

Przemysław Bieńkowski

Zakład Farmakologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Benzodiazepiny — przegląd podstawowych wskazań do stosowania w psychiatrii

Benzodiazepines — review of indications in psychiatry

Abstract

Benzodiazepines, as a group, still offer an important treatment alternative for various neuropsychiatric indications. The aim of the present paper is to provide psychiatrists with a brief review of indications for benzodiazepine use as well as basic knowledge about between-drug differences, which could modify a process of benzodiazepine selection.

Psychiatry 2016; 13, 1: 44–46

Key words: benzodiazepines, basic indications, review

Wstęp

Wprowadzenie na rynek benzodiazepin było oczywistym postępowaniem w medycynie, który można śmiało porównywać z wprowadzeniem innych podstawowych dziś grup leków psychotropowych. Historię stosowania benzodiazepin można jednak opisać w skrócie — od skrajnego entuzjazmu do równie skrajnego sceptycyzmu [1]. Szczęśliwie zwyciężyło zdroworozsądkowe podejście, które — również zdaniem autora niniejszej pracy — nakazuje zachowywać w farmakologicznym instrumentarium różnorodne opcje terapeutyczne. Dobrym przykładem tego podejścia jest stanowisko grupy roboczej *British Association for Psychopharmacology* i *Royal College of Psychiatry*, w którym jasno mówi się o możliwości krótkotrwałego, bezpiecznego stosowania benzodiazepin przede wszystkim w celu redukcji lęku i bezsenności [2]. Takie postępowanie jest traktowane jako sposób na redukcję „cierpienia pacjenta”. Kluczowym słowem w tym, co napisano powyżej, jest „krótkotrwałe”, a warto dodać jeszcze „i starannie zaplanowane”. Jak dla rzadko której grupy leków jest to klucz do bezpiecznego, w tym nieprzewlekającego się stosowania.

Wydaje się, że na psychiatrach spoczywa obowiązek przedstawiania merytorycznego uzasadnienia dla

obecności benzodiazepin w farmakologicznym instrumentarium terapii zaburzeń psychicznych, ale też obowiązek edukacji lekarzy innych specjalności pod kątem bezpieczeństwa stosowania tej grupy leków, w tym zapobiegania rozwojowi uzależnienia [1, 3, 4].

Celem tego krótkiego przeglądu jest nakreślenie podstawowych wskazań do stosowania benzodiazepin, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną i zaleceniami towarzystwa naukowych.

Jako podstawowe zalecenia, wciąż aktualne w 2016 roku, przyjęto drugie wydanie popularnych *Standardów leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych* pod redakcją Jaremy i wsp. (2015) [5]. Pogłębioną analizę wskazań do stosowania, kwestii bezpieczeństwa, dawkowania i mechanizmów działania benzodiazepin zainteresowany Czytelnik może znaleźć w publikacjach wymienionych w spisie piśmiennictwa [6–9].

Należy bardzo wyraźnie podkreślić, że poprawne stosowanie benzodiazepin to — co do zasady — stosowanie starannie zaplanowane, w konkretnym wskazaniu i ograniczone w czasie, najlepiej do 4–6 tygodni [1, 2, 3, 5].

Benzodiazepiny w zaburzeniach lękowych

Zaburzenie lękowe uogólnione

W przypadku tego zaburzenia, jako leczenie I wyboru we wszystkich praktycznie zaleceniach wymienione są leki przeciwdepresyjne, ze szczególnym uwzględnieniem leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny. W ramach terapii I wyboru,

Adres do korespondencji:

Przemysław Bieńkowski
Zakład Farmakologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii
ul. Jana III Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa
e-mail: bienkow@ipin.edu.pl

Standardy przewidują możliwość dołączenia benzodiazepin na 2–4 tygodnie do leku przeciwdepresyjnego [5]. Za takim postępowaniem może przemawiać niepełna odpowiedź na terapię lekiem przeciwdepresyjnym i/lub zaostrzenie objawów lęku na początku terapii lekiem przeciwdepresyjnym. Ten sposób postępowania dotyczy też pozostałych, wymienionych niżej zaburzeń lękowych. Benzodiazepiny są traktowane jako II wybór w monoterapii.

Przykładowe dawkowanie to: 1–3 mg/dobę lorazepamu, 1–4 mg/dobę alprazolamu, 2–10 mg/dobę diazepamu czy 10–30 mg/dobę w przypadku oksazepamu. Co bardzo istotne, benzodiazepiny powinny być z zasady stosowane **krótkoterminowo** — do czasu osiągnięcia efektów terapeutycznych związanych ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych. Należy zwrócić uwagę na konieczność utrzymania terapii lekiem przeciwdepresyjnym przez dłuższy czas, ponieważ szybkie odstawienie benzodiazepin i leków przeciwdepresyjnych może skłonić pacjenta do poszukiwania ulgi w samoleczeniu za pomocą benzodiazepiny.

Zaburzenie lękowe z napadami paniki

Jako leczenie pierwszego rzutu wymienione są w tym przypadku leki przeciwdepresyjne, ze szczególnym uwzględnieniem leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny. W ramach terapii I wyboru, *Standardy* przewidują możliwość dołączenia benzodiazepin na 2–4 tygodnie do leku przeciwdepresyjnego. W przypadku monoterapii, benzodiazepiny są traktowane, jako II wybór [5, 10].

Fobia społeczna

Podobnie do wymienionych wyżej wskazań, jako leczenie pierwszego rzutu wymienione są tu leki przeciwdepresyjne. *Standardy* przewidują możliwość dołączenia benzodiazepin na 2–4 tygodnie do leku przeciwdepresyjnego w ramach terapii I wyboru. Benzodiazepiny są traktowane jako II wybór w monoterapii.

Należy podkreślić, że benzodiazepiny nie są zalecane, jako podstawowe leczenie zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego i zespołu stresu pourazowego [5, 10].

Inne wskazania do stosowania benzodiazepin

Benzodiazepiny w leczeniu katatonii

Katatonია jest zdaniem wielu autorów podstawowym wskazaniem do stosowania lorazepamu, preferencyjnie w iniekcjach domięśniowych. W ostrej śmiertelnej katatonii w tekście *Standardów* zalecane są kolejno: elektrowstrząsy, leki przeciwpsychotyczne w iniekcjach domięśniowych oraz lorazepam w iniekcjach domięśniowych (trudno dostępne w Polsce). W innych postaciach

katatonii zalecane są kolejno: leki przeciwpsychotyczne w iniekcjach domięśniowych, lorazepam w iniekcjach oraz elektrowstrząsy. U pacjentów współpracujących możliwe jest podawanie lorazepamu doustnie [5, 11].

Akutyza i późne dyskinezy w przebiegu terapii lekiem przeciwpsychotycznym

U pacjentów z akutyzą, benzodiazepiny i beta-adrenolityki są wymienione jako pierwsza opcja terapeutyczna — w przypadku braku poprawy po zmniejszeniu dawki leku przeciwpsychotycznego.

U pacjentów z późnymi dyskinezami, benzodiazepiny, antagoniści wapnia i pochodne kwasu walproinowego wymienione są jako pierwsza opcja — w przypadku braku poprawy po zmniejszeniu dawki leku przeciwpsychotycznego lub przestawieniu na lek przeciwpsychotyczny II generacji [5, 6, 8].

Zachowania agresywne w przebiegu schizofrenii

Jeżeli zachowania agresywne są uwarunkowane raczej czynnikami natury psychologicznej, a nie przeżyciami psychotycznymi, preferowaną formę leczenia stanowi zastosowanie leku uspokajającego, na przykład benzodiazepiny (diazepam, klorazepat, lorazepam) [2, 5, 8]. Warto podkreślić, że w wielu krajach haloperidol i benzodiazepiny podawanie w iniekcjach, są uważane za podstawowe leki do opanowywania ostrych stanów pobudzenia i agresji u pacjentów bez formalnej „diagnozy psychiatrycznej” (np. mania), która ukierunkowywałaby leczenie na stosowanie innych grup leków [2].

Zaburzenia afektywne

W depresji z pobudzeniem dopuszczalne jest stosowanie benzodiazepin, z lekiem przeciwdepresyjnym, do 4 tygodni. W przypadku manii w tekście *Standardów* wspomniano o doraźnym zastosowaniu benzodiazepin, bez zalecenia rutynowego stosowania [5].

Inne wskazania

W zaburzeniach behawioralnych towarzyszących otępieniom (BPSD, *behavioural and psychological symptoms of dementia*), nie zaleca się stosowania benzodiazepin. Wspomniano jednak o doraźnym zastosowaniu oksazepamu i lorazepamu jako „względnie bezpiecznego wyboru” przy opanowywaniu pobudzenia. Benzodiazepiny są podstawową formą leczenia alkoholowych zespołów abstynencyjnych.

Wybrane benzodiazepiny (np. temazepam) można stosować pomocniczo w terapii bezsenności [5, 7, 12]. We wszystkich tych wskazaniach kluczowy jest starannie zaplanowany, krótki czas stosowania benzodiazepin, najlepiej ograniczony do 4–6 tygodni [2, 3–5, 9].

Wybór benzodiazepiny, wskazówki praktyczne

Podstawową cechą różnicującą poszczególne leki z tej grupy jest okres biologicznego półtrwania przekraczający się na czas działania [11, 13]. Drugą istotną cechą, powiązaną z pierwszą, jest metabolizm wątrobowy. Jego intensywność i poziom skomplikowania rzutują na ryzyko interakcji z innymi lekami, okres biologicznego półtrwania, tendencję do kumulacji leku i/lub jego aktywnych metabolitów.

Do długodziałających benzodiazepin ($T_{1/2} = 20-60$ godz.) należą: diazepam, chlordiazepoksyd, klonazepam, klorazepat (posiada długodziałający metabolit). Do leków średniodługodziałających ($T_{1/2} = 5-17$ godz.) należą lorazepam, alprazolam, estazolam, temazepam i oksazepam. Do typowych leków krótkodziałających należy midazolam ($T_{1/2} = 1-4$ godz.).

1. Lorazepam i oksazepam są benzodiazepinami o względnie najmniejszym poziomie skomplikowania metabolizmu wątrobowego, który ograniczony jest do sprzęgania z kwasem glukuronowym.
2. Za typową pochodną uspokajająco-nasenną o korzystnym z punktu widzenia terapii zaburzeń snu okresie biologicznego półtrwania (w praktyce między krótko- i średniodługodziałającymi benzodiazepinami) uważa się temazepam ($T_{1/2}=5-8$ h).
3. Inne benzodiazepiny o działaniu nasennym to midazolam, estazolam i klonazepam.
4. Typowe pochodne o działaniu przeciwlękowym to diazepam, lorazepam, alprazolam i oksazepam.

Streszczenie

Benzodiazepiny są ważną grupą leków stosowanych w psychiatrii. Znajomość wskazań i ograniczeń ich stosowania stanowi istotny element wiedzy psychiatrycznej.

W pracy przedstawiono aktualne zasady stosowania leków z grupy benzodiazepin w poszczególnych rodzajach zaburzeń lękowych oraz w schorzeniach psychiatrycznych (schizofrenia, zaburzenia afektywne, zaburzenia związane z nadużywaniem alkoholu). Przedstawiono konkretne zasady wyboru leków oraz ich cechy farmakokinetyczne wpływające na dokonywanie wyborów w praktyce klinicznej.

Przy stosowaniu benzodiazepin kluczowym zagadnieniem jest dobór czasu terapii, a także staranne zaplanowanie celów i zasad ich podawania. To klucz do bezpiecznego, nieprzewlekającego się stosowania tej grupy leków.

Psychiatria 2016; 13, 1: 44-46

Słowa kluczowe: benzodiazepiny, podstawowe wskazania do stosowania, przegląd

Piśmiennictwo:

1. Lader M. Benzodiazepine harm: how can it be reduced? Br. J. Clin. Pharmacol. 2014; 77: 295-301.
2. Baldwin D.S., Aitchison K., Bateson A. i wsp. Benzodiazepines: risks and benefits. A reconsideration. J. Psychopharmacol. 2013; 27: 967-971.
3. Krysta K. Bezpieczne i skuteczne stosowanie benzodiazepin w zaburzeniach psychiatrycznych i towarzyszących im innych schorzeniach. Psychiatria 2014; 11: 9-14.
4. Konopka A., Wroński M., Samochowiec J. Możliwości medycyny w zakresie leczenia leku — historia i współczesność. Psychiatria 2013; 10: 55-62.
5. Jarema M. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Via Medica, Gdańsk 2015.
6. Donoghue J., Lader M. Usage of benzodiazepines: a review. Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2010; 14: 78-87.
7. Habrat B., Waldman W., Sein Anand J. Postępowanie w alkoholowych zespołach abstynencyjnych. Przegląd Lekarski 2012; 69: 470-476.
8. Dold M., Li C., Gillies D., Leucht S. Benzodiazepine augmentation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis and Cochrane review of randomized controlled trials. Eur. Neuropsychopharmacol. 2013; 23: 1023-1033.
9. Konopka A., Pełka-Wysiecka J., Grzywacz A., Samochowiec J. Psychosocial characteristics of benzodiazepine addicts compared to not addicted benzodiazepine users. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2013; 40: 229-235.
10. 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.
11. Kostowski W., Pużyński S. Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna. PZWL, Warszawa 1996.
12. Tariq S.H., Pulisetty S. Pharmacotherapy for insomnia. Clin. Geriatr. Med. 2008; 24: 93-105.
13. Abernethy D.R., Greenblatt D.J., Ochs H.R., Shader R.I. Benzodiazepine drug-drug interactions commonly occurring in clinical practice. Curr. Med. Res. Opin. 1984; 8 (supl. 4): 80-93.