

Benzodiazepiny w zaburzeniach lękowych: maksymalizacja korzyści i minimalizacja zagrożeń

Vladan Starcevic

Advances in psychiatric treatment (2012), vol. 18, 250–258

Benzodiazepiny nadal odgrywają istotną rolę w leczeniu zaburzeń lękowych, jednak z ich terapeutycznym stosowaniem wiąże się ryzyko uzależnienia. W skutecznym i bezpiecznym długoterminowym stosowaniu benzodiazepin kluczowe są następujące czynniki: dokładna kwalifikacja chorych mogących skorzystać z ich stosowania, podawanie w sytuacjach klinicznych, w których prawdopodobieństwo korzystnego działania jest większe, stosowanie w mniejszych dawkach i, jeżeli to możliwe, w skojarzeniu z lekiem przeciwdepresyjnym, monitorowanie i zwalczanie działań niepożądanych, ograniczanie ryzyka rozwoju zespołów abstynencyjnych i nawrotu objawów, przede wszystkim przez stopniowe zmniejszanie dawki lub jednoczesne stosowanie skutecznych interwencji psychologicznych.

Stosowanie benzodiazepin w leczeniu zaburzeń lękowych od dawna budziło kontrowersje. Lekarze podzielili się na dwie grupy: podkreślających problemy związane z tymi lekami i unikających ich oraz nadal je przepisujących, chociaż z pewną niechęcią, a nawet w tajemnicy. Sytuację jeszcze bardziej komplikuje to, że niektórzy lekarze publicznie wyrażają jedną opinię dotyczącą stosowania benzodiazepin, a prywatnie reprezentują całkiem przeciwne stanowisko. Benzodiazepiny są również częstą przyczyną rozdzwiewu między pacjentami, którzy uważają je za przydatne, a lekarzami, którzy odmawiają ich przepisywania z powodu „właściwości uzależniających”. Jest to źródłem nieporozumień wśród lekarzy i pacjentów. Celem tego artykułu jest wyważona ocena pozycji benzodiazepin w terapii zaburzeń lękowych, ze zwróceniem uwagi na to, jak możliwe najlepiej je wykorzystać.

Stosowanie benzodiazepin w przeszłości i obecnie

Benzodiazepiny – prototypowe leki przeciwlękowe – zostały dopuszczone do użytku na początku lat 60. XX wieku. Z wielu powodów szybko stały się bardzo popularne. Najprostszym wy-

tłumaczeniem jest społeczne zapotrzebowanie na substancje o działaniu uspokajającym. Przez setki lat tę potrzebę zaspokajał przede wszystkim alkohol. W ciągu dekady poprzedzającej wejście benzodiazepin na rynek do złagodzenia lęku i dyskomfortu często stosowano barbiturany i meprobamat. Były to jednak substancje o działaniu uzależniającym, a przedawkowanie barbituranów mogło prowadzić do śmierci. Benzodiazepiny, o wiele bezpieczniejsze od barbituranów i meprobamatu, zostały określone „jedną z największych innowacji XX wieku”.¹ Nie dziwi zatem, że w połowie lat 70. stały się najpowszechniej stosowaną grupą leków psychotropowych na świecie.²

Co spowodowało późniejszy spadek entuzjazmu związanego z benzodiazepinami? Niewątpliwie to, że ich stosowanie wiąże się z uzależnieniem farmakologicznym oraz częstymi trudnościami przy odstawianiu po dłuższym okresie stosowania. Sugerowano potrzebę rozróżnienia między uzależnieniem a niezwiązaną z uzależnieniem „zależnością terapeutyczną” oraz postulowano, że stosowanie benzodiazepin jest częściej związane w tym drugim, a nie pierwszym zjawiskiem.³ Niestety to subtelne podejście do zależności związanej ze stosowaniem benzodiazepin szybko utonęło w zamieszaniu powodowa-

Vladan Starcevic, profesor nadzwyczajny, Uniwersytet w Sydney i Sydney Medical School. Kierownik Academic Department of Psychiatrii, Nepean Clinical School; psychiatra konsultant w Nepean Hospital na zachodnich przedmieściach Sydney. Jego główne zainteresowania zawodowe i badawcze obejmują psychopatologię, psychofarmakologię i psychoterapię zaburzeń lękowych, zaburzeń nastroju, zaburzeń pod postacią somatyczną i zaburzeń osobowości; łączenie farmakoterapii i psychoterapii, a także klasyfikacje psychiatryczne. Dr Starcevic pracuje w zespole World Federation of Societies of Biological Psychiatry Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-Compulsive and Posttraumatic Stress Disorders.

Adres do korespondencji: Dr Vladan Starcevic, Nepean Hospital, Department of Psychiatrii, PO Box 53, Penrith NSW 2751, Australia; e-mail: Vladan.starcevic@sydney.edu.au

Konflikt interesów: V.S. otrzymuje wynagrodzenia za wystąpienia na spotkaniach sponsorowanych przez Lundbeck, Lundbeck Institute i AstraZeneca oraz zwrot kosztów podróży od AstraZeneca, Boehringer Ingelheim i Lundbeck Institute.

Ramka 1

Przyczyny stosowania benzodiazepin w zaburzeniach lękowych

- Jednoznaczna skuteczność w zmniejszaniu lęku, napięcia, zaburzeń snu i różnych fizycznych objawów lęku (szczególnie widoczna w ośrodkach pomocy doraźnej i w sytuacjach, w których istnieje potrzeba szybkiego złagodzenia lęku i napięcia)
- Szybki początek działania przeciwlękowego (często w ciągu minut po podaniu)
- Stosunkowo dobra tolerancja (działania niepożądane rzadko są przyczyną odstawienia)
- Możliwość podawania „na żądanie”, co może być korzystne w wielu sytuacjach
- Względne bezpieczeństwo w przypadku przedawkowania (szczególnie kiedy benzodiazepiny nie są przyjmowane jednocześnie z innymi lekami)
- Pewne rozczarowanie lekami przeciwdepresyjnymi w leczeniu zaburzeń lękowych (wolny początek działania terapeutycznego, nieprzewidywalne i czasem kłopotliwe działania niepożądane, niejednoznaczna lub niepewna skuteczność w niektórych przypadkach)

nym przez wyraźniejsze i bardziej znaczące głosy wpływowych oponentów benzodiazepin.

Zaniepokojenie możliwością uzależnienia od benzodiazepin znacznie ułatwiło promowanie nowszych leków przeciwdepresyjnych w terapii zaburzeń lękowych.⁴ W rezultacie pod koniec lat 90. w większości wytycznych zalecano selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) jako farmakoterapię z wyboru w zaburzeniach lękowych. W 1999 roku jeden zespół światowych ekspertów nadal jednak zalecał benzodiazepiny w zaburzeniach lękowych, nawet do stosowania przez dłuższy czas.⁵

W badaniach potwierdzono, że benzodiazepiny pozostają najczęściej stosowanymi lekami w zaburzeniach lękowych w Stanach Zjednoczonych (55-94% chorych na zaburzenia lękowe było leczonych benzodiazepinami,⁶ mimo wysiłków służących promowaniu leków przeciwdepresyjnych jako środków pierwszego wyboru w leczeniu tych zaburzeń.^{7,8} W kilku krajach europejskich również opisywano częste stosowanie tych leków.^{9,10}

Utrzymująca się popularność benzodiazepin może mieć kilka przyczyn (ramka 1), m.in. ich jednoznaczna skuteczność w łagodzeniu lęku, napięcia i różnych somatycznych objawów lęku; szybki początek działania terapeutycznego, stosunkowo dobrą tolerancję, możliwość doraźnego stosowania „na żądanie” oraz względne bezpieczeństwo w przypadku przedawkowania. Na atrakcyjność benzodiazepin wpłynęły także problemy związane ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych w terapii zaburzeń lękowych. Poniższy opis przypadku ilustruje częstą sytuację kliniczną:

OPIS TYPOWEJ SYTUACJI KLINICZNEJ

56-letnia kobieta przed 3 laty zaczęła przyjmować diazepam z powodu napadów paniki i lęku. Było to mniej więcej wtedy, gdy przechodziła przez trudny rozwód. W tym czasie wystę-

powały u niej wahania nastroju; przeżyła co najmniej dwa epizody depresyjne. Próby leczenia kilkoma różnymi lekami przeciwdepresyjnymi zakończyły się niepowodzeniem z powodu działań niepożądanych: kobieta odczuwała dyskomfort w żołądku, czuła się jakby była pod wpływem alkoholu lub miała zaraz wybuchnąć. W momencie badania przyjmowała diazepam w stałej dawce 15 mg/24 h, sporadycznie 20 mg/24 h. Uważała, że diazepam pomógł jej zmagać się z problemami finansowymi i lepiej radzić sobie z dorosłymi dziećmi. Była również przekonana o tym, że diazepam umożliwia jej sen i odprężenie się. Zaprzeczała jakimkolwiek działaniom niepożądanym i była w stanie znaleźć nową pracę. W trakcie badania nie ujawniała istotnych objawów lękowych ani nie skarżyła się na objawy depresji. W wywiadzie nie stwierdzono problemów związanych z nadużywaniem substancji psychoaktywnych. Kobieta uważała, że jest zbyt wcześnie, żeby odstawić diazepam, ale dopuszczała taką możliwość w przyszłości.

Mechanizm działania, efekty kliniczne i typy benzodiazepin

Powszechnie uważa się, że benzodiazepiny nasilają efekty działania kwasu γ -aminomasłowego (GABA). Działają przez receptory dla benzodiazepin. Zmniejszenie lęku jest konsekwencją hamowania przekazywania neuronalnego pod wpływem GABA, do którego dochodzi w ciele migdałowatym, zlokalizowanym w pniu mózgu, a które – jak się uważa – jest elementem obwodu neuronalnego zaangażowanego w ocenę zagrożenia i przeżywanie lęku.

Benzodiazepiny działają uspokajająco, łagodzą lęk, rozluźniają napięte mięśnie, zmniejszają somatyczne objawy lęku (np. przyspieszone bicie serca, drżenie) i ułatwiają zasypianie. Wydaje się, że w krótkim czasie po przyjęciu benzodiazepin wiele osób doświadcza przyjemnego uczucia odprężenia i poczucia uwolnienia od zmartwień i obaw lub zubożenia względem nich. Niejasne pozostaje natomiast, czy te działania odgrywają istotną rolę w motywowaniu osób z zaburzeniami lękowymi do kontynuowania przyjmowania benzodiazepin. Być może najważniejszą cechą tych leków jest to, że przy właściwym dawkowaniu działają uspokajająco i odprężająco bez powodowania senności i dlatego nie zaburzają rutynowej codziennej aktywności i funkcjonowania.

W ramce 2 wymieniono często stosowane benzodiazepiny. Podobieństwa między poszczególnymi benzodiazepinami są większe niż różnice, a główną cechą różnicującą leki z tej grupy jest czas działania. Przeważnie dzieli się je na krótko działające (do 6 godzin), o pośrednim czasie działania (6-12 godzin) i długo działające (ponad 12 godzin), chociaż ten podział nie jest bardzo ostry. Klasyfikacja oparta na czasie działania cechuje się jednak kilkoma praktycznymi implikacjami.

Benzodiazepiny krótko działające (np. alprazolam) muszą być przyjmowane 3-4 razy na dobę, co nie jest zbyt praktyczne.

Dlatego mogą nie nadawać się do długotrwałego stosowania. Mogą być bardziej przydatne do doraźnego, jednorazowego stosowania w celu złagodzenia lęku i napięcia, dlatego stanowią dobrą opcję do stosowania na żądanie. Należy prawdopodobnie unikać benzodiazepin z tej grupy w przypadku ryzyka nadużywania. Wykazano zależność, aczkolwiek niejednoznaczna¹¹ między krótkim czasem działania a ryzykiem nadużywania.

Benzodiazepiny o pośrednim (np. oksazepam) i długim (np. diazepam, klonazepam) czasie działania najlepiej jest stosować raz lub dwa razy na dobę. Są przeważnie preferowane w leczeniu długoterminowym. Długo działające benzodiazepiny mogą ulegać akumulacji, szczególnie w sytuacji, kiedy następna dawka została przyjęta zanim poprzednia została wyeliminowana z organizmu. Może to powodować nieoczekiwaną, nadmierną senność (sedacja z przedawkowania), szczególnie u osób w podeszłym wieku. Dlatego w niektórych państwach zaleca się stosowanie oksazepamu ze względu na jego pośredni czas działania.

Benzodiazepiny a leki przeciwdepresyjne w terapii zaburzeń lękowych

Oddzielanie krótko- i długotrwałego leczenia zaburzeń lękowych jest do pewnego stopnia sztuczne. Przebieg większości zaburzeń lękowych jest przewlekły, a początkowy wybór leku często determinuje charakter terapii w następujących miesiącach lub nawet latach. Dlatego ważne jest, aby ocenić, kiedy stosowanie benzodiazepin jest uzasadnione od początku leczenia (ramka 3).

Na początku lekarze powinni ustalić główne, przekrojowe rozpoznanie, a następnie określić, czy benzodiazepiny mogą stanowić skuteczne leczenie. Najlepiej potwierdzona jest skuteczność benzodiazepin (szczególnie alprazolamu i klonazepamu) w leczeniu zaburzenia lękowego z napadami paniki.^{12,13} Dane dotyczące skuteczności są mniej jednoznaczne w zespole lęku uogólnionego i zespole lęku społecznego.¹⁴⁻¹⁷ Benzodiazepiny mogą być przydatne tylko w krótkotrwałym leczeniu tych zaburzeń lub w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi. U osób z zaburzeniem stresowym pourazowym (PTSD) najlepiej stosować benzodiazepiny tylko dodatkowo, aby przez ograniczony czas zwalczać konkretne, szczególnie obciążające objawy. Benzodiazepiny nie są skuteczne w zaburzeniu obsesyjno-kompulsyjnym ani fobiach swoistych.

Benzodiazepiny są najbardziej przydatne w sytuacjach, w których potrzebne jest szybkie uzyskanie złagodzenia objawów, tzn. kiedy pacjent nie jest w stanie tolerować dyskomfortu spowodowanego przez nasilone objawy somatyczne i towarzyszące katastroficzne interpretacje oraz przytłaczającego lęku, które często stanowią składniki napadów paniki w zaburzeniu lękowym z napadami paniki lub lęku sytuacyjnego w zespole lęku społecznego. Leki te mogą również szybko zmniejszać niepokój, poprawiać sen i zmniejszać napięcie u pacjentów z zespołem lęku uogólnionego.

Ramka 2

Często stosowane benzodiazepiny

Krótko działające

- alprazolam
- lorazepam

O pośrednim czasie działania

- oksazepam

Długo działające

- diazepam
- loflazepam etylu
- klorazepam
- chlorodiazepoksyd
- klonazepam

Ramka 3

Kiedy rozważyć stosowanie benzodiazepin w zaburzeniach lękowych

Sytuacje kliniczne, w których od początku można rozważyć stosowanie benzodiazepin w leczeniu zaburzeń lękowych (z lekami przeciwdepresyjnymi lub bez nich), są następujące:

- zaburzenie lękowe z napadami paniki (w mniejszym stopniu również zespół lęku uogólnionego i zespół lęku społecznego)
- potrzeba szybkiego złagodzenia objawów (np. w nasilonym lęku lub częstych napadach paniki)
- w wywiadzie poważne działania niepożądane stosowanych wcześniej leków przeciwdepresyjnych, szczególnie jeżeli prowadziły do przedwczesnego odstawienia leku
- brak nadużywania substancji psychoaktywnych obecnie lub w przeszłości

Innym czynnikiem przemawiającym na korzyść benzodiazepin jest stosunkowo korzystny profil działań niepożądanych i dobra tolerancja. Opisywano, że chorzy na zaburzenia lękowe przeważnie lepiej tolerują benzodiazepiny niż leki przeciwdepresyjne.¹⁸⁻¹⁹ W sytuacji, kiedy w przeszłości u pacjenta wystąpiły poważne działania niepożądane w trakcie stosowania leków przeciwdepresyjnych, szczególnie jeżeli prowadziły do przedwczesnego odstawienia tych leków, logicznym wyborem może być rozpoczynanie leczenia od benzodiazepin. Do najbardziej kłopotliwych działań niepożądanych leków przeciwdepresyjnych należy nasilenie lęku i pobudzenia („zespół aktywacji-stymulacji”), bezsenność i dysfunkcje seksualne.

Leki przeciwdepresyjne są pod kilkoma względami lepsze od benzodiazepin (ramka 4). W przeciwieństwie do leków przeciwdepresyjnych benzodiazepiny są nieskuteczne w terapii depresji i nie nadają się do stosowania w monoterapii u pacjentów z zaburzeniami lękowymi i współistniejącą depresją lub z depresją w wywiadzie. Z taką sytuacją często mamy do czynienia u pacjentów z zespołem lęku uogólnionego lub zespołem lęku społecznego. Leki przeciwdepresyjne mogą ponadto w większym stopniu wpływać na poznawcze aspekty zespołu lęku uogólnionego, np. patologiczne zamartwianie się.

Ramka 4

Kiedy rozważyć stosowanie leków przeciwdepresyjnych w zaburzeniach lękowych

Sytuacje kliniczne, w których od początku częściej można rozważyć stosowanie leków przeciwdepresyjnych w leczeniu zaburzeń lękowych, są następujące:

- zaburzenie stresowe pourazowe, zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne
- zespół lęku uogólnionego, zespół lęku społecznego (możliwość łączenia z benzodiazepinami)
- współwystępowanie depresji lub depresja w wywiadzie
- przewaga poznawczych aspektów patologicznego lęku (np. patologiczne zamartwianie się)
- nadużywanie/uzależnienie od alkoholu lub innych substancji obecnie lub w przeszłości, zagrożenie nadużywaniem benzodiazepin lub uzależnieniem od nich

Należy unikać stosowania benzodiazepin u chorych z aktualnymi lub wcześniejszymi problemami związanymi z używaniem substancji, co może szczególnie często dotyczyć osób z zespołem lęku społecznego. Wszystkie te czynniki sugerują, że benzodiazepiny rzadziej będą odpowiednie w monoterapii w początkowym leczeniu zespołu lęku uogólnionego i zespołu lęku społecznego niż w terapii zaburzenia lękowego z napadami paniki.

Pewne poparcie, szczególnie z zaburzeniem lękowym z napadami paniki, zyskała strategia rozpoczynania leczenia od niewielkich dawek leków przeciwdepresyjnych w połączeniu z benzodiazepinami w celu uzyskania szybkiego złagodzenia dyskomfortu, co przeciwdziała początkowemu pobudzeniu/nasileniu lęku i pozwala na uzyskanie szybszej reakcji na leczenie.^{20,21} Najlepiej byłoby stopniowo odstawić benzodiazepiny po

6-10 tygodniach i kontynuować monoterapię lekiem przeciwdepresyjnym. W praktyce nie zawsze jest to łatwe. Niektórzy pacjenci nie chcą odstawić benzodiazepin, szczególnie jeżeli uzyskali znaczną poprawę, którą przypisują benzodiazepinom, a nie lekom przeciwdepresyjnym. Próba przekonania chorego, że odstawienie benzodiazepin jest jedynym właściwym krokiem może nie być najlepszym wyjściem. U niektórych osób po zmniejszeniu dawki benzodiazepin dochodzi do nasilenia objawów i nalegają oni na utrzymanie leczenia z tego powodu. Dlatego niektórzy chorzy kontynuują przyjmowanie obydwu leków przez dłuższy czas.

Problemy związane z długotrwałym stosowaniem benzodiazepin

W długotrwałym leczeniu zaburzeń lękowych benzodiazepiny można stosować w monoterapii lub w połączeniu z lekiem przeciwdepresyjnym. Należy kontynuować ich stosowanie przez co najmniej 6-12 miesięcy po uzyskaniu remisji. W celu zmaksymalizowania efektów terapeutycznych pacjenci muszą otrzymać dokładne, jednoznaczne informacje dotyczące korzyści i zagrożeń związanych z długotrwałym stosowaniem benzodiazepin.

Poruszano kilka problematycznych kwestii związanych z długotrwałym stosowaniem benzodiazepin w leczeniu zaburzeń lękowych (tab. 1). Większość z nich to rzadko podważane mity: w trakcie długotrwałego leczenia rozwija się tolerancja, co powoduje utratę skuteczności benzodiazepin i konieczność zwiększania dawek w celu podtrzymania korzyści, chorzy odczuwają głód benzodiazepin, co prowadzi do nadużywania i uzależnienia, nie można odstawić ben-

zodiazepin, ponieważ objawy abstynencyjne są zbyt niebezpieczne, mogą wystąpić szkodliwe działania niepożądane, szczególnie poważne pogorszenie funkcji poznawczych. Mówiąc w skrócie, przekonanie, że długotrwałe stosowanie benzodiazepin jest niebezpieczne i nieuchronnie, prowadzi do nadużywania i uzależnienia jest błędne.

Mimo tych mitów, obserwuje się względny niedostatek badań dotyczących długotrwałego stosowania benzodiazepin u pacjentów z zaburzeniami lękowymi. Poniżej omówiono te mity i dowody, co ma na celu przedstawienie bardziej zrównoważonego punktu widzenia korzyści i zagrożeń związanych z długotrwałym stosowaniem benzodiazepin. Trzeba zauważyć, że wyniki badań dotyczą tylko pacjentów z zaburze-

Tabela 1. Częste błędne przekonania dotyczące długotrwałego stosowania benzodiazepin w leczeniu zaburzeń lękowych

Błędne przekonanie	Status/dowody
Tolerancja na działanie przeciwlękowe	U przeważającej większości pacjentów z zaburzeniami lękowymi nie obserwuje się tendencji do zwiększania dawki ani utraty działania terapeutycznego
Częste niewłaściwe używanie	U pacjentów z zaburzeniami lękowymi, którzy nie mają ani nie mieli w przeszłości problemów związanych z nadużywaniem substancji, niewłaściwe używanie benzodiazepin jest zjawiskiem rzadkim
Częste uzależnienie	Uzależnienie od substancji psychoaktywnych i uzależnienie od benzodiazepin do dwa różne zjawiska, które w niewielkim stopniu nakładają się na siebie
Niebezpieczne objawy abstynencyjne	Objawy abstynencyjne mogą wystąpić w trakcie stopniowego zmniejszania dawek benzodiazepin i bardzo często pojawiają się w przypadku gwałtownego ich odstawienia, jednak rzadko są rzeczywiście niebezpieczne; ryzyko zespołu abstynencyjnego można zminimalizować przez stopniowe i indywidualizowane tempo odstawiania leków
Szkodliwe działania niepożądane	Benzodiazepiny przeważnie są dobrze tolerowane; nie ma dowodów na ich toksyczne działanie narządowe; wywołane przez nie działania niepożądane, szczególnie sedacja i pogorszenie koordynacji ruchów, powinny być ściśle monitorowane

niami lękowymi, którzy nie przejawiają skłonności do zaburzeń związanych ze stosowaniem substancji ani nie cierpią na zaburzenia osobowości (np. typu borderline, społecznej lub zależnej), co mogłoby utrudniać im zaprzestanie przyjmowania benzodiazepin.

TOLERANCJA

Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy musieli zwiększać dawki benzodiazepin w celu utrzymania działania przeciwłękowego na takim poziomie, jak na początku leczenia. Natomiast w kilku badaniach²²⁻²⁵ wykazano, że u przeważającej części pacjentów leczonych długotrwale benzodiazepinami tendencja do zwiększania dawki nie występuje. W trzech z tych badań²²⁻²⁴ opisano również utrzymujące się działanie terapeutyczne klonazepamu i alprazolamu w trakcie długotrwałego leczenia (do 2,5 roku), co sugeruje, że nie dochodziło do rozwoju tolerancji na przeciwłękowe działanie tych leków.

ZALEŻNOŚĆ, NADUŻYWANIE I UZALEŻNIENIE

Zależność

U pacjentów z zaburzeniami lękowymi leczonych benzodiazepinami nieprzerwanie przez kilka tygodni rozwija się zależność terapeutyczna (dependence) niezwiązana z uzależnieniem. Ma ona charakter farmakologiczny (fizyczny) i jest konsekwencją fizjologicznej adaptacji poziomu receptorów przy ciągłym przyjmowaniu benzodiazepin.²⁶ Najważniejszą konsekwencją zależności terapeutycznej jest to, że osoby przyjmujące benzodiazepiny przez dłuższy czas nie powinny nagle ich odstawić ze względu na ryzyko wystąpienia objawów abstynencyjnych. Zależność terapeutyczna nie oznacza nadużywania, zachowań związanych z poszukiwaniem leków ani utraty korzystnych efektów ze stosowania leków.²⁷ Najważniejsze jest odróżnienie terapeutycznej zależności od benzodiazepin od ich nadużywania, czy faktycznego uzależnienia.

Nadużywanie

Nadużywanie (misuse) benzodiazepin oznacza niekontrolowane ich stosowanie połączone ze szkodliwymi zachowaniami (np. kradzieże w celu uzyskania leku), często z tendencją do zwiększania dawki. W przypadku ujemnego wywiadu dotyczącego nadużywania lub uzależnienia od alkoholu bądź innych substancji, nadużywanie benzodiazepin u pacjentów z zaburzeniami lękowymi jest zjawiskiem rzadkim.^{3,28,29} U pacjentów z zaburzeniami lękowymi, u których w trakcie przewlekłego leczenia rozwija się zależność fizyczna, nie dochodzi do nadużywania benzodiazepin.³⁰

Podobnie, pacjenci z zaburzeniami lękowymi, którzy nie mają tendencji do nadużywania alkoholu lub innych substancji, przeważnie nie muszą się obawiać, że będą nadużywać benzodiazepin.

Uzależnienie

Na uzależnienie (addiction) składa się silne pragnienie zażycia substancji (głód) i pochłonięcie dążeniem do jej uzyskania; niekontrolowane zachowania związane z poszukiwaniem substancji, rozwój tolerancji, występowanie niekorzystnych efektów zdrowotnych lub konsekwencji społecznych oraz pojawianie się objawów abstynencyjnych po nagłym odstawieniu substancji (tab. 2). Stosowanie benzodiazepin jest związane jedynie z występowaniem objawów abstynencyjnych przy nagłym zaprzestaniu ich przyjmowania. Chociaż opisywano głód benzodiazepin, obserwuje się go głównie jednocześnie z głodem innych substancji lub u osób z zaburzeniami osobowości.³¹

Zależność farmakologiczna a psychiczna

Trzeba także rozróżnić zależność farmakologiczną i psychologiczną. Chociaż u wszystkich osób przyjmujących benzodiazepiny przez dłuższy czas rozwinię się zależność farmakologiczna, tylko u niektórych z nich dojdzie do rozwoju zależności psychicznej. Pojęcie to oznacza objawy zależności niezwiązane z farmakologicznym działaniem benzodiazepin. Dotyczy np. osób, które muszą nosić benzodiazepiny zawsze przy sobie, za czym może kryć się przekonanie, że lek w jakiś magiczny sposób zapobiega wystąpieniu lęku. Czasami takie zjawisko określa się mianem „zależności od talizmanu”, co jest dobrym przykładem wykorzystywania leku jako środka bezpieczeństwa. Inny rodzaj zależności psychicznej dotyczy osób, które stopniowo odstawiają leki aż do dawki minimalnej, jednak nie są w stanie odstawić ich całkowicie („zależność od ostatniej dawki”). Jest to konsekwencją przypisywania lekom funkcji ochronnej i braku gotowości do zmierzenia się z lękiem bez ochronnego działania leku.

Tabela 2. Porównanie zależności od benzodiazepin w trakcie długotrwałego leczenia zaburzeń lękowych i uzależnienia od substancji psychoaktywnych

	Niezwiązana z uzależnieniem/ terapeutyczna zależność od benzodiazepin	Uzależnienie od substancji
Tolerancja	Nie	Tak
Całkowite zdominowanie przez pragnienie pozyskania/głód substancji	Nie	Tak
Niekontrolowane zachowania związane z pozyskiwaniem substancji	Nie	Tak
Niekorzystne konsekwencje zdrowotne lub społeczne (np. zakażenia, choroby wątroby, zniszczenie reputacji, problemy finansowe i prawne)	Nie	Tak
Objawy abstynencyjne przy nagłym odstawieniu	Tak	Tak

Ramka 5

Charakterystyczne objawy benzodiazepinowego zespołu abstynencyjnego

Objawy nieswoiste

- nasilony lęk
- somatyczne objawy lęku
- niepokój
- zaburzenia snu
- nudności, skurcze brzuszne
- drętwienie lub mrowienie
- chwiejny chód
- drażliwość
- uczucie przygnębienia
- osłabienie
- zmęczenie

Objawy swoiste

- nadwrażliwość na światło, dźwięki, zapachy lub smaki
- poczucie przesuwania się przedmiotów, jakby się było na lodzi
- szумы w uszach
- zaburzenia obrazu ciała
- bóle i skurcze mięśni, mioklonie
- objawy rzekomogrypowe
- podejrzliwość
- splątanie
- depresjonalizacja, derealizacja
- drgawki (rzadko)

OBJAWY ABSTYNENCYJNE A NAWRÓT LĘKU PO Odstawieniu benzodiazepin

Benzodiazepinowy zespół abstynencyjny często jest opisywany jako niebezpieczny, dlatego budzi lęk pacjentów i lekarzy. W rzeczywistości niektórzy pacjenci kontynuują przyjmowanie benzodiazepin tylko po to, aby uniknąć objawów odstawiennych. Powoduje to nasilenie obaw, że nie będą w stanie odstawić leków, i wzmacnia przekonanie, że benzodiazepiny mogą uzależniać.

Większość objawów abstynencyjnych ma charakter nieswoisty i przypomina nawrót objawów lękowych (ramka 5). Stosunkowo swoiste objawy mogą sugerować zespół odstawienny, jednak nie zawsze występują. Najpoważniejszym objawem benzodiazepinowego zespołu abstynencyjnego są napady drgawkowe, które jednak pojawiają się rzadko. Objawy odstawienia rzadko stanowią zagrożenie życia, nie trwają zbyt długo (od kilku dni do 2-3 tygodni), przeważnie nie pozostawiają trwałych następstw i często ustępują bez leczenia.

Stopniowe odstawianie leków

Nie należy przeceniać ani bagatelizować objawów wynikających z odstawienia benzodiazepin. Prawdopodobieństwo wystąpienia objawów abstynencyjnych można zminimalizować przez bardzo stopniowe i zindywidualizowane odstawianie leków. W zależności od dawki, rodzaju benzodiazepin (krótko działające, o pośrednim czasie działania i długo działające), czasu stosowania oraz ogólnego stanu i cech osobowości pacjenta proces odstawiania może trwać kilka tygodni lub nawet dłużej niż wiele miesięcy. U większości pacjentów zmniejszenie całkowitej dawki dobowej o 0,25 mg alprazolamu w ciągu 1-2 tygodni lub 0,125-0,25 mg klonazepamu w ciągu 1-2 tygodni powinno być wystarczające do zminimalizowania ryzyka rozwoju objawów odstawiennych.

Pacjenci muszą czuć się gotowi na odstawienie benzodiazepin, żeby proces ten był skuteczny. Innymi słowy, muszą

zasygnalizować, że czują się na siłach radzić sobie z lękiem, bez ciągłego polegania na działaniu leków. Jeżeli pacjenci opierają się przed odstawieniem benzodiazepin, złym pomysłem jest przeciwstawianie się temu i naleganie, żeby odstawili leki mimo wszystko. Odmowa dalszego przepisywania benzodiazepin lub stosowanie innych środków przymusu prawdopodobnie doprowadzi tylko do dalszych trudności. Ważne jest również, aby elastycznie podchodzić do czasu stopniowego odstawiania leków, np. przez niewyznaczanie sztywnych granic czasowych.

Najlepiej, aby odstawianie leków odbywało się pod kontrolą lekarza, który najlepiej może ustalić tempo zmniejszania dawki, monitorować postępy pacjenta i zapewniać wsparcie. Szczególnie istotny jest ten ostatni czynnik, jeżeli podczas odstawiania leków pojawią się objawy abstynencyjne lub pacjenci zaczynają być ambiwalentni względem dalszego zmniejszania dawki. W ułatwianiu odstawiania benzodiazepin skuteczna może być również terapia poznawczo-behawioralna (CBT).^{32,33}

Objawy z odbicia i nawrót

Objawy z odbicia oznaczają ponowne pojawienie się objawów lękowych po upływie kilku dni od zakończenia przyjmowania benzodiazepin. Objawy te przypominają objawy lęku przed rozpoczęciem leczenia, tylko są bardziej nasilone. Odróżnienie objawów z odbicia od zespołu abstynencyjnego może być trudne.

Inną możliwą konsekwencją odstawienia benzodiazepin jest pełnoobjawowy nawrót, przeważnie występujący po kilku tygodniach lub miesiącach po odstawieniu benzodiazepin. Istnieją pewne dane świadczące o tym, że częstość nawrotów po odstawieniu benzodiazepin może być większa niż po odstawieniu leków przeciwdepresyjnych.³⁴

Objawy z odbicia i nawrót mogą wymagać wznowienia stosowanej wcześniej farmakoterapii, rozważenia innego podejścia farmakologicznego lub połączenia farmakoterapii i interwencji psychologicznych. Dołączenie CBT do trwającej farmakoterapii może zmniejszyć ryzyko nawrotu dzięki wprowadzeniu technik skutecznego radzenia sobie z lękiem, służyć kształtowaniu bardziej aktywnej postawy wobec leczenia, a także poprawiać zdolności radzenia sobie i poczucie skuteczności.³⁵

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**Sedacja**

Benzodiazepiny przeważnie są dobrze tolerowane. Ich najczęstszym działaniem niepożądanym jest sedacja. W większości przypadków efekt jest zależny od dawki, tzn. im większa dawka, tym większe prawdopodobieństwo, że pacjenci będą czuli się spowolnieni, zmęczeni, senni lub będą zasypiać. Sedacja przeważnie występuje na samym początku leczenia lub bezpośrednio po zwiększeniu dawki benzodiazepin. U większości osób rozwija się tolerancja na sedatywne działanie tych

leków: początkowa dawka, która powodowała sedację przestaje wywierać takie działanie w ciągu 1-2 tygodni ciągłego stosowania.³⁶ W rezultacie działanie sedatywne stopniowo zanika i u pacjentów przyjmujących stałe dawki leków przeważnie nie stanowi problemu. Przy utrzymywaniu się działania sedatywnego konieczne może być zmniejszenie dawki.

Zaburzenia psychoruchowe

Innym częstym, potencjalnie kłopotliwym działaniem niepożądanym jest powodowanie zaburzeń psychoruchowych. Benzodiazepiny mogą wpływać na złożone umiejętności, takie jak prowadzenie pojazdów.³⁷ Sugerowano związek między stosowaniem benzodiazepin a wypadkami komunikacyjnymi.³⁸ Działanie to musi być ściśle monitorowane, szczególnie na początku leczenia i w okresie zwiększania dawki. Wezwania do ograniczenia przepisywania benzodiazepin ze względu na możliwy negatywny wpływ na prowadzenie pojazdów nie zyskały jednak szerokiego poparcia, podobnie niektóre badania nie potwierdziły związku między przewlekłym stosowaniem benzodiazepin a występowaniem zaburzeń psychoruchowych.³⁹

Sugerowano również, że żadna konkretna dawka ani stężenie benzodiazepin w surowicy nie były jednoznacznie związane z zaburzaniem umiejętności prowadzenia pojazdów.⁴⁰ Dlatego nie uznano za konieczne ogólnego ograniczenia przepisywania benzodiazepin. Wiadomo, że negatywny wpływ na koordynację ruchową jest zależny od dawki, dlatego pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn bezpośrednio po jej zwiększeniu.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nadmierna sedacja i zaburzenia psychoruchowe mogą stanowić szczególny kłopot u osób w podeszłym wieku, ponieważ mogą prowadzić do upadków i złamań. Chociaż, nie potwierdzono, aby częstość złamań szyjki kości udowej u osób w podeszłym wieku była jednoznacznie związana ze stosowaniem benzodiazepin,⁴¹ osoby w podeszłym wieku powinny stosować benzodiazepiny ostrożnie i w możliwie najmniejszej dawce.

Interakcje z alkoholem

Osoby przyjmujące benzodiazepiny powinny unikać łączenia leków z alkoholem, ponieważ nasila on sedatywne działanie benzodiazepin, co może w jeszcze większym stopniu zaburzać koordynację ruchową.

Niepamięć

Stosunkowo często występuje niepamięć następcza, polegająca na trudnościach z przypomnieniem sobie tego, co wydarzyło się do kilku godzin po zażyciu benzodiazepin. W większości przypadków przy pewnym wysiłku pamięć można przywrócić. To działanie niepożądane może mieć charakter zaburzający, szczególnie w przypadku pacjentów, którzy muszą zapamiętać, czego nauczyli się w okresie po przyjęciu benzodiazepiny.

Odhamowanie

Odhamowanie, objawiające się drażliwością, złością lub niewłaściwym zachowaniem „sprzecznym z charakterem”, nie jest częstym działaniem niepożądanym.⁴² Na wystąpienie odhamowania bardziej narażone mogą być osoby emocjonalnie niestabilne, niedojrzałe, z zaburzeniami kontroli impulsów i nadużywaniem substancji. Dlatego roztropne może być unikanie stosowania benzodiazepin w tych grupach pacjentów.

Zaburzenia poznawcze

Istnieją sprzeczne poglądy na związek benzodiazepin z zaburzeniami funkcji poznawczych. Metaanaliza poznawczych konsekwencji długotrwałego stosowania benzodiazepin,⁴³ która sugeruje istotne pogorszenie we wszystkich domenach poznawczych ma poważne metodologiczne ograniczenia. W jednym z badań wykorzystujących badania obrazowe mózgu⁴⁴ nie stwierdzono indukowanych benzodiazepinami nieprawidłowości w mózgu, które mogłyby leżeć u podstaw zaburzeń poznawczych. Przy długotrwałym stosowaniu benzodiazepin w leczeniu zaburzeń lękowych rzadko obserwuje się poważne zaburzenia poznawcze,⁴⁵ mogą jednak wystąpić subtelne zmiany, co wymaga dalszych badań.

Depresja

Chociaż sporadycznie opisywano, że benzodiazepiny powodują depresję lub nasilają jej objawy, nie ma jednoznacznych dowodów na to, aby leki te miały działanie depresyjne.

Skuteczne i bezpieczne stosowanie benzodiazepin

Benzodiazepiny nie są idealnymi lekami do terapii zaburzeń lękowych. Podobnie jak inne środki farmakologiczne mają zalety i wady, jednak przeważnie podkreślano ich negatywne strony kosztem pozytywnych. Przy założeniu, że nie zniknie potrzeba farmakologicznego leczenia zaburzeń lękowych, nadszedł czas, aby ponownie ocenić miejsce benzodiazepin w leczeniu tych zaburzeń i opracować wytyczne dotyczące ich skutecznego i bezpiecznego stosowania (ramka 6).

Po pierwsze należy dokładnie rozważyć, którzy pacjenci mogą odnieść korzyści ze stosowania benzodiazepin, np. ci z napadami paniki. Leki te nie są skuteczne w leczeniu PTSD ani OCD oraz zwykle nie są szczególnie przydatne w terapii zespołu lęku uogólnionego i fobii społecznej, jeżeli są stosowane w monoterapii. Osoby z problemami z nadużywaniem substancji psychoaktywnych aktualnie lub w przeszłości oraz osoby z poważnymi zaburzeniami osobowości przeważnie nie są właściwymi kandydatami do leczenia benzodiazepinami, ze względu na ich skłonność do nadużywania leków i uzależnień.

Po drugie należy rozważyć stosowanie benzodiazepin w sytuacjach klinicznych, w których istnieje największe prawdopodobieństwo, że okażą się skuteczne. Są to m.in. nasilone objawy lęku i napięcia, częste i nasilone napady paniki, zaburzenia snu,

Ramka 6

Metody bezpiecznego, skutecznego stosowania benzodiazepin w terapii zaburzeń lękowych

- Dokładny wybór pacjentów, którzy mogą skorzystać ze stosowania benzodiazepin
- Stosowanie benzodiazepin w takich sytuacjach klinicznych, w których prawdopodobieństwo ich przydatności jest większe (patrz ramka 3)
- Jeżeli to możliwe, stosowanie mniejszych dawek przez krótszy okres lub dołączenie leku przeciwdepresyjnego
- Uważne monitorowanie i zwalczanie działań niepożądanych
- Właściwy moment i tempo odstawiania benzodiazepin
- Ostrożne, stopniowe i zindywidualizowane stopniowe odstawianie benzodiazepin w celu zapobiegania objawom abstynencyjnym lub ich złagodzenia

niekopój i pobudzenie, szczególnie jeżeli pacjenci bardzo źle tolerują te objawy i domagają się natychmiastowej ulgi.

Po trzecie najlepiej jest stosować benzodiazepiny w niewielkich dawkach, przez krótki czas (np. 6-10 tygodni) i w połączeniu z lekiem przeciwdepresyjnym. Jednak długotrwała monoterapia benzodiazepinami również stanowi realny i uzasadniony wybór.

Po czwarte należy ściśle monitorować i zwalczać działania niepożądane benzodiazepin (np. przez właściwe dobranie dawki).

W końcu, odstawienie benzodiazepin można rozważyć tylko wtedy, kiedy pacjent jest na to gotowy. Po podjęciu decyzji o odstawianiu leków należy przeprowadzić je ostrożnie, stopniowo i w ścisłej współpracy z lekarzem w celu zminimalizowania ryzyka zespołu abstynencyjnego.

From the *Advances in psychiatric treatment* (2012), vol. 18, 250–258. Translated and reprinted with permission of the Royal College of Psychiatrists. Copyrights ©2012 The Royal College of Psychiatrists. All rights reserved.

Piśmiennictwo

1. Healy D (2002) *Psychiatric Drugs Explained*. Third Edition: 142. Churchill Livingstone.
2. Balter MB, Levine J, Manheimer D (1974) Cross-national study of the extent of anti-anxiety/sedative drug use. *New England Journal of Medicine* 290: 769–74.
3. Salzman C (1991) The APA Task Force report on benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse. *American Journal of Psychiatry* 148: 151–2.
4. Starcevic V (2011) Have anxiety disorders been disowned by psychiatrists? *Australasian Psychiatry* 19: 12–6.
5. Uhlenhuth EH, Balter MB, Ban TA, et al (1999) International study of expert judgment on therapeutic use of benzodiazepines and other psychotherapeutic medications: IV. therapeutic dose dependence and abuse liability of benzodiazepines in the long-term treatment of anxiety disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 19 (suppl 2): 23–29S.
6. Stahl SM (2002) Don't ask, don't tell, but benzodiazepines are still the leading treatments for anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 63: 756–7.
7. Bruce SE, Vasile RG, Goisman RM, et al (2003) Are benzodiazepines still the medication of choice for patients with panic disorder with or without agoraphobia? *American Journal of Psychiatry* 160: 1432–8.
8. Vasile RG, Bruce SE, Goisman RM, et al (2005) Results of a naturalistic longitudinal study of benzodiazepine and SSRI use in the treatment of generalized anxiety disorder and social phobia. *Depression and Anxiety* 22: 59–67.
9. Smolders M, Laurant M, van Rijswijk E, et al (2007) The impact of comorbidity on GPs' pharmacological treatment decisions for patients with an anxiety disorder. *Family Practice* 24: 538–46.
10. Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruflaerts R, et al (2008) Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD). *Journal of Affective Disorders* 110: 84–93.
11. Pradel V, Delga C, Rouby F, et al (2010) Assessment of abuse potential of benzodiazepines from a prescription database using "doctor shopping" as an indicator. *CNS Drugs* 24: 611–20.
12. Cross-National Collaborative Panic Study, Second Phase Investigators (1992) Drug treatment of panic disorder. Comparative efficacy of alprazolam, imipramine, and placebo. *British Journal of Psychiatry* 160: 191–202.
13. Rosenbaum JE, Moroz G, Bowden CL (1997) Clonazepam in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a dose-response study of efficacy, safety, and discontinuance. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 17: 390–400.
14. Gelernter CS, Uhde TW, Cimbolic P, et al (1991) Cognitive-behavioral and pharmacological treatments of social phobia: a controlled study. *Archives of General Psychiatry* 48: 938–45.
15. Davidson JRT, Petts N, Richichi E, et al (1993) Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 13: 423–8.
16. Rickels K, Downing R, Schweizer E, et al (1993) Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Archives of General Psychiatry* 50: 884–95.
17. Rickels K, DeMartini N, Aufdembrinke B (2000) A double-blind, placebo-controlled trial of abecarnil and diazepam in the treatment of patients with generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 20: 12–8.
18. Schweizer E, Rickels K, Weiss S, et al (1993) Maintenance drug treatment of panic disorder: I. Results of a prospective, placebo-controlled comparison of alprazolam and imipramine. *Archives of General Psychiatry* 50: 51–60.
19. Cowley DS, Ha EH, Roy-Byrne PP (1997) Determinants of pharmacologic treatment failure in panic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 58: 555–61.
20. Goddard AW, Brouette T, Almai A, et al (2001) Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder. *Archives of General Psychiatry* 58: 681–6.
21. Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ, et al (2003) Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder. *Journal of Psychopharmacology* 17: 276–82.
22. Nagy LM, Krystal JH, Woods SW, et al (1989) Clinical and medication outcome after short-term alprazolam and behavioral group treatment in panic disorder: 2.5 year naturalistic follow-up study. *Archives of General Psychiatry* 46: 993–9.
23. Pollack MH, Otto MW, Tesar GE, et al (1993) Long-term outcome after acute treatment with alprazolam or clonazepam for panic disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 13: 257–63.
24. Worthington JJ, Pollack MH, Otto MW, et al (1998) Long-term experience with clonazepam in patients with a primary diagnosis of panic disorder. *Psychopharmacology Bulletin* 34: 199–205.
25. Soumerai SB, Simoni-Wastila L, Singer C, et al (2003) Lack of relationship between long-term use of benzodiazepines and escalation to high dosages. *Psychiatric Services* 54: 1006–11.
26. Haefely W (1986) Biological basis of drug-induced tolerance, rebound, and dependence: contribution of recent research on benzodiazepines. *Pharmacopsychiatry* 19: 353–61.
27. Rosenbaum JF (2005) Attitudes toward benzodiazepines over the years. *Journal of Clinical Psychiatry* 66 (suppl 2): 4–8.
28. Salzman C, Miyawaki EK, le Bars P, et al (1993) Neurobiologic basis of anxiety and its treatment. *Harvard Review of Psychiatry* 1: 197–206.
29. Andersch S, Hetta J (2003) A 15-year follow-up study of patients with panic disorder. *European Psychiatry* 18: 401–8.
30. O'Brien CP (2005) Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *Journal of Clinical Psychiatry* 66 (suppl 2): 28–33.
31. Mol AJJ, Gorgels WJM, Voshhaar RCO, et al (2005) Associations of benzodiazepine craving with other clinical variables in a population of general practice patients. *Comprehensive Psychiatry* 46: 353–60.
32. Otto MW, Pollack MH, Sachs GS, et al (1993) Discontinuation of benzodiazepine treatment: efficacy of cognitive-behavioral therapy for patients with panic disorder. *American Journal of Psychiatry* 150: 1485–90.
33. Spiegel DA, Bruce TJ, Gregg SF, et al (1994) Does cognitive behavior therapy assist slow-taper alprazolam discontinuation in panic disorder? *American Journal of Psychiatry* 151: 876–81.
34. Noyes R, Garvey MJ, Cook B (1991) Controlled discontinuation of benzodiazepine treatment for patients with panic disorder. *American Journal of Psychiatry* 148: 517–23.

cd piśmiennictwa na str. 24