

Benzodiazepiny – zalety i ryzyko stosowania

Anna Basińska-Szafrańska

Benzodiazepiny są lekami budzącymi spore kontrowersje. Są atrakcyjne w zastosowaniach doraźnych, jednak wskazania do ich podawania są wąskie i określają wyraźne limity czasu ich stosowania (2-4 tygodnie). Jeśli się je przekroczy, przy przewlekłym podawaniu benzodiazepiny, działające wyłącznie objawowo, po początkowej uldze nie tylko niweczą pierwotny efekt, ale przyczyniają się do wzbogacenia obrazu klinicznego o kolejne nowe objawy. Objawy te, będące wynikiem toksemii lub powtarzającego się regularnie zespołu odstawiennego, wynikają z rozwoju tolerancji i uzależnienia. Gdy zdominują przebieg leczenia, uniemożliwiają sukces nawet po włączeniu prawidłowej terapii. Na tym etapie warunkiem koniecznym do osiągnięcia poprawy w leczeniu pierwotnego zaburzenia psychicznego pacjenta (np. lękowego) jest poddanie go najpierw specjalistycznej detoksykacji.

Benzodiazepiny (BZD) są najpopularniejszymi lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Przez działanie depresyjne należy tu rozumieć działanie zmniejszające aktywność, tj. hamujące. Działanie to, podobnie jak w przypadku większości innych substancji wpływających depresyjnie na OUN, w tym alkoholu, odbywa się przez receptory GABA-A, których naturalnym ligandem jest kwas γ -aminomasłowy (GABA) – główny neuroprzebieg hamujący w mózgu. Przyłączając się do receptora, benzodiazepiny zwiększają skuteczność przekazywania GABA-ergicznego. W zależności od funkcji ośrodków hamowanych przez benzodiazepiny ich działanie depresyjne sprowadza się głównie do działania:

- przeciwłękowego,
- uspokajająco-nasennego,
- rozluźniającego mięśnie,
- przeciwdrgawkowego,

ale nie tylko. Poza wymienionymi obecne są też działania niepożądane, jak hamujący wpływ na procesy zapamiętywania (możliwe działanie amnestyczne, obejmujące okres zbliżony do czasu działania substancji i krótko przed nim), zaburzenia równowagi czy też, w dużych dawkach, działanie depresyjne na centralny ośrodek oddechowy. Przy większym nasileniu tych działań dochodzi do powikłań zagrażających zdrowiu i życiu.

W psychiatrii BZD stosuje się głównie jako anksjolityki (leki przeciwłękowe, w tym pomocne również w usuwaniu somatycznych przejawów lęku), leki uspokajająco-nasenne (w tym - w premedykacji) oraz jako leki pomocnicze w początkowej fazie leczenia uzależnień (substytucyjnym leczeniu objawów alkoholowego zespołu odstawiennego lub w detoksykacji od innych środków działających depresyjnie). Ostatnio, w epoce dopalaczy, amatorzy często stosują je do odwrócenia działania substancji pobudzających.

Zalety

Zalety decydujące o popularności benzodiazepin można wyliczyć jednym tchem.

A. Skuteczność po pojedynczej dawce

Dzięki tej zalecie na poprawę samopoczucia nie trzeba czekać przez wiele dni systematycznego stosowania leku (jak np. przy stosowaniu leków przeciwdepresyjnych). Wystarczy dawka pojedyncza, co zwalnia pacjenta z reżimu systematyczności, pozwalając na stosowanie doraźne, w razie potrzeby.

B. Szybkość działania

Zaleta ta powoduje, że ulgę (np. ustąpienie silnego lęku) odczuwa się w krótkim czasie po zażyciu leku, co skraca ekspozycję na negatywne emocje i zwalnia pacjenta zarówno z prób alternatywnego radzenia sobie z nimi, jak i z wysiłku wpływania na przyczyny ich powstawania. Krótko mówiąc, pozornie bardzo upraszcza życie. Jednak nie bez ceny, jaką jest stopniowa utrata umiejętności samodzielnego radzenia sobie ze stresem.

C. Skuteczność

Nawet pojedyncza dawka jest w stanie całkowicie usunąć lęk i wtórne do niego inne objawy (np. somatyczne), wcześniej dręczące pacjenta przez dłuższy czas. Po doświadczeniu spektakularnej skuteczności chory stwierdza, że poszukiwanie właściwego leczenia dla niego zakończyło się, bo niczego więcej mu nie potrzeba.

D. Dobra tolerancja

Powoduje, że BZD w dawkach terapeutycznych można na ogół (z wyłączeniem osób genetycznie podatnych) zażywać bez obaw wystąpienia nasilonych objawów niepożądanych. Należy pamiętać jednak o spodziewanym spowolnieniu psychomotorycznym, które niezauważalne podczas prostych, codziennych aktywności, wywiera wpływ na sytuacje wymagające szybkiej reakcji (np. podczas jazdy samochodem), jak też o nasileniu

objawów niepożądanych podczas skojarzenia BZD z alkoholem lub innymi substancjami działającymi depresyjnie na OUN.

Wady

Mówiąc o dobrej tolerancji, nie sposób jednak zapomnieć, że BZD cechują się działaniami niepożądanymi. Po zażyciu BZD może się zdarzyć zarówno nadmierna, niepożądana sedacja (do stanu bezwolności włącznie), jak i paradoksalne pobudzenie.

Zarówno z powodu działania miorelaksacyjnego, jak i toksycznego, BZD mogą powodować zaburzenia motoryki: nadmierne zwiotczenie mięśni, trudności w utrzymaniu równowagi, a także ataksję. Przy powtarzaniu dawek i kumulacji ich działania (szczególnie u osób w podeszłym wieku) zaburzenia te przyczyniają się do mnogich upadków, urazów i wtórnych cierpień związanych z długotrwałym leczeniem ortopedycznym.^{1,2}

Działanie amnestyczne jest cechą, która przyczynia się do przedawkowywania benzodiazepin (choć jeszcze bardziej znany jest z tego niebenzodiazepinowy lek działający depresyjnie na OUN, zolpidem), przez niezamierzone wielokrotne przyjęcie tej samej dawki w przekonaniu, że jest ona przyjmowana jednorazowo.

Tabela 1. Czasy połowicznej eliminacji różnych benzodiazepin i niebenzodiazepinowych leków nasennych (wg Ashton)⁷

| BENZODIAZEPINY | T _{1/2} (h) [aktywne metabolity] |
|----------------------------------|---|
| Alprazolam | 6-12 |
| Bromazepam | 10-20 |
| Chlorodiazepoksyd | 5-30 [36-200] |
| Klonazepam | 18-50 |
| Klorazepam | [36-200] |
| Diazepam | 20-100 [36-200] |
| Estazolam | 10-24 |
| Flurazepam | [40-250] |
| Lorazepam | 10-20 |
| Lormetazepam | 10-12 |
| Nitrazepam | 15-38 |
| Nordazepam | 36-200 |
| Oksazepam | 4-15 |
| Prazepam | [36-200] |
| Temazepam | 8-22 |
| Triazolam | 2 |
| NIEBENZODIAZEPINOWE LEKI NASENNE | |
| Zaleplon | 2 |
| Zolpidem | 3 |
| Zopiklon | 5-6 |
| Eszopiklon | 6 (9 w wieku starszym) |

Pacjent może też paść ofiarą zamierzonego działania innych osób, wykorzystujących zarówno działanie sedatywne, jak i amnestyczne benzodiazepin do działalności przestępczej (tzw. pigułka gwałtu), pozwalającej wykorzystać ofiarę fizycznie lub materialnie (kradzież, podpis, wydobycie kodu PIN), a następnie uniknąć odpowiedzialności, gdyż wsteczna niepamięć wydarzeń w trakcie zatrucia i krótko przed nim wyklucza zdemaskowanie przestępcy przez ofiarę.³ Z kolei wśród licznych możliwych powikłań przewlekłego stosowania benzodiazepin należy wymienić rozwój zespołu amnestycznego lub otępienia.⁴ Dlatego benzodiazepiny są szczególnie przeciwwskazane u osób w podeszłym wieku (o czym jeszcze poniżej). Niewskazane jest ich stosowanie u ciężarnych (ze względu na działanie teratogenne oraz niewydolność oddechową i zwiotczenie u noworodka, tzw. floppy infant syndrome), jak też u osób uzależnionych od innych substancji.

Najpoważniejszą jednak wadą BZD jest to, że nie leczą. Ich działanie polega na czasowym stłumieniu objawów, ale tylko na czas obecności leku w organizmie. Ta sama cecha, która powoduje, że działają wkrótce po zażyciu pojedynczej dawki, powoduje więc nawrót dolegliwości kilka godzin później.

Co więcej, im krócej lek działa (tj. im szybciej jest eliminowany z organizmu), tym bardziej przykry jest powrót do stanu początkowego, zaś objawy odczuwa się bardziej dotkliwie niż przed zażyciem leku. Jest to tzw. efekt z odbicia (rebound effect), spowodowany ostrym kontrastem między niedawnym stanem wysycenia i komfortu a następującym wkrótce ponownym stanem bez leku. Z powodu możliwego zespołu z odbicia nie zaleca się stosowania benzodiazepin (zwłaszcza w monoterapii) u osób z lękiem na poziomie paniki lub treściami samobójczymi.^{5,6} Najłatwiejszym sposobem, by uniknąć nawrotu, jest przyjęcie kolejnej dawki, z tendencją do powtarzania procedury bezterminowo. Z czasem obserwuje się, że pacjenci nauczeni doświadczeniem, kiedy spodziewać się nawrotu wzmoczonych objawów, przyjmują kolejną dawkę z wyprzedzeniem, co prowadzi do systematycznego skracania odstępów między dawkami, a tym samym – zwiększenia liczby dawek na dobę i sumarycznej dawki dobowej. Efekt z odbicia, stymulujący przyjmowanie kolejnych dawek, sprawia, że właśnie BZD krótko działające (np. alprazolam, oksazepam) cechują się wyższym potencjałem uzależniającym niż pozostałe. Z tabeli 1 można wywnioskować (co potwierdza praktyka), że podobnie wysokim potencjałem, ze względu na efekt z odbicia związany z krótkim czasem działania, cechują się leki niebenzodiazepinowe (tzw. leki Z) działające podobnie do BZD.

Z kolei benzodiazepiny działające dłużej niosą ze sobą ryzyko kumulacji przy powtarzaniu dawek. Jej skutkiem jest toksemia, przejawiająca się sennością, spowolnieniem, zaburzeniami równowagi, ataksją, zaburzeniami artykulacji. Wtórnie pojawia się problem obniżonej sprawności w dotychczasowych aktywnościach (nauka, praca, obowiązki rodzicielskie, prowadzenie interesów, prowadzenie pojazdów, sport), często do poziomu całkowitego nieradzenia sobie. Powtarzają się upadki

i kontuzje. Otoczenie widzi zmieniony stan chorego, co depresjonuje go również w kręgu znajomych, jako osobę zapewne pijaną lub pod wpływem narkotyków.

Powyższym efektem trudno zapobiec nawet przez staranne obliczanie dawek i interwałów między nimi. Mimo popularnych podziałów benzodiazepin na krótko, średnio i długo działające, podziały te różnią się w zależności od źródła, gdyż zakresy czasu połowicznej eliminacji benzodiazepin, wykazane w tabeli 1, są osobniczo bardzo zmienne (*vide* szeroki zakres wartości $T_{1/2}$ dla określonych substancji). Należy też pamiętać, że niezależnie od wyjściowych różnic międzypersonalnych $T_{1/2}$ jest dodatkowo modyfikowany przez inne czynniki. Do najważniejszych należy zaliczyć indukcję lub hamowanie metabolizmu przez leki lub inne substancje. Może się zdarzyć więc zarówno pacjent, który po przyjęciu benzodiazepiny nominalnie długo działającej (np. diazepam) będzie szukał kolejnej porcji po kilku godzinach, jak i pacjent, u którego dość odległe kolejne dawki BZD krótko działających będą się kumulować.

Ten ostatni problem dotyczy szczególnie osób w podeszłym wieku. Spowolniony metabolizm z dużym prawdopodobieństwem odpowiada za częstą obserwację, że u pacjentów z tej grupy wiekowej można latami podawać tę samą dawkę benzodiazepin, pozornie bez wzrostu tolerancji mimo ich przewlekłego przyjmowania. Obserwacja ta jest źródłem domniemań, że u osób starszych nie występuje tolerancja ani uzależnienie, a więc można im te leki bezpiecznie podawać przewlekle, w szczególności w dawkach uznawanych powszechnie za małe. W konsekwencji, obserwowane w czasie takiej kuracji pogorszenie sprawności psychomotorycznej, zaburzenia zapamiętywania i koncentracji przypisywane są zaburzeniom związanym z wiekiem i pozostają bez reakcji otoczenia. Tymczasem zarówno brak potrzeby stopniowego zwiększania dawek z zewnątrz, jak i wymienione objawy, wynikają z systematycznego wzrostu poziomu benzodiazepiny w organizmie, spowodowanego jej kumulacją.

Uzależnienie u takich pacjentów rozwija się w typowym trybie, mimo pozornego braku ostrzeżenia, jakim jest wzrost tolerancji.⁸ Można się o tym przekonać, gdy zabraknie leku, choć zespół odstawienny, z powodu kumulacji leku, rozwijać się może z wielodniowym (lub dłuższym) opóźnieniem w stosunku do momentu odstawienia⁹ i z tego powodu może zostać w ogóle nie rozpoznany jako odstawienny, lecz raczej jako dolegliwości o innej przyczynie (w tym – jako nawrót „nerwicy”).

Tolerancja i uzależnienie a leczenie zaburzeń lękowych

Zgodnie ze standardami, które stworzono w Wielkiej Brytanii w latach 80. ubiegłego wieku, stosowanie benzodiazepin powinno być ograniczone do krótkotrwałych sytuacji kryzysowych lub opanowania krótkotrwałego epizodu bezsenności. Czas podawania nie powinien przekraczać dwóch tygodni, a już na pewno nie może przekroczyć czterech.^{5,10} Czasem jednak

zarówno uzależnienie (najpierw psychiczne), jak i tolerancja, rozwijają się już przed 4 tygodniem terapii.¹¹ W miarę wydluzania podawania benzodiazepin rozwój tolerancji powoduje, że początkowo skuteczna dawka nie przynosi już tak spektakularnego efektu. Aby ten efekt odtworzyć, wielu pacjentów zwiększa dawki. Po przejściowym odzyskaniu pełnej skuteczności leku sytuacja powtarza się, zmuszając do lawinowego zwiększania dawek. To oznacza narastającą toksycję i liczne jej objawy wymienione wyżej.

Wielu pacjentów jednak postanawia ograniczać zwiększanie dawki lub stosować tę, którą zalecił lekarz. Może to dla nich oznaczać częściowe utrzymywanie się pierwotnych zaburzeń lękowych lub snu, które wcześniej po benzodiazepinach ustępowały całkowicie. Pacjent potraktuje ich występowanie jako nawrót choroby.

Ten „nawrót” może jednak okazać się bogatszy w objawy niż wyjściowy zespół dolegliwości, będący przyczyną rozpoczęcia podawania benzodiazepin. Dzieje się tak po rozwinięciu się uzależnienia. Nie tylko odstawienie, ale również dawka mniejsza od wymaganej przez organizm spowodują objawy braku substancji, czyli benzodiazepinowy zespół odstawienny. Jest to zespół obfitujący w wiele objawów, których zestaw zmienia się zarówno u różnych osób, jak i w czasie u tej samej osoby. Wiele objawów pojawia się na tym etapie po raz pierwszy u danego pacjenta, co mylnie jest przyjmowane jako rozwój symptomatologii choroby pierwotnej. Mimo nowych objawów pacjenci mogą nie odróżniać zespołu odstawiennego od nawrotu pierwotnych dolegliwości, gdyż wiele objawów odstawiennych jest bardzo podobnych do objawów typowych dla zaburzeń lękowych („nerwicy”). Wybrano je i zestawiono w tabeli 2.

Na nich nie kończy się symptomatologia benzodiazepinowego zespołu odstawiennego, w którym możliwe są np. również parestezje, omamy (np. cenestetyczne) lub psychoza urojeniowa. Do możliwych poważnych powikłań odstawiennych należy zaliczyć napady drgawkowe odstawienne i zaburzenia świadomości (podobnie jak w przebiegu zespołu odstawienia

Tabela 2. Objawy benzodiazepinowego zespołu odstawiennego przypominające zaburzenia lękowe oraz somatyczne objawy towarzyszące lękowi.

| PSYCHICZNE | SOMATYCZNE |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| Lęk, ataki paniki, agorafobia | Zawroty głowy |
| Depresja, dysforia | Stabość mięśni, np. „miękkie nogi” |
| Bezsenna | Drżenie |
| Koszmary senne | Sztynność i bóle mięśni |
| Zaburzenia pamięci i koncentracji | Zrywania mięśniowe |
| Pobudliwość, niepokój ruchowy | Parestezje |
| Nadwrażliwość na bodźce | Zaburzenia żołądkowo-jelitowe |
| | Palpitacje |
| | Potliwość, zwłaszcza w nocy |

alkoholu). Najczęściej jednak, przy zestawie objawów jak w tabeli 2, rozpoznaje się „nasilenie nerwicy” i zwiększa dawkę benzodiazepin. To nakręca błędne koło zwiększania dawek w ślad za nasilającymi się objawami odstawiennymi, aż do dawek toksycznych. Lekarz ignorujący możliwość, że objawy dręczące pacjenta mogą być objawami odstawiennymi (mimo kontynuowanego przyjmowania przez niego leków), musiałby wnioskować, że benzodiazepiny po początkowej poprawie stanu klinicznego wzbogacają obraz choroby o nowe objawy. Obserwowano na przykład, że u starszych osób z bezsennością i obniżeniem nastroju, po leczeniu benzodiazepinami pojawiły się (jako nowe) zaburzenia lękowe, które nie występowały w fazie inicjacji terapii.^{12,13}

Zaburzenia psychiczne po ich leczeniu benzodiazepinami

A co z zaburzeniem lękowym, do leczenia którego benzodiazepiny zostały użyte?

Jak wspomniano, benzodiazepiny go nie leczą, a jedynie chwilowo znoszą jego objawy. Dłuższe ciągłe ich przyjmowanie zapewnia komfort na pewien czas, ale prędzej czy później prowadzi do rozwoju tolerancji i uzależnienia. Nawet jeśli sytuacja materialna pacjenta pozwala sprostać lawinowo rosnącym kosztom stosowania coraz większych dawek, dochodzi do powikłań związanych z przewlekłą toksemią, ze skutkami przenoszącymi się na życie chorego w formie konsekwencji osobistych, zdrowotnych, zawodowych i społecznych. Z kolei próby zmniejszenia dawek nie tylko powodują nawrót objawów, które benzodiazepiny miały leczyć, lub pozorny nawrót, polegający na wystąpieniu „nerwicopodobnych” objawów odstawiennych, ale również wystąpienie nowych objawów, wynikających z bogatej symptomatologii benzodiazepinowego zespołu odstawiennego.

Jak wiadomo, zalecane jako leki pierwszego rzutu w systematycznym leczeniu zaburzeń lękowych są nie benzodiazepiny,^{6,14} ale inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz serotoniny i noradrenaliny (SNRI), zaś w razie niepowodzenia, w rezerwie pozostają jeszcze niektóre trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. klomipramina). Próby podjęcia prawidłowego leczenia u osoby już uzależnionej od benzodiazepin, z dużym prawdopodobieństwem mogą się jednak skończyć fiaskiem, pozornie stając się potwierdzeniem dla uzależnionych pacjentów, że benzodiazepiny to jedyne skuteczne leki w ich schorzeniu lękowym. Problem dotyczy wielu zaburzeń leczonych benzodiazepinami, nadając im w świadomości pacjenta (i często również lekarza) status „lekoopornej depresji” lub „uporczywych zaburzeń snu”. Przyczyną fiaska są utrzymujące się i wklajające przebieg kuracji objawy toksemii lub odstawiennne, przysłaniające osiągalny efekt prawidłowej kuracji i często dominujące w obrazie chorobowym a związane z równoległe kontynuowanym przyjmowaniem benzodiazepin. Z kolei natychmiastowe przerwanie, na rzecz prawidłowej kuracji, przyjmowania benzodiazepin może skończyć się poważnymi powikłaniami odstawiennymi

nymi zagrażającymi bezpieczeństwu, a nawet życiu pacjenta (wymienione wyżej napady drgawkowe, majaczenie lub silny przełom wegetatywny).

Jedyną szansą sukcesu w realizacji prawidłowego modelu leczenia zaburzeń psychicznych u osób uzależnionych od benzodiazepin jest fachowa detoksykacja. Zindywidualizowaną metodę takiej detoksykacji opracowano i od kilku lat stosuje się w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie.¹⁵ W rozmowie z pacjentem niechętnym 6-8-tygodniowemu pobytowi w szpitalu, należy podkreślić, że jest ona warunkiem koniecznym sukcesu w procesie ich leczenia. W szczególności podeszły wiek nie jest przeciwwskazaniem do detoksykacji. Przeciwnie, osobom starszym daje ona nadzieję na poprawę zarówno funkcji intelektualnych, jak sprawności motorycznej.¹⁶ Nie należy więc ulegać argumentacji pacjenta za odroczeniem skierowania na oddział detoksykacyjny do momentu „gdy może lepiej się będzie czuł” (skutkującym odłożeniem decyzji i otrzymaniem kolejnej recepty na benzodiazepiny) lub „gdy poprawi się sytuacja” w domu/pracy (czasem kryzysowa właśnie z powodu skutków spożywania benzodiazepin), ponieważ jej odwlekanie przyniesie tylko wydłużenie czasu niekorzystnego przebiegu choroby, a może nasilić jeszcze dotychczasowe życiowe konsekwencje nałogu.

Należy też pamiętać, że pacjent po detoksykacji, wolny już od objawów odstawiennych powodujących przymus brania BZD z powodów fizjologicznych (a nawet już z sukcesem leczący prawidłowo swoje dolegliwości psychiczne), nadal będzie odczuwał potrzebę ich brania w każdej sytuacji stresowej (w tym: przygodnej bezsenności, smutku lub niepokoju adekwatnie uwarunkowanego sytuacyjnie, dolegliwości somatycznej), gdyż jak wspomniano jeszcze przy wyliczaniu zalet, „ułatwiający życie” działanie benzodiazepin pozbawia człowieka (lub uniemożliwia nabycie mu w procesie dojrzewania osobowości) umiejętności radzenia sobie z niekomfortową sytuacją przy użyciu własnych zasobów poznawczych. Doraźna skuteczność benzodiazepin sprzyja unikaniu refleksji i wyciągania wniosków z dotychczasowych epizodów stresu, a zmierzających do zapobiegania w przyszłości określonym sytuacjom stresowym, zamiast tego czyniąc z pacjenta „automat na żetony”, którymi są kolejne dawki leku, regulujące jego samopoczucie w oderwaniu od wymagających interwencji życiowych realiów. Po detoksykacji chory wymaga edukacji i rehabilitacji w zakresie odzyskania utraconych umiejętności radzenia sobie. Rolę tę spełnia terapia odwykowa, którą należy przedstawić pacjentowi jako niezbędny element dalszego zdrowienia.

Piśmiennictwo

1. Ray WA, Griffin MR, Schaffner W, et al.: Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *N Engl J Med.* 1987;316:363-369.
2. Rossat A, Fantino B, Bongue B, et al.: Association between benzodiazepines and recurrent falls: a cross-sectional elderly population-based study. *J Nutr Health Aging.* 2011;15:72-77.

cd piśmiennictwa na str. 29