

SŁOWO WSTĘPNE



dr hab. n. med. Jarosław Woron

Redaktor naukowy

Szanowni Państwo!

Pragnę zachęcić Państwa do lektury monografii „Meandry współczesnej farmakoterapii”. Pomysł jej opracowania wynika z naszych doświadczeń zawodowych związanych ze stosowaną przez pacjentów farmakoterapią i jej konsekwencjami w praktyce, nie zawsze pozytywnymi. Wybór tematów nie jest przypadkowy, chcemy się podzielić naszymi spostrzeżeniami dotyczącymi problemów, z jakimi ma do czynienia lekarz praktyk w codziennej pracy. Zespół, który podjął się wyzwania stworzenia monografii, to lekarze, farmakolodzy kliniczni, farmakoepidemiolodzy, prawnicy oraz eksperci z zakresu bezpieczeństwa ruchu drogowego, co jest oczywistym gwarantem interdyscyplinarności zawartych w opracowaniu treści. Nasza praca nie zostałaaby zwieńczona sukcesem, gdyby nie zespół Medical Tribune, któremu bardzo dziękuję.

Zachęcam do zapoznania się z monografią oraz proszę o przesyłanie sugestii kolejnych tematów z zakresu farmakoterapii, które byłyby dla Państwa interesujące.

Z wyrazami szacunku

dr hab. n. med. Jarosław Woron
Kierownik Zakładu Farmakologii Klinicznej
Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego
Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum w Krakowie

MEDYCYNA

po Dyplomie

- 3 Pułapki w terapii lekami z grupy benzodiazepin i lekami Z**
lek. Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, dr hab. n. med. Marcin Siwek, prof. UJ
- 15 Kwetiapina – lek często stosowany, ale czy znany?**
lek. Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, dr hab. n. med. Marcin Siwek, prof. UJ, dr hab. n. med. Jarosław Woroń
- 25 Powikłania terapii spowodowane często stosowanymi lekami – aspekty praktyczne**
dr hab. n. med. Jarosław Woroń, lic. Jarosław Gupało, dr hab. n. med. Marcin Siwek, prof. UJ, lek. Krzysztof Wojtasik-Bakalarz
- 35 Nasilenie odczuwania bólu jako konsekwencja nieprawidłowo dobranej farmakoterapii**
dr hab. n. med. Jarosław Woroń, prof. dr hab. n. med. Jerzy Wordliczek, lic. Jarosław Gupało
- 41 Częste interakcje leków w gabinecie lekarza POZ i specjalisty – czy je znamy i czy umiemy im zapobiegać**
dr hab. n. med. Jarosław Woroń, dr hab. n. prawn. Radosław Tymiński, lic. Jarosław Gupało
- 53 Farmakoterapia u kresu życia – jak ją rozumieć, jak postępować w praktyce**
dr hab. n. med. Jarosław Woroń, lic. Jarosław Gupało
- 60 Zespół serotoninowy jako niepożądane działanie polifarmakoterapii – częstszy niż rozpoznawany**
lek. Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, dr hab. n. med. Marcin Siwek, prof. UJ
- 67 Infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych w praktyce – pułapki i zagrożenia**
dr hab. n. med. Jarosław Woroń, prof. dr hab. n. med. Zbigniew Doniec, lic. Jarosław Gupało
- 73 Leki, alkohol i inne substancje psychoaktywne a prowadzenie pojazdów mechanicznych i skutki prawne**
dr hab. n. med. Jarosław Woroń, insp. dr Krzysztof Dymura, lic. Jarosław Gupało

Pułapki w terapii lekami z grupy benzodiazepin i lekami Z

- Charakterystyka leków z grupy benzodiazepin i leków Z – ich metabolizm, działanie i wskazania do terapii za ich pomocą
- Stosowanie benzodiazepin i leków Z w takich grupach pacjentów, jak osoby w starszym wieku, ze współchorobowością somatyczną i psychiatryczną czy kobiety w ciąży
- Możliwe działania niepożądane i interakcje z innymi lekami oraz alkoholem



lek.
Krzysztof Wojtasik-Bakalarz^{1,2}



dr hab. n. med.
Marcin Siwek, prof. UJ³

¹Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum – Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

²Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Centrum Dobrej Terapii w Krakowie

³Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii, Collegium Medicum – Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Pomimo obecności na rynku od początku lat 60. XX wieku benzodiazepiny (BZD) wciąż pozostają jedną z najczęściej stosowanych grup leków na całym świecie. Niestety, choć mamy coraz większą wiedzę na temat niebezpieczeństw z nimi związanych, nierzadko są używane nieprawidłowo zarówno przez lekarzy, jak i samych pacjentów. Częstym problemem jest terapia za ich pomocą przez zbyt długi czas, w niewłaściwych populacjach lub poza ich zasadniczymi wskazaniami, do których należą: zaburzenia lękowe, bezsenność, padaczka, alkoholowy zespół odstawienny, a także pewne zastosowania w anestezjologii¹.

Podobnie sytuacja ma się z niebenzodiazepinowymi lekami nasennymi, nazywanymi powszechnie lekami Z, które miały stanowić bezpieczniejszą alternatywę dla benzodiazepin w terapii bezsenności. W niniejszej publikacji chcemy podsumować najważniejsze problemy kliniczne związane ze stosowaniem tych grup leków.

Farmakologia benzodiazepin i niebenzodiazepinowych leków nasennych

Benzodiazepiny są dużą grupą substancji o zbliżonej budowie chemicznej, będących allosterycznymi pozytywnymi modulatorami receptorów kwasu γ -aminomasłowego typu A (GABA-A – γ -aminobutyric acid type A). Receptor GABA-A jest pentamerycznym kanałem chlorkowym bramkowanym ligandem, składającym się z podjednostek α 1-6, β 1-3, γ 1-3, ρ 1-3, π , δ , ϵ lub θ . Za najbardziej rozpowszechniony w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) typ receptora GABA-A jest uważany receptor składający się z podjednostek α 1 γ 2 β 2 α 1 β 2. Większość receptorów jest zbudowana z 2 podjednostek α , 2 podjednostek β i jednej z innej grupy. Podjednostki ρ z reguły łączą się między sobą, tworząc osobny rodzaj receptora – GABA-C. Receptory reagujące z benzodiazepinami to te, które zawierają podjednostki α 1, 2, 3 i 5 oraz γ 1-3, przy czym γ 1 i 3 są związane z obniżonym wiązaniem benzodiazepin. Receptory te z reguły są zlokalizowane w obrębie synaps z GABA-ergicznymi interneuronami hamującymi, wykazują znaczną, fazową aktywność pod wpływem przyłączenia GABA. Pozasynaptyczne receptory GABA są zasadniczo niewrażliwe na działanie benzodiazepin i wykazują niewielką, toniczną aktywność. Miejsce wiązania dla benzodiazepin znajduje się między podjednostkami α i γ . Jest określane jako miejsce allosteryczne, a więc nie jest tożsame z miejscem wiązania GABA. Przypuszczalnie benzodiazepiny ułatwiają otwarcie kanału chlorkowego i stabilizują receptor w formie otwartej, samodzielnie nie są jednak w stanie doprowadzić do jego aktywacji, a więc jedynie potęgują działanie endogennego GABA.

Przypuszcza się, że za poszczególne efekty kliniczne benzodiazepin odpowiadają receptory o różnej lokalizacji i zbudowane z różnych podjednostek. Efekt nasenny z reguły jest wiązany z receptorami zawierającymi podjednostkę α 1, przeciwłukowy i uspokajający α 2 i 3, miorelaksacyjny α 2, 3 i 5, przeciwdrgawkowy α 1, amnestyczny i obniżający sprawność poznawczą α 5. Jest to oczywiście przybliżenie, gdyż w rzeczywistości różne subpopulacje receptorów GABA mogą współwystępować i dawać podobne efekty. Poszukiwanie subpopulacji odpowiedzialnej za poszczególne efekty kliniczne pozwoliło

jednak na stworzenie innej grupy leków – niebenzodiazepinowych pozytywnych allosterycznych modulatorów selektywnych wobec podjednostki α 1, nazywanych potocznie lekami Z (zopiklon, zolpidem, zaleplon i eszopiklon). Jest to zróżnicowana pod względem budowy chemicznej grupa leków, różniąca się chemicznie od benzodiazepin. Leki te w zarejestrowanych dawkach wykazują głównie działanie nasenne, w niewielkim tylko stopniu ujawniając inne, typowe dla benzodiazepin efekty kliniczne, np. działanie miorelaksacyjne, aczkolwiek obserwowano je w badaniach przedklinicznych^{2,3}.

Benzodiazepiny są również ligandami dla białka translokatorowego (TSPO – translocator protein; dawniej określanego jako obwodowy receptor benzodiazepinowy), znajdującego się w zewnętrznej błonie mitochondrialnej, biorącego udział w takich procesach, jak synteza steroidów, produkcja wolnych rodników tlenowych i apoptoza. Pomimo rosnącej świadomości dużego znaczenia TSPO w chorobach neurodegeneracyjnych, zapalnych i urazach OUN dokładny wpływ benzodiazepin na ten receptor jest słabo poznany^{4,5}.

Choć istnieją pewne subtelne różnice w zakresie powinowactwa do poszczególnych podjednostek receptora GABA-A, efekty kliniczne poszczególnych substancji z tej grupy zasadniczo nie odbiegają od siebie, a różnice w powinowactwie przekładają się w największym stopniu na duże dysproporcje w zakresie dawek terapeutycznych. To, co odróżnia poszczególne benzodiazepiny i leki Z, to przede wszystkim odmienności w zakresie farmakokinetyki⁶.

Znaczna część benzodiazepin podlega metabolizmowi przez enzymy cytochromowe, co skutkuje powstawaniem aktywnych metabolitów, których biologiczny okres półtrwania może być dłuższy niż macierzystego związku (tab. 1). By całościowo ocenić działanie leku, należy więc wziąć pod uwagę tę właściwość (przykładowo klorazepan jest substancją o szybkim i krótkim działaniu, ale podlega metabolizmowi do nordiazepamu, który jest substancją długo działającą). Nie wszystkie leki jednak przechodzą takie przemiany, część z nich ulega bezpośredniej glukuronizacji, nie powodując powstawania aktywnych metabolitów (lorazepam, temazepam, oksazepam). Istotny wpływ na czas działania leku mogą mieć również takie właściwości, jak jego lipofilność lub wiązanie z białkami osocza. Lipofilność najczęściej jest wyrażona w postaci logP – logarytmu dziesiętnego współczynnika P (rozdziłała oktanol–woda). Leki o wyższej lipofilności (preferowane wartości logP około 2)⁷ lepiej penetrują przez barierę krew–mózg, co może przyspieszać ich efekt, ale też zwiększać ryzyko niepamięci następcej⁸. Mają też większą skłonność do kumulowania się w tkance tłuszczowej (u osób otyłych dochodzi do wzrostu ich objętości dystrybucji i wydłużenia okresu biologicznego półtrwania)⁹. Z kolei leki, których lipofilność jest bardzo wysoka, mogą wykazywać niższą biodostępność lub później osiągać maksymalne stężenia osocze ze względu na utrudnione wchłanianie po podaniu doustnym (do optymalnego wchłaniania się są preferowane wartości logP 1,35-1,8, natomiast substancje o wartości logP >5 praktycznie nie są tą drogą absorbowane)^{7,10}. Również wiązanie się z białkami osocza skutkuje większą tendencją do kumulacji i wolniejszej eliminacji leku⁶.

Tabela 1. Metabolizm poszczególnych leków z grupy benzodiazepin i leków Z

Substancja	Enzymy zaangażowane w metabolizm	Aktywne metabolity
Alprazolam	CYP3A	@
Bromazepam	CYP3A4	#
Chlordiazepoksyd	Nieznane; podejrzwane CYP3A i 2C19	N-desmetylodiazepam
Diazepam	Cyp3A4, CYP2C19	N-desmetylodiazepam
Estazolam	CYP3A	@
Flunitrazepam	CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP3A	#
Klobazam	CYP3A, 2C19 i 2B6	N-desmetyloklobazam
Klonazepam	Nieznane, podejrzwane CYP3A	7-aminoklonazepam
Klorazepan	CYP3A	N-desmetylodiazepam
Lorazepam	UGT	Brak
Lormetazepam	UGT	Brak
Midazolam	CYP3A4	Brak
Nitrazepam	CYP3A	Brak
Oksazepam	UGT	Brak
Temazepam	UGT > CYP*	Brak
Zaleplon	CYP3A4	Brak
Zolpidem	CYP3A4, CYP1A2 i CYP2C9	Brak
Zopiklon	CYP3A4, CYP2C8 i 2C9	Brak
Eszopiklon	CYP3A4, CYP2C8 i 2E1	Brak

Aktywne metabolity mają czas zbliżony lub krótszy do macierzystej substancji

@ Aktywne metabolity mają niską aktywność

* UGT > CYP – znaczna przewaga metabolizmu UGT nad CYP

W przypadku leków Z czas ich działania wpływa na wykorzystanie w bezsenności o konkretnym obrazie, tj. zaleplon, który jest lekiem krótko działającym, znajduje zastosowanie przede wszystkim w leczeniu zaburzeń zasypiania, nie będzie jednak skuteczny u osoby, która doświadcza licznych wybudzeń w ciągu nocy. Zolpidem i eszopiklon są skuteczne zarówno w leczeniu zaburzeń zasypiania, jak i w celu podtrzymania snu, zaś eszopiklon i zopiklon jako leki o najdłuższym okresie działania będą się sprawdzać u pacjentów, którzy doświadczają licznych wybudzeń w nocy lub przedwczesnego wybudzenia się w godzinach porannych. Wszystkie leki z tej grupy podlegają metabolizmowi poprzez CYP3A4.

W tabeli 2 scharakteryzowano leki, biorąc pod uwagę czas do uzyskania maksymalnego osoczowego stężenia, biologiczny okres półtrwania, lipofilność i wiązanie z białkami osocza.

Problemy kliniczne związane ze stosowaniem benzodiazepin i leków Z

Stosowanie benzodiazepin i leków Z u pacjentów w podeszłym wieku

Znaczna część pacjentów po 65 r.ż. zgłasza objawy lękowe oraz zaburzenia snu. Z tego powodu nawet 4,6-25% osób z tej grupy wiekowej otrzymuje w warunkach ambulatoryjnych leki z grupy benzodiazepin lub leki Z¹¹. Odsetek pacjentów geriatrycznych przyjmujących tego typu leki w warunkach szpitalnych lub instytucjonalnych jest wyższy i może sięgać nawet 40%^{12,13}. Badania epidemiologiczne dotyczące przepisywania

benzodiazepin i leków Z wskazują również na wiek >65 r.ż. jako czynnik zwiększający prawdopodobieństwo przyjmowania ww. leków¹⁴. Dzieje się tak, mimo że ich stosowanie w tej grupie wiekowej powinno być ograniczone i często jest przeciwwskazane.

W wyniku zachodzących z wiekiem fizjologicznych zmian – spadku przepływu trzewnego krwi, zmniejszenia aktywności oksydacyjnej enzymów cytochromowych, zwiększenia zawartości tkanki tłuszczowej i redukcji stężenia białek – często obserwuje się różnice w zakresie farmakokinetyki tych leków u pacjentów w podeszłym wieku. Opisane procesy skutkują przede wszystkim zwiększeniem frakcji wolnej leków i kumulacji oraz zmniejszeniem metabolizmu i eliminacji leków, co sprawia, że pacjenci częściej doświadczają działań niepożądanych i gorzej tolerują ich stosowanie. W związku z tym, jeśli zachodzi konieczność włączenia leków z tych grup, to należy wybierać te, które nie mają aktywnych metabolitów, nie podlegają istotnemu metabolizmowi przez enzymy cytochromowe i nie mają długiego czasu działania, np. lorazepam lub oksazepam. Dawka zaś powinna być skorygowana – zalecane jest stosowanie 50% standardowej dawki¹⁵.

Benzodiazepiny zwiększają w populacji geriatrycznej ryzyko upadków. Największe stwierdzono w przypadku benzodiazepin, których okres biologicznego półtrwania wynosił >20 godzin (iloraz szans [OR – odds ratio] 1,81, dla leków o krótszym działaniu OR 1,27)¹⁶. Upadek, szczególnie zakończony urazem, w populacji geriatrycznej wyjątkowo często może

Tabela 2. Czas do uzyskania maksymalnego osocznego stężenia, biologiczny okres półtrwania, lipofilność i wiązanie z białkami osocza poszczególnych leków

Substancja	Biodostępność po podaniu p.o.	T _{max} (h)	T _{1/2} [T _{1/2} metabolitów]	logP	Wiązanie z białkami osocza
Alprazolam	84-91%	1-2 (10 dla formy XR) [#]	8-15	2,12	80%
Bromazepam	84%	1-4	10-20	2,05	70%
Chlordiazepoksyd	100%	1-4	6-28 [39-96]	2,44	94-97%
Diazepam	>90%	0,5-1,5 [#]	20-70 [39-96]	2,82	95-98%
Estazolam	93%	2 (0,5-6!)	10-24	4,7	93%
Flunitrazepam	64-77%	0,6-4	15-66	2,06	95-99%
Klobazam	87%	0,5-4	36-42 [59-74]	2,12	80-90%
Klonazepam	90%	1-4	30-40	2,41	85%
Klorazepan	91%	[0,5-2] ¹	[39-96] ¹	3 [2,79]	[97-98%]
Lorazepam	90%	2 (0,25-0,5 i.m.)	10-20	2,39	85%
Lormetazepam	Blisko 100%	1	8-12	2,92	85%
Midazolam	40-50%	1 p.o. (0,5 i.v.)	1,5-2,5	4,34*	96-98%
Nitrazepam	53-94%	2	15-38	2,25	80%
Oksazepam	90-95%	2-4	5-15	2,24	89%
Temazepam	90-100%	2-3	8-20	2,19	96%
Zaleplon	100%	0,7-1,4	1	0,9	60%
Zolpidem	100%	1-2	2,5-3	3,02	92,5%
Zopiklon	100%	1,5-2	5	0,8	45%
Eszopiklon	100%	1-1,5	6	0,81	52-59%

¹ Lek po podaniu doustnym szybko ulega metabolizmowi do desmetylodiazepamu i jest wchłaniany w tej postaci, dane w kwadratowych nawiasach odpowiadają parametrom desmetylodiazepamu

[#] Pokarm ma istotny wpływ na T_{max}

* Midazolam jest rozpuszczalny w wodzie, natomiast silnie lipofilny w fizjologicznym pH

XR – przedłużone uwalnianie; i.m. – domięśniowo; i.v. – dożylnie; logP – lipofilność leku wyrażona w postaci logarytmu dziesiętnego współczynnika P; p.o. – doustnie; T_{1/2} – okres półtrwania; T_{max} – czas do uzyskania maksymalnego osocznego stężenia

skutkować złamaniami i zmniejszeniem sprawności. Wyniki metaanalizy badań wskazują na wzrost ryzyka złamania biodra podczas leczenia benzodiazepinami – OR 1,21-1,34^{17,18}. Ryzyko dla leków o długim okresie działania wynosiło 1,31, a krócej działających 1,15¹⁹. Ryzyko złamania zmienia się z czasem i jest najwyższe na początku leczenia (do 14 dni) – OR 2,4, umiarkowane w kolejnych tygodniach (15-30) – OR 1,53, a następnie spada (>30 dni) – OR 1,2¹⁸. W państwach Europy Zachodniej i w USA aż 1,8-8,2% wszystkich złamań w obrębie stawu biodrowego może być związane z przyjmowaniem leków z tej grupy²⁰. Wykazano również negatywny wpływ benzodiazepin na sprawność w zakresie podstawowych czynności samoobsługowych ocenianą w skali Activities of Daily Living (ADL)¹¹.

W przypadku leków Z ocena ryzyka upadków nie jest tak jednoznaczna – stwierdzono silny, ale nieistotny statystycznie trend w kierunku wzrostu ryzyka upadków dla całej grupy – OR 2,4 (0,92-6,27)²¹. Nie można jednak tego wyniku zignorować, biorąc pod uwagę fakt, że wykazano również zwiększone ryzyko urazów w trakcie leczenia zolpidemem – OR 2,4, a także złamań podczas stosowania leków Z jako grupy – OR 1,7-1,8^{19,21}. Podobnie jak w przypadku benzodiazepin pierwsze 14 dni leczenia wiąże się z wyższym ryzykiem – OR 2,4¹⁸. Warto przy tym zaznaczyć, że największy wpływ na wyniki dla całej grupy miały wyniki badań dla zolpidemu oraz zopiklonu.

Badania kohortowe z zastosowaniem zarówno eszopiklonu, jak i zaleplonu nie wykazały podwyższonego ryzyka upadku. Analiza bazy danych działań niepożądanych leków Food and Drug Administration (FDA) ujawniła zwiększone ryzyko zgłoszeń upadków w wyniku przyjmowania zopiklonu i zolpidemu, ale nie eszopiklonu i zaleplonu²¹⁻²⁴.

Ważne jest, że w populacji geriatrycznej nawet upadki, które nie zakończyły się poważnym urazem, mogą istotnie i negatywnie wpływać na stan zdrowia pacjentów – obserwuje się cechy tzw. zespołu poupadkowego obejmującego takie objawy, jak lęk przed upadkiem, ograniczenie wychodzenia na zewnątrz, ograniczenie w zakresie samodzielnego poruszania się oraz mniejsza samodzielność w codziennych czynnościach. U około 1/3 osób starszych odnotowuje się znaczące pogorszenie sprawności w wyniku upadku²⁵.

Leki z grupy benzodiazepin niekorzystnie wpływają także na funkcje poznawcze. Efekt ten ma charakter zarówno „ostrej” (występuje w okresie działania leku), jak i przewlekłej, nawet po przerwaniu długotrwałego leczenia. W trakcie przyjmowania leków odnotowano pogorszenie pamięci roboczej, szybkości przetwarzania informacji, podzielności uwagi, pamięci krótkoterminowej, wyobraźni przestrzennej oraz funkcji językowych. Nawet po zaprzestaniu ich przyjmowania i zachowaniu abstynencji po długotrwałej ekspozycji na nie stwierdzano

deficyty w zakresie utrzymywania uwagi, jej podzielności, pamięci krótkotrwałej, wyobraźni przestrzennej oraz szybkości przetwarzania informacji²⁶. Za każdy z tych efektów odpowiada prawdopodobnie inny mechanizm. Bezpośrednie obniżenie sprawności poznawczej przypuszczalnie jest wywołane interakcją z receptorami GABA-A zawierającymi podjednostki $\alpha 5$. Przewlekłe stosowanie benzodiazepin jest natomiast prawdopodobnie związane ze zwiększoną aktywnością komórek glicjowych poprzez TSPO, co skutkuje zmniejszeniem gęstości synaps²⁷. Stosowanie benzodiazepin jest też skorelowane z podwyższonym ryzykiem rozwinęcia zespołu otępiennego²⁸⁻³¹. Nasilenie zaburzeń poznawczych jest proporcjonalne do kumulatywnej dawki benzodiazepin, czasu ich stosowania i może być szczególnie duże u osób ich nadużywających³¹⁻³³. Istnieją kontrowersje dotyczące różnic w zakresie ryzyka dla benzodiazepin o krótkim i długim okresie działania – część badań wskazuje na podwyższone ryzyko dla leków o długim okresie działania^{31,34}, inne na leki o krótkim lub pośrednim okresie działania^{33,35}. Ryzyko pogorszenia funkcji poznawczych i otępienia nie jest tak jednoznaczne dla leków Z – większość badań wskazuje na związane z nimi ryzyko wystąpienia zespołu otępiennego³³⁻³⁵, inne natomiast tego nie potwierdzają³⁶ lub wręcz donoszą o poprawie niektórych funkcji poznawczych w trakcie stosowania u pacjentów cierpiących na bezsenność³⁷.

Ze stosowaniem benzodiazepin i leków Z wśród populacji geriatrycznej dodatkowo wiąże się podwyższone ryzyko majaczenia. Narażeni są zwłaszcza pacjenci ze współwystępującym otępieniem, w trakcie hospitalizacji lub pensjonariusze instytucji opiekuńczych oraz osoby o licznej współchorobowości somatycznej³⁸. Benzodiazepiny często są wśród tych pacjentów stosowane w sposób niewłaściwy w celu zmniejszenia natężenia objawów majaczenia lub zaburzeń zachowania. Choć takie postępowanie może być w niektórych przypadkach skuteczne, niesie ze sobą ryzyko nasilenia obserwowanych objawów i wydłużenia czasu ich trwania^{39,40}.

Ryzyko nadużywania i uzależnienia

Leki z grupy benzodiazepin traktowano początkowo jako bezpieczną alternatywę dla barbituranów, oceniano również, że ich potencjał do nadużywania i uzależnienia jest niewielki. Wkrótce jednak zaczęto odnotowywać coraz więcej przypadków pacjentów, którzy przyjmowali leki w dawkach większych niż te zaordynowane przez lekarza, a także objawy odstawiennego przy próbie przerwania terapii. Pierwotnie nie doceniono również potencjału uzależniającego leków Z, traktując je jako bezpieczną alternatywę dla benzodiazepin w leczeniu bezsenności. Obecnie nie ma wątpliwości, że obie te grupy leków mają potencjał uzależniający, mogą być i są często nadużywane, a ich działanie w tym zakresie ocenia się jako zbliżone^{41,42}. Z tego względu stosowanie leków z obu tych grup powinno być ograniczone do 2-4 tygodni¹.

Spośród osób stosujących benzodiazepiny i leki Z nawet 4,5% przyjmuje je przewlekłe⁴³. W tej grupie ok. 50% pacjentów spełnia kryteria uzależnienia od tych substancji⁴⁴. Nawet do 20% przypadków stosowania tych leków odbywa się poza ich wskazaniem⁴⁵, a do 2,2% populacji ich nadużywa, przyjmując w dawkach wyższych niż zalecane, częściej lub pozyskując z innych źródeł niż na podstawie recepty od lekarza⁴⁶. O ile

ryzyko uzależnienia jest wyższe wśród populacji geriatrycznej, w szczególności u kobiet, o tyle nadużywanie występuje częściej u młodszych pacjentów. W ostatnich latach stwierdza się również wzrost nadużywania benzodiazepin wśród adolescentów, a także wzrost zatruć benzodiazepinami i lekami Z^{45,46}. W przypadku obu grup leków szybko, już w ciągu kilku tygodni, obserwuje się tolerancję na efekt nasenny, a długoterminowe ich stosowanie nie poprawia jakości snu – pacjenci nieleczeni i leczeni przewlekłe zgłaszają z reguły podobne nasilenie objawów bezsenności. Co więcej, obie te grupy leków przyjmowane długoterminowo mogą skutkować bezsennością z odbicia, co może dodatkowo komplikować obraz kliniczny^{47,48}. Należy jednak zaznaczyć, że ryzyko bezsenności z odbicia nie jest równe dla wszystkich leków, a w przypadku eszopiklonu istnieją przesłanki, by uznać, że takie zjawisko nie występuje lub jest niezwykle rzadkie⁴⁹. Wykazano również, że część pacjentów przewlekłe przyjmujących leki nasenne odczuwa poprawę snu po ich odstawieniu⁵⁰. W zakresie działania uspokajającego benzodiazepin tolerancja obserwowana jest z reguły później – w ciągu tygodni lub miesięcy. Także w tym zakresie benzodiazepiny mogą komplikować leczenie, wywołując przy przewlekłym stosowaniu objawy lękowe jako część obrazu zespołu odstawiennego, co często skutkuje eskalacją przyjmowanych dawek⁴⁷.

Gwałtowne przerwanie terapii lekami z tej grupy może doprowadzić do wspomnianego wyżej zespołu odstawiennego. Jego typowy obraz kliniczny obejmuje: niepokój, pobudzenie, rozdrażnienie, lęk (łącznie z napadami paniki), obniżenie nastroju, drżenia mięśniowe, ból, nadmierną potliwość, bezsenność i koszmarne sny, zawroty głowy oraz zaburzenia widzenia. W skrajnych przypadkach mogą być obserwowane objawy katatoniczne, napady drgawkowe i majaczenie. Sam przebieg zespołu odstawiennego zależy od przyjmowanej substancji – leki o krótszym okresie biologicznego półtrwania wywołują objawy szybciej i z reguły mają one gwałtowniejszy przebieg⁴⁷. Ważne jest, aby depreskrypcja tych leków odbywała się stopniowo. Najczęściej stosowaną strategią jest zamiana stosowanego leku na ekwiwalentną dawkę diazepam, a następnie stopniowa redukcja dawki (np. o 25% w interwałach tygodniowych). Takie postępowanie ma zmniejszyć nasilenie objawów odstawiennych, a przez to również ryzyko, że pacjent przerwie terapię. Pomocne mogą być także leki z grupy gabapentynoidów, walproinian, leki przeciwdepresyjne o działaniu przeciwłękowym oraz terapia poznawczo-behawioralna⁵¹. Niestety próby depreskrypcji często okazują się nieskuteczne; szacuje się, że do 40% pacjentów powraca do stosowania leków⁵².

Reakcje paradoksalne i niepamięć następcza

U części pacjentów są obserwowane efekty odmienne od typowych dla benzodiazepin, np. rozhamowanie, agresja, nasilenie lęku, napady drgawkowe i pobudzenie. W literaturze są one często określane jako reakcje paradoksalne i mogą obejmować nawet 3-6% wszystkich pacjentów przyjmujących benzodiazepiny⁵³. Występują z większą częstotliwością u pacjentów geriatrycznych, dzieci, osób z uszkodzeniami OUN, uzależnionych od benzodiazepin i innych substancji psychoaktywnych oraz ze współchorobowością psychiatryczną⁵⁴. Dodatkowym czynnikiem ryzyka jest łączenie z innymi

substancjami wpływającymi depresyjnie na OUN, m.in. alkoholem. Do reakcji paradoksalnych szczególnie często dochodzi u pacjentów przyjmujących benzodiazepiny w dużych dawkach (aczkolwiek mogą się pojawić również przy dawkach terapeutycznych), zwykle są też one związane z niepamięcią następczą⁵⁵. Sama niepamięć następcza szczególnie często występuje w wyniku stosowania silnie lipofilnych leków ze względu na ich szybką penetrację do OUN i gwałtowniejszy efekt.

Istotną formą reakcji paradoksalnej są zachowania agresywne. Szczególnie podatne w tym zakresie są osoby o niskim poziomie lęku, wysokim poziomie agresji i impulsywności. Wyniki randomizowanych badań klinicznych wskazują na ich występowanie u ok. 0,6% pacjentów, jednak w badaniach przekrojowych stwierdza się silniejszą współzależność. Agresja jest najczęściej związana ze stosowaniem leków w dużych lub bardzo dużych dawkach albo w połączeniu z innymi substancjami⁵⁶. Zaobserwowano również korelację między stosowaniem benzodiazepin a ryzykiem samobójczym. Podobnie jak w przypadku zachowań agresywnych czynniki takie, jak niski poziom lęku czy impulsywność, zwiększają ryzyko podjęcia próby samobójczej w wyniku działania benzodiazepin, zwłaszcza gdy stosowano je w dużych dawkach. Jest to szczególnie ważne, gdyż duża część pacjentów wykazujących takie cechy, np. z zaburzeniami osobowości typu borderline, otrzymuje tego typu leki⁵⁷.

Nie jest jasna przyczyna występowania powyższych objawów. Najczęstsze hipotezy to: zahamowanie aktywności kory przedczołowej skutkujące upośledzeniem kontroli zachowania i przewidywania jego następstw, zmiana ekspresji receptorów GABA-A w OUN oraz lokalne zmiany równowagi elektrolitowej, co skutkuje depolaryzacją, nie zaś hiperpolaryzacją neuronów w trakcie otwarcia kanałów chlorkowych receptora GABA-A⁵³.

W przypadku leków Z oraz flunitrazepamu opisano podobne zjawisko, związane jednak ze snem – złożone zachowania w trakcie snu, mające najczęściej charakter sennowłóctwa lub innych parasomnii fazy snu o wolnych ruchach gałek ocznych (NREM – non-rapid eye movement). W ich przebiegu mogą być obserwowane takie zachowania, jak agresja, autoagresja, rozhamowanie seksualne, jedzenie nocne, błądzenie, prowadzenie pojazdów, lęki nocne czy przebudzenie z dezorientacją. Epizody te często są pokryte niepamięcią, mogą skutkować urazami, kalectwem, śmiercią lub konfliktami z prawem. Za czynniki ryzyka uważa się deprivację snu, znaczny wysiłek fizyczny, gorączkę, stosowanie leków przeciwdepresyjnych o działaniu serotonergicznym, innych substancji wpływających depresyjnie na OUN oraz inhibitorów CYP3A4⁵⁸. W badaniach przekrojowych czynnikami ryzyka były również duże dawki stosowanego leku oraz kontynuowanie aktywności po przyjęciu leku⁵⁹. Zaleca się też, by w trakcie terapii powyższymi lekami dbać o bezpieczeństwo otoczenia poprzez schowanie i zamknięcie niebezpiecznych przedmiotów, takich jak broń, a ponadto zamknięcie pojazdów, okien i drzwi. Bezpieczeństwo może zwiększać też obecność drugiej osoby. Większość doniesień dotyczy zolpidemu, jednak podobne zachowania opisywano odnośnie do wszystkich leków Z oraz flunitrazepamu^{58,60}. Większość raportowanych przypadków nie

jest związana z przyjmowaniem innych substancji ani nadużywaniem. Wykazano, że aż 33% pacjentów, którzy doświadczyli urazu w przebiegu tych zachowań, przeżyło wcześniej podobny, łagodniejszy epizod, co wskazuje na powtarzalność tego zjawiska. Jeżeli dojdzie do wystąpienia tego działania niepożądanego, konieczne jest przerwanie terapii lekami Z⁵⁸.

Obturacyjny bezdech senny (OBS)

Około 39% pacjentów cierpiących na obturacyjny bezdech senny doświadcza również objawów bezsenności, co może skutkować nieprawidłowym przepisaniem leków z grupy benzodiazepin⁶¹. Wykazują one negatywny wpływ na przebieg OBS poprzez zmniejszenie napięcia mięśniowego i nasilenie obturacji, pojawienie się bezdechów pochodzenia centralnego oraz zwiększanie proggu wybudzenia, co może skutkować przedłużającymi się epizodami hipoksji i zaostrać przebieg OBS⁶². W badaniach wykazano również zwiększone ryzyko rozwoju objawów OBS u pacjentów leczonych benzodiazepinami, u których wcześniej one nie występowały⁶². Stwierdzono także podwyższone ryzyko niewydolności oddechowej u pacjentów leczonych z powodu OBS, przyjmujących benzodiazepiny⁶³. Co ciekawe, bezpośredni wpływ leków tej grupy na nasilenie głównych objawów OBS nie znajduje potwierdzenia we wszystkich badaniach klinicznych. W metaanalizie Cochrane 14 badań, obejmującej 293 pacjentów, nie stwierdzono istotnego wpływu BZD na wskaźnik apnoea/hypopnea index (AHI) oraz oxygen desaturation index (ODI)⁶⁴. Mimo pewnych niejednoznaczności w danych klinicznych benzodiazepiny nie powinny być stosowane u pacjentów z OBS z uwagi na ryzyko powikłań i pogorszenia przebiegu zaburzenia.

Istnieją zalecenia, by nie stosować w tej populacji pacjentów leków Z, nie dysponujemy jednak danymi klinicznymi, które mogłyby uzasadniać takie postępowanie. Co więcej, dostępne wyniki badań świadczą raczej o bezpieczeństwie tych leków – nie wykazano istotnego negatywnego wpływu na parametry oddechowe⁶⁵, a w przypadku eszopiklonu obserwowano nawet poprawę w zakresie AHI⁶⁶. W badaniach populacyjnych leki Z były również bezpieczniejsze od benzodiazepin w zakresie możliwości wywołania objawów OBS⁶².

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

Wśród chorych na POChP 10-20% pacjentów ma objawy lękowe, a na bezsenność skarży się nieco ponad 20%. Z tego powodu znaczną część chorych na POChP otrzymuje benzodiazepiny. W norweskim badaniu populacyjnym odnotowano, że w ciągu roku aż 69% wszystkich pacjentów z POChP otrzymywało leki z tej grupy⁶⁷. Według innych szacunków odsetki te są niższe – w Kanadzie 32%⁶⁸, a w USA w latach 2007-2010 ok. 10%⁶⁹.

Stosowanie benzodiazepin wiąże się z ryzykiem zmniejszenia utlenowania krwi, objętości oddechowej, pojemności minutowej, hiperkapnii i redukcji wrażliwości ośrodka oddechowego na nią oraz aktywacji mięśni oddechowych⁶⁸.

Pomimo praktyki stosowania benzodiazepin w celu objawowego zmniejszenia dyskomfortu związanego z dusznością, szczególnie w zaawansowanych postaciach choroby, nie wykazano, by takie postępowanie było skuteczne. Odnotowano

natomiast, że wiąże się z występowaniem działań niepożądanych – senności i zawrotów głowy⁷⁰.

Retrospektywne badania kohortowe wskazują na związek ich stosowania ze wzrostem śmiertelności, zgłoszeń na szpitalne oddziały ratunkowe, z zapaleniem płuc, niewydolnością oddechową oraz zaostrzeniami POChP^{68,71,72}. Ryzyko dodatkowo wzrasta przy przyjmowaniu większych dawek leków lub w połączeniu z innymi substancjami wpływającymi depresyjnie na ośrodek oddechowy⁷¹. Nie zaobserwowano podobnego ryzyka w przypadku stosowania nasennie leków Z⁷¹. Wyniki badania innej kohorty pacjentów wskazują na zwiększenie śmiertelności w trakcie krótkotrwałego stosowania (do 90 dni), ale nie długotrwałego. Autorzy badania przypuszczają, że negatywny wpływ benzodiazepin na mechanikę oddychania prawdopodobnie podlega też tolerancji w okresie dłuższego przyjmowania leków⁷³.

Depresja

Powszechną i nie zawsze uzasadnioną praktyką jest stosowanie benzodiazepin u pacjentów chorujących na depresję ze współistniejącymi objawami lękowymi. Szczególnie często są one zlecane pacjentom w starszym wieku, kobietom, osobom samotnym, korzystającym ze wsparcia instytucji w rodzaju opieki społecznej oraz niepracującym. Istnieją rozbieżności w zakresie występujących współchorobowości, większość badań wskazuje jednak wysoką współchorobowość somatyczną, ból i lekooporny przebieg depresji jako czynniki zwiększające prawdopodobieństwo stosowania benzodiazepin⁷⁴⁻⁷⁹. Oznacza to, że największe szanse na otrzymanie benzodiazepin ma ta grupa pacjentów, która jest najbardziej narażona na ich działania niepożądane.

Dołączenie benzodiazepin do leków przeciwdepresyjnych (LPD) często jest motywowane koniecznością skuteczniejszej terapii objawów lękowych lub ich opanowania w początkowych etapach leczenia w związku z opóźnionym efektem działania LPD. Metaanalizy badań klinicznych potwierdzają skuteczność takiego połączenia w okresie 1-4 tygodni od początku terapii. Pacjenci przyjmujący oba leki zgłaszają większy odsetek popraw, mniejsze nasilenie lęku, a także rzadziej przerywają leczenie z uwagi na działania niepożądane. Jednocześnie nie wykazano, by długoterminowe stosowanie tego połączenia leków pozytywnie wpływało na terapię – u pacjentów przyjmujących LPD oraz LPD i BZD powyżej 4 tygodni wykazano podobny odsetek popraw, remisji i nasilenia objawów lękowych. Co więcej, pacjenci przyjmujący BZD zgłaszają średnio o jedno więcej działanie niepożądane niż pacjenci stosujący LPD w monoterapii⁸⁰. Przy równoczesnym stosowaniu leków Z – zolpidemu i eszopiklonu (dla zolpidemu i zaleplonu nie przeprowadzono podobnych badań klinicznych z randomizacją) – obserwowano poprawę w zakresie ogólnego nasilenia depresji, odsetka remisji (liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu [NNT – numer needed to treat] 10), a w przypadku eszopiklonu również odpowiedzi terapeutycznych. Nie wykazano różnic między pacjentami przyjmującymi leki Z wraz z LPD a osobami stosującymi LPD w zakresie ryzyka przerwania terapii, niemniej stwierdzono u nich większe ryzyko wystąpienia przynajmniej jednego działania niepożądanego (liczba

pacjentów, których poddanie danej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego [NNH – number needed to harm] 20) oraz zawrotów głowy (NNH 25). Nie przeprowadzono jednak badań oceniających te wyniki w czasie długotrwałego stosowania leków⁸¹.

Długoterminowe leczenie za pomocą BZD może być również skorelowane ze zwiększeniem nasilenia objawów lękowych, bezsenności oraz depresji⁸². Przyjmowanie benzodiazepin oraz leków Z wiąże się też z większym ryzykiem nawrotu depresji, które jest proporcjonalne do stosowanej dawki leku⁸³. Wykazano ponadto redukcję skuteczności niektórych form terapii podczas równoczesnego stosowania benzodiazepin, ketaminy, przezczaszkowej stymulacji magnetycznej oraz psychoterapii. W badaniach przedklinicznych stwierdzono także negatywny wpływ stosowania BZD na poprawę w zakresie anhedonii w trakcie leczenia LPD. Chociaż nie są znane dokładne mechanizmy tych działań, można przypuszczać, że zachodzące w trakcie przewlekłego leczenia zmiany ekspresji receptorów GABA-A, wpływ przeżywalności GABA-ergicznego na działanie neuroprzebiegów monoaminergicznych, a także utrata synaps mogą być podłożem prodepresyjnego działania benzodiazepin⁷⁹. Wykazano także, że stosowanie leków Z może zwiększać ryzyko wystąpienia depresji⁸⁴. Udowodniono ponadto związek przewlekłego stosowania zarówno benzodiazepin, jak i leków Z z ryzykiem samobójczym u chorych na depresję^{75,85,86}.

Znacząca część dostępnych badań zdaje się potwierdzać zasadność krótkoterminowego leczenia depresji za pomocą BZD lub leków Z, nie wskazuje jednak korzyści związanych z kontynuacją takiego postępowania powyżej 4 tygodni. Nie zaleca się również stosowania tych leków „w razie potrzeby”. Około 12% wszystkich pacjentów przyjmujących leki w ten sposób kontynuuje ich stosowanie przewlekłe⁷⁶.

Zespół stresu pourazowego

Mimo przeciwwskazań zawartych w większości dostępnych wytycznych do stosowania u pacjentów z zespołem stresu pourazowego (PTSD – post-traumatic stress disorder) benzodiazepin wciąż często są one wykorzystywane. Pacjenci niejednokrotnie zgłaszają takie objawy, jak: napięcie, lęk, drażliwość, bezsenność i koszmary senne⁸⁷⁻⁹⁰. Dodatkowym problemem jest fakt, że PTSD nierzadko nie jest prawidłowo rozpoznawany – zespół ten jest mylony z zaburzeniami lękowymi, zaburzeniami nastroju lub snu⁹¹. Metaanalizy dostępnych badań oceniających BZD nie wykazują, by były one skuteczne w zakresie redukcji objawów PTSD, co więcej, mogą być szkodliwe – wpływać negatywnie na nastrój, lęk, zaburzenia snu i przebieg interwencji psychoterapeutycznych oraz wiązać się z podwyższonym ryzykiem samobójczym^{73,92}. Stosowanie benzodiazepin w profilaktyce PTSD po ekspozycji na traumatyczne zdarzenia również nie jest skuteczne. Wykazano wręcz wzrost ryzyka PTSD w wyniku leczenia BZD w następstwie traumatycznych zdarzeń⁹³.

Leki Z, choć z reguły są skorelowane z mniejszą liczbą działań niepożądanych w porównaniu z BZD, też nie są zalecane w terapii PTSD. Nie ma przekonujących dowodów na skuteczność tej grupy leków w leczeniu zaburzeń snu związanych z PTSD^{94,95}.

Tabela 3. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania poszczególnych leków w ciąży i podczas karmienia piersią

Lek	Kategoria FDA	Kategoria ADEC	Bezpieczeństwo w trakcie karmienia piersią
Alprazolam	D	C	L3
Bromazepam	?	C	?
Chlordiazepoksyd	C	C	L3
Diazepam	D	C	L3
Eszopiklon	?	?	L3
Flunitrazepam	D	C	L4
Klobazam	?	C	L3
Klonazepam	D	C	L3
Klorazepan	D	C	L3
Lorazepam	D	C	L3
Midazolam	D	C	L2
Nitrazepam	C	C	L2
Oksazepam	D	C	L2
Temazepam	X	C	L3
Zaleplon	?	C	L2
Zolpidem	C	B3	L3
Zopiklon	C	C	L2

ADEC – Australian Drug Evaluation Committee; FDA – Food and Drug Administration

Stosowanie benzodiazepin i niebenzodiazepinowych leków nasennych w okresie ciąży

Zaburzenia lękowe i bezsenność są bardzo częste u kobiet w okresie okołoporodowym. Szacuje się, że ich rozpowszechnienie wynosi odpowiednio ok. 20% i 38%. Zarówno rozpowszechnienie, jak i nasilenie tych dolegliwości osiąga szczyt w III trymestrze ciąży⁹⁶. Z tego też powodu 1,9-14% kobiet na całym świecie w okresie okołoporodowym przyjmuje BZD i leki Z (dla regionu Europy Wschodniej odsetek ten jest najwyższy i sięga 14%)⁹⁷. W badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Korei Południowej wykazano związek stosowania benzodiazepin w I trymestrze ciąży z podwyższonym ogólnym ryzykiem wad wrodzonych. Odnotowywano różnice w bezpieczeństwie poszczególnych substancji. Największym ryzykiem obarczone były: chlordiazepoksyd (ryzyko względne [RR – relative risk] 1,50), flunitrazepam (RR 1,37), midazolam (RR 1,26) i diazepam (RR 1,07). Wyniki dla innych substancji (lorazepam, alprazolam, tofizopam, triazolam, etizolam, klotiazepam, meksazolam, klonazepam, flurazepam i klobazam) nie były istotne statystycznie. Stwierdzono też związek stosowania BZD z ryzykiem wad układu sercowo-naczyniowego⁹⁸. W badaniu kliniczno-kontrolnym w populacji matek dzieci z wadami wrodzonymi w latach 1997-2011 również potwierdzono korelację między stosowaniem BZD a występowaniem wad wrodzonych, m.in. zespołu Dandy'ego-Walkera, rozszczepu podniebienia, anoftalmii, atrezji przełyku i stenozy pnia płucnego⁹⁹. W innych badaniach udokumentowano związek stosowania BZD ze wzrostem ryzyka ciąży ektopowej (RR 1,49)¹⁰⁰. Stwierdzono ponadto zwiększone ryzyko

poronienia, porodu przedterminowego, niskiej masy urodzeniowej, małego obwodu głowy, niskiej punktacji w skali Apgar oraz pobytu na oddziale intensywnej terapii noworodków¹⁰¹⁻¹⁰⁴. Opisywano także przypadki zespołów odstawienych u noworodków oraz tzw. zespół wiotkiego dziecka – obniżone napięcie mięśniowe, hipotermię, senność, zaburzenia oddychania i trudności z karmieniem⁹⁶. Nie wykazano związku stosowania leków Z z podwyższonym ryzykiem wad wrodzonych, jednak podobnie jak benzodiazepiny mogą one skutkować porodem przedterminowym i niską masą urodzeniową¹⁰⁵.

Podsumowując, leki z grupy benzodiazepin powinny być w ciąży unikane, szczególnie w I trymestrze. W przypadku bardzo dużego nasilenia lęku i konieczności jego szybkiego opanowania lekami z wyboru powinny być lorazepam lub oksazepam. Leki Z również nie powinny być rutynowo stosowane u ciężarnych. Względnie najlepiej przebadanym przedstawicielem tej grupy w zakresie bezpieczeństwa w ciąży jest zolpidem⁹⁶. W tabeli 3 zebrano dane dotyczące bezpieczeństwa poszczególnych leków w ciąży i w okresie karmienia piersią, a w tabelach 4 i 5 objaśnienia stosowanych kategorii.

Stosowanie benzodiazepin u pacjentów z bólem przewlekłym

Benzodiazepiny są lekami stosunkowo często stosowanymi u pacjentów z przewlekłymi zespołami bólowymi. Może to wynikać z faktu częstego współwystępowania z bólem przewlekłym objawów lęku i bezsenności. Inną stale przedstawianą przesłanką do ich stosowania wydaje się ich działanie miorelaksacyjne, które miałyby przekładać się na mniejsze natężenie bólu. Ostatecznie nie udokumentowano, by BZD wykazywały działanie przeciwbólowe czy koanalgetyczne (zarówno przy krótkotrwałym, jak i przewlekłym stosowaniu), natomiast ich przyjmowanie w takim wskazaniu łączy się z bardzo dużym ryzykiem działań niepożądanych (NNH 3!)¹⁰⁶. Pacjenci z bólem przewlekłym są także często obciążeni dodatkowymi czynnikami ryzyka działań niepożądanych benzodiazepin. Od 20% do 30% pacjentów z bólem przewlekłym przyjmuje opioidowe leki przeciwbólowe¹⁰⁷, a spośród nich nawet 33% otrzymuje również benzodiazepiny¹⁰⁸. Nie dowiedziono zwiększonej skuteczności takiego połączenia leków, wykazano natomiast, że jest ono skorelowane z aż 10-krotnym wzrostem ryzyka zgonu, a aż 30% zgonów na skutek zatrucia opioidami wiąże się z przyjmowaniem także BZD¹⁰⁹. Pacjenci stosujący jednocześnie leki z obu grup najczęściej doświadczają większego nasilenia bólu oraz w większym stopniu ogranicza on ich codzienne funkcjonowanie, mają więcej współistniejących zaburzeń psychicznych i przyjmują większe dawki opioidów. Nie jest jasna przyczyna związku między stosowaniem BZD a większym nasileniem dolegliwości bólowych. Nie wiadomo też, czy stosowanie BZD jest w tym przypadku przyczyną, czy skutkiem bólu^{108,110}. U pacjentów przyjmujących łącznie BZD i opioidy częściej występują stany nagłe wymagające interwencji szpitalnego oddziału ratunkowego lub pogotowia ratunkowego^{108,111}.

Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi innych maszyn w ruchu

Zarówno benzodiazepiny, jak i leki Z mogą negatywnie wpływać na sprawność psychomotoryczną. Wykazano, że obie grupy leków mogą hamować odruchy posturalne,

Tabela 4. Kategorie ryzyka leków podczas ciąży według ADEC i FDA

ADEC		FDA	
A	Leki były przyjmowane przez dużą liczbę ciężarnych lub kobiet w wieku rozrodczym, nie obserwowano zwiększenia częstości wad wrodzonych oraz innych bezpośrednich lub niebezpośrednich szkodliwych efektów wobec płodu	A	Badania z grupą kontrolną nie wykazały istnienia ryzyka dla płodu w I trymestrze i możliwość uszkodzenia płodu wydaje się mało prawdopodobna
B1	Leki były przyjmowane przez ograniczoną liczbę ciężarnych lub kobiet w wieku rozrodczym, nie obserwowano zwiększenia częstości wad wrodzonych oraz innych bezpośrednich lub niebezpośrednich szkodliwych efektów wobec płodu. Badania na zwierzętach nie wykazały zwiększonej częstości uszkodzenia płodów	B	Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie ryzyka dla płodu, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną u ludzi lub badania na zwierzętach wykazały działanie niepożądane na płód, ale badania w grupie ciężarnych nie potwierdziły istnienia ryzyka dla płodu
B2	Leki były przyjmowane przez ograniczoną liczbę ciężarnych lub kobiet w wieku rozrodczym, nie obserwowano zwiększenia częstości wad wrodzonych oraz innych bezpośrednich lub niebezpośrednich szkodliwych efektów wobec płodu. Badania na zwierzętach nie są wystarczające lub ich brak, ale dostępne dane nie wskazują na zwiększone ryzyko uszkodzenia płodu	C	Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne lub zabójcze dla płodu, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną kobiet lub nie przeprowadzono odpowiednich badań ani na zwierzętach, ani z udziałem ludzi
B3	Leki były przyjmowane przez ograniczoną liczbę ciężarnych lub kobiet w wieku rozrodczym, nie obserwowano zwiększenia częstości wad wrodzonych oraz innych bezpośrednich lub niebezpośrednich szkodliwych efektów wobec płodu. Badania na zwierzętach wykazały zwiększone ryzyko uszkodzenia płodu, którego znaczenie dla ludzi jest niejasne	D	Istnieją dowody na niekorzystne działanie leku na płód, ale w pewnych sytuacjach klinicznych potencjalne korzyści z jego zastosowania przewyższają ryzyko (np. w stanach zagrażających życiu lub chorobach, w których inne, bezpieczne leki nie mogą być stosowane lub są nieskuteczne)
C	Leki wywołały szkodliwe efekty lub były podejrzewane o wywołanie szkodliwych efektów u płodu lub noworodka u ludzi, jednak bez wywoływania trwałych wad wrodzonych. Negatywne efekty są odwracalne	X	Badania przeprowadzone na zwierzętach lub ludziach wykazały nieprawidłowości płodu w wyniku stosowania danego leku albo istnieją dowody na niekorzystne działanie leku na płód ludzki i ryzyko zdecydowanie przewyższa potencjalne korzyści z jego zastosowania
D	Leki wywołały nieodwracalne uszkodzenia i wady wrodzone płodu lub są podejrzewane o ich wywołanie. Mogą mieć również niepożądane działania farmakologiczne		
X	Leki wiążą się z tak dużym ryzykiem uszkodzeń i wad wrodzonych, że nie powinny być stosowane w ciąży lub gdy istnieje jej prawdopodobieństwo		

ADEC – Australian Drug Evaluation Committee; FDA – Food and Drug Administration

powodować utrzymującą się senność, zawroty głowy, wydłużać czas reakcji oraz pogarszać uwagę. Wszystkie te efekty mogą skutkować pogorszeniem sprawności w roli kierowcy, zwiększając ryzyko wypadków.

Potwierdzono, że stosowanie BZD i leków Z wiąże się ze wzrostem ryzyka wypadku komunikacyjnego, a zależność ta koreluje z czasem działania leku oraz jego dawką. W tym zakresie dowiedziono istotnego wzrostu ryzyka dla leków z grupy BZD, w szczególności długo działających¹¹². Analiza danych o wypadkach spowodowanych użyciem BZD wskazuje na to, że z reguły dochodziło do nich w godzinach porannych, na drogach szybkiego ruchu i dotyczyły jednego pojazdu, co wskazuje na znaczący wpływ utrzymującej się senności na ryzyko ich wystąpienia¹¹³. W przypadku leków Z ryzyko jest mniej jasne – większość badań wskazuje na zwiększenie ryzyka wypadku w trakcie leczenia zopiklonem, w szczególności w populacji geriatrycznej^{114,115}. Dla zolpidemu nie stwierdzono wzrostu ryzyka w populacji ogólnej, jeżeli nie jest przekraczana dawka 10 mg, a czas od jej przyjęcia wynosi 9-10 godzin^{113,116}. W populacji geriatrycznej natomiast dawka

Tabela 5. Kategorie ryzyka leków podczas karmienia piersią

L1	Najbezpieczniejszy
L2	Bezpieczniejszy
L3	Umiarkowanie bezpieczny
L4	Prawdopodobnie niebezpieczny

10 mg zolpidemu wywoływała pogorszenie sprawności zbliżone do obserwowanej dla zopiklonu¹¹⁷. Warto jednak zauważyć, że wśród zdrowych ochotników obserwowano pogorszenie sprawności poznawczej nawet do 12 godzin po przyjęciu zolpidemu¹¹⁸. W przypadku eszopiklonu i zaleplonu nie stwierdzono negatywnego wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdu po 9-10 godzinach od przyjęcia leku, a dla zaleplonu również po 4-5^{112,116}.

Większy wpływ na sprawność psychoruchową mierzoną zbaczaniem z prostego toru jazdy zauważa się u pacjentów w początkowych etapach leczenia oraz u osób młodych.

Tabela 6. Potencjalne farmakodynamiczne interakcje benzodiazepin i leków Z

Substancja	Efekt
Alkohol etylowy	Nasilenie sedującego oraz potencjalnie amnestycznego działania leków; zwiększone ryzyko zatrucia i depresji OUN
Baklofen	Nasilenie działania miorelaksacyjnego, zwiększone ryzyko depresji OUN
Antyhistaminiki I generacji	Nasilenie działania sedującego, zwiększone ryzyko depresji OUN
Gabapentynoidy	Nasilenie działania sedującego, zwiększone ryzyko depresji OUN
Leki hipotensyjne	Nasilenie efektu hipotensyjnego
Leki przeciwpsychotyczne	Nasilenie działania sedującego, zwiększone ryzyko depresji OUN W przypadku olanzapiny i.m. odstęp czasowy między podaniem jej a leków z grupy benzodiazepin musi wynosić minimum 60 minut
Leki przeciwdepresyjne	Mianseryna, mirtazapina, trazodon i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne – nasilenie sedacji i zwiększone ryzyko depresji OUN
Opioidowe leki przeciwbólowe	Nasilenie działania sedującego, zwiększone ryzyko depresji OUN

i.m. – domięśniowo; OUN – ośrodkowy układ nerwowy

W przypadku długotrwałego przyjmowania tych leków nie potwierdzono w badaniach eksperymentalnych wpływu leczenia na zbaczanie z drogi, odnotowano jednak istotne pogorszenie funkcji poznawczych, odpowiadające alkoholomii >0,5 mg/ml, która stanowi przeciwwskazanie do prowadzenia pojazdu¹¹⁹.

Pacjentów przyjmujących BZD należy informować o ich negatywnym wpływie na zdolność prowadzenia pojazdów i konieczności powstrzymywania się od tej aktywności w czasie ich stosowania. Jeżeli chodzi o leki Z, pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów następnego ranka po przyjęciu zopiklonu, a w przypadku zolpidemu dawka powinna być dostosowana do charakterystyki pacjenta oraz konieczne jest zachowanie przerwy 9-11 godzin od przyjęcia leku, podobnie jak przy terapii eszopiklonem. Zaleplon wydaje się natomiast najbezpieczniejszym z wyżej wymienionych leków w zakresie wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdu i nie ma dowodów, by jego przyjmowanie było przeciwwskazaniem do kierowania.

Podsumowanie

Mimo działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem benzodiazepin i leków Z pozostają one skutecznymi i często stosowanymi lekami. Ich włączenie do terapii powinno być jednak poprzedzone dokładną analizą ryzyka i korzyści dla

każdego pacjenta. Należy w niej uwzględnić wiek pacjenta, współistniejącą chorobowość somatyczną i psychiatryczną oraz wpływ na nią ww. leków, a także dobrze rozważyć, czy planowane leczenie jest adekwatne do problemów danej osoby. Jeżeli istnieją alternatywne sposoby postępowania dla tych leków, np. psychoterapia w zaburzeniach lękowych oraz zaburzeniach snu, inne leki, które mogą być podobnie skuteczne i nie wiążą się z takim ryzykiem jak BZD lub leki Z, to należy rozważyć je w pierwszej kolejności. Ważne jest również, aby stosowanie tych leków nie trwało dłużej niż 4 tygodnie, a pacjenci byli informowani o ryzyku uzależnienia, negatywnym wpływie na koordynację ruchową i sprawność poznawczą. W przypadku pacjentów przyjmujących te leki przewlekłe konieczne jest motywowanie ich do podjęcia prób stopniowego odstawiania preparatu. Ważne jest też, by zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących inne substancje o potencjalnie depresyjnym działaniu na OUN. Wybrane z nich opisano w tabeli 6. Szczególną ostrożność należy wykazywać również w przypadku osób w podeszłym wieku ze względu na szczególnie duże ryzyko groźnych działań niepożądanych w tej populacji.

Adres do korespondencji:
lek. Krzysztof Wojtasik-Bakalarz
NZOZ Centrum Dobrej Terapii
ul. Miłkowskiego 7/U1 oraz 9/U3, 30-349 Kraków

© 2023 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

ABSTRACT

The traps of pharmacotherapy with benzodiazepines and Z-drugs

Despite their presence on the market since early 1960s, benzodiazepines continue to be some of the most commonly used drugs across the world. Even though our knowledge of the risks and challenges associated with their use has progressed considerably, benzodiazepines are often misused by both patients and doctors. Some problems related to the use of benzodiazepines include excessively long duration of treatment, prescribing for unapproved populations or off-label use, where approved indications are as follows: anxiety, insomnia, epilepsy, alcohol withdrawal syndrome and certain uses in anesthesiology. A similar situation is occurring with non-benzodiazepine sedative hypnotics, commonly known as Z-drugs, which were anticipated to offer a safer alternative to benzodiazepines in the management of insomnia. This paper summarizes the major clinical problems related to the use of benzodiazepines and Z-drugs.

Piśmiennictwo

- Guina J, Merrill B. Benzodiazepines I: Upping the care on downers: The evidence of risks, benefits and alternatives. *J Vlin Med* 2018;7(2):17
- Sigel E, Ernst M. The Benzodiazepine Binding Sites of GABAA Receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2018;39(7):659-71
- Scott S, Aricescu AR. A structural perspective on GABAA receptor pharmacology. *Curr Opin in Struct Biol* 2019;54(189-97)
- Papadopoulos V. From benzodiazepines to peripheral and brain steroid biosynthesis. *Pharmacol Res* 2011;64(4):330-2
- El Chemali L, Akwa Y, Massaad-Massade L. The mitochondrial translocator protein (TSPO): a key multifunctional molecule in the nervous system. *Biochemical Journal [Internet]* 2022;(13):479. <https://hal.science/hal-03805690>
- Altamura AC, Moliterno D, Paletta S, et al. Understanding the pharmacokinetics of anxiolytic drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9(4):423-40
- Ehrhardt C, Kim K.J. Drug absorption studies: in situ, in vitro and in silico models. *Springer Science & Business Media*, 2007

8. Griffin Iii CE, Kaye AM, Rivera Bueno F, et al. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System-Mediated Effects [Internet]. <http://ccforum.com/>
9. Bruno CD, Harmatz JS, Duan SX, et al. Effect of lipophilicity on drug distribution and elimination: Influence of obesity. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87(8):3197-205
10. Azman M, Sabri AH, Anjani QK, et al. Intestinal Absorption Study: Challenges and Absorption Enhancement Strategies in Improving Oral Drug Delivery. *Pharmaceuticals* 2022;15(8):975
11. Petrov ME, Sawyer P, Kennedy R, et al. Benzodiazepine (BZD) Use in Community-Dwelling Older Adults: Longitudinal Associations with Mobility, Functioning, and Pain. *Arch Gerontol Geriatr* 2014;59(2):331-7
12. Watt JA, Bronskill SE, Lin M, et al. Comparative Risk of Harm Associated with Zopiclone or Trazodone Use in Nursing Home Residents: a Retrospective Cohort Study in Alberta, Canada. *Canadian Geriatrics Journal* 2023;26(1):9-22
13. Lukačšínová A, Fialová D, Peel NM, et al. The prevalence and prescribing patterns of benzodiazepines and Z-drugs in older nursing home residents in different European countries and Israel: retrospective results from the EU SHELTER study. *BMC Geriatr* 2021;21(1)
14. Jessell L, Stanhope V, Manuel JI, et al. Factors associated with benzodiazepine prescribing in community mental health settings. *J Subst Abuse Treat* 2020;109:56-60
15. Siwek M. Dekalog leczenia depresji. Warszawa, Item Publishing 2021:165-78
16. Seppala LJ, Wermelink AMAT, de Vries M, et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. II. Psychotropics. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19(4):371.e11-371.e17
17. Xing D, Ma XL, Ma JX, et al. Association between use of benzodiazepines and risk of fractures: A meta-analysis. *Osteoporosis International* 2014;25(1):105-20
18. Poly TN, Islam MM, Yang HC, et al. Association between benzodiazepines use and risk of hip fracture in the elderly people: A meta-analysis of observational studies. *Joint Bone Spine* 2020;87(3):241-9
19. Donnelly K, Bracchi R, Hewitt J, et al. Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(4):e0174730
20. Khong TP, De Vries F, Goldenberg JSB, et al. Potential impact of benzodiazepine use on the rate of hip fractures in five large European countries and the United States. *Calcif Tissue Int* 2012;91(1):24-31
21. Treves N, Perlman A, Geron LK, et al. Z-drugs and risk for falls and fractures in older adults – a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2018;47(2):201-8
22. Zhou S, Jia B, Kong J, et al. Drug-induced fall risk in older patients: A pharmacovigilance study of FDA adverse event reporting system database. *Front Pharmacol* 2022;13:1044744
23. Tom SE, Wickwire EM, Park Y, et al. Nonbenzodiazepine sedative hypnotics and risk of fall-related injury. *Sleep* 2016;39(5):1009-14
24. Lai SW, Chang-Ou KC, Lin CL, et al. Case-control study examining the association between hip fracture and zaleplon use in older adults. *Postgrad Med J* 2019;95:233-4
25. Miró O, Brizzi BN, Aguiló S, et al. 180-Day functional decline among older patients attending an emergency department after a fall. *Maturitas* 2019;129:50-6
26. Crowe SF, Stranks EK. The Residual Medium and Long-term Cognitive Effects of Benzodiazepine Use: An Updated Meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol* 2018;33(7):901-11
27. Shi Y, Cui M, Ochs K, et al. Long-term diazepam treatment enhances microglial spine engulfment and impairs cognitive performance via the mitochondrial 18 kDa translocator protein (TSPO). *Nat Neurosci* 2022;25(3):317-29
28. Zhong GC, Wang Y, Zhang Y, et al. Association between benzodiazepine use and dementia: A meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(5)
29. Lucchetta RC, da Mata BPM, Mastroianni P de C. Association between Development of Dementia and Use of Benzodiazepines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacotherapy* 2018;38(10):1010-20
30. Islam MM, Iqbal U, Walther B, et al. Benzodiazepine Use and Risk of Dementia in the Elderly Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 47, *Neuroepidemiology* 2016;47:181-91
31. He Q, Chen X, Wu T, et al. Risk of dementia in long-term benzodiazepine users: Evidence from a meta-analysis of observational studies. *Journal of Clinical Neurology (Korea)* 2019;15(1):9-19
32. Liu L, Jia L, Jian P, et al. The Effects of Benzodiazepine Use and Abuse on Cognition in the Elders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. *Front Psychiatry* 2020;11:00755
33. Torres-Bondía F, Dakterzada F, Galván L, et al. Benzodiazepine and Z-Drug Use and the Risk of Developing Dementia. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2022;25(4):261-8
34. Gomm W, Von Holt K, Thomé F, et al. Regular Benzodiazepine and Z-Substance Use and Risk of Dementia: An Analysis of German Claims Data. *Journal of Alzheimer's Disease* 2016;54(2):801-8
35. Tseng LY, Huang ST, Peng LN, et al. Benzodiazepines, z-Hypnotics, and Risk of Dementia: Special Considerations of Half-Lives and Concomitant Use. *Neurotherapeutics* 2020;17(1):156-64
36. AlDawsari A, Bushell TJ, Abotheraa N, et al. Use of sedative-hypnotic medications and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. Vol. 88, *Br J Clin Pharmacol* 2022;88(4):1567-89
37. Guo F, Yi L, Zhang W, et al. Association Between Z Drugs Use and Risk of Cognitive Impairment in Middle-Aged and Older Patients With Chronic Insomnia. *Front Hum Neurosci* 2021;15:775144
38. Iglseider B, Frühwald T, Jagsch C. Delirium in geriatric patients. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2022;172(5-6):114-21
39. Chyou TY, Nishtala PS. Identifying frequent drug combinations associated with delirium in older adults: Application of association rules method to a case-time-control design. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2021;30(10):1402-10
40. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KLB, et al. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med* 2009;37(1):177-83
41. Schifano F, Chiappini S, Corkery JM, et al. An Insight into Z-Drug Abuse and Dependence: An Examination of Reports to the European Medicines Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions. *Int J Neuropsychol* 2019;22(4):270-7
42. Curado DF, De Barros V V, Noto AR, et al. Dependence on hypnotics: A comparative study between chronic users of benzodiazepines and Z-drugs. *Braz J Psychiatry* 2022;44(3):248-56
43. Brandt J, Janzen D, Alessi-Severini S, et al. Risk of long-term benzodiazepine and Z-drug use following the first prescription among community-dwelling adults with anxiety/mood and sleep disorders: A retrospective cohort study. *BMJ Open* 2021;11(11):e046916
44. Guerlais M, Grall-Bronnec M, Feuillet F, et al. Dependence on prescription benzodiazepines and Z-drugs among young to middle-aged patients in France. *Subst Use Misuse* 2015;50(3):320-7
45. Pergolizzi JV, LeQuang JA, Raffa RB. Benzodiazepines: Thinking outside the black box. *J Clin Pharm Ther* 2021;3(3):554-9
46. Votaw VR, Geyer R, Rieselbach MM, et al. The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review. *Drug Alcohol Depend* 2019;200:95-114
47. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry* 2005;18(3):249-55
48. Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, et al. Sleep and Sleep Disorders in Chronic Users of Zopiclone and Drug-Free Insomniacs. *J Clin Sleep Med* 2009;5(4):349-54
49. Rösner S, Englbrecht C, Wehrle R, et al. Eszopiclone for insomnia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10(10):CD010703
50. Lähteenmäki R, Neuvonen PJ, Puustinen J, et al. Withdrawal from long-term use of zopiclone, zolpidem and temazepam may improve perceived sleep and quality of life in older adults with primary insomnia. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019;124(3):330-40
51. Pollmann AS, Murphy AL, Bergman JC, et al. Deprescribing benzodiazepines and Z-drugs in community-dwelling adults: A scoping review. *BMC Pharmacol Toxicol* 2015;16(1):19
52. De Gier NAH, Gorgels WJM, Lucassen PLBJ, et al. Discontinuation of long-term benzodiazepine use: 10-year follow-up. *Fam Pract* 2011;28(3):253-9
53. Bäckström T, Haage D, Löfgren M, et al. Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons. *Neuroscience* 2011;191:46-54
54. Mancuso CE, Tanzi MG, Gabay M. Paradoxical reactions to benzodiazepines: Literature review and treatment options. *Pharmacotherapy* 2004;24:1177-85
55. Liebreiz M, Schneider M, Buadze A, et al. High-Dose Benzodiazepine Users' Perceptions and Experiences of Anterograde Amnesia [Internet]. *J Am Acad Psychiatry Law* 2016;44. <http://www.irm.unibe.ch>
56. Albrecht B, Staiger PK, Hall K, et al. Benzodiazepine use and aggressive behaviour: A systematic review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2014;48:1096-114
57. Dodds TJ. Prescribed benzodiazepines and suicide risk: A review of the literature. *Prim Care Companion CNS Disord* 2017;19(2)
58. Harbourt K, Nevo ON, Zhang R, et al. Association of eszopiclone, zaleplon, or zolpidem with complex sleep behaviors resulting in serious injuries, including death. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020;29(6):684-91
59. Hwang TJ, Ni HC, Chen HC, et al. Risk Predictors for Hypnosedative-Related Complex Sleep Behaviors. *J Clin Psychiatry* 2010;71(10):1331-5
60. Tsai JK, Yen CN, Chen CS, et al. Prevalence and clinical correlates of flunitrazepam-related complex sleep behaviors. *Psychiatry Clin Neurosci* 2017;71(3):198-203
61. Smith S, Sullivan K, Hopkins W, et al. Frequency of insomnia report in patients with obstructive sleep apnoea hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep Med* 2004;5(5):449-56
62. Hsu TW, Chen HM, Chen TY, et al. The association between use of benzodiazepine receptor agonists and the risk of obstructive sleep apnea: A nationwide population-based nested case-control study. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(18):9720
63. Wang SH, Chen WS, Tang SE, et al. Benzodiazepines associated with acute respiratory failure in patients with obstructive sleep apnea. *Front Pharmacol* 2019;9:1513
64. Mason M, Cates CJ, Smith I. Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD011090
65. Nigam G, Camacho M, Riaz M. The effect of nonbenzodiazepines sedative hypnotics on apnea-hypopnea index: A meta-analysis. *Ann Thorac Med* 2019;14(1):49
66. Eckert DJ, Owens RL, Kehlmann GB, et al. Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. *Clin Sci* 2011;120(12):505-14
67. Halvorsen T, Martinussen PE. Benzodiazepine use in COPD: Empirical evidence from Norway. *International Journal of COPD* 2015;10(1):1695-702
68. Vozoris NT, Fischer HD, Wang X, et al. Benzodiazepine drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD. *European Respiratory Journal* 2014;44(2):332-40
69. Ford ES, Wheaton AG. Trends in outpatient visits with benzodiazepines among US adults with and without bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease from 1999 to 2010. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2015;12(6):649-57
70. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, et al. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10(10):CD007354

71. Chen SJ, Yeh CM, Chao TF, et al. The use of benzodiazepine receptor agonists and risk of respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A nationwide population-based case-control study. *Sleep* 2015;38(7):1045-50
72. Baillargeon J, Singh G, Kuo YF, et al. Association of opioid and benzodiazepine use with adverse respiratory events in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16(10):1245-51
73. Donovan LM, Malte CA, Spece LJ, et al. Risks of benzodiazepines in chronic obstructive pulmonary disease with comorbid posttraumatic stress disorder. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16(1):82-90
74. Parker GB, Graham RK. Determinants of Treatment-Resistant Depression: The Salience of Benzodiazepines. *Journal of Nervous and Mental Disease* 2015;203(9):659-63
75. Leggett A, Kavanagh J, Zivin K, et al. The Association Between Benzodiazepine Use and Depression Outcomes in Older Veterans. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2015;28(4):281-7
76. Bushnell GA, Stürmer T, Gaynes BN, et al. Simultaneous antidepressant and benzodiazepine new use and subsequent long-term benzodiazepine use in adults with depression, United States, 2001-2014. *JAMA Psychiatry* 2017;74(7):747-55
77. Fulone I, Silva MT, Lopes LC. Factors Associated with the Combined Use of Antidepressants and Benzodiazepines in Major Depression: A Case-Control Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016;119(3):273-7
78. Sjöstedt C, Ohlsson H, Li X, et al. Socio-demographic factors and long-term use of benzodiazepines in patients with depression, anxiety or insomnia. *Psychiatry Res* 2017;249:221-5
79. Lim B, Sproule BA, Zahra Z, et al. Understanding the effects of chronic benzodiazepine use in depression: A focus on neuropharmacology. *Int Clin Psychopharmacol* 2020;35(5):243-53
80. Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, et al. Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6(6):CD001026
81. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Efficacy and tolerability of Z-drug adjunction to antidepressant treatment for major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017;267(2):149-61
82. Nordfjarn T. A population-based cohort study of anxiety, depression, sleep and alcohol outcomes among benzodiazepine and z-hypnotic users. *Addictive Behaviors* 2012;37(10):1151-7
83. Chung KH, Lee TY, Chung MH. Roles of sedative-hypnotics in patients with recurrent major depressive disorder: a nationwide population-based 14-year follow-up study in Taiwan. *Psychopharmacology (Berl)* 2021;238(6):1553-61
84. Kripke DF. Greater incidence of depression with hypnotic use than with placebo. *BMC Psychiatry* 2007;7
85. Tubbs AS, Fernandez FX, Ghani SB, et al. Prescription medications for insomnia are associated with suicidal thoughts and behaviors in two nationally representative samples. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2021;17(5):1025-30
86. Cato V, Hölländare F, Nordenskjöld A, et al. Association between benzodiazepines and suicide risk: A matched case-control study. *BMC Psychiatry* 2019;19(1)
87. Lund BC, Bernardy NC, Vaughan-Sarrazin M, et al. Patient and facility characteristics associated with benzodiazepine prescribing for veterans with PTSD. *Psychiatric Services* 2013;64(2):149-55
88. Greenbaum MA, Neylan TC, Rosen CS. Symptom Presentation and Prescription of Sleep Medications for Veterans with Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease* 2017;205(2):112-8
89. Gutierrez L, Ghadimi S, Krall A, et al. Posttraumatic Stress Disorder Risk and Benzodiazepine Dependence in Older Veterans with Insomnia Symptoms. *Clin Gerontol* 2022;45(2):414-8
90. Vasiliadis HM, Lamoureux-Lamarche C, Prévile M. Benzodiazepine use associated with co-morbid post-traumatic stress syndrome and depression in older adults seeking services in general medical settings. *Int Psychogeriatr* 2016;28(6):913-20
91. Wimalawansa S. Post-Traumatic Stress Disorder: An Under-Diagnosed and Under-Treated Entity [Internet]. Vol. 1. *Comprehensive Research Journal of Medicine and Medical Science* 2013. <http://crjournals.org/CRJMMS/Index.htm>
92. Guina J, Rossetter SR, Derhodes BJ, et al. Winner of resident paper award 2014: Benzodiazepines for PTSD: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Pract* 2015;21(4):281-303
93. Campos B, Vinder V, Passos RBF, et al. To BDZ or not to BDZ? That is the question! Is there reliable scientific evidence for or against using benzodiazepines in the aftermath of potentially traumatic events for the prevention of PTSD? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology* 2022;36(4):449-59
94. Dowd SM, Zalta AK, Burgess HJ, et al. Double-blind randomized controlled study of the efficacy, safety and tolerability of eszopiclone vs placebo for the treatment of patients with post-traumatic stress disorder and insomnia. *World J Psychiatry* 2020;10(3):21-8
95. Geldenhuys C, van den Heuvel LL, Steyn P, et al. Pharmacological Management of Nightmares Associated with Posttraumatic Stress Disorder. *CNS Drugs Adis* 2022;36:721-37
96. Siwek M, Wojtasik-Bakalarz K, Zaburzenia w okresie ciąży i połogu. W: Jarema M (red.). *Zaburzenia psychiczne w schorzeniach somatycznych. Diagnostowanie i leczenie.* Warszawa: PZWL, 2021:216-41
97. Bais B, Molenaar NM, Bijma HH, et al. Prevalence of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs exposure before, during and after pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 2020;269:18-27
98. Noh Y, Lee H, Choi A, et al. First-trimester exposure to benzodiazepines and risk of congenital malformations in offspring: A population-based cohort study in South Korea. *PLoS Med* 2022;19(3):e1003945
99. Tinker SC, Reefhuis J, Bitsko RH, et al. Use of benzodiazepine medications during pregnancy and potential risk for birth defects. *National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011.* *Birth Defects Res* 2019;111(10):613-20
100. Wall-Wieler E, Robakis TK, Lyell DJ, et al. Benzodiazepine use before conception and risk of ectopic pregnancy. *Human Reproduction* 2020;35(7):1685-92
101. Freeman MP, Góez-Mogollón L, McInerney KA, et al. Obstetrical and neonatal outcomes after benzodiazepine exposure during pregnancy: Results from a prospective registry of women with psychiatric disorders. *Gen Hosp Psychiatry* 2018;53:73-9
102. Lee H, Koh JW, Kim YA, et al. Pregnancy and Neonatal Outcomes After Exposure to Alprazolam in Pregnancy. *Front Pharmacol* 2022;13:854562
103. Grigoriadis S, Graves L, Peer M, et al. Pregnancy and Delivery Outcomes Following Benzodiazepine Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Canadian Journal of Psychiatry* 2020;65:821-34
104. Huitfeldt A, Sundbakk LM, Skurtveit S, et al. Associations of Maternal Use of Benzodiazepines or Benzodiazepine-like Hypnotics during Pregnancy with Immediate Pregnancy Outcomes in Norway. *JAMA Netw Open* 2020;3(6):e205860
105. Grigoriadis S, Alibrahim A, Mansfield JK, et al. Hypnotic benzodiazepine receptor agonist exposure during pregnancy and the risk of congenital malformations and other adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2022;146(4):312-24
106. Bl R. Muscle relaxants for pain management in rheumatoid arthritis (Review) [Internet]. 2012. <http://www.thecochranelibrary.com>
107. Wertheimer G, Mathieson S, Maher CG, et al. The Prevalence of Opioid Analgesic Use in People with Chronic Noncancer Pain: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Pain Medicine (United States)* 2021;22(2):506-17
108. Nielsen S, Lintzeris N, Bruno R, et al. Benzodiazepine Use among Chronic Pain Patients Prescribed Opioids: Associations with Pain, Physical and Mental Health, and Health Service Utilization. *Pain Medicine (United States)* 2015;16(2):356-66
109. Pergolizzi JV, LeQuang JA. Reappraising the use of benzodiazepines in chronic pain patients. *Postgraduate Medicine* 2020;132:10-2
110. Bjelkaroy MT, Cheng S, Siddiqui TG, et al. The association between pain and central nervous system depressing medication among hospitalised Norwegian older adults. *Scand J Pain* 2022;22(3):483-93
111. Yarborough BJH, Stumbo SP, Stoneburner A, et al. Correlates of Benzodiazepine Use and Adverse Outcomes among Patients with Chronic Pain Prescribed Long-term Opioid Therapy. *Pain Medicine (United States)* 2019;20(6):1148-55
112. Hetland A, Carr DB. Medications and Impaired Driving. *Annals of Pharmacotherapy* 2014;48:494-506
113. Orriols L, Philip P, Moore N, et al. Benzodiazepine-like hypnotics and the associated risk of road traffic accidents. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(4):595-601
114. Leufkens TRM, Vermeeren A. Highway driving in the elderly the morning after bedtime use of hypnotics: A comparison between temazepam 20 mg, zopiclone 7.5 mg, and placebo. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29(5):432-8
115. Leufkens TRM, Ramaekers JG, De Weerd AW, et al. Residual effects of zopiclone 7.5 mg on highway driving performance in insomnia patients and healthy controls: A placebo controlled crossover study. *Psychopharmacology (Berl)* 2014;231(14):2785-98
116. Dassanayake T, Michie P, Carter G, et al. Effects of Benzodiazepines, Antidepressants and Opioids on Driving A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiological and Experimental Evidence. *Drug Saf* 2011;34(2):125-56
117. Bocca ML, Marie S, Lelong-Boulouard V, et al. Zolpidem and zopiclone impair similarly monotonous driving performance after a single nighttime intake in aged subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;214(3):699-706
118. Puustinen J. Benzodiazepines and Z-drugs may cause prolonged cognitive issues in young adults – are hypnotics not only a geriatric dilemma? *Sleep Medicine* 2018;52:219-20
119. Van der Sluiszen NNJJM, Vermeeren A, Verster JC, et al. Driving performance and neurocognitive skills of long-term users of benzodiazepine anxiolytics and hypnotics. *Hum Psychopharmacol* 2019;34(6):e2715