

Krzysztof Krysta

Klinika Psychiatrii i Psychoterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

Bezpieczne i skuteczne stosowanie benzodiazepin w zaburzeniach psychiatrycznych i towarzyszących im innych schorzeniach

Safe and effective use of benzodiazepines in psychiatric disorders and other comorbid conditions

Abstract

Benzodiazepines are a class of psychoactive drugs used to treat anxiety, insomnia, and other psychiatric disorders. They are among the most frequently prescribed drugs in Poland and worldwide. Benzodiazepines have a sedative, hypnotic, antidepressant, anticonvulsant and myorelaxant action. They act by increasing GABA-ergic transmission. A short-term use of these drugs is safe and effective. However, their long-term use is associated with an increased risk of a development of tolerance and dependence. The first drug of this chemical group was synthesized in 1955 by Leo Sternbach. The most common indications for the use of benzodiazepines include anxiety disorders - generalized anxiety and panic disorder, insomnia, seizures, alcohol withdrawal, treatment of disorders of consciousness. Particular drugs of this group vary in their duration of action different metabolism, clinical effect, which means that part of them have more anxiolytic potency and others exhibit more pronounced hypnotic or anticonvulsive action. They are also diversified as myorelaxants. A proper use of agents known as benzodiazepines is safe, but their abuse can lead to addiction. It is important that when the drug is administered to the patient, a suitable psychoeducation is provided aimed at the safe and effective use, prevent the development of a dependence syndrome.

Psychiatry 2014; 11, 1: 9–14

key words: benzodiazepines, safety, addiction, current indications

Wstęp

Rok 1952 był okresem dużych zmian w światowej psychiatrii. Jedną z nich była publikacja pierwszego wydania klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego — DSM-I (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*). W tym samym roku wychowany w naszym kraju, choć pochodzący z terenu obecnej Chorwacji, Leo Henryk Sternbach, który studiował wcześniej na Uniwersytecie Jagellońskim, zsyntetyzował chlordiazepoksyd, pierwszy lek z grupy benzodiazepin. Dokonał tego już na emigracji

w USA, ale wykorzystywał w swej pracy cząsteczki, które opracował jeszcze wcześniej w Krakowie. Lek ten stał się powszechnie dostępny na rynku w roku 1960, a trzy lata później pojawiła się jego chemiczna pochodna — diazepam [1]. Trzeci lek z nowej grupy leków — oxazepam — o chemicznej strukturze podobnej do diazepamu pojawił się na amerykańskim rynku w roku 1965 [2].

Benzodiazepiny w praktyce klinicznej

Mechanizm działania benzodiazepin polega na wzmocnieniu wpływu na układ GABA-ergiczny poprzez połączenie z receptorem GABA-A. Powoduje to uwrażliwienie tego receptora na działanie kwasu g-aminomasłowego (GABA), będącego najważniejszym aminokwasem hamującym w ośrodkowym

Adres do korespondencji:

dr n. med. Krzysztof Krysta
Klinika Psychiatrii i Psychoterapii ŚUM
ul. Ziołowa 45/47, 40–636 Katowice
tel.: 32 205 92 60, e-mail: krysta@mp.pl

układzie nerwowym (OUN) [3]. Obecnie dostępnych jest wiele leków z tej grupy — różnią się budową, właściwościami farmakokinetycznymi i działaniem klinicznym. Klasyfikacja benzodiazepin jest najczęściej oparta na okresie półtrwania leku. Do benzodiazepin krótkodziałających zalicza się: brotizolam, loprazolam, triazolam. Benzodiazepiny średnio- i długodziałające to: alprazolam, bromazepam, klotiazepam, lorazepam, lormetazepam, nitrazepam, oksazepam, temazepam. Do benzodiazepin długodziałających zalicza się chlordiazepoksyd, diazepam, florzepam, ketazolam, klobazam, klorazepat, metaklozepam, oksazolam [4]. Benzodiazepiny są najczęściej przepisywanymi lekami psychotropowymi pomimo znacznego zmniejszenia częstości ich stosowania w ciągu ostatnich lat. Najważniejsze wskazania do ich stosowania to: zaburzenia lękowe, zaburzenia snu, niektóre postaci padaczki, alkoholowe zespoły abstynencyjne, premedykacja i działanie uspokajające w anestezjologii. W ostatnich latach leki te okazały się również skuteczne w leczeniu katatonii. Głównymi zaletami w klinicznym zastosowaniu benzodiazepin są: wysoka skuteczność, szybki początek działania i niska toksyczność [5]. Wśród działań niepożądanych obserwuje się najczęściej sedację, zaburzenia funkcji poznawczych i napędu psychomotorycznego, zaburzenia pamięci, jak również objawy z odbicia. Mogą one nasilać wpływ innych leków działających depresyjnie na OUN [6]. W wielu przypadkach dołączanie benzodiazepin do innych leków daje korzystne efekty, może zwiększać skuteczność litu w zespole maniakalnym, leków przeciwpsychotycznych w schizofrenii, szczególnie w przypadku pobudzenia, a także selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny w zaburzeniach lękowych. Benzodiazepiny mogą powodować wzrost tolerancji prowadzący do uzależnienia u większości pacjentów, przy czym krótko- i średnio- i długodziałające benzodiazepiny niosą większe ryzyko pojawiania się objawów z odbicia, objawów abstynencyjnych, a w konsekwencji rozwoju uzależnienia [7]. Zjawiska te wiążą się ze zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym i mogą prowadzić do rozwinięcia pełnoobjawowego uzależnienia, prowadzącego do takich zachowań, jak manipulacja i postawa roszczeniowa, wyolbrzymianie objawów, gubienie recept, domaganie się wypisywania kolejnych recept lub nawet ich fałszowanie [8]. W celu zmniejszenia ryzyka rozwoju zjawiska uzależnienia podejmuje się różne kroki prowadzące do ograniczenia ich stosowania. Uważa się, że czas leczenia powinien być ograniczony do minimum. Łącznie z okresem stopniowego odstawiania nie

powinien przekraczać 4 tygodni [9]. Przykładem działań administracyjnych mających na celu ograniczenie stosowania benzodiazepin było usunięcie ich z list refundacyjnych w Holandii w roku 2009. Spowodowało to łagodny spadek zapisywania tych leków u pacjentów z noworozpoznanyymi zaburzeniami lękowymi i zaburzeniami snu [10]. Ważnym problemem klinicznym jest używanie benzodiazepin przez takie grupy pacjentów, jak kobiety w ciąży i osoby starsze. Zjawiskiem, którego nie można nie doceniać, jest używanie benzodiazepin przez kobiety w ciąży. Często może ono być elementem tak zwanego samoleczenia objawów, które w tym okresie występują. Dane z badań klinicznych i z badań na zwierzętach wskazują na to, że ryzyko wystąpienia malformacji związanych z używaniem benzodiazepin w pierwszym trymestrze ciąży jest małe. W przypadku benzodiazepin długodziałających stosowanych przez długi okres istnieje jednak duże ryzyko wystąpienia hipotonii noworodków, problemów z karmieniem i objawów abstynencyjnych [11]. Częstsze są też przypadki przedwczesnych porodów oraz stosowanie cesarskiego cięcia. Nadużywaniu benzodiazepin może też towarzyszyć nadużywanie innych leków psychoaktywnych. Jeśli chodzi o charakterystykę demograficzną kobiet używających benzodiazepin w ciąży, to częstość stosowania tych leków rośnie wraz z wiekiem, jest większa u kobiet rodzących po raz pierwszy oraz u tych, które rodziły już co najmniej cztery razy. Jest też dodatnio skorelowana z częstością palenia papierosów oraz ujemnie z poziomem wykształcenia. Nadużywaniu benzodiazepin może też towarzyszyć nadużywanie innych środków psychoaktywnych [12]. Wskazania do stosowania benzodiazepin w wieku podeszłym są podobne od wskazań w młodszych grupach wiekowych. Jak się okazuje w praktyce u osób starszych bardzo często stosuje się benzodiazepiny długoterminowo. Leki te należy zalecać starszym pacjentom z zachowaniem zasad ostrożności i uwzględnieniem odrębności farmakokinetycznych, należy też indywidualnie podchodzić do kwestii odstawienia leku rozważając bilans zysków i strat z podjęcia takiej decyzji [13]. Ważnym problemem związanym z bezpieczeństwem stosowania benzodiazepin są pojawiające się czasami reakcje paradoksalne. Ich występowaniu sprzyjają takie czynniki, jak cechy osobowości, współistniejące choroby oraz inne leki stosowane przez pacjenta. Wystąpienie tych objawów niepożądanych może mieć znaczenie między innymi w przypadku orzekania niepoczytalności w psychiatrii sądowej [14]. Spośród benzodiazepin dostępnych na polskim rynku kilka zasługuje na nie-

co większą uwagę ze względu na ich częstość stosowania i różnorodność wskazań. Lorazepam jest lekiem, który szybko i łatwo wchłania się po podaniu doustnym, osiągając maksymalne stężenie we krwi proporcjonalne do przyjętej dawki około 2 godziny po podaniu doustnym. Następnie stężenie we krwi maleje, a okres półtrwania wynosi około 12 godzin, ta charakterystyka farmakokinetyczna wiąże się z faktem słabej rozpuszczalność w lipidach. Sprzężanie z kwasem glukuronowym jest głównym szlakiem metabolizmu lorazepamu; 70–75% podanej dawki zostaje wydalone z moczem. Gdy podaje się lek kilkakrotnie w ciągu doby, stężenie leku we krwi staje się stabilne w okresie 2–3 dni i jest wprost proporcjonalne do zastosowanej dawki dobowej, a następnie utrzymuje się przez kilka miesięcy ciągłego leczenia. Substancja czynna oraz glukuronian są całkowicie eliminowane z krwi w ciągu 1 tygodnia po odstawieniu ostatniej dawki leku [15]. Przy podaniu pozajelitowym lorazepam szybko się wchłania z miejsca wstrzyknięcia, osiągając maksymalne stężenie w ciągu 3 godzin, szybko pojawia się w osoczu, osiągając maksymalne stężenie w ciągu 12 godzin po podaniu. W ciągu 24 godzin średnio 47,6% podanej dawki pojawia się w moczu w postaci glukuronianu lorazepamu, a mniej niż 0,5% w postaci niezmiennionej lorazepamu [16]. W Polsce lorazepam w formie pozajelitowej dostępny jest wyłącznie w trybie importu docelowego. Lorazepam od lat pozostaje skutecznym lekiem w leczeniu zespołu lęku napadowego [17] i lęku uogólnionego [18], a także w zaburzeniach snu. Trzeba jednak pamiętać o możliwości pojawienia się działań niepożądanych, takich jak objawy odstawienia, bezsenności i niepokoju z odbicia, które mogą wystąpić już po około tygodniu stosowania lorazepamu [19]. Przeciwlękowe działanie lorazepamu okazuje się korzystne nie tylko w leczeniu pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, ale także w tych sytuacjach, gdy lęk towarzyszy chorobie somatycznej. W badaniu rosyjskim lek ten został zastosowany u pacjentów z niedokrwienną chorobą serca przed operacją pomostowania tętnic wieńcowych. Lorazepam okazał się bardzo skuteczny, z odsetkiem pozytywnych odpowiedzi wynoszącym około 77%, przy czym był dobrze tolerowany i bezpieczny [20]. W ostatnich latach dużo doniesień poświęconych jest stosowaniu lorazepamu w leczeniu katatonii. Wiele z opisywanych przypadków dotyczy katatonii w przebiegu schizofrenii [21–23]. Opisywano też przypadki skutecznej reakcji na leczenie lorazepamem w katatonii idiopatycznej. W powyż-

szym przypadku konieczne okazało się późniejsze leczenie podtrzymujące tym lekiem w celu zapobiegania nawrotom [24]. Lorazepam może także odgrywać ważną rolę w leczeniu katatonii związanej z niewydolnością nerek [25]. Diazepam jest lekiem, który może być podawany doustnie, domięśniowo, dożylnie, doodbytniczo. W zależności od drogi podania różna jest farmakokinetyka leku [26]. Jest klasycznym lekiem przeciwlękowym i uspokajającym, ale obecność jego długodziałających aktywnych metabolitów, które zależą od eliminacji przez nerki, ogranicza jego zastosowanie w niektórych sytuacjach takich, jak oddziały intensywnej terapii [27]. Ze względu na swoje cechy farmakokinetyczne zaliczany jest do benzodiazepin długodziałających. Jego aktywne metabolity to nordazepam, oksazepam, temazepam. Rozkład następuje w wątrobie, a okres półtrwania wynosi od 20 do nawet 100 godzin [28]. Diazepam jest wskazany w leczeniu zaburzeń lękowych, w krótkotrwałym łagodzeniu objawów lęku. W ostrym alkoholowym zespole abstynencyjnym diazepam może być przydatny w łagodzeniu objawów ostrego pobudzenia, w stanach *delirium tremens*, w halucynozie alkoholowej. Jako dodatkowy lek może być przydatny w łagodzenia skurczu mięśni szkieletowych o różnej etiologii (np. stan zapalny mięśni i stawów, uraz), spastyczności spowodowanej uszkodzeniem OUN (takich jak porażenie mózgowe i paraplegia). Lek ten ma też działanie przeciwdrgawkowe [29]. Cechę tę wykorzystuje się między innymi w zapobieganiu i leczeniu napadów drgawkowych występujących w przebiegu alkoholowych zespołów abstynencyjnych [30]. W latach 80. XX wieku zaobserwowano też skuteczność diazepamu w leczeniu katatonii [31], w rozpoznaniu tym jest obecnie stosowany obok lorazepamu [21, 22]. Estazolam maksymalne stężenie w osoczu osiąga w ciągu 1–6 godzin. Jest benzodiazepiną o pośrednim czasie działania. Okres półtrwania wynosi średnio 19 godzin, mieści się w zakresie 8–31 godzin. Jego głównym metabolitem jest 4-hydroxyestazolam [32, 33]. Estazolam stosuje się w krótkotrwałym leczeniu niektórych zaburzeń snu. Jest to skuteczny lek nasenny wykazujący efektywność w zakresie zwiększenia ilości czasu trwania snu, jak również w zmniejszeniu liczby nocnych przebudzeń. Przynosi długotrwałą poprawę przy skojarzeniu leczenia farmakologicznego i metod nefarmakologicznych. Jest czasami stosowany jako lek nasenny w takich sytuacjach, jak przygotowanie do operacji czy bezsenność związana z okresami niepokoju [34]. Dostępne są doniesienia dotyczące stosowania esta-

zolamu u pacjentów z chroniczną bezsennością towarzyszącą nadciśnieniu tętniczemu. Powoduje on skrócenie latencji snu, zmniejszenie częstotliwości przebudzeń, poprawia subiektywną ocenę snu i zmniejsza uczucie senności w ciągu dnia. Powoduje też obniżenie ciśnienia tętniczego [35]. Na uwagę zasługuje fakt, że w ostatnich latach estazolam jest często stosowany do badań porównawczych w leczeniu bezsenności o różnej etiologii z zastosowaniem tradycyjnych metod medycyny chińskiej [36]. Temazepam jest pochodną benzodiazepiny zaleconą do leczenia zaburzeń snu. Dawka 30 mg leku zazwyczaj powoduje osiągnięcie maksymalnego stężenia w osoczu w ciągu 3 godzin po podaniu doustnym. Średni okres półtrwania wynosi 10–15 godzin. Wyniki badań klinicznych wskazują, że temazepam zmniejsza częstość nocnych przebudzeń w nocy i zwiększa czas trwania snu. Nie ma jednak jednoznacznych dowodów na to, że skraca on czas latencji snu — prawdopodobnie dlatego, że przed snem nie osiąga wystarczająco wysokiego poziomu, aby wpłynąć na czas zasypiania [37–39]. Niektóre wyniki badań wskazują na to, że takiego skrócenia nie ma, ale są też dane na to, że ono występuje [40]. W tym kontekście warte uwagi są wyniki badania, w którym temazepam podawano pacjentom po przebudzeniu w środku nocy, około 3,5 godziny snem. Okazało się, że czas latencji ponownego zaśnięcia nie uległ skróceniu, podanie leku wydłużyło jednak całkowity czas snu i zmniejszyło liczbę wzbudzeń [41]. Temazepam okazał się też być skutecznym lekiem w tych postaciach zaburzeń snu, którym towarzyszą nocne mioklonie [42].

Podsumowanie

Benzodiazepiny są powszechnie przepisywane w różnych zaburzeniach psychicznych, w szczególności, gdy chorzy skarżą się na niepokój i bezsenność. Są one stosunkowo bezpieczne i w sytuacjach przedawkowania rzadko mogą spowodować śmierć. Prawidłowe stosowanie leków z grupy benzodiazepin jest bezpieczne, ale ich nadużywanie może prowadzić do uzależnienia. Zażywaniu tych leków często towarzyszy tendencja do nadużywania innych środków farmakologicznych u pacjentów ze skłonnościami do uzależniania się. U takich pacjentów, lekami alternatywnymi dla benzodiazepin mogą być niektóre leki przeciwdepresyjne, buspiron, atypowe leki przeciw-

psychotyczne. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania benzodiazepin u pacjentów z obecnym w wywiadzie uzależnieniem od substancji psychoaktywnych [43]. Leków tych nie należy nagle odstawiać, ponieważ mogą się pojawić nasilone objawy abstynencyjne, jak: niepokój, bezsenność, drażliwość, abstynencyjne napady drgawkowe [6]. Ważne jest, aby z włączeniem leku u pacjenta wiązała się odpowiednia psychoedukacja mająca na celu bezpieczne skuteczne stosowanie tych leków i zapobieganie rozwinięciu się zespołu uzależnienia. Dobrym przykładem może być tu program psychoedukacji przeprowadzony wśród pacjentów oddziału chirurgicznego, dzięki któremu używali oni mniej leków uspokajających, nasennych i przeciwwymiotnych, także ich średni pobyt w szpitalu skrócił się o jeden dzień [44]. Problemy z używaniem benzodiazepin są obecne w leczeniu od samego momentu pojawienia się ich na rynku. Do dnia dzisiejszego używanie nie zawsze jest zgodne z oficjalnymi wytycznymi, co, jak wskazują statystyki, częściej dotyczy kobiet i osób starszych. Problemy te dotychczas były często ignorowane przez lekarzy i instytucje związane z ochroną zdrowia. Stosunek korzyści do potencjalnego ryzyka związanego z używaniem benzodiazepin jest jednak pozytywny u większości pacjentów, gdy są one stosowane w krótkim okresie czasu (2–4 tygodnie) [45–48]. Zalecając benzodiazepiny, należy zawsze pamiętać, aby dokładnie ustalić wskazania do ich zastosowania, ustalić plan leczenia oraz poinformować pacjenta o ryzyku uzależnienia [8]. Möller [49] zwraca uwagę na to, że istnieje potrzeba wyważonej oceny korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem benzodiazepin tak, aby mieć pewność się, że pacjenci, którzy rzeczywiście odnoszą korzyść ze stosowania tych środków nie są pozbawieni odpowiedniego leczenia [49]. Opublikowane niedawno przez ekspertów *Special Interest Group z Royal College i British Association for Psychopharmacology* (2013) wspólne oświadczenie dotyczące zaleceń dla praktyki klinicznej wskazują na to, że pamiętając o potencjale uzależniającego benzodiazepin i mając na uwadze powodowane przez nie działania niepożądane, należy jednak zwracać uwagę na korzyści wynikające z krótkotrwałego lub okresowego stosowania tych leków, a także na niekorzystne skutki niewystarczająco skutecznego leczenia schorzenia, które było powodem zgłoszenia się pacjenta do lekarza [48].

Streszczenie

Benzodiazepiny są grupą leków psychotropowych stosowanych w leczeniu stanów lękowych, bezsenności i innych zaburzeń psychiatrycznych. Należą do najczęściej przepisywanych leków w Polsce i na świecie. Benzodiazepiny wykazują działanie uspokajające, nasenne, antydepresyjne, przeciwdrgawkowe, a także obniżają napięcie mięśni szkieletowych. Działają poprzez zwiększenie przewodnictwa w neuronach GABA-ergiczych. Krótkotrwałe stosowanie tych leków jest bezpieczne i skuteczne. Ich długotrwałe używanie wiąże się jednak z niebezpieczeństwem wzrostu tolerancji i rozwoju uzależnienia. Pierwszy lek z tej grupy chemicznej zsyntetyzował w roku 1955 Leo Sternbach. Najczęstsze wskazania do stosowania benzodiazepin to: zaburzenia lękowe — lęk uogólniony i napadowy, bezsenność, napady drgawkowe, alkoholowy zespół abstynencyjny, leczenie zaburzeń świadomości. Poszczególne leki z tej grupy różnią się czasem działania, odmiennym metabolizmem, działaniem klinicznym, co powoduje, że część z nich działa silniej przeciwłękowo, a inne wykazują silniejsze działanie nasenne lub przeciwdrgawkowe. W różnym stopniu też działają zwiotczająco na mięśnie szkieletowe. Prawidłowe stosowanie leków z grupy benzodiazepin jest bezpieczne, ale ich nadużywanie może prowadzić do uzależnienia. Ważne jest, aby z włączeniem leku u pacjenta wiązała się odpowiednia psychoedukacja mająca na celu jego bezpieczne, skuteczne stosowanie i zapobieganie rozwinięciu się zespołu uzależnienia.

Psychiatria 2014; 11, 1: 9–14

słowa kluczowe: benzodiazepiny, bezpieczeństwo, uzależnienie, aktualne wskazania

Piśmiennictwo

- López-Muñoz F, Alamo C., García-García P. The discovery of chlor-diazepoxide and the clinical introduction of benzodiazepines: half a century of anxiolytic drugs. *J. Anxiety Disord.* 2011; 25: 554–562.
- Gluckman M.I. Pharmacology of oxazepam (Serax), a new anti-anxiety agent. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 1965; 7: 721–740.
- Kostowski W. Leki uspokajające i nasenne. W: Kostowski W. (red.). *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998.
- Bilikiewicz A., Puzyński S., Wciórka J., Rybakowski J. *Psychiatria.* T. 3. Urban & Partner, Wrocław 2003: 146.
- Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs* 1994; 48: 25–40.
- Laux G. Current status of treatment with benzodiazepines. *Nervearzt.* 1995; 66: 311–322.
- Nelson J., Chouinard G. Guidelines for the clinical use of benzodiazepines: pharmacokinetics, dependency, rebound and withdrawal. *Canadian Society for Clinical Pharmacology.* *Can. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 6: 69–83.
- Grotthus B., Radzik J., Leszek J. Uzależnienie od benzodiazepin. *Psychiatria* 2004; 1: 23–30.
- Wojnar M., Nawacka-Pawlaczyk D., Czernikiewicz A., Żmigrodzka I., Wasilewski D. Zaburzenia depresyjne u pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej przyjmujących przewlekłe benzodiazepiny. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej.* 2004; 4: 7–15.
- Hoebert J.M., Souverein P., Mantel-Teeuwisse A.K., Leufkens H.G., van Dijk L. reimbursement restriction and moderate decrease in benzodiazepine use in general practice. *Ann. Fam. Med.* 2012; 10: 42–49.
- Pérault M.C., Favrière S., Minet P., Remblier C. Benzodiazepines and pregnancy. *Therapie* 2000; 55: 587–595.
- Wikner B.N., Stiller C.O., Källén B., Asker C. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: maternal characteristics. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2007; 16: 988–994.
- Sobów T. Benzodiazepiny u pacjentów w wieku podeszłym. *Psychiatria* 2010; 6: 244–249.
- Michel L., Lang J.P. Benzodiazepines and forensic aspects. *Encephale.* 2003; 29: 479–85.
- Kyriakopoulos A.A., Greenblatt D.J., Shader R.I. Clinical pharmacokinetics of lorazepam: a review. *J. Clin. Psychiatry* 1978; 39: 16–23.
- Greenblatt D.J., Joyce T.H., Comer W.H. i wsp. Clinical pharmacokinetics of lorazepam. II. Intramuscular injection. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1977; 21: 222–230.
- Schweizer E., Pohl R., Balon R., Fox I., Rickels K., Yeragani V.K. Lorazepam vs. alprazolam in the treatment of panic disorder. *Pharmacopsychiatry* 1990; 23: 90–93.
- Laakmann G., Schüle C., Lorkowski G., Baghai T., Kuhn K., Ehrentraut S. Buspirone and lorazepam in the treatment of generalized anxiety disorder in outpatients. *Psychopharmacology (Berl.)* 1998; 136: 357–366.
- Bonnet M.H., Arand D.L. The use of lorazepam TID for chronic insomnia. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1999; 14: 81–89.
- Ivanov S.V., Il'ina N.A., Burlakov A.V. Spectrum of therapeutic efficacy and safety of Lorafen (lorazepam) use for anxiety disorders. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova.* 2003; 103: 38–41.
- Huang T.L. Lorazepam and diazepam rapidly relieve catatonic signs in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2005; 59: 52–55.
- Lin C.C., Huang T.L. Lorazepam-diazepam protocol for catatonia in schizophrenia: A 21-case analysis. *Compr. Psychiatry* 2013; 54: 1210–1214.
- Lee J.W., Schwartz D.L., Hallmayer J. Catatonia in a psychiatric intensive care facility: incidence and response to benzodiazepines. *Ann. Clin. Psychiatry* 2000; 12: 89–96.
- Manjunatha N., Saddichha S., Khess C.R. Idiopathic recurrent catatonia needs maintenance lorazepam: case report and review. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 2007; 41: 625–627.
- Huang C.E., Huang T.L. Intramuscular lorazepam in catatonia in patients with acute renal failure: a report of two cases. *Chang Gung Med. J.* 2010; 33: 106–109.
- Dhillon S., Oxley J., Richens A. Bioavailability of diazepam after intravenous, oral and rectal administration in adult epileptic patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1982; 13: 427–432.
- Young C.C., Prielipp R.C. Benzodiazepines in the intensive care unit. *Crit. Care Clin.* 2001; 17: 843–862.
- Oelschläger H. Chemical and pharmacologic aspects of benzodiazepines. *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* 1989; 78: 766–772.
- Hüter J. Effectiveness, side effects, indications and contraindications of diazepam (Valium) in obstetrics and gynecology. *Klin. Wochenschr.* 1968; 46: 681–687.
- Devenyi P., Harrison M.L. Prevention of alcohol withdrawal seizures with oral diazepam loading. *Can. Med. Assoc. J.* 1985; 132: 798–800.
- McEvoy J.P., Lohr J.B. Diazepam for catatonia. *Am. J. Psychiatry* 1984; 141: 284–285.
- Allen M.D., Greenblatt D.J., Arnold J.D. Single- and multiple-dose kinetics of estazolam, a triazolo benzodiazepine. *Psychopharmacology (Berl.)* 1979; 66: 267–274.

33. Mancinelli A., Guiso G., Garattini S., Urso R., Caccia S. Kinetic and pharmacological studies on estazolam in mice and man. *Xenobiotica*. 1985; 15: 257–265.
34. Vogel G.W., Morris D. The effects of estazolam on sleep, performance, and memory: a long-term sleep laboratory study of elderly insomniacs. *J. Clin. Pharmacol.* 1992 Jul; 32: 647–651.
35. Wang X.L., Ke Y.N. Midazolam Treating Hypertension with Insomnia Study Group. Effects of midazolam and estazolam as hypnotics in hypertensive patients with chronic insomnia: a multicentre, open labeled, randomized clinical trial. *Zhonghua Xin. Xue. Guan. Bing. Za. Zhi*. 2006; 34: 338–340.
36. Li H.C., Yang Y.L., Ma M. Comparative study on treatment of somnopathy in patients with hypertension by traditional Chinese medicine and by estazolam. *Zhongguo Zhong. Xi. Yi. Jie. H.e. Za. Zhi*. 2007; 27: 123–126.
37. Heel R.C., Brogden R.N., Speight T.M., Avery G.S. Temazepam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an hypnotic. *Drugs*. 1981; 21: 321–340.
38. Mitler M.M. Evaluation of temazepam as a hypnotic. *Pharmacotherapy*. 1981; 1: 3–13.
39. McElroy J.C., Jones M.E., Alexander B. Temazepam (Restoril, Sandoz Pharmaceuticals). *Drug Intell. Clin. Pharm.* 1982; 16: 650–656.
40. Roehrs T., Lamphere J., Paxton C., Wittig R., Zorick F., Roth T. Temazepam's efficacy in patients with sleep onset insomnia. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984; 17: 691–696.
41. Cuanang J.R., Limos L. Treatment of insomnia with temazepam: double-blind, placebo-controlled evaluation. *Clin. Ther.* 1982; 4: 402–412.
42. Mitler M.M., Browman C.P., Menn S.J., Gujavarty K., Timms R.M. Nocturnal myoclonus: treatment efficacy of clonazepam and temazepam. *Sleep*. 1986; 9: 385–392.
43. Longo L.P., Johnson B. *Addiction: Part I. Benzodiazepines — side effects, abuse risk and alternatives.* *Am. Fam. Physician*. 2000; 61: 2121–2128.
44. Devine E.C., O'Connor F.W., Cook T.D., Wenk V.A., Curtin T.R. Clinical and financial effects of psychoeducational care provided by staff nurses to adult surgical patients in the post-DRG environment. *Am. J. Public Health*. 1988; 78: 1293–1297.
45. Bjørner T., Tvette I.F., Aursnes I., Skomedal T. Dispensing of benzodiazepines and Z drugs by Norwegian pharmacies 2004–2201. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2013; 29: 2149–2153.
46. Lader M.H. Limitations on the use of benzodiazepines in anxiety and insomnia: are they justified? *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1999;9 Suppl 6: S399–405.
47. Lader M. Benzodiazepines revisited — will we ever learn? *Addiction*. 2011; 106: 2086–2109.
48. Baldwin D.S., Aitchison K., Bateson A. i wsp. Benzodiazepines: risks and benefits. A reconsideration. *J. Psychopharmacol.* 2013; 27: 967–971.
49. Möller H.J. Effectiveness and safety of benzodiazepines. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1999; 19 (6 suppl. 2): 25–115.