Niezależnie od tego do rozwoju uzależnienia przyczynia się podstawowe działanie psychotropowe tych leków, w tym łagodna euforia i poprawa samopoczucia wtórna do ustąpienia lęku, napięcia i bezsenności. Podstawowym sposobem unikania rozwoju tolerancji i uzależnienia

jest stosowanie minimalnej skutecznej dawki oraz ograniczenie czasu stosowania [1, 12].

Wszystkie pochodne benzodiazepiny stosowane klinicznie mogą wchodzić w interakcje o charakterze addytywnym z lekami o depresyjnym wpływie na ośrodkowy układ nerwowy, co w praktyce może się przekładać na nadmierne uspokojenie, senność i pogorszenie sprawności psychoruchowej. Interakcje tego typu mogą dotyczyć leków o częściowo podobnym do BDZ mechanizmie działania receptorowego (barbiturany, leki „Z”), ale także leków działających na inne układy neuroprzebieżnikowe (np. leki przeciwhistaminowe, opioidowe, przeciwpadaczkowe, przeciwpsychotyczne). Podobne interakcje mogą wystąpić po łącznym podaniu BDZ i alkoholu oraz BDZ i substancji o działaniu narkotycznym pochodzących z nielegalnych źródeł [1, 2, 4].

Farmakokinetyka – podobieństwa, różnice, wybór leku

Z klinicznego punktu widzenia jedną z podstawowych cech różnicujących pochodne BDZ jest okres biologicznego półtrwania ($T_{1/2}$), który przekłada się na czas działania oraz ryzyko kumulacji leku w organizmie [2, 5]. Do tzw. BDZ długo działających ($T_{1/2} = 20-60$ godz.) należą: diazepam, chlordiazepoksyd, klonazepam i klorazepat (ma długo działający metabolit). Do BDZ średnio długo działających ($T_{1/2} = 5-17$ godz.) należą lorazepam, alprazolam, estazolam, temazepam i oksazepam. Do typowych leków krótko działających należy midazolam ($T_{1/2} = 1-4$ godz.). Drugą istotną cechą jest metabolizm wątrobowy. Jego intensywność i poziom skomplikowania rzutuje wyraźnie na ryzyko interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami, okres biologicznego półtrwania, tendencję do kumulacji samego leku i/lub jego aktywnych metabolitów [1, 10, 11].

Lorazepam, oksazepam i temazepam są lekami o niewielkim poziomie skomplikowania metabolizmu wątrobowego, który w praktyce ogranicza się do sprzęgania z kwasem glukuronowym. Pozostałe są metabolizowane przez układ cytochromu P-450, a następnie ich metabolity – aktywne lub nieaktywne – są sprzęgane z kwasem glukuronowym. Powyższe rozróżnienie przekłada się na zalecenie stosowania lorazepamu i oksazepamu u pacjentów z alkoholowymi zespołami abstynencyjnymi, u których występuje zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby. Wydaje się, że podobne zalecenie może dotyczyć pacjentów w starszym wieku, nawet bez uszkodzenia wątroby, u których często występuje tendencja do kumulowania pochodnych BDZ w organizmie [1, 4, 13].

Wskazania do stosowania benzodiazepin

Kliniczne zastosowanie BDZ obejmuje sytuacje od doraźnej interwencji u chorych z epizodem drgawek po terapię osób cierpiących na bezsenność. W praktyce psychiatrycznej używa się tych leków w terapii pacjentów z ostrymi stanami lękowymi, manią, pobudzeniem, objawami związanymi z odstawieniem substancji psychoaktywnych, bezsennością lub katatonią. Pomimo tak szerokiego spektrum skuteczności BDZ są przedmiotem dyskusji w związku z ich niewłaściwym stosowaniem, nadużywaniem oraz dużym potencjałem uzależniającym.

Aby bezpiecznie i skutecznie stosować BDZ, lekarze rodzinni muszą dobrze poznać przesłanki uzasadniające ich używanie w przypadku swoich zaburzeń psychicznych, przeciwwskazania do ich wprowadzenia oraz zalecenia co do czasu i sposobu odstawiania.

Pozarejestryjne stosowanie leków z tej grupy może być uzasadnione u niektórych chorych. Ich zalecanie wiąże się z niezwykle ważnymi aspektami, takimi jak trafna ocena kliniczna, uwzględnienie danych pochodzących z wywiadu dotyczących konkretnego chorego oraz ostrożne przepisywanie leków [14]. Poniżej omówiono najczęstsze wskazania do zastosowania BDZ.

Zaburzenia lękowe

Stanowisko grupy roboczej *British Association for Psychopharmacology* oraz *Royal College of Psychiatry* jasno opisuje możliwości krótkotrwałego, bezpiecznego stosowania BDZ, przede wszystkim w celu redukcji lęku i bezsenności. Podobnie jest w przypadku zaleceń *American Psychiatric Association* [15]. W tabelach 1 i 2 przedstawiono krótką charakterystykę kryteriów diagnostycznych wg ICD-10 i DSM-5 oraz leczenie farmakologiczne zaburzeń lękowych u osób dorosłych zalecane przez powyższe gremia, które uznano za obowiązujące w naszym kraju. Zastosowania BDZ zatwierdzone przez *Food and Drug Administration* (FDA) w leczeniu osób z zaburzeniami lękowymi przedstawiono w tabeli 3.

Zaburzenia snu

Podstawowym wskazaniem do stosowania BDZ w leczeniu zaburzeń snu jest krótkotrwałe (czyli do 2–4 tygodni), objawowe leczenie bezsenności. Obok niebenzodiazepinowych leków nasennych (zaleplon, zolpidem, zopiklon) BDZ są jedynymi lekami zarejestrowanymi w Polsce w tym wskazaniu. Benzodiazepiny, szczególnie klonazepam, mogą

być również stosowane w leczeniu parasomnii, np. zaburzeń zachowania w czasie snu REM oraz zaburzeń ruchowych związanych ze snem, w tym zespołu niespokojnych nóg. W tych wskazaniach stosowanie BDZ jest jednak zadaniem leczenia specjalistycznego.

W leczeniu bezsenności zalecenie BDZ jest szczególnie uzasadnione w sytuacji pogorszenia snu związanego z silnie stresującym wydarzeniem lub istotną zmianą życiową. Benzodiazepiny oprócz działania nasennego mają dodatkowe działanie uspokajające, co powoduje, że w stanach stresu, lęku, niepokoju i napięcia psychicznego ich skuteczność w krótkotrwałym leczeniu bezsenności jest wyższa niż innych grup leków. W leczeniu przewlekłym (czyli powyżej 6 tygodni) skuteczność BDZ w leczeniu bezsenności jest jednak niska i nie jest to zalecana forma postępowania. Podstawową metodą leczenia przewlekłej bezsenności jest terapia poznawczo-behawioralna [17, 18], w przypadku braku pełnej skuteczności połączona z doraźnym stosowaniem leków nasennych, np. tylko 2–3 dni w tygodniu [19], lub innych grup leków zalecanych do leczenia tego schorzenia [20–22]. W praktyce lekarza rodzinnego oznacza to, że każdy pacjent z bezsennością przewlekłą powinien otrzymać zalecenia behawioralne dotyczące leczenia bezsenności (tab. 4), uzupełnione leczeniem farmakologicznym, jeśli jest to konieczne. W razie braku poprawy po 4–6 tygodniach leczenia pacjent z bezsennością przewlekłą, jeśli nie jest ona związana z chorobami somatycznymi, powinien być kierowany do leczenia psychiatrycznego w celu zastosowania innych metod terapii. Wystąpienie znacznego pogorszenia snu lub nawet całkowitej bezsenności (tzw. bezsenności z odbicia) w sytuacji braku podania przewlekle stosowanej BDZ nie jest dowodem na wysoką skuteczność tego leczenia. Wynika ono z rozwoju tolerancji, a w dalszej kolejności uzależnienia od leków nasennych. Leki nasenne są wówczas przyjmowane z powodu lęku przed pogorszeniem snu, a nie ze względu na ich wysoką skuteczność.

Wybierając BDZ do krótkotrwałego, objawowego leczenia bezsenności, należy kierować się kilkoma prostymi zasadami. Należy wybierać leki, które są zarejestrowane do leczenia bezsenności (tab. 5) i są zalecane w aktualnych standardach farmakoterapii tego zaburzenia [20–22].

W leczeniu bezsenności preferowane powinny być BDZ słabo działające (w porównaniu z diazepamem), o krótkim lub średnim okresie półtrwania, nieposiadające aktywnych metabolitów [22]. Warunki te

Tabela 1. Zaburzenia lękowe – krótka charakterystyka kryteriów diagnostycznych wg klasyfikacji ICD-10 i DSM-5 [16]

Zaburzenie lękowe		Charakterystyka
ICD-10	DSM-5	
zaburzenia lękowe z napadami lęku F41.0	zespół lęku panicznego 300.01 (F41.0)	nawracające napady ostrego lęku (stany paniki) charakteryzujące się nagłym początkiem oraz obecnością somatycznych objawów lęku (kołatania serca, nadmierna potliwość, drżenia kończyn, uczucie suchości w ustach, duszność, dyskomfort w jamie brzusznej, ból w klatce piersiowej, poczucie derealizacji, występowanie parestezji itp.); napady paniki nie są ograniczone do jakichś szczególnych okoliczności, jednak wielu pacjentów zaczyna unikać sytuacji, w których przewidują ich wystąpienie
agorafobia F40.0 bez napadów paniki F40.00 z lękiem panicznym F40.01	agorafobia 300.22 (F40.00)	lęk przed przebywaniem w miejscach, z których ucieczka może być trudna, krępująca lub mogą wystąpić trudności z uzyskaniem pomocy w razie wystąpienia napadu paniki (przebywanie w tłumie, środkach transportu publicznego lub zamkniętych pomieszczeniach, takich jak windy); powszechny jest także lęk przed przebywaniem w samotności
zaburzenia lękowe uogólnione F41.1	zaburzenia lękowe uogólnione 300.02 (F41.1)	obecność somatycznych (drżenia kończyn, kołatanie serca, zawroty głowy, nudności, napięcie mięśniowe itp.) oraz psychologicznych objawów lęku (w tym zaburzenia koncentracji, zdenerwowanie, bezsenność) oraz stała obecność obaw o to, że sami pacjenci lub ich bliscy mogą wkrótce zachorować lub ulec wypadkowi
fobia społeczna F40.1	zaburzenie lęku społecznego (fobia społeczna) 300.23 (F40.10)	obawa przed sytuacjami, w których pacjenci mogą pozostawać w centrum uwagi i być narażeni na ocenę innych ludzi – obejmującymi wystąpienia publiczne, rozmowy z przełożonymi, przedstawicielami władz czy osobami przeciwnej płci; obawy dotyczą negatywnej oceny ze strony otoczenia, możliwości ośmieszenia się czy kompromitacji
specyficzne (izolowane) postacie fobii F40.2	fobie specyficzne 300.29	fobie ograniczone do bardzo specyficznych sytuacji, takich jak przebywanie w pobliżu niektórych zwierząt, przebywanie na wysokości, burza z piorunami, ciemność, lot samolotem, zamknięte przestrzenie, korzystanie z publicznych toalet, jedzenie pewnych pokarmów, wizyta u dentysty, widok krwi czy ran
zaburzenia depresyjne i lękowe mieszane F41.2	–	kategorię tę należy stosować, gdy występują zarówno objawy lęku, jak i depresji, ale żadne z nich nie przeważają w sposób zdecydowany i żaden z objawów rozważany oddzielnie nie osiąga stopnia nasilenia, który uzasadniałby postawienie osobnej diagnozy; jeśli występuje zarówno lęk, jak i depresja w nasileniu uzasadniającym te rozpoznania, wówczas należy uwzględnić oba zaburzenia, a nie kategorię mieszaną
lęk przed separacją w dzieciństwie F93.0	lęk separacyjny 309.21 (F93.0)	nadmierny lęk lub niepokój związany z separacją od osób, do których dziecko jest przywiązane; wg kryteriów diagnostycznych ICD-10 zaburzenie to można rozpoznawać tylko u dzieci
mutyzm wybiórczy F94.0	mutyzm wybiórczy 312.23 (F94.0)	zaburzenie polegające na wybiórczości mówienia, przez co rozumie się, że dziecko lub osoba dorosła stale odmawia mówienia (milczy) w sytuacjach, które normalnie tego wymagają (np. szkoła), przy czym przejawia taką zdolność w innych okolicznościach

spełnia temazepam, który jest jedynym dostępnym w Polsce lekiem z grupy BDZ rekomendowanym przez Amerykańską Akademię Medycyny Snu do leczenia bezsenności pierwotnej [20]. Inne BDZ, np. estazolam, powinny być stosowane tylko w leczeniu ciężkich postaci bezsenności lub bezsenności współistniejącej z innymi zaburzeniami (tab. 6).

Zalecenie, aby w leczeniu bezsenności nie stosować silnych BDZ, wynika z obserwacji, że główną trudnością w stosowaniu tych leków jest nie rozpoczynanie, ale zakończenie ich podawania.

Odstawienie przewlekle przyjmowanych silnych BDZ (np. estazolam, klonazepam, lorazepam, midazolam) u pacjenta z przewlekłą bezsennością jest trudnym zadaniem nawet w leczeniu specjalistycznym.

Depresja

Badania kliniczne obejmujące poważnie chorych, depresyjnych pacjentów z częstymi myślami i tendencjami samobójczymi, którzy zazwyczaj są hospitalizowani, wykazują, że w porównaniu z brakiem

Tabela 2. Zalecane leczenie farmakologiczne zaburzeń lękowych u osób dorosłych [15]

Grupa leków	Lek	Skuteczność potwierdzona w RCT			Dawka dobową (mg)	Uwagi dotyczące stosowania BDZ
		PDA	GAD	SAD		
SSRI	citalopram	X		X	20–40	<ul style="list-style-type: none"> łączenie SSRI z BDZ możliwe standardy przewidują przede wszystkim stosowanie psychoterapii PDA, GAD, SAD: w ramach terapii I wyboru, standardy przewidują możliwość dołączenia BDZ na 2–4 tygodnie do leku przeciwdepresyjnego, w przypadku monoterapii, BDZ są traktowane jako drugi wybór (w razie niepowodzenia terapii innymi lekami i psychoterapii)
	escitalopram	X	X	X	10–20	
	fluoksetyna	X			10–60	
	paroksetyna	X		X	20–60	
	fluwoksamina	X	X	X	20–50	
	sertralina	X	X	X	50–150	
SNRI	duloksetyna		X		60–120	możliwe połączenie z BDZ, zwłaszcza na początku terapii (2–4 tygodnie)
	wenlafaksyna	X	X	X	75–225	
trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	klomipramina	X			75–250	
modulator kanałów wapniowych	pregabalina		X	X	150–600	nie jest wskazane łączenie z BDZ
azapirony	buspiron		X		15–60	możliwe połączenie z BDZ, zwłaszcza na początku terapii (2–4 tygodnie)
RIMA	moklobemid				300–600	

Nie wszystkie wymienione w tabeli leki mają rejestrację do leczenia zaburzeń lękowych we wszystkich krajach.

BDZ – benzodiazepiny, PDA – zespół lęku panicznego z agorafobią, GAD – zaburzenia lękowe uogólnione, SAD – zaburzenie lęku społecznego (fobia społeczna), RIMA – selektywny, odwracalny inhibitor monoaminoooksydazy typu A, RCT – randomizowane badanie z grupą kontrolną, SNRI – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, SSRI – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny.

Tabela 3. Zastosowania benzodiazepin zatwierdzone przez FDA w leczeniu osób z zaburzeniami lękowymi [15]

Nazwa leku	Wskazania FDA (zaburzenia lękowe)
alprazolam	zaburzenie paniczne, GAD
alprazolam o przedłużonym uwalnianiu (XR)	zaburzenie paniczne
chlordiazepoksyd	zaburzenie lękowe (leczenie krótkotrwałe), lęk przedoperacyjny, objawy lękowe (leczenie krótkotrwałe)
klonazepam	zaburzenie paniczne
klorazepat	zaburzenie lękowe, objawy lękowe
diazepam	zaburzenia lękowe, objawy lękowe (leczenie krótkotrwałe), lęk występujący podczas wykonywania zabiegów endoskopowych, zmniejszanie poziomu lęku przed zabiegiem kardiowersji, lęk przedoperacyjny
lorazepam	zaburzenia lękowe, krótkoterminowe leczenie objawów lękowych, lęk związany z objawami depresyjnymi
midazolam	lęk przedoperacyjny
oksazepam	zaburzenia lękowe, krótkoterminowe leczenie objawów lękowych, lęk związany z objawami depresyjnymi

FDA – Food and Drug Administration, GAD – zaburzenie lękowe uogólnione

leczenia BDZ znacząco zmniejszają ryzyko dokonanych samobójstw i prób samobójczych wśród pacjentów cierpiących na depresję, u których stosuje się długoterminową farmakoterapię przeciwdepresyjną. Jednak ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych u pacjentów z depresją stosujących leki przeciwdepresyjne nadal pozostaje wysokie

w przypadku braku odpowiedzi na leczenie oraz w ciągu pierwszych 10–14 dni terapii [23]. Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), jak również inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny nie mają właściwości uspokajających i mogą w niektórych przypadkach spowodować wzrost pobudzenia.

Tabela 4. Podstawowe zalecenia behawioralne w bezsenności przewlekłej [18, 21, 22]

Wzmacnianie potrzeby snu
<ul style="list-style-type: none"> • redukcja czasu spędzany w łóżku • zmęcz się fizycznie późnym popołudniem lub wczesnym wieczorem • unikaj drzemek w ciągu dnia • unikaj regularnego przyjmowania leków nasennych
Wzmacnianie rytmu snu
<ul style="list-style-type: none"> • prowadź regularny tryb życia, wstawaj rano o tej samej porze • unikaj jasnego i niebieskiego światła wieczorem
Zmniejszanie napięcia psychicznego
<ul style="list-style-type: none"> • nie próbuj zasnąć na siłę, kładź się do snu, tylko jeśli jesteś senny • opuść łóżko, jeśli nie możesz spać • usuń zegarek z zasięgu wzroku w sypialni • prowadź dziennik snu

W tym okresie nasilają się takie objawy, jak lęk, bezsenność czy objawy psychotyczne, dlatego może być konieczne zastosowanie krótkotrwałej terapii wspomagającej lekami przeciwlękowymi, np. BDZ czy też lekami nasennymi, dopóki nie ustanie stan wewnętrznej niepokoju i pobudzenia, a pacjent nie zacznie dobrze sypiać [23].

Choroby neurologiczne

Benzodiazepiny są stosowane w niektórych chorobach neurologicznych, takich jak padaczka, zabu-

Tabela 5. Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna leków z grupy pochodnych benzodiazepiny

Nazwa leku	Kategoria ATC	Podgrupa terapeutyczna
alprazolam	N05BA	anxiolyticum
bromazepam	N05BA	anxiolyticum
chlordiazepoksyd	N05BA	anxiolyticum, sedativum
diazepam	N05BA	antiepilepticum, anxiolyticum, sedativum
estazolam*	N05CD	hypnoticum
klonazepam	N03AE	antiepilepticum
klorazepat	N05BA	anxiolyticum
lorazepam	N05BA	anxiolyticum
lormetazepam*	N05CD	hypnoticum
midazolam*	N05CD	anaestheticum, anxiolyticum, hypnoticum
nitrazepam*	N05CD	antiepilepticum, hypnoticum
oksazepam	N05BA	anxiolyticum
temazepam*	N05CD	anxiolyticum, hypnoticum

*Benzodiazepiny zarejestrowane do leczenia bezsenności.

żenia zachowania w fazie snu REM u osób z chorobą Parkinsona, krótkotrwała terapia wspomagająca w zawrotach głowy i bólach kręgosłupa. Ze względu

Tabela 6. Wybór benzodiazepin w leczeniu bezsenności [22]

Nazwa leku	Dawka (mg)	Dawka równoważna 10 mg diazepamu	Wskazania
Słabe			
chlordiazepoksyd	10–25	25	lęk uogólniony i zaburzenia snu o nieznacznym nasileniu
oksazepam	10–20	30	
temazepam*	10	20	
Umiarkowane			
bromazepam	3–6	5–6	lęk uogólniony i zaburzenia snu o umiarkowanym nasileniu
diazepam	2–5	10	
klorazepat	5–10	20	
nitrazepam*	5	5	
Silne			
alprazolam	0,25–1	1–1,5	napady paniki, stany pobudzenia, myśli samobójcze, zaburzenia snu o ciężkim nasileniu
estazolam*	1–2	2	
klonazepam	0,5–2	0,5–2	
lorazepam	1	1–2	
lormetazepam*	0,5–1	1–2	

*benzodiazepiny zarejestrowane do leczenia bezsenności.

du na działanie przeciwlękowe, sedatywne i amnestyczne leki te są wykorzystywane w premedykacji przed zabiegami diagnostycznymi lub leczeniem operacyjnym, a ze względu na działanie miorelaksacyjne – w leczeniu spastyczności w stwardnieniu rozsianym, po urazach rdzenia kręgowego oraz w mózgowym porażeniu dziecięcym.

Doraźnie BDZ są stosowane jako leki wspomagające terapię polekowych zaburzeń ruchowych, np. akatyzi, dystonii, zespołu dystonia-parkinsonizm, zespołu serotoninergicznego oraz złośliwego zespołu poneuroleptycznego [24, 25]. W większości tych wskazań powinny być przyjmowane krótko, szczególnie wobec możliwości zastosowania innych leków, o mniejszym potencjale uzależniającym.

Padaczka

W leczeniu padaczki najczęściej stosowane są diazepam, lorazepam, midazolam, klonazepam i klobazam. Prawdopodobnie za sedację, niepamięć następczą oraz działanie przeciwdrgawkowe diazepam odpowiada jego powinowactwo do receptora GABA_A złożonego z podjednostek $\alpha 1\beta\gamma 2$. Klonazepam ma duże powinowactwo do receptorów GABA_A zawierających podjednostkę $\alpha 3$, z którą związany jest m.in. efekt miorelaksacyjny i przeciwdrgawkowy. Podjednostka $\alpha 2$ jest odpowiedzialna za działanie przeciwpadaczkowe, przeciwlękowe i miorelaksacyjne. Procesy uczenia się i pamięci są związane z wpływem na receptory zawierające podjednostkę $\alpha 5$ [26, 27].

Wraz z rozszerzeniem się wachlarza leków przeciwpadaczkowych po 1997 r. BDZ stają się coraz rzadszym wyborem w terapii przewlekłej. Nadal jednak są lekami pierwszego rzutu w leczeniu stanu padaczkowego [28]. Benzodiazepiny są zalecane w przerywaniu napadu padaczkowego, w przypadku zagrażającego stanu padaczkowego oraz we wczesnej jego fazie. W praktyce zagrażający stan padaczkowy oznacza napad padaczkowy trwający 5–10 min lub brak powrotu świadomości po napadzie padaczkowym. Wcześniejsza definicja, zgodnie z którą do rozpoznania stanu padaczkowego napad powinien trwać 30 min lub też w tym czasie pacjent nie powinien odzyskiwać przytomności, jest już nieaktualna [29, 30].

Skuteczność terapii w stanie padaczkowym maleje wraz z upływem czasu. Leki muszą być podawane parenteralnie. Największą skuteczność w przerywaniu wczesnej fazy stanu padaczkowego wykazują lorazepam podawany dożylnie (*i.v.*) oraz midazolam podawany domięśniowo (*i.m.*). Nieco mniej sku-

teczny jest diazepam *i.v.*, który w Polsce jest również dostępny w postaci wlewek doodbytniczych. Istnieją też dowody na skuteczność midazolamu w postaci donosowej i dopoliczkowej [28, 29]. W badaniu porównującym lorazepam z midazolamem w leczeniu stanu padaczkowego stwierdzono, że w przypadku drugiego z leków możliwość podania *i.m.* istotnie skraca czas interwencji medycznej [31]. W sytuacjach nagłych o zastosowaniu tej grupy leków może zdecydować każdy lekarz udzielający pomocy lub też ratownik medyczny. Na liście leków, które może podać ratownik medyczny, są postaci do iniekcji diazepam, klonazepam i midazolam (*Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2016 r. w sprawie medycznych czynności ratunkowych i świadczeń zdrowotnych innych niż medyczne czynności ratunkowe, które mogą być udzielane przez ratownika medycznego*).

Jak wspomniano, w przewlekłym leczeniu padaczki BDZ są obecnie rzadko stosowane. Są jednak sytuacje kliniczne, w których ich przewlekłe stosowanie staje się konieczne, czyli gdy inne opcje terapeutyczne zawodzą. Aktualnie w rekomendacjach dotyczących diagnostyki i leczenia padaczki opublikowanych przez ekspertów Sekcji Padaczki Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) z tej grupy leków znalazły się klobazam i klonazepam. Klobazam, w odróżnieniu od pozostałych BDZ, wykazuje dość duże powinowactwo do podjednostki $\alpha 2$ receptora GABA_A, co tłumaczy jego silne działanie przeciwdrgawkowe, a jednocześnie mniejszy potencjał nasenny i sedatywny. Klobazam jest stosowany w leczeniu padaczki lekoopornej w zespole Lennox-Gastauta [32]. W rekomendacjach PTN klobazam został wskazany jako lek trzeciego rzutu, podobnie jak klonazepam, w terapii dodanej w napadach toniczno-klonicznych oraz jako lek trzeciego rzutu w napadach nieświadomości, mioklonicznych oraz ogniskowych [33]. Ponadto lek ten bywa stosowany w okresach związanych na przykład z częstotliwieniem napadów padaczkowych oraz w trakcie modyfikacji leczenia.

Zawroty głowy

Benzodiazepiny są stosowane pomocniczo u pacjentów z nasilonymi zawrotami głowy, którym towarzyszą objawy lęku i niepokój. U takich chorych najczęściej stosowane są diazepam (5–10 mg) i midazolam (5–10 mg). Leki te powinny być jednak przyjmowane możliwie najkrócej ze względu na hamowanie przez nie kompensacji przedsionkowej [34].

Ostre zaburzenia ruchowe

Benzodiazepiny znalazły także zastosowanie w do-
rażnym leczeniu zaburzeń ruchowych spowodowa-
nych różnymi czynnikami, przede wszystkim
polekowymi. W większości przypadków w takich
wskazaniach zastosowanie znajduje diazepam po-
dawany doustnie (np. w hemibalizmie spowodo-
wanym udarem w dawce 3–4 razy 5 mg) lub paren-
teralnie (np. w ostrej dystonii polekowej w dawce
5–10 mg *i.v.*) oraz midazolam podawany parenteral-
nie w dawkach 10–20 mg *i.v.* lub też we wlewie *i.v.*
Podobnie jak w innych przypadkach wskazane jest
jak najkrótsze stosowanie tej grupy leków.

Spastyczność

Benzodiazepiny są stosowane u osób ze spastycz-
nością różnego pochodzenia. Jednak należy pamię-
tać, że ze względu na przewlekłość dolegliwości,

szanse na długotrwałą skuteczną terapię BDZ są ra-
czej ograniczone i dlatego tę grupę leków powinno
się traktować jako wsparcie dla innych leków miore-
laksacyjnych w przypadku zaostrzenia dolegliwości
lub na początku terapii.

Bóle kręgosłupa

W USA ok. 3–4% wszystkich wypisywanych recept
na BDZ dotyczy pacjentów z bólami krzyża, a ok.
8% pacjentów z przewlekłymi dolegliwościami bó-
lowymi [35]. Jednak zarówno ostatnie badania, jak
i metaanalizy badań klinicznych nie potwierdziły
skuteczności tej grupy leków [36–38]. W tabeli 7 pod-
sumowano niektóre wskazania do stosowania BDZ.

Alkoholowy zespół abstynencyjny

Benzodiazepiny pozostają złotym standardem w le-
czeniu alkoholowego zespołu abstynencyjnego

Tabela 7. Charakterystyka i wybrane wskazania do stosowania benzodiazepin

Nazwa leku	Dawka (mg)	T _{1/2} (godz.)	Wskazania	Uwagi
Długo działające				
chlordiazepoksyd	10–25	7–14	leczenie AZA	leczenie pomocnicze
diazepam	10–20	32–47, aktywne metabolity 50–100	leczenie AZA oraz zespołów abstynencyjnych w przypadku uzależnienia od benzodiazepin krótko działających, w stanie padaczkowym, w spastyczności, jako premedykacja przed zabiegami, nasilone zawroty, ostre zaburzenia ruchowe – pomocniczo	aktywny metabolit N-desmetylodiazepam
klobazam	10	36–82	zespół Lennox-Gastauta, leczenie padaczki z napadami ogniskowymi, toniczno- -klonicznymi, mioklonicznymi i nieświadomości	w rekomendacjach PTN jako lek trzeciego wyboru
klonazepam	2–4	25–40	leczenie padaczki z napadami toniczno-klonicznymi, stan padaczkowy, zaburzenia zachowania w fazie snu REM w chorobie Parkinsona, ostre zaburzenia ruchowe	w rekomendacjach PTN jako lek trzeciego wyboru
Średnio długo działające				
temazepam	10–20	5–8	premedykacja do zabiegu, okres okołooperacyjny	uważany też za krótko działający
lorazepam	4–8	10–20	stan padaczkowy, premedykacja i okres okołooperacyjny, AZA u osób z marskością wątroby	w Polsce postać dożylna dostępna tylko w ramach importu docelowego
Krótko działające				
midazolam	10–20	2–7	stan padaczkowy, premedykacja i okres okołooperacyjny (okołozabiegowy), ostre zaburzenia ruchowe	skuteczny w formie domięśniowej w leczeniu stanu padaczkowego, również formy dopoliczkowe i donosowe (w Polsce aktualnie nie są dostępne)

PTN – Polskie Towarzystwo Neurologiczne, AZA – alkoholowe zespoły abstynencyjne

(AZA), który w zależności od nasilenia może przebiegać z następującymi objawami:

- łagodny – lęk, drżenie, bezsenność, bóle głowy, kołatanie serca, zaburzenia żołądkowo-jelitowe,
- umiarkowany – obfite pocenie się, wzrost ciśnienia tętniczego, tachypnoe, tachykardia, splątanie, łagodna hipertermia,
- majaczenie alkoholowe (*delirium tremens*) – objawy jak poprzednio, a dodatkowo splątanie, dezorientacja, zaburzenia uwagi, halucynacje, napady padaczkowe.

Ich wybór podyktowany jest zarówno wysoką skutecznością w łagodzeniu objawów, jak i zmniejszeniem ryzyka majaczenia. W ostrym AZA stosowane są BDZ długo działające, takie jak diazepam i chlordiazepoksyd, których stężenie we krwi pozostaje stabilne, co pozwala kontrolować objawy oraz zmniejsza ryzyko rozwoju kolejnego uzależnienia. U pacjentów z niewydolnością wątroby można rozważyć zastosowanie lorazepamu lub oksazepamu mimo ich krótkiego czasu półtrwania, ponieważ nie podlegają one metabolizmowi wątrobowemu z udziałem cytochromu P-450 [39]. Jednorazowe dawki wynoszą: chlordiazepoksyd – 25–50 mg, diazepam – 10 mg, lorazepam – 2 mg, oksazepam – 15–30 mg [40].

Premedykacja przed zabiegami, okres okołozabiegowy

Zastosowanie BDZ jako leków zmniejszających lęk, uspokajających, powodujących rozluźnienie mięśni oraz niepamięć następczą jest szczególnie pożądane u osób poddawanych diagnostyce lub leczeniu inwazyjnemu. W premedykacji przed zabiegami chirurgicznymi lub diagnostycznymi prowadzonymi w znieczuleniu lub bez znieczulenia, jak również przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego najczęściej stosowane są diazepam, midazolam i rzadziej lorazepam [41].

Ostre pobudzenie

Według DSM-5 pobudzenie to nadmierna aktywność psychoruchowa, związana z poczuciem wewnętrznego napięcia, zazwyczaj bezproduktywna, powtarzalna, obejmująca chodzenie, wiercenie się, wykręcanie palców, zrywanie odzieży i niemożność usiedzenia w miejscu. Zachowania agresywne i stosowanie przemocy nie stanowią kluczowych cech stanów pobudzenia, lecz nasilające się pobudzenie może do nich prowadzić.

Pobudzenie może mieć różne podłoże i niezwykle ważne jest jego ustalenie. Należy wykluczyć

wszelkie zaburzenia somatyczne, które mogą być przyczyną lub współtowarzyszyć pobudzeniu. Pobudzenie może wystąpić: w stanach ogólnomedycznych, w przypadku intoksykacji środkami psychoaktywnymi, w zespołach odstawiennych, w zaburzeniach i chorobach psychicznych.

Niewiele jest badań dotyczących stanów pobudzenia, które dostarczałyby wskazówek co do postępowania nefarmakologicznego. Główne zasady to:

- zapewnienie bezpieczeństwa,
- diagnoza przyczyn pobudzenia – wstępna, najbardziej prawdopodobna, co warunkuje dalsze postępowanie,
- wstępna ocena stanu psychicznego, najszybciej jak to możliwe,
- następnie możliwie pełne badanie psychiatryczne (definitywne rozpoznanie nie stanowi podstawowego celu),
- pomiar parametrów życiowych,
- jak najdokładniejszy wywiad,
- ocena wyglądu, zachowania, stanu świadomości, funkcji poznawczych,
- informacje dodatkowe od innych osób i z historii choroby,
- wykluczenie stanów zagrażających życiu.

Pobudzenie może wystąpić w takich stanach ogólnomedycznych, jak: urazy głowy, zapalenie mózgu, opon mózgowo-rdzeniowych, inne infekcje, encefalopatie (nerkowa, wątrobowa), choroba Parkinsona, choroba Alzheimera, ekspozycja na toksyny, zaburzenia metaboliczne (hiponatremia, hipokalcemia, hipoglikemia), niedotlenienie, zaburzenia funkcjonowania tarczycy, zatrucie lekami. Postępowaniem z wyboru w powyższych jednostkach jest leczenie przyczynowe. Możliwe jest opanowanie pobudzenia (krótkoterminowo, doraźnie) za pomocą BDZ. Substancje, które najczęściej mogą być przyczyną intoksykacji lub wystąpienia zespołu odstawiennego, to: alkohol, kokaina, ecstasy, ketamina, środki wziewne, metamfetamina.

Leczeniem przyczynowym są interwencje behawioralne, z możliwością wspomagania farmakologicznego. Leczenie detoksykacyjne zespołów powikłanych powinno się odbywać w warunkach oddziałów intensywnej opieki medycznej. W przypadku intoksykacji postępowanie zależy od tego, pod wpływem jakich substancji psychoaktywnych jest pacjent, w związku z tym wskazane jest wykonanie badań toksykologicznych. Typowo zaburzenia rozwijają się ostro lub podostro, następują fluktuacje i stopniowe wygaszanie objawów. Najczęstsze powikłania to napady drgawkowe

i wstawki zaburzeń świadomości. W przypadku AZA kluczową rolę w leczeniu odgrywają BDZ. Do opanowania pobudzenia w innych przypadkach (jeśli środek psychoaktywny jest już zmetabolizowany) również stosuje się BDZ [9].

Do pobudzenia mogą prowadzić następujące zaburzenia i choroby psychiczne: zaburzenia psychiatryczne, epizody manii lub mieszane w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD), depresja agitata, zaburzenia lękowe, zaburzenia osobowości, zaburzenia adaptacyjne, zaburzenia ze spektrum autyzmu.

W farmakologicznym leczeniu ostrego pobudzenia przeważnie stosuje się BDZ, typowe leki przeciwpsychotyczne i atypowe leki przeciwpsychotyczne. Chory pobudzony psychiatrycznie wymaga podania BDZ (np. lorazepamu), często z silnym neuroleptykiem (haloperidol, klopentiksol) lub któregoś atypowego neuroleptyku (iniekcje): olanzapina, ziprazidon, aripiprazol. Droga podania leku i dawka zależą od nasilenia pobudzenia [9].

Benzodiazepiny w geriatrici

Termin behawioralne i psychologiczne symptomy otępienia (*behavioural and psychological symptoms of dementia* – BPSD) został zaproponowany przez Międzynarodowe Towarzystwo Psychogeriatryczne (*International Psychogeriatric Association* – IPA). Występowanie BPSD jest dobrze udokumentowane wśród pacjentów z różnymi typami otępienia, m.in. w chorobie Alzheimera, w otępieniu naczyniowym, w otępieniu w przebiegu choroby Parkinsona, w zwyrodnieniu czołowo-skroniowym, a ostatnio także w łagodnych zaburzeniach poznawczych. Jest to zatem zbiorcza nazwa dla wielu różnorodnych objawów, takich jak pobudzenie, depresja, objawy psychiatryczne, agresja, problemy ze snem, zagubienie oraz cała gama innych nieadekwatnych zachowań.

Jeden lub więcej z wymienionych powyżej objawów dotyka większość pacjentów z diagnozą otępienia w czasie jego trwania. Większość chorych na otępienie z BPSD przebywa we własnych domach pod opieką członków rodziny. Obecność BPSD jest silnie powiązana z występowaniem stresu i depresji u osób opiekujących się chorymi oraz z ich mniejszym dochodem i niższą jakością życia.

Benzodiazepiny mogą być stosowane doraźnie przy pobudzeniu. Do skutków ubocznych ich przyjmowania należą: nadmierna sedacja, brak koordynacji ruchowej, zawroty głowy, upadki, pogorszenie funkcji poznawczych i depresja oddechowa. Dodat-

kowo istnieje możliwość uzależnienia i pojawienia się paradoksalnego efektu pobudzającego. Należy pamiętać o stosowaniu metod niefarmakologicznych [42].

Spośród wszystkich leków, które są obecnie stosowane w leczeniu BPSD, najlepiej udokumentowaną skuteczność mają atypowe leki przeciwpsychotyczne. Należy jednak pamiętać, że korzyści płynące z ich stosowania w przypadku BPSD są co najwyżej umiarkowane i równoważone przez ryzyko wystąpienia niepożądanych efektów ubocznych, w tym zgonów. Współczynnik umieralności dla poszczególnych leków przeciwpsychotycznych jest zgodny z ich profilem tolerancji wykazany w badaniu CATIE-AD, w którym udowodniono większą skuteczność olanzapiny i risperidonu w porównaniu z kwetiapiną czy placebo (choć dwa ostatnie były znacznie lepiej tolerowane przez pacjentów). Tak więc choć kwetiapina (i kwas walproinowy) może być bezpieczniejsza od olanzapiny i risperidonu, to jej skuteczność jest niższa. Stanowi to odzwierciedlenie dylematów klinicystów dotyczących wad i zalet przepisywania pacjentom leków przeciwpsychotycznych.

Leki przeciwdepresyjne przynoszą ograniczone korzyści w leczeniu depresji w przebiegu otępienia. Istnieje jednak przypuszczenie, że wyniki dotyczące skuteczności tych leków mogą być zaniżone z uwagi na częste wykluczanie z badań klinicznych osób z zaawansowaną depresją. Najnowsze dowody z badań wykazują obiecujące działanie citalopramu w leczeniu pobudzenia w otępieniu. Zagadnienie to wymaga jednak dalszych badań. W przypadku tego leku oraz escitalopramu należy również uwzględnić ryzyko występowania zespołu wydłużonego QT.

Zastosowanie memantyny i inhibitorów cholinesterazy w leczeniu BPSD jest kontrowersyjne – brakuje jednoznacznych danych na temat poprawy objawów [42].

Działania niepożądane i przeciwwskazania do stosowania benzodiazepin

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi BDZ są sedacja, ataksja, wydłużenie czasu reakcji, zaburzenia koordynacji ruchowej oraz zaburzenia funkcji poznawczych, w tym szczególnie niepamięć następcza [43]. Podczas krótkotrwałego stosowania pacjenci najczęściej zgłaszają senność, czasami zaburzenia koordynacji ruchowej, jednak te objawy ustępują dość szybko. Najpoważniejszym problemem związanym ze stosowaniem tej grupy leków jest rozwój tolerancji, zależności fizycznej

i psychicznej. Objawy te pojawiają się zwykle po kilku miesiącach stosowania, szczególnie leków krótko działających. Należy pamiętać, że w pewnych grupach pacjentów ryzyko uzależnienia jest bardzo duże, szczególnie u osób z wywiadem zaburzeń psychicznych [44–46].

Stosowanie BDZ nie jest zalecane u osób w wieku podeszłym ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych. Co ciekawe, zaburzenia te mogą się utrzymywać nawet przez kilka miesięcy po odstawieniu leczenia. Istnieją również doniesienia, że przewlekłe stosowanie tej grupy leków zwiększa ryzyko otępienia [47].

Kolejnym problemem związanym ze stosowaniem nie tylko BDZ, lecz także leków nasennych, jest zwiększone ryzyko upadków, szczególnie u osób w podeszłym wieku (wzrost o ok. 40% u osób po 60. roku życia), jak również złamań szyjki kości udowej. Ryzyko to nie zależy od rodzaju BDZ i czasu półtrwania [48]. Rzadziej sygnalizowanym problemem jest ryzyko wypadków samochodowych. Benzodiazepiny upośledzają koncentrację uwagi i koordynację. Sugeruje się, że ryzyko kolizji podczas ich stosowania jest zbliżone do ryzyka podczas prowadzenia samochodu pod wpływem alkoholu przy stężeniu 0,050–0,079% [49].

Ryzyko przedawkowania BDZ dotyczy zwłaszcza osób przyjmujących inne leki uspokajające, opioidy oraz nadużywających alkoholu [41, 43].

Stosowanie BDZ jest przeciwwskazane w ciąży ze względu na ryzyko malformacji płodu, zwłaszcza rozszczepu podniebienia. Leki te przenikają do mleka kobiecego i u niemowląt mogą wywoływać depresję ośrodka oddechowego oraz sedację [41].

Na działania niepożądane BDZ szczególnie narażone są osoby starsze, z zaburzeniami poznawczymi, po urazach czaszkowo-mózgowych, z uszkodzeniem wątroby, nerek, chorobami płuc i zespołem bezdechu sennego, jak również chorzy przyjmujący równocześnie inne substancje o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy (np. alkohol, leki nasenne, opioidy, leki przeciwhistaminowe, przeciwpadaczkowe i leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym) [46].

W tabeli 8 wymieniono grupy pacjentów z potencjalnymi przeciwwskazaniami do stosowania BDZ.

Uzależnienie, grupy szczególnego ryzyka rozwoju uzależnienia

Niektóre osoby są szczególnie podatne na uzależnienia, zwłaszcza z nieprawidłową osobowością lub mające w wywiadzie inne uzależnienia, w stresie koncentrujące się bardziej na emocjach niż na zadaniu, bez wsparcia społecznego (po przejściach lub ofiary przemocy). Niektóre dane wskazują, że osoby starsze są bardziej podatne na uzależnienie od BDZ. Co ważne, stosowanie leków o działaniu farmakologicznym podobnym do BDZ, np. leków „Z”, nie rozwiązuje problemu – leki te charakteryzuje znaczny potencjał uzależniający, zdaniem wielu autorów nie mniejszy niż BDZ [12, 46, 48].

Algorytm odstawiania benzodiazepin

Odstawienie przewlekłe przyjmowanych BDZ jest zadaniem wymagającym od lekarza dużego zaangażowania ze względu na konieczność częstej – tzn. 1–2 razy w tygodniu, a w przypadku nasilonych

Tabela 8. Leczenie benzodiazepinami – grupy ryzyka

Grupa	Komentarz
kobiety w ciąży i karmiące piersią	ryzyko wad rozwojowych; sedacja i depresja oddechowa u niemowląt karmionych piersią
pacjenci w podeszłym wieku	zwiększone ryzyko upadków i zaburzeń poznawczych
pacjenci z wywiadem zaburzeń psychicznych, uzależnienia od leków lub substancji psychoaktywnych	ryzyko uzależnienia
pacjenci z wywiadem depresji, myślami rezygnacyjnymi, z chorobą afektywną dwubiegunową, psychozami	reakcje paradoksalne, ryzyko nasilenia istniejących zaburzeń, ryzyko depresji, możliwe próby „S”*
pacjenci leczeni opioidami	wzrost ryzyka zaburzeń oddychania
pacjenci z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc lub astmą oskrzelową	ryzyko nasilenia zaburzeń oddychania
pacjenci z miastenią lub chorobami nerwowo-mięśniowymi	nasilenie osłabienia mięśni
obturacyjny bezdech senny	nasilenie objawów

*U pacjentów z depresją w pierwszej fazie leczenia BDZ zapobiegają samobójstwom. Stosowanie nieuzasadnione, przewlekłe może zwiększać ryzyko samobójstwa u osób predysponowanych, szczególnie z zespołem stresu pourazowego.

objawów odstawiennych nawet codziennej – oceny stanu pacjenta.

Proces odstawienia BDZ składa się z czterech etapów: fazy substytucji, fazy redukcji dawki, fazy eliminacji substancji i fazy obserwacji końcowej [48].

W fazie substytucji należy rozważyć zamianę stosowanych BDZ na jeden preparat o długim czasie działania. Przeprowadza się ją na podstawie tabel przeliczeniowych wskazujących dawki BDZ równoważne (ekwiwalentne) wobec diazepamu. Przejście z silnie i krótko działających BDZ (np. alprazolamu, lorazepamu) na diazepam lub klorazepat powoduje, że dawka leku rzędu jednego – kilku miligramów zmienia się w dawkę 10–20 mg lub jeszcze wyższą, którą można następnie zredukować małymi krokami (po 2–5 mg). Dodatkowo długi okres półtrwania diazepam i klorazepatu powoduje, że po redukcji dawki spadek stężenia leku w surowicy krwi jest powolny, więc objawy odstawiennych są mniej uciążliwe dla pacjenta.

Korzystając z tabel przeliczeniowych, należy pamiętać, że im wyższe dawki i im większa różnica w okresie biologicznego półtrwania między lekiem zastępowanym i zastępującym, tym mniejsza powinna być dawka leku długo działającego [48]. Silnie i krótko działające leki nasenne i uspokajające (np. zolpidem – lek o działaniu podobnym do BDZ, alprazolam) są nierzadko przez osoby uzależnione przyjmowane kilkakrotnie, a liczba zażywanych tabletek może przekraczać 10 w ciągu doby. Tak częste stosowanie leku i w związku z tym wysoka dobową dawką łączną wynika z szybkiej eliminacji, co osoba uzależniona musi wyrównywać poprzez ich częste przyjmowanie. Podanie pełnej przeliczo-

nej dobowej dawki BDZ długo działającej jest w takiej sytuacji błędem. Nie należy też jednorazowo podawać dawki wyższej niż 20 mg diazepam lub 40–50 mg klorazepatu. Chorych znacznie przekraczających zalecane dawki BDZ, przyjmujących je wielokrotnie w ciągu dnia, przyjmujących dawkę dobową w przeliczeniu wyższą niż 20 mg diazepam należy kierować na oddziały detoksykacyjne, a do czasu przyjęcia – do leczenia psychiatrycznego. Podobnie należy postępować u pacjentów łączących przyjmowanie BDZ z pićm alkoholu, chorych na padaczkę lub z dodatnim wywiadem w kierunku zaburzeń świadomości (majaczenia) lub napadów drgawkowych w trakcie odstawiania leków uspokajających i nasennych lub po przerwaniu ciągu alkoholowego.

Faza redukcji dawki polega na stopniowym zmniejszaniu dawki przyjmowanych BDZ. Początkowo jest to łatwe, dawka może być zredukowana większymi krokami i częściej. Im niższa dawka leku, tym jego redukcja staje się trudniejsza. Nie ma jednego ustalonego algorytmu redukcji dawek przewlekłe przyjmowanych BDZ. Orientacyjnie – dawkę leku redukuje się co 7–14 dni. Proces odstawiania leku planuje się na wiele tygodni. W pierwszym tygodniu obliczona na podstawie tabel przeliczeniowych dawka leku może być zredukowana, np. o 50%. W kolejnych tygodniach dobową dawkę leku jest zmniejszana orientacyjnie o 25% dawki z poprzedniego tygodnia (bardzo ważne – nie dawki początkowej!). Ten algorytm redukcji dawki jest modyfikowany na podstawie oceny stanu klinicznego pacjenta. Nasilenie objawów odstawiennych można oceniać wg skali CIWA-B (tab. 9), która zawiera pyta-

Tabela 9. Objawy oceniane w trakcie odstawiania benzodiazepin wg skali CIWA-B [49]

Objawy subiektywne (ocena własna pacjenta)	Objawy obiektywne (ocena lekarza)
1. Czy odczuwasz rozdrażnienie?	1. Niepokój, pobudzenie
2. Czy odczuwasz zmęczenie?	2. Drżenie rąk
3. Czy czujesz napięcie?	3. Pocienie się (ocena pocenia się rąk)
4. Czy masz trudności z koncentracją?	4. Puls
5. Jaki jest Twój apetyt?	5. Ciśnienie krwi
6. Czy odczuwasz drętwienie lub pieczenie w twarzy, dłoniach lub stopach?	6. Częstość oddechów
7. Czy odczuwasz kołatanie serca?	
8. Czy odczuwasz ból głowy?	
9. Czy odczuwasz bóle lub sztywność mięśni?	
10. Czy odczuwasz niepokój, nerwowość lub napięcie?	
11. Czy czujesz się zdenerwowany?	
12. Czy sen daje Ci wypoczynek?	
13. Czy odczuwasz osłabienie?	
14. Jaka jest długość Twojego snu?	
15. Czy masz zaburzenia widzenia?	
16. Czy odczuwasz lęk?	
17. Czy martwisz się, że stanie się jakieś nieszczęście?	

nia o objawy abstynencyjnego zespołu benzodiazepinowego [49]. Wystąpienie nasilonych objawów odstawiennych jest wskazaniem do wydłużenia okresów pomiędzy kolejnymi redukcjami dawek, np. z 7 do 14 dni, i zmniejszenia wielkości redukcji dawki. Faza eliminacji substancji, obok przekonania chorego do konieczności odstawienia BDZ, jest najtrudniejszym okresem leczenia. Znaczny spadek stężenia leku w surowicy krwi może spowodować wystąpienie benzodiazepinowego zespołu abstynencyjnego. Aby nie dopuścić do takiej sytuacji, obok powolnej redukcji dawki BDZ, należy rozważyć stosowanie leków osłonowych. Zaliczamy do nich β -adrenolityki (np. propranolol), sedatywne leki przeciwhistaminowe (np. hydroksyzyna), przeciwdepresyjne (np. mianseryna, mirtazapina, trazodon), przeciwpsychotyczne (np. chlorprotiksen, promazy-na, prometazyna), które łagodzą tachykardię, niepokój, lęk, zaburzenia snu. W przypadku trudności w redukcji dawki należy przerwać dalszą detoksykację, nie wracać jednak do pierwotnej dawki leku, tylko utrzymać dawkę aktualnie przyjmowaną i skierować pacjenta do leczenia specjalistycznego.

Faza obserwacji końcowej jest niezwykle ważnym okresem leczenia, w którym istnieje wysokie ryzyko powrotu do przyjmowania odstawionego leku, jeśli chory nadal posiada go w domu. Odstawienie ostatniej dawki BDZ nie oznacza zakończenia procesu detoksykacji. U większości chorych BDZ są obecne w surowicy krwi jeszcze przez 2–3 tygodnie [48]. W tym czasie pacjent musi być uważnie obserwowany w celu przeciwdziałania ewentualnym objawom odstawiennym. W tym okresie mogą też wyraźnie zmanifestować się schorzenia, które były pierwotną przyczyną podania BDZ, a które są wskazaniem do leczenia psychiatrycznego (zaburzenia lękowe, bezsenność, depresja).

Te możliwe trudności nie powinny zniechęcać lekarzy rodzinnych do podejmowania prób odstawienia BDZ, które u większości pacjentów kończą się peł-

nym sukcesem. Odstawienie BDZ zgodnie ze standardowym algorytmem postępowania jest możliwe u 50–60% pacjentów. W leczeniu specjalistycznym, na oddziałach detoksykacyjnych odstawienie BDZ udaje się osiągnąć w ponad 90% przypadków [48]. Charakterystyka obu programów odstawiania BDZ – podstawowego i wysokospecjalistycznego – została przedstawiona w tabeli 10.

Najczęstsze przyczyny niepowodzeń nie są w większości przypadków związane z postępowaniem lekarza, zaliczamy do nich:

- brak motywacji lub motywacja rzekoma (np. wynikająca z nacisków rodziny, zaleceń lekarza),
- zignorowanie przyczyny uzależnienia – zaburzenia pierwotnego (np. bezsenność, lęk, depresja, ból), czynników osobowościowych, czynników środowiskowych,
- brak wsparcia medycznego i psychoterapeutycznego,
- wysokie dawki BDZ przyjmowane przez pacjenta,
- zbyt szybką detoksykację i przedwczesne jej zakończenie.

Do odstawienia BDZ przeważnie mało zmotywowani są pacjenci uzależnieni od niskiej dawki leku, np. starsi pacjenci przyjmujący od lat niskie dawki z powodu zaburzeń snu. W przypadku takiego uzależnienia odstawienie leku nie jest bezwzględnie konieczne. Brak zgody chorego na odstawienie leku należy jednak starannie opisać w dokumentacji medycznej, wyraźnie wskazując, że chory został poinformowany o negatywnych następstwach przewlekłego przyjmowania leku – narastaniu tolerancji i uzależnienia od leku, zwiększonym ryzyku upadków i pogorszeniu sprawności funkcji poznawczych, szczególnie wyraźnym u osób starszych.

Podsumowanie

Benzodiazepiny są wartościowymi i bezpiecznymi lekami pod warunkiem przestrzegania zasad ich bezpiecznego stosowania u pacjentów, którzy mają

Tabela 10. Algorytmy odstawiania benzodiazepin – podstawowy i wysokospecjalistyczny, na podstawie [48]

Podstawowy program odstawiania benzodiazepin (wskaźnik powodzeń 50–60%)

- zamiana benzodiazepin o krótkim i średnim czasie działania na długo działające
- stopniowe zmniejszanie dawek co 7–14 dni, głównie oparte na regularności zmniejszania dawki i jej wielkości
- okres detoksykacji od kilku tygodni do kilkunastu miesięcy

Wysokospecjalistyczny program odstawiania benzodiazepin (wskaźnik powodzeń > 90%)

- zindywidualizowane zmniejszanie dawek na podstawie monitorowania stężenia leku we krwi
- codzienna lub prawie codzienna ocena nasilenia oraz dynamiki benzodiazepinowego zespołu abstynencyjnego
- intensywne stosowanie leków osłonowych – karbamazepiny, walproinianów, sedatywnych leków przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych, przeciwhistaminowych
- okres detoksykacji 8–12 tygodni

do nich wskazania. Poniżej przedstawiono najistotniejsze zasady, o których powinien pamiętać lekarz

rodzinny, decydując o zastosowaniu BDZ u swoich pacjentów.

Dziesięć przykazań stosowania benzodiazepin dla lekarzy rodzinnych

1. Na początku leczenia ustal planowany okres podawania BDZ. Stale oceniaj, czy jest możliwe wcześniejsze zakończenie ich podawania. Rozważ podawanie doraźne, przerywane.
2. Na początku leczenia omów z pacjentem ryzyko związane z podawaniem BDZ, szczególnie ryzyko uzależnienia.
3. Stosuj BDZ możliwie krótko, w najniższej możliwej dawce, zwiększaj dawkę dopiero, gdy jest to konieczne, nie zapisuj leku na zapas.
4. Właściwie dobieraj rodzaj BDZ w zależności od wskazań.
5. Podstawowym sposobem unikania rozwoju tolerancji i uzależnienia jest stosowanie minimalnej skutecznej dawki oraz ograniczenie czasu przyjmowania BDZ.
6. Benzodiazepiny są lekami skutecznymi, mało toksycznymi i u większości pacjentów nie prowadzą do wystąpienia objawów uzależnienia, jeżeli przepisuje się je we właściwy sposób, w krótkoterminowej terapii ostrych stanów lękowych i bezsenności, zanim zadziała leczenie przyczynowe.
7. Okres biologicznego półtrwania jest istotną właściwością BDZ pozwalającą dobrać lek do rozpoznania i innych cech pacjenta.
8. Przyjmowanie BDZ nie wyklucza odstawiennego charakteru obserwowanych objawów.
9. Poinformuj pacjenta o zagrożeniach związanych z przekraczaniem zalecanej dawki BDZ.
10. Pamiętaj, że główną trudnością w stosowaniu BDZ nie jest rozpoczęcie, ale zakończenie ich podawania.

Piśmiennictwo

1. Anderson IM, McAllister-Williams RH. *Fundamentals of Clinical Psychopharmacology*. 4th ed. CRC Press, 2016.
2. Kostowski W, Pużyński S. *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. PZWL, Warszawa 1996.
3. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R i wsp. WFSBP Task Force on Mental Disorders in Primary Care; WFSBP Task Force on Anxiety Disorders, OCD and PTSD. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2012; 16: 77-84.
4. Finney K. *Basic Psychopharmacology Principles*. Cognella Academic Publishing, 2018.
5. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Ochs HR, Shader RI. Benzodiazepine drug-drug interactions commonly occurring in clinical practice. *Curr Med Res Opin* 1984; 8 Suppl 4: 80-93.
6. Donoghue J, Lader M. Usage of benzodiazepines: a review. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2010; 14: 78-87.
7. Tariq SH, Pulisetty S. Pharmacotherapy for insomnia. *Clin Geriatr Med* 2008; 24: 93-105.
8. Baldwin DS, Aitchison K, Bateson A i wsp. Benzodiazepines: risks and benefits. A reconsideration. *J Psychopharmacol* 2013; 27: 967-971.
9. Jarema M. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. *Via Medica, Gdańsk* 2015.
10. Krysta K. Bezpieczne i skuteczne stosowanie benzodiazepin w zaburzeniach psychiatrycznych i towarzyszących im innych schorzeniach. *Psychiatria* 2014; 11: 9-14.
11. Lader M. Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77: 295-301.
12. Konopka A, Pełka-Wysiecka J, Grzywacz A, Samocho-wiec J. Psychosocial characteristics of benzodiazepine addicts compared to not addicted benzodiazepine users. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 40: 229-235.
13. Habrat B, Waldman W, Sein Anand J. Postępowanie w alkoholowych zespołach abstynencyjnych. *Przegl Lek* 2012; 69: 470-476.
14. Cloos JM, Ferreira V. Current use of benzodiazepines in anxiety disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2008; 22: 90-95.
15. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2017; 19: 93-106.
16. ICD-10. Rozdział V (F). Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne. Światowa Organizacja Zdrowia, Genewa 1991.
17. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA i wsp. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2016; 165: 125-133.
18. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C i wsp. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017; 26: 675-700.
19. Hajak G, Bandelow B, Zully J, Pittrow D. "As needed" pharmacotherapy combined with stimulus control treatment in chronic insomnia – assessment of a novel intervention strategy in a primary care setting. *Ann Clin Psychiatry* 2002; 14: 1-7.
20. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD i wsp. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 307-349.
21. Szelenberger W. Standardy leczenia bezsenności Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem. *Sen* 2006; 6: A1-10.

22. Wichniak A. Standardy leczenia farmakologicznego wybranych zaburzeń snu. W: Jarema M. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Via Medica, Gdańsk 2015; 224-249.
23. Wasserman D, Rihmer Z, Rujescu D i wsp. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Eur Psychiatry* 2012; 27: 129-141.
24. Duma SR, Fung VS. Drug-induced movement disorders. *Aust Prescr* 2019; 42: 56-61.
25. Ochoa JG, Kilgo WA. The role of benzodiazepines in the treatment of epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18: 18.
26. Olsen RW, Sieghart W. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of gamma-aminobutyric acid(A) receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. *Update Pharmacol Rev* 2008; 60: 243-260.
27. Hevers W, Lüddens H. The diversity of GABAA receptors. Pharmacological and electrophysiological properties of GABAA channel subtypes. *Mol Neurobiol* 1998; 18: 35-86.
28. Trinka E, Shorvon S. A decade of progress in status epilepticus 2007-2017: proceedings of the 6th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures. *Epilepsia* 2018; 59 Suppl. 2: 67-69.
29. Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure* 2017; 44: 65-73.
30. Trinka E, Brigo F, Shorvon S. Recent advances in status epilepticus. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 189-198.
31. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D i wsp. NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012; 366: 591-600.
32. Arya R, Giridharan N, Anand V, Garg SK. Clobazam monotherapy for focal or generalized seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 7: CD009258.
33. Rejdak K, Rola R, Mazurkiewicz-Bełdzińska M i wsp. Diagnostyka i leczenie padaczki u osób dorosłych – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol Przegl Neurol* 2016; 12: 15-27.
34. Ścińska-Bieńkowska A, Sienkiewicz-Jarosz H. Zawroty głowy. W: Stany nagłe w neurologii. Medical Tribune, Warszawa 2016; 64-71.
35. Agarwal SD, Landon BE. Patterns in outpatient benzodiazepine prescribing in the United States. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e187399.
36. Friedman BW, Irizarry E, Solorzano C i wsp. Diazepam is no better than placebo when added to naproxen for acute low back pain. *Ann Emerg Med* 2017; 70: 169-176.
37. Chou R, Deyo R, Friedly J i wsp. Pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2017; 166: 480-492.
38. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain* 2017; 21: 228-237.
39. Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. *JAMA* 1997; 278: 144-151.
40. Muncie HL Jr, Yasinian Y, Oge' L. Outpatient management of alcohol withdrawal syndrome. *Am Fam Physician* 2013; 88: 589-595.
41. Azparren A, Garcia I. Strategies for discontinuing benzodiazepines. *Drug and Therapeutics Bulletin of Navarre* 2014; 22: 1-12.
42. Preuss UW, Wong JW, Koller G. Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review. *Psychiatr Pol* 2016; 50: 679-715.
43. Fluyau D, Revadigar N, Manobianco BE. Challenges of the pharmacological management of benzodiazepine withdrawal, dependence, and discontinuation. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018; 8: 147-168.
44. Basińska A. Benzodiazepiny w praktyce lekarza POZ. *Medycyna po Dyplomie* 2013; 2.
45. Basińska A, Jamroży A, Habrat B. Odstawianie benzodiazepin i leczenie zespołów abstynencyjnych u osób uzależnionych – indywidualizacja postępowania w oparciu o monitoring kliniczny i farmakokinetyczny. *Alkohol Narkom* 2009; 22: 75-78.
46. Guina J, Merrill B. Benzodiazepines I: upping the care on downers: the evidence of risks, benefits and alternatives. *J Clin Med* 2018; 7: 17.
47. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I i wsp. Systematic evaluation of the associations between environmental risk factors and dementia: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Alzheimers Dement* 2017; 13: 406-418.
48. Donnelly K, Bracchi R, Hewitt J i wsp. Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0174730.
49. Engeland A, Skurtveit S, Mørland J. Risk of road traffic accidents associated with the prescription of drugs: a registry-based cohort study. *Ann Epidemiol* 2007; 17: 597-602.