

Bartosz Grotthus¹, Jacek Radzik², Jerzy Leszek²

¹Katedra i Zakład Farmakologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

²Katedra i Klinika Psychiatrii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Uzależnienie od benzodiazepin

Benzodiazepine addiction

ABSTRACT

Benzodiazepines are widely prescribed and have anxiolytic, sedative and hypnotic activity. They pushed the barbiturates out the health market because of relatively low toxicity and high efficacy. However, used chronically, can lead to addiction and caution must be used when prescribing benzodiazepines. The article presents current problems of benzodiazepines abuse risk, dependence and treatment.

key words: benzodiazepines, addiction

Wstęp

Benzodiazepiny są grupą leków o działaniu przeciwlękowym, uspokajającym i nasennym oraz miorelaksacyjnym i przeciwdrgawkowym. Wprowadzono je do leczenia na początku lat 60. XX wieku i szybko zastąpiły one barbiturany, których stosowanie wiązało się z licznymi niepożądanymi, a nawet niebezpiecznymi dla życia działaniami, takimi jak wywoływanie zależności, ciężkie zespoły odstawienne oraz duże ryzyko przedawkowania [1]. Pojawienie się najpierw chlordiazepoksydu (1960), potem diazepam (1962), a następnie kilkadziesiąt kolejnych leków z grupy benzodiazepin doprowadziło do niemal całkowitego wyparcia barbituranów z leczenia. W Polsce obecnie jest zarejestrowanych 36 preparatów z tej grupy (tab. 1). W niektórych krajach do stosowania są dopuszczone preparaty będące połączeniem barbituranów i benzodiazepin (Reladorm [Rosja] — cyklobarbitał + diazepam).

Obecnie benzodiazepiny należą do leków powszechnie stosowanych, cztery z nich — alprazolam, klonazepam, diazepam i lorazepam — znajdują się na liście 100 najczęściej przepisywanych leków w Stanach Zjednoczonych [2]. W badaniach przeprowadzonych pod koniec lat 80. w Stanach Zjednoczonych wykazano, że 11–15% populacji przyjmowało w ciągu roku jed-

norazowo lub kilkakrotnie benzodiazepiny, a 1–2% przyjmowało benzodiazepiny codziennie przez okres co najmniej 12 miesięcy [3]. W Polsce w latach 60.–70. częstość stosowania tych leków znacznie wzrosła, zużycie oksazepamu zwiększyło się 10-krotnie, diazepam 5-krotnie [4]. W latach 80. ubiegłego stulecia, pomimo wielu doniesień o ich potencjale uzależniającym, ciągle utrzymywała się wzrostowa tendencja częstości stosowania benzodiazepin [5].

Podczas kilku dekad stosowania benzodiazepin okazało się, że również one, choć w mniejszym stopniu niż barbiturany, mogą prowadzić do rozwinięcia się uzależnienia. Obecnie świadomość potencjału uzależniającego tej grupy leków jest znacznie większa, jednak zdarza się, że leki te stosuje się bez zachowania elementarnych zasad ostrożności [6]. W tym kontekście niezwykle ważne jest, aby lekarz przepisujący pochodne benzodiazepin znał ich działanie, wskazania do ich stosowania, zasady leczenia oraz działania niepożądane i potrafił postępować z osobami uzależnionymi.

Benzodiazepiny

Mechanizm działania

Podstawowy mechanizm działania benzodiazepin dobrze poznano. Wpływają one na układ GABA-ergiczny poprzez połączenie z receptorem GABA-A, uwrażliwiając ten receptor na działanie kwasu γ -aminomasłowego (GABA), który jest najważniejszym aminokwasem hamującym ośrodkowego układu nerwowego [1]. Połączenie GABA z receptorem powoduje

Adres do korespondencji: dr hab. Jerzy Leszek
Katedra i Klinika Psychiatrii
Akademii Medycznej we Wrocławiu
Wybrzeże L. Pasteura 10, 50–367 Wrocław
e-mail: jr@inco.wroc.pl, jleszek@psych.am.wroc.pl

Tabela 1. Benzodiazepiny dostępne w Polsce — preparaty, $T_{1/2}$ i potencjał uzależniający
Table 1. Benzodiazepines available in Poland — drugs, $T_{1/2}$ addictive potential

Substancja czynna	Preparat ¹	$T_{1/2}$	Potencjał uzależniający
Alprazolam	Afobam, Alprazomerck, Alprox, Neurol, Xanax, Zomiren	12	+++
Bromazepam	Lexotan, Sedam	15	+++
Chlordiazepoksyd	Elenium	100	+
Diazepam	Relanium, Relsed	100	+
Estazolam	Estazolam	17	+++
Flunitrazepam	Rochypnol	30	++
Klonazepam	Clonazepamum, Rivotril	34	+
Klorazepat	Cloranxen, Tranxene	100	+
Lorazepam	Lorafen	15	+++
Lormetazepam	Noctofer	12	+++
Midazolam	Dormicum, Fulsed, Midanium, Sopedorm	2,5	+++
Medazepam	Medazepam, Rudotel, Rusedal	2	+++
Nitrazepam	Nitrazepam	30	+
Oksazepam	Oksazepam	8	+
Temazepam	Signopam	10	++
Tetrazepam	Myolastan, Tetraratio	15	+
Zolpidem ²	Stilnox, Sanval, Hypnogen	3	+
Zopiklon ²	Imovane, Zopiratio	6	+

¹Informacja nie może być wykorzystywana do celów marketingowych bez zgody autorów.

²Leki o innej budowie chemicznej działające na receptory GABA-ergiczne.

+ — niski potencjał uzależniający, ++ — średni potencjał uzależniający, +++ — wysoki potencjał uzależniający

napływ jonów Cl^- do wnętrza neuronów i hiperpolaryzację wnętrza komórki, co w efekcie zmniejsza uwalnianie neuroprzekazników. W przeciwieństwie do barbituranów benzodiazepiny nie powodują hiperpolaryzacji neuronów bezpośrednio, dzięki czemu przy przedawkowaniu organizm może uruchomić mechanizmy kompensacyjne. Efekty behawioralne działania benzodiazepin objawiają się uspokojeniem, ułatwieniem zasypiania i redukcją lęku. Inne efekty to działanie rozluźniające na mięśnie poprzecznie prążkowane oraz przeciwdrgawkowe.

Zastosowanie

Zastosowanie benzodiazepin obejmuje kilkadziesiąt wskazań z dziedziny psychiatrii, neurologii i anestezjologii (tab. 2).

Działania niepożądane

Choć relatywnie bezpieczne i mało toksyczne, benzodiazepiny nie są pozbawione działań niepożądanych. Część z nich jest charakterystyczna dla całej grupy leków, a niektóre zależą od właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych konkretnych leków. Takie właściwości, jak siła działania, okres półtrwania, li-

poofilność, wpływają na występowanie efektów ubocznych [7]. Istnieją także duże różnice osobnicze w występowaniu i nasileniu działań niepożądanych benzodiazepin, do których należą objawy psychomotoryczne obejmujące: spowolnienie psychoruchowe, senność, obniżenie koncentracji i uwagi, ataksję, dyzartrię, osłabienie siły mięśni, pogorszenie refleksu. Wystąpić może również pogorszenie pamięci (zjawisko tzw. niepamięci wstecznej wykorzystuje się w anestezjologii) oraz zaburzenia poznawcze, szczególnie nasilone u osób w podeszłym wieku. Relatywnie często u dzieci i osób w starszym wieku po podaniu benzodiazepin dochodzi do paradoksalnego odhamowania, polegającego na zwiększonej pobudliwości, drażliwości, agresji, wrogości lub zachowaniach impulsywnych, co w ekstremalnych przypadkach może doprowadzić do ataków szału. Benzodiazepiny stosowane samodzielnie są lekami bezpiecznymi, zatrucie związane jest w większości przypadków ze stosowaniem ich łącznie z innymi środkami wpływającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, na przykład lekami nasennymi i uspokajającymi, neuroleptykami, lekami przeciwpadaczkowymi, antyhistaminowymi czy alkoholem [8]. Przewlekłe stosowane benzodiazepiny mogą powodować występowanie zja-

Tabela 2. Kliniczne zastosowania benzodiazepin
Table 2. Clinical applications of benzodiazepines

<p>Zaburzenia lękowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> — lęk paniczny — zaburzenia lękowe uogólnione — fobie (społeczne, proste) — zaburzenie stresowe pourazowe — zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne <p>Bezsensowność</p> <p>Lęk związany z chorobami somatycznymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> — układu krążenia — przewodu pokarmowego — zaburzenia występujące w postaci somatycznej <p>Zaburzenia drgawkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> — ostry stan padaczkowy — drgawki noworodków lub gorączkowe — stan przedzucawkowy — wspomagająco w terapii lekami przeciwpadaczkowymi <p>Wywoływanie niepamięci (przed zabiegami)</p> <p>Spastyczne zaburzenia napięcia mięśni i inne rodzaje ostrego skurczu mięśni:</p> <ul style="list-style-type: none"> — porażenie mózgowe — stwardnienie rozsiane — paraplegia po urazie rdzenia — tężec 	<p>Mimowolne zaburzenia ruchu:</p> <ul style="list-style-type: none"> — „zespół niespokojnych nóg” — akatyzyja poneuroleptyczna — zaburzenia płasawicze — drgawki kloniczne mięśni <p>Odstawienie od alkoholu i innych substancji</p> <p>Agitacja lub lęk w przebiegu innych chorób psychicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> — ostrej manii — zaburzeń psychiatrycznych — depresji — zaburzeń kontroli impulsów — katatonii lub mutyzmu <p>Inne zastosowania (wspomagająco):</p> <ul style="list-style-type: none"> — chirurgia — stomatologia — badania diagnostyczne (tomografia, rezonans magnetyczny, endoskopia) — chemioterapia
---	--

Zmodyfikowano według: Hollister L., Muller-Oerlinghausen B., Rickels K., Shader R. Clinical uses of benzodiazepines. J. Clin. Psychopharmacol. 1993; 13 (supl. 1): 1–169

wiska tolerancji zarówno w odniesieniu do działań niepożądanych, jak i do efektów klinicznych. Tolerancja, zależność fizyczna oraz występowanie objawów abstynencyjnych wiążą się ze zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym i mogą prowadzić do rozwinięcia się pełnoobjawowego uzależnienia od tych leków, co stanowi poważny problem.

Uzależnienie od benzodiazepin

Istnieje dużo nieporozumień dotyczących uzależnienia od benzodiazepin, których źródłem jest niejednokrotnie nieznanostwo ścisłych sformułowań lub nieprecyzyjne tłumaczenie z języka angielskiego. Dlatego poniżej przytoczono definicje niektórych pojęć oraz ich odniesienie do benzodiazepin.

Nadużywanie

Jako nadużywanie (*abuse*) należy rozumieć stosowanie leków w sposób inny niż zamierzony przez lekarza przepisującego. W przypadku benzodiazepin termin ten więc obejmuje używanie ich w celach „rekreacyjnych”, w nadmiernych ilościach, z większą częstotli-

wością bądź innymi drogami podawania, co zwykle powoduje wystąpienie objawów niepożądanych. Nadużywanie benzodiazepin w celach „rekreacyjnych” nie stanowi większego problemu w porównaniu ze stosowaniem z alkoholem czy narkotykami. Benzodiazepiny rzadko są przyjmowane samodzielnie w celu zapewnienia przyjemnych doznań [9]. Jeśli do tego dochodzi, preferuje się leki działające szybko, o dużej sile działania, a także lipofilne — najczęściej diazepam, lorazepam i alprazolam [10]. Najczęściej jednak leków tych nadużywają osoby uzależnione od innych substancji w celu wzmożenia stanu bycia na „haju”, zwłaszcza po opioidach [11] — w tym celu najczęściej podaje się dożylnie. Osoby uzależnione wykorzystują również benzodiazepiny do osłabiania objawów abstynencyjnych lub łagodzenia „zejścia” po stymulantach typu amfetaminy [7].

Zależność fizyczna, tolerancja, zespół abstynencyjny

Zależność (*dependence*) to fizjologiczny proces będący wynikiem adaptacji ośrodkowego układu nerwowego do danej substancji psychoaktywnej. Jej nagłe odstawienie

wywołuje wystąpienie zespołu abstynencyjnego (zespołu odstawienia), który stanowi grupę objawów o zmiennym przebiegu i nasileniu. Wystąpienie objawów i przebieg zespołu abstynencyjnego są ograniczone w czasie i zależą od typu substancji psychoaktywnej oraz od dawki stosowanej bezpośrednio przed zaniechaniem lub ograniczeniem przyjmowania środka. Zależność fizyczna może się wiązać z wystąpieniem tolerancji, czyli sytuacją, gdy w celu uzyskania tych samych efektów konieczne jest zwiększenie przyjmowanej dawki. Należy pamiętać, że zależność fizjologiczna nie musi koniecznie oznaczać nałogu.

Długotrwałe stosowanie benzodiazepin prowadzi do powstania zależności fizycznej. Mechanizm tego procesu wiąże się ze zmianami właściwości allosterycznych receptorów GABA w ośrodkowym układzie nerwowym, a także ich obrotu metabolicznego i ekspresji [12]. Spośród leków z tej grupy najsilniej zależność powodują silnie działające benzodiazepiny o krótkim okresie półtrwania, najstabiliej zaś benzodiazepiny o małej sile i długim okresie półtrwania. Objawy abstynencyjne występujące po nagłym odstawieniu przewlekłe przyjmowanych benzodiazepin stanowią przeciwieństwo ich działania i obejmują: wzrost lęku, pobudzenie, zaburzenia snu, w ekstremalnych przypadkach drgawki. Oprócz tego mogą wystąpić objawy grypopodobne, dysforia, chwiejność emocjonalna, a w skrajnych przypadkach (raczej rzadko) halucynacje czy psychoza. Klasyczny zespół odstawienny pojawia się zwykle 48 godzin po odstawieniu średnio długodziałających benzodiazepin (lorazepam, temazepam) i 5–10 dni po odstawieniu benzodiazepin długodziałających (diazepam, klorazepat). W przypadku odstawienia silnie działających benzodiazepin o krótkim okresie półtrwania istnieje duże ryzyko wystąpienia zespołu „z odbicia” (nasilenie objawów występujących przed leczeniem) nawet w przypadku stosunkowo niedługiej kuracji.

Nałóg

Nałóg (*addiction*), inaczej uzależnienie, oznacza psychiczny, a niekiedy fizyczny stan wynikający z interakcji między żywym organizmem a substancją, charakteryzujący się zmianami zachowania i innymi reakcjami, do których należy konieczność „zdobywania” i przyjmowania substancji w sposób ciągły lub okresowy w celu doświadczenia jej wpływu na psychikę, a niekiedy po to, aby uniknąć przykrych objawów towarzyszących jej brakowi. Występuje wyraźna skłonność do stałego zwiększania dawki. Ujawnia się również szkodliwy wpływ środka uzależniającego na osobowość jednostki i jej otoczenie.

Według tej definicji, benzodiazepiny stosowane przewlekłe ze wskazań medycznych mogą, ale nie muszą prowadzić do rozwinięcia się nałogu. Należy bowiem pamiętać, że chociaż niektórzy pacjenci mogą kontynuować przyjmowanie benzodiazepin w celu uniknięcia zespołu abstynencyjnego, to nie jest to jeszcze dowód na wystąpienie uzależnienia [13]. Dla stwierdzenia nałogu kluczowe znaczenie ma bowiem wykazanie szkodliwego wpływu leku na osobowość jednostki i jej otoczenia oraz zmiana zachowań pacjenta, wyrażająca się w poszukiwaniu leku mimo wyraźnych oznak jego szkodliwego wpływu na sferę psychiczną, biologiczną i społeczną.

Zachowania pacjentów poszukujących leków

Parran [14] opisuje kilka wzorców zachowań osób chcących wyłudzić leki — wzorec eskalacji używania, poszukiwanie leków, „zakupy u doktorów” i błaganie. Stwierdzenie zachowań tego typu powinno stanowić dla lekarza wyraźną wskazówkę, że terapia benzodiazepinami wymknęła się spod kontroli, a pacjent jest prawdopodobnie uzależniony.

Eskalacja używania — chory na własną rękę lub za zgodą lekarza stopniowo zwiększa dawki stosowanych benzodiazepin, ponieważ zażywane w przepisanej dawce nie powodują ustąpienia objawów. Zachowanie takie czasami jest skutkiem przepisywania leków w niewystarczającej ilości. Paradoksalnie zdarza się więc, że sytuacja taka zachodzi wówczas, kiedy pacjent lub jego lekarz boją się uzależnienia (czasami lekarz nie ma wystarczających informacji o farmakokinetyce leków i ich okresie półtrwania). Inne przyczyny to niedocenianie objawów przez lekarza lub nieprawidłowa diagnoza (np. niedostrzeżenie objawów depresji). Stosowanie leku w dawkach niepowodujących ustąpienia objawów choroby może prowadzić do zjawiska torowania tolerancji i w konsekwencji do wystąpienia objawów uzależnienia.

Poszukiwanie leków — jest to szeroki termin obejmujący liczne manipulacyjne i roszczeniowe zachowania pacjenta w celu uzyskania pożądanych leków. Chory może sugerować, że jedynym słusznym rozwiązaniem jest przepisanie konkretnego leku, używając w tym celu różnych sztuczek. Na przykład może opisywać objawy, które u niego nie występują, lub wyolbrzymiać istniejące. Pacjent może domagać się leku, twierdząc, że inne (nieuzależniające) leki są nieskuteczne lub że ma na nie alergię. Może wspominać o swojej dużej tolerancji na działanie leku, „gubić” recepty. Manipulowanie lekarzem może polegać na konfrontowaniu go z prawdziwymi lub wymyślonymi

opiniami innych lekarzy lub na groźbach pacjenta, że zgłosi się do lekarza „mądrzejszego” lub „bardziej troskliwego”. Wszelkie sugestie dotyczące ewentualnej terapii nefarmakologicznej (trening behawioralny, psychoterapia) są odrzucane. Niekiedy zdarza się, że tego typu pacjenci fałszują recepty lub wykorzystują recepty członków swojej rodziny. W skrajnych przypadkach chorzy mogą się posuwać do prób przekupstwa czy nawet gróźb.

„Zakupy u doktorów” — to termin określający zachowanie pacjenta, który odwiedza dwóch lub więcej lekarzy w celu otrzymania większych ilości leku. Każdy z lekarzy przepisuje leki w prawidłowych ilościach, a pacjent zażywa je wszystkie lub sprzedaje na czarnym rynku w celu uzyskania pieniędzy na inne substancje, od których jest uzależniony. Tego typu zachowanie jest trudne do rozpoznania. W mniejszych miejscowościach jedyną szansą jest ścisła współpraca lekarza z lokalną apteką. W miejscowościach większych jest to praktycznie niemożliwe.

Blaganie — jest to zachowanie wykorzystywane niekiedy do zdobycia leków silniejszych lub w większych dawkach. Jeśli pacjent napotyka opór lekarza, często próbuje w ten sposób wywierać nacisk. Charakterystyczna dla tego typu zachowania jest sytuacja, kiedy pacjent dzięki prezentowaniu swojego nieszczęścia i bezradności jest w stanie wpłynąć na początkową odmowę lekarza i uzyskać wymagany lek. Taka osoba szybko się uczy, że może swoimi prośbami wywołać taki dyskomfort u danego lekarza, że ten przepisuje preparat mimo początkowej odmowy. Zapobieganie tego typu sytuacjom polega na ich rozpoznawaniu i nauczeniu się odmawiania pacjentowi. Dobrą metodą jest przeniesienie punktu ciężkości dyskusji przez stwierdzenie: „Czuję się pod presją pańskich oczekiwań. Uważam, że przepisanie dziś tego leku nie jest medycznie uzasadnione. Martwię się o Pana i uważam że powinniśmy porozmawiać o zażywaniu tych leków.”

Zasady stosowania benzodiazepin

Aby uniknąć sytuacji, kiedy pacjent stosujący benzodiazepiny ze wskazań medycznych wpada w nałóg, przy przepisywaniu tej grupy leków trzeba ściśle stosować się do kilku określonych zasad.

Określenie wskazań

Przede wszystkim należy się zastanowić, czy u pacjenta istnieją wskazania do ambulatoryjnego stosowania benzodiazepin. Leczenie benzodiazepinami w wielu przypadkach ma charakter wyłącznie objawowy. Często prawdziwą przyczyną zaburzeń lękowych i/lub snu

są inne zaburzenia psychiczne (depresja, mania), nadmierny stres, nieprawidłowe cechy osobowości i podobne zjawiska. W takich przypadkach leczenie benzodiazepinami może mieć wyłącznie charakter wspomagający właściwą terapię. Niektórzy autorzy jak Petursson [15] uważają, że benzodiazepiny są wskazane jedynie u:

- osób starszych, u których objawy lękowe występują w przebiegu schorzeń somatycznych;
- chorych na padaczkę;
- chorych na stany charakteryzujące się dużą spastycznością mięśni;
- pacjentów z napadami lęku panicznego i/lub agorafobią;
- osób z nawracającymi objawami dysforii;
- pacjentów z zaburzeniami snu.

Należy zawsze pamiętać o nefarmakologicznych metodach leczenia zaburzeń lękowych i snu, takich jak: terapia behawioralna, trening autogenny, techniki *feedback*, psychoterapia [7]. W leczeniu zaburzeń lękowych skuteczne są również inne grupy leków, które nie powodują uzależnienia (tab. 3).

Wywiad

Jeśli wydaje się, że istnieją wskazania do przepisania pacjentowi leku z grupy benzodiazepin, to aby zminimalizować ryzyko uzależnienia, należy przeprowadzić dokładny wywiad z uwzględnieniem obecnych i przebytych chorób somatycznych i psychicznych (zwłaszcza lęku napadowego, przewlekłego bólu, zaburzeń osobowości) oraz rozważyć ewentualne podłoże depresyjne zaburzeń lękowych (maska depresji). Należy też dokładnie zebrać informacje dotyczące uzależnień pacjenta oraz występujących w jego rodzinie, a także ewentualnych psychospołecznych czynników stresujących, na które chory może być narażony. Jeśli pacjent nadużywa alkoholu lub innych substancji, należy dowiedzieć się, na jakim jest etapie uzależnienia (wczesnym lub przewlekłym), oraz dokładnie się zorientować, czy pacjent nie jest obecnie pod wpływem substancji uzależniających lub w trakcie ich odstawienia (objawy abstynencyjne mogą być podobne do tych, z powodu których przepisuje się benzodiazepiny). Dopiero po uzyskaniu wszystkich tych informacji można podjąć decyzję o włączeniu do leczenia pochodnych benzodiazepin [16]. Przy zbieraniu wywiadu u pacjentów, którzy wcześniej stosowali benzodiazepiny, jest wymagana szczególna ostrożność, ponieważ często ukrywają oni fakty ze swojego życia wskazujące na nałogowe stosowanie leków. W takiej sytuacji warto zebrać bardziej szczegółowy wywiad od rodziny chorego.

Tabela 3. Skuteczność różnych grup leków w leczeniu zaburzeń lękowych
Table 3. Clinical efficacy of various drug groups in anxiety disorders

Zaburzenie	BDA	SSRI	TCA	AED	Bus	AAP	AH
Lęk ostry	++	-	-	-	-	+	+
Uogólnione zaburzenie lękowe	++	+	++	±	++	-	-
Lęk napadowy	++	++	++	+	-	-	-
Fobia społeczna	+	++	+	-	+	-	-
Zaburzenie stresowe pourazowe	±	+	+	+	+	+	-
Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne	-	++	+	-	+	±	-

BDA (benzodiazepines) — benzodiazepiny; SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors) — selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny; TCA (tricyclic antidepressants) — trójcykliczne leki przeciwdepresyjne; AED (antiepileptic drug) — leki przeciwpadaczkowe (kwas walproinowy, gabapentyna); Bus — buspiron; AAP (atypical antipsychotics) — neuroleptyki atypowe (risperidon, olanzapina, kwetiapina); AH (antihypertensives) — leki przeciwnadciśnieniowe (leki β -adrenolityczne, klonidyna)

„++” — skuteczność dowiedziona w licznych badaniach kontrolnych, „+” — skuteczność stwierdzona w otwartych próbach klinicznych lub u pacjentów ze współistniejącą depresją, „±” — skuteczność niepewna, pojedyncze doniesienia, ew. terapia wspomagająca, — brak klinicznych dowodów skuteczności
 Za: Longo L.P., Johnson B. Addiction: Part I. Benzodiazepines-side effects, abuse risk and alternatives. Am. Fam. Physician. 2000; 61: 2121–2128.

Plan leczenia

Przed zastosowaniem leku z grupy benzodiazepin lekarz powinien poinformować pacjenta o grożącym ryzyku uzależnienia i uprzedzić go, aby samowolnie nie zwiększał dawek ani nie przerywał leczenia. Czas przyjmowania leków powinien być z góry określony i w miarę możliwości nie powinien przekraczać 2 tygodni w przypadku leczenia zaburzeń snu i 4 tygodni w przypadku zaburzeń lękowych. Wybrany lek (nie należy stosować więcej niż jednego preparatu) powinno się stosować w możliwie najmniejszej dawce znoszącej objawy [17].

Odstawianie benzodiazepin

Odstawianie benzodiazepin powinno być stopniowe (zazwyczaj co tydzień redukcja o 1/4 dawki). Zaleca się również zmianę benzodiazepin krótkodziałających na te o długim okresie półtrwania. Określenie czasu, w jakim lek powinien być odstawiany, ułatwia skala ryzyka uzależnienia Tyrera (tab. 4). Schweizer i wsp. [5] wykazali w swoich badaniach, że pacjenci, u których stosowano schemat redukcji dawki o 1/4 na tydzień, nie osiągnęli abstynencji w przypadku benzodiazepin długodziałających w 32%, a w przypadku krótkodziałających w 42% przypadków terapii uzależnień. Czynniki, które rokują niepomyślnie przy próbie odstawienia stosowanych przewlekłe benzodiazepin, są:

- występujące wcześniej ciężkie zespoły abstynencyjne, zwłaszcza, jeśli towarzyszyły im drgawki;
- brak wsparcia społecznego;
- starszy wiek lub choroby somatyczne;
- uzależnienie od alkoholu i/lub innych substancji psychoaktywnych;
- zaburzenia psychiczne (m.in. zaburzenia osobowości);
- duże dawki ostatnio stosowanych benzodiazepin;
- okres stosowania dłuższy niż rok [18].

W takich przypadkach wskazana jest detoksykacja w warunkach szpitalnych. Należy także rozważyć zastosowanie leków o redukującym wpływie na objawy abstynencyjne — karbamazepiny, tianeptyny [19], haloperidolu, β -blokerów czy klonidyny [20] — oraz psychoterapii.

Podsumowanie

1. Benzodiazepiny są lekami skutecznymi, mało toksycznymi i u dużej części 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. Ich stosowanie nie powinno prowadzić do uzależnienia, nadużywania czy nałogu.
2. Długotrwałe przyjmowanie benzodiazepin zawsze prowadzi do stanu fizycznej zależności, ale nie oznacza to nałogu, który charakteryzuje się szkodliwym wpływem środka uzależniającego na osobowość jednostki i jej otoczenie. W przypadku benzodiazepin sytuacja taka jest często elementem zespołu uzależnienia od innych środków.
3. Przed zapisaniem pacjentowi benzodiazepin należy dokładnie określić wskazania, ocenić podatność chorego na wystąpienie uzależnienia i przydatność innych leków lub metod nefarmakologicznych. Należy również dokładnie określić plan leczenia oraz poinformować pacjenta o ryzyku uzależnienia.
4. U osoby uzależnionej od benzodiazepin przed podjęciem decyzji o ich odstawieniu należy ocenić ryzyko wystąpienia zespołu abstynencyjnego. Benzodiazepiny należy odstawiać powoli, obniżając stopniowo dawkę, a w uzasadnionych przypadkach stosować odstawianie w warunkach szpitalnych.

Tabela 4. Skala ryzyka uzależnienia od benzodiazepin

Table 4. Addiction risk scale for benzodiazepines

Cecha	Ocena
Dawka leku — równa lub większa niż ekwiwalent 15 mg diazepamu	2
Okres przyjmowania pochodnych benzodiazepiny równy 3 miesiące lub dłuższy	2
Uzależnienie od leków lub alkoholu w przeszłości	2
Przyjmowanie krótkodziałającej benzodiazepiny	1
Występowanie objawów tolerancji	2

Ocena skali	Liczba punktów	Okres odstawiania leku w tygodniach
	0	–
	1–3	2–4
	4–6	4–12
	7–9	ponad 12

Według: Tyrer P. Benzodiazepine dependence: a shadow diagnosis. *Biochem. Soc. Symp.*, 1993; 59: 107

STRESZCZENIE

Benzodiazepiny stanowią grupę leków o działaniu przeciwlękowym, uspokajającym i nasennym. Jako preparaty skuteczne i mało toksyczne szybko wyparty z lecznictwa pochodne barbituranów. Przewlekłe stosowanie benzodiazepin prowadzi do fizycznej zależności i może powodować uzależnienie, co jest poważnym problemem w terapii. W pracy przedstawiono problematykę uzależnienia od benzodiazepin.

słowa kluczowe: benzodiazepiny, uzależnienie

PIŚMIENNICTWO

- Kostowski W. Leki uspokajające i nasenne. W: Kostowski W. (red.) *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998.
- American Druggist Top 200 drugs of 1995 New York. N. Y. Hearst Corp, 1996.
- Salzman C. Benzodiazepine dependence, toxicity and abuse, a task force report of the American Psychiatric Association. American Psychiatric Press, Washington 1990.
- Wald I., Morawski J., Moskalewicz J., Sierosławski J. Wypadki a używanie substancji psychoaktywnych w Europie. *Alkoholizm i Narkomania* 1991; 7.
- Schweizer E., Rickels K., Case W.G., Greenblatt D.J. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. II. Effects of gradual taper. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990; 47: 908–915.
- Dietrich-Muszalska A., Makowska I., Kornowski J. Uzależnienie od benzodiazepin — BZD: rozpowszechnienie, mechanizm i zasady postępowania z osobami uzależnionymi. *Psychiatria i Psychologia Kliniczna* 2002; 2: 266–275.
- Lader M.H. Limitations on the use of benzodiazepines in anxiety and insomnia: are they justified? *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1999; 9 (supl. 6): 399–405.
- Pedersen W., Lavik N.J. Adolescents and benzodiazepines: prescribed use, self-medication and intoxication. *Acta Psychiatr. Scand.* 1991; 84: 94–98.
- Griffiths R.R., Weerts E.M. Benzodiazepine self-administration in humans and laboratory animals—implications for problems of long-term use and abuse. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 134: 1–37.
- Fraser A.D. Use and abuse of the benzodiazepines. *Ther. Drug Monit.* 1998; 20: 481–489.
- Barnas C., Rossmann M., Roessler H., Riemer Y., Fleischhacker W.W. Benzodiazepines and other psychotropic drugs abused by patients in a methadone maintenance program: familiarity and preference. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1992; 12: 397–402.
- Bateson A.N. Basic pharmacologic mechanisms involved in benzodiazepine tolerance and withdrawal. *Curr. Pharm. Des.* 2002; 8: 5–21.
- Salzman C. Addiction to benzodiazepines. *Psychiatr. Q.* 1998; 69: 251–261.
- Parran T. Jr. Prescription drug abuse. A question of balance. *Med. Clin. North Am.* 1997; 81: 967–978.
- Petursson H. The benzodiazepine withdrawal syndrome. *Addiction* 1994; 89: 1455–1459.
- Longo L.P., Parran T.Jr., Johnson B., Kinsey W. Addiction: part II. Identification and management of the drug-seeking patient. *Am. Fam. Physician.* 2000; 61: 2401–2408.
- Rzewuska M. Leczenie zaburzeń nerwicowych. Rzewuska M. Leczenie zaburzeń psychicznych. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000: 137–142.
- Bazire S. *Psychotropic Drug Directory 2001/2002*. Mark Allen Publishing Ltd, Bath 2001.
- Kornowski J. Porównanie skuteczności tianeptyny i karbamazepiny w zespole odstawienia benzodiazepin. *Psych. Pol.* 2002; 36 (supl. 6): 311–318.
- Kosten T.R., O'Connor P.G. Management of drug and alcohol withdrawal. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1786–1795.