

Uzależnienia od benzodiazepin: aspekty kliniczne

Benzodiazepine dependence: clinical aspects

MAŁGORZATA RZEWUSKA

Z Samodzielnej Pracowni Farmakoterapii IPiN w Warszawie

STRESZCZENIE. *Przedstawiono najważniejsze zagadnienia kliniczne związane z uzależnieniem od benzodiazepin. Omówiono ich potencjał uzależniający, typy zespołów następujących po przerwaniu ich podawania, symptomatologię zespołów abstynencyjnych. Wskazano też na znaczenie epidemiologiczne tego uzależnienia (red.).*

SUMMARY. *The most important clinical problems related to benzodiazepine dependence are presented. The dependence potential, types of syndromes following withdrawal and the symptomatology of abstinence syndromes are discussed. The epidemiological significance of this type of dependence is also indicated (Eds.).*

Słowa kluczowe: benzodiazepiny / uzależnienie / odstawienie

Key words: benzodiazepines/ dependence / withdrawal

Oceny ryzyka uzależnienia od benzodiazepin są rozbieżne. Zagrożenie uzależnieniem nadal jest uważane za podobne w przypadku opiatów, barbituratów i benzodiazepin (por. Cekiera 1995).

Podstawą powstawania wszystkich uzależnień jest przeżywanie szczególnej pustki (Jaspers 1973). Poznanie, że ta ogromna i nieznosna pustka znika po przyjęciu leku, połączone z wystąpieniem objawów abstynencyjnych powoduje nieprzeparte dążenie do zażycia leku. Powoduje to jednak tylko chwilowe ukojenie, pustka wraca i wymusza powtórne przyjęcie leku. Mechanizm ten porównuje Jaspers do perwersji, które zniewalają silniej niż zwykle popędy. Pod wpływem leków uzależniających dochodzi jeszcze do przeżywania rauszu - stanu euforii i oszołomienia. Rausz jest doznaniem niecodziennym, bliższym psychozie aniżeli przeżyciom sensywnym. Pobudza on ciekawość i zmienia stosunek do życia. Jest przeżywany tak samo, niezależnie od tego, po jakim środku wystąpił.

Obiektywnie, środki psychoaktywne wpływają na szybkość (przyspieszają bądź opóźniają) pojmowania, kojarzenia i czynności

motorycznych. Większe ich dawki powodują senność, sopor, śpiączkę. Po wielokrotnym zażyciu używek bądź leków uzależniających dochodzi do zmiany osobowości i występowania zaburzeń psychiatrycznych. Nie zawsze pojawiają się one jednakowo szybko.

Obraz *psychoz* jest typowy i niezależny od osobowości. Związek pomiędzy wystąpieniem psychozy a przewlekłym zatruciem nie jest jasny, wystąpienie psychozy zależy prawdopodobnie także od czynników zmiennych osobniczo (przemiany materii, zdolności do odtruwania, wydolności krążenia ustrojowego, przeżytych urazów, infekcji). W obrazie psychoz charakterystyczne są zaburzenia jasności świadomości, zaburzenia postrzegania, lęk, dezorientacja. Mogą też wystąpić napady padaczkowe. Towarzyszące psychozom objawy somatyczne zależą od rodzaju przyjętej substancji.

Trwałe zmiany osobowości powstające w przebiegu uzależnienia od alkoholu i opiatów zwykle polegają na zubożeniu zainteresowań, jednostronnym ukierunkowaniu popędowym, osłabieniu woli i hamulców moralnych. Następstwem jest degradacja społeczna, nadmierna

podudliwość, brutalność zachowań, przekonanie o braku własnej winy, bezkrytyczne obietnice poprawy. W uzależnieniu od benzodiazepin nie dochodzi do takich zmian osobowości, mogą natomiast powstać trwałe zaburzenia pamięci (niekiedy w stopniu tak znacznym, że pozwalają na rozpoznanie otępienia typu Korsakowa), zubożenie i spadek sprawności psychoruchowej (Ashton 1984).

PODSTAWOWE DEFINICJE

Benzodiazepiny są najbardziej skutecznymi lekami w stanach lęku. Statystyki wskazują na to, że co najmniej kilka procent ludzi przeżywa stany lęku wymagające leczenia. Jest także oczywiste, że bardzo często ludzie ci, zgłosivszy się do lekarza, nie są poddawani oddziaływaniu psychoterapeutycznemu, lecz otrzymują receptę na anksjolityk. Ponieważ benzodiazepiny mogą spowodować uzależnienie, pojawia się problem właściwej oceny tego ryzyka. Często istnienie zależności fizycznej lub tolerancji (dowodzonych w pracach farmakologicznych) jest utożsamiane z uzależnieniem. Jest to nieporozumienie często podkreślane przez klinicystów zajmujących się problemami uzależnienia. Dlatego istnieje ciągła potrzeba prawidłowego definiowania zależności i innych zjawisk związanych z przyjmowaniem i odstawianiem leków psychoaktywnych.

Komitet ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO - 1984) wyróżnił 5 rodzajów nieprawidłowego konsumowania środków psychoaktywnych:

- przyjmowanie środków nieakceptowanych przez społeczeństwo (np. psychodelicznych),
- stosowanie środków uważanych za szkodliwe dla zdrowia (np. palenie papierosów),
- przyjmowanie środków zaburzających funkcjonowanie społeczne lub psychologiczne (np. powodujących konflikty w małżeństwie, w pracy), stosowanie szkodliwych używek powodujących uszkodzenie narządów wewnętrznych lub chorobę psychiczną,

- nawyk - przyzwyczajanie,
- uzależnienie.

Nawyk WHO definiuje jako rezultat powtarzanego stosowania środka uzależniającego. Charakteryzuje się on:

- pragnieniem (ale nie przymusem) częstego przyjmowania środka ze względu na to, że poprawia on samopoczucie,
- słabą tendencją do zwiększania dawek,
- różnym stopniem zależności (od jej braku do uzależnienia),
- powodowaniem uszczerbku zdrowia bez wpływu na funkcjonowanie społeczne.

Uzależnienie jest definiowane jako zmiana zachowań i ich podporządkowanie potrzebie zdobycia i przyjęcia leku, związane z okresową lub przewlekłą intoksykacją. Cechy uzależnienia, to (Kleber 1990):

- kompulsywna, nieprzeparata potrzeba uzyskania i przyjęcia leku (za wszelką cenę),
- tendencja do zwiększania dawek (tolerancja),
- uzależnienie psychiczne, tj. uczucie satysfakcji po przyjęciu leku i dyskomfortu w razie braku środka,
- społeczna lub jednostkowa strata.

Zgodnie z systemem diagnostycznym DSM III-R, rozpoznanie uzależnienia jest uzasadnione, jeśli spełnione są przynajmniej trzy z wymienionych warunków, a zaburzenia trwają co najmniej przez miesiąc lub powtarzają się w dłuższym czasie:

1. wielokrotne, długotrwałe lub w większych dawkach przyjmowanie środka,
2. nieustanne pragnienie przyjęcia środka lub przynajmniej jedno niepowodzenie odstawienia,
3. poświęcanie wiele czasu na pozyskiwanie środka lub niwelowanie skutków jego działania,
4. przebyte częste intoksykacje lub zespoły odstawienia wpływające na zwykłe funkcjonowanie

(pracę, zachowania, prowadzenie samochodu itp.),

5. zmiana sposobu spędzania wolnego czasu lub aktywności społecznej,
6. przyjmowanie środka, pomimo tego, że spowodował on uszczerbek na zdrowiu lub zaburzył funkcjonowanie społeczne,
7. ewidentna tolerancja (zwiększenie dawki o połowę), tj. znaczny spadek efektywności dotychczas stosowanej dawki,
8. występowanie objawów odstawienia (uzależnienie fizyczne),
9. stosowanie środka do znoszenia objawów odstawienia.

UZALEŻNIENIE OD BENZODIAZEPIN

Podstawowe cechy kliniczne

Takie cechy, jak: ukierunkowanie zachowań na zdobycie leku, pogorszenie stanu zdrowia, zmiana stylu życia, utrata kontroli występują w uzależnieniu od opiatów i alkoholu. W przypadku benzodiazepin występują one tylko u osób, które były wcześniej uzależnione (od opiatów czy alkoholu). Chorzy ci zazwyczaj przyjmują benzodiazepiny nieregularnie, w dużych dawkach, równocześnie z innymi środkami (DuPont 1990, Ciraulo 1988, Barnas i in. 1991). Laux i in. (1984) nazwali te uzależnienia "wtórnymi" w odróżnieniu od "pierwotnych" związanych tylko z benzodiazepinami.

Nie wiadomo, jak częste są uzależnienia "pierwotne". Danych o nich nie udaje się uzyskać ze statystyk medycznych, ponieważ klasyfikacja chorób koduje wszystkie uzależnienia lekowe jednym numerem. Wyniki badania osób z rozpoznaniem uzależnienia od benzodiazepin nie są jednoznaczne. "Pierwotne" uzależnienia stanowiły w grupie badanej przez Barnasa i in. (1991) 12%. 1/4 chorych Kempera i in. (1980) przyjmowała jeden lek, 47% spośród nich przyjmowało kilka benzodiazepin, a 27% - także inne środki. Według Ladewiga (1981) "wtórnie" uzależnieni od benzodiazepin alkoholicy i narkomani - to

37% wszystkich uzależnionych od benzodiazepin.

Uzależnienie fizyczne praktycznie rozpoznaje się wówczas, jeśli po odstawieniu leku występują objawy odstawienia (WPA 1993). Rozpoznanie zespołu odstawienia utrudnia występowanie objawów tzw. "odbicia" oraz podobieństwo objawów abstynencyjnych do zaburzeń stanowiących przyczynę rozpoczęcia leczenia, występujących w nawrocie choroby.

Objawy "z odbicia" (rebound) nie świadczą o powstaniu zależności fizycznej, są traktowane jako fizjologiczna reakcja ustroju na odstawienie leku. Są to zwykle krótkotrwałe stany niepokoju, napięcia, rozdrażnienia i bezsenności, ustępujące bez leczenia po upływie kilku dni. Roy-Byrne i Hommer (1988) wykazali, że objawy te występują u około 2/3 osób przewlekłe przyjmujących benzodiazepiny, przy czym w połowie przypadków są słabo nasilone. Znacznie nasilone objawy (obserwowane u 1/3 wszystkich przewlekłe przyjmujących benzodiazepiny) występowały przeważnie po stosowaniu pochodnych krótko działających.

Nawrót objawów (reccurence) jest to ponowne ujawnienie się objawów lęku, niepokoju i bezsenności wynikające z przerwania farmakoterapii. Objawów tłumionych dotychczas przez lek. Pojawia się on według Noyesa i in. (1991) u 70-80% pacjentów przewlekłe leczonych benzodiazepinami z powodu długotrwałych zaburzeń lękowych.

Definicja uzależnienia psychicznego nie jest precyzyjna. Opiera się ona na stwierdzeniu zależności pomiędzy dobrym samopoczuciem związanym z przyjmowaniem leku i złym po jego odstawieniu. Na tyle złym, że skłania ono pacjentów do ponownego przyjmowania leku (WPA 1993). Podobnie, jak w zespołach "odbicia", ryzyko pojawienia się zależności psychicznej jest wyższe u osób przyjmujących benzodiazepiny krótko działające (Noyes i in. 1991).

Tolerancja oznacza zmniejszenie się jednego lub wielu efektów działania farmakologicznego leku wynikające z przewlekłego

stosowania (Cantopher i in. 1990). W przypadku benzodiazepin związek pomiędzy powstawaniem tolerancji a dawką i czasem leczenia nie jest dokładnie określony (Taylor 1989). Tolerancję można stwierdzić tylko wówczas, gdy zwiększenia dawki wymaga uzyskanie efektu uspokajającego lub anksjolitycznego, podczas gdy w przypadku benzodiazepin może dotyczyć ona innych, niespecyficznych objawów (Taylor 1989, Tarnatore i in. 1989).

Nadużywanie (abuse) - to stosowanie leku bez wskazań. Przyczyną nadużywania leków jest ich działanie intoksykacyjne lub ich wpływ euforyzujący (WPA 1993). Rzadko "na własną rękę" przyjmują benzodiazepiny chorzy z zaburzeniami lękowymi (DuPont 1990). Natomiast często nadużywają tych leków uzależnieni od alkoholu (30-75% z nich) i opiatów (80% - Schweizer i in. 1990). Uzależnieni od opiatów zazwyczaj stosują benzodiazepiny w bardzo dużych dawkach, dożylnie, najczęściej w sytuacjach obciążeń emocjonalnych, w dysforiach (Shader i in. 1993).

Rozpowszechnienie

Benzodiazepiny są lekami *przepisywanymi na świecie najczęściej*. Codziennie zużytych jest 40 bilionów dawek. Leki te przyjmuje 10-20% dorosłych. Odsetek osób przyjmujących benzodiazepiny rośnie wraz z wiekiem od 0.4% w wieku 15-24 lat, do 7.8% ludzi w wieku powyżej 64 roku życia (Muller 1982). W Polsce benzodiazepiny przyjmuje 0.3% nastolatków i 7% rencistów i emerytów (Godwod-Sikorska i Sierosławski 1989). Według Salzman (1991), przez ponad rok przyjmuje te leki 1.65% populacji. Wśród osób przyjmujących benzodiazepiny około 80% stosuje je przez okres krótszy niż 4 miesiące, 5% przez 4 do 12 miesięcy, 15% stosuje je dłużej (Sussman 1993).

Nie jest jednak poznana *zależność pomiędzy liczbą leczonych i uzależnionych*. Wielu pacjentów przyjmuje systematycznie benzodiazepiny w niewielkich dawkach bardzo długo i nie popada w zależność od nich (Clift 1972, Woods 1988).

Większość danych o *liczbie uzależnionych* pochodzi z badań ankietowych uwzględniających dawki, okres przyjmowania leków i występowanie objawów abstynencyjnych. W większości prac, w których przeprowadzono analizę grup osób z rozpoznaniem uzależnienia od benzodiazepin, wielu badanych nie spełniało kryteriów uzależnienia. Dotyczyło to także osób hospitalizowanych (Fleischhacker i in. 1986). Często jako dowód uzależnienia traktuje się wystąpienie objawów odstawienia. Jednak często u osób uzależnionych objawy odstawienia są słabo nasilone, natomiast nagłe przerwanie przyjmowania tych leków może u osób nieuzależnionych spowodować nasilone i długo utrzymujące się objawy (Du Pont 1990).

Dane o liczbie uzależnionych są rozbieżne. Na przykład Ladewig (1981) uzyskał od lekarzy w Szwajcarii dane świadczące o tym, że w tym kraju jest 180 osób uzależnionych, podczas gdy Plat (1988) szacował liczbę uzależnionych od benzodiazepin w Wielkiej Brytanii na 250-500 tysięcy osób. Dotychczas opublikowano prace o ponad 500 przypadkach uzależnienia od benzodiazepin. W większości, opisani pacjenci przyjmowali leki przez ponad 7 lat.

Analiza ilości przepisywanych benzodiazepin wykazuje, że początkowo najczęściej był stosowany diazepam. Jednak senność, osłabienie sprawności i zaburzenia pamięci występujące przy jego stosowaniu sprawiły, że częściej zaczęto stosować benzodiazepiny o krótszym okresie biologicznego półtrwania. W 1988 roku najczęściej stosowanym anksjolitykiem był alprazolam. Konieczność częstego przyjmowania leku, prawdopodobnie nieufność w stosunku do pochodnych triazolowych w związku z większym ryzykiem wystąpienia reakcji paradoksalnych sprawiły, że w ostatnich latach wzrasta częstość stosowania lorazepamu, klorazepatu, a ostatnio klonazepamu (Shader i Greenblatt 1993).

Nie przeprowadzono dotychczas badań, które pozwoliłyby na określenie *charakterystyki psychologicznej* osób uzależnionych od

benzodiazepin ani oceny wpływu nałogu na funkcjonowanie dotkniętych nim osób (Ashton 1984). Wiadomo, że w grupie uzależnionych od benzodiazepin przeważają kobiety w wieku powyżej 40 lat. Wiele danych wskazuje na to, że w tej grupie chorych przeważa typ osobowości podobny do alkoholików, u których uzależnienie zagłusza brak motywacji do życia i przetrwania. Mniejsze wydaje się u tych chorych znaczenie działania euforyzującego (13).

Inne dane przemawiają jednak za tym, że związki z potencjałem uzależniających benzodiazepin mają *silne właściwości euforyzujące*. Wykazano, że najczęściej są nadużywane (stosowane bez wskazań i w dużych dawkach) przez uzależnionych od innych substancji te benzodiazepiny, które są najczęściej przyjmowane przez osoby uzależnione od benzodiazepin: diazepam, lorazepam i alprazolam (Sellers i in. 1993, Linnoila 1990). Benzodiazepiny, których właściwości uzależniające są oceniane jako małe, wykazują także najłagodniejsze działanie euforyzujące: chlordiazepoksyd, oksazepam i klonazepam.

Część autorów uważa, że wszystkie benzodiazepiny wykazują *podobnie silny potencjał uzależniający*, a rozbieżność ocen wynika z porównywania działania leków w nierównoważnych dawkach (WPA 1993, Cole 1990).

Odstawienie

Jakościowa analiza objawów występujących po odstawieniu benzodiazepin wskazuje na to, że ich rodzaj nie zależy od leku (porównywano diazepam, lorazepam, nitrazepam, temazepam, chlordiazepoksyd, flurazepam, klorazepat i triazolam). Wykazano jednak, że z farmakokinetyką leków wiąże się częstość występowania niektórych objawów. Duże powinowactwo leku do receptora wiąże się z bardziej nasilonymi objawami "odbicia", a także częstszym występowaniem amnezji i innych zaburzeń poznawczych, psychoz i nasilonych objawów odstawiennych (Kales 1993, Ayd 1992, Salzman 1991, Vgoutzas 1993). Krótki okres biologicznego półtrwania i duże powinowactwo do receptora są związane z

szybkim powstawaniem tolerancji z towarzyszącą jej wczesną bezsennością, lękiem w ciągu dnia, większymi zaburzeniami pamięci i orientacji. Dotyczy to przede wszystkim triazolowych pochodnych benzodiazepiny (Kales 1993, Noyes i in. 1991, Vgoutzas 1993). Większe nasilenie tych zaburzeń obserwowano u osób starszych (Noyes i in. 1991, Busto i in. 1988, Burrows i in. 1990, Ayd 1992). Większe ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych obserwowano przy równoczesnym stosowaniu innych leków, zwłaszcza drgawkorodnych.

Wykazano zależność pomiędzy występowaniem nasilonych objawów odstawiennych a sposobem odstawienia, zwłaszcza długo stosowanych leków w dużych dawkach. *Za najbardziej charakterystyczne objawy odstawienia* wielu autorów (Burrows i in. 1990, Tyrer i Seivewright 1984, Petursson i Lader 1984, Kales 1993, Shader i in. 1993) uważa nudności, drżenia i skurcze mięśni, wrażenie ruchu przedmiotów w otoczeniu. Bardzo często także występuje obniżenie nastroju, ale pojawia się ono zwykle późno. Zestawienie częstości występowania objawów odstawienia zawiera tabl. 1 (na podstawie danych Sussman 1993, Noyes 1991, Petursson i Lader 1984, Shader i in. 1993).

Wykazano także, że rodzaj objawów oraz związek pomiędzy częstością ich występowania po leczeniu benzodiazepinami o różnym okresie biologicznego półtrwania różnił się przede wszystkim w zależności od sposobu odstawiania leków. Zależności te ilustruje tabl. 2.

Wcześniejsze prace przemawiały za tym, że nie ma różnic w obrazie zespołów odstawienia leków stosowanych w różnych dawkach (Hallstrom i Lader 1981). Badanie Smith i Laundry (1990) wykazały jednak różnice. *Po odstawieniu małych dawek leków* (np. 0,25 mg triazolamu, 0,75 mg alprazolamu, 1 mg lorazepamu, 1,5 mg klonazepamu, 4 mg diazepamu, 10 mg oksazepamu, 15 mg temazepamu, klorazepatu, chlordiazepoksydu lub flurazepamu) obserwowano lęk, drżenie mięśniowe, a także i psychozy. Objawy pojawiały się najczęściej następnego dnia po odstawieniu leku i utrzymywały przez

Tablica 1. Częstość występowania objawów abstynencyjnych po odstawieniu benzodiazepin

Występowanie		
bardzo częste	częste	sporadyczne
lęk, niepokój, pobudzenie, bezsenność, dreszcze, poczucie zmęczenia, osłabienie, drażliwość, nadwrażliwość na światło, drżenia mięśniowe, zwwyżki ciśnienia krwi, po- ty, łzawienie, dolegliwości w nadbrzuszu	nadwrażliwość na dźwięki i zapachy, koszmary senne, zamazanie widzenia, wygórowanie odruchów, senność, zaburzenia pamięci, nudności, ataksja, depresja, utrata łaknienia	drgawki, urojenia, omamy, objawy echowe, zaburzenie schematu ciała, derealizacja, depersonalizacja, zaburzenia oddawania moczu, wymioty, zaparcia

kilka dni do miesiąca i stopniowo ustępowały. Objawy te znosiło podanie małych dawek benzodiazepin po 45-90 minutach.

Po odstawieniu dużych dawek (np. 0,5 mg triazolamu, 4 mg alprazolamu, 10 mg lorazepamu, 20 mg klonazepamu, 30 mg temazepamu, flurazepamu, oksazepamu, 40 mg diazepam, 60 mg klorazepatu, 100 mg chloridiazepoksydu) obserwowano lęk, bezsenność, drgawki, zwwyżkę ciepłoty ciała, psychozy. Objawy te pojawiały się 1-2 dni po odstawieniu leków krótko działających i w 2-4 dni po zaprzestaniu podawania pozostałych benzodiazepin. Objawy ustępowały w 2-6 godzin po ponownym podaniu leków.

Rickels i in. (1990) wyodrębnili cechy, które częściej wiązały się z wystąpieniem nasilonych zespołów odstawiennych po nagłym lub stopniowym przerwaniu leczenia. Ilustruje je tabl. 3.

Podsumowanie wielu prac analizujących czynniki związane z ryzykiem wystąpienia i nasileniem objawów zespołów odstawienia (Barnas i in. 1991, Cantopher i in. 1990, Clift 1972, Ashton 1984, Higgitt i in. 1985, Noyes i in. 1991, Owen i Tyrer 1981, Rickels i in. 1990, 1991, Schweizer i in. 1990, Sussman 1993) pozwala na wyodrębnienie kilku grup czynników usposabiających do wystąpienia nasilonego zespołu abstynencyjnego po przerwaniu leczenia benzodiazepinami. Są to:

(1) Czynniki związane z lekiem i przebiegiem leczenia:

- silne działanie (nasenne, uspokajające),
- krótki okres biologicznego półtrwania leku,
- duże, regularnie przyjmowane dawki,
- długi okres leczenia.
- duża różnica stężenia leku we krwi (szybkie odstawienie leku).

(2) Czynniki związane z chorobą:

- rozpoznanie lęku napadowego,
- istnienie objawów depresyjnych,
- występowanie bezsenności i wczesnego rannego budzenia,
- przewlekłe dolegliwości bólowe.

(3) Czynniki związane z pacjentem:

- podatność neurochemiczna,
- płeć (objawy odstawienia częściej występują u kobiet),
- wykształcenie (częściej notowano występowanie objawów u osób z niższym poziomem wykształcenia),
- aktualne lub w przeszłości uzależnienie od alkoholu lub innych leków,
- brak podtrzymania społecznego pacjenta,
- niektóre cechy osobowości: osobowość bierno-zależna, neurotyczna, takie cechy jak: labilność emocjonalna, nieodpowiedzialność, niezaradność, mała wrażliwość, tendencja do izolowania się.

Tablica 2. Objawy abstynencyjne występujące (w procentach) u osób, u których stopniowo (N=63) lub nagle (N=47) przzerwano podawanie benzodiazepin. Zaznaczono korelacje pomiędzy wystąpieniem objawu a krótkim [++] lub długim [+] okresem półtrwania odstawionego leku.

Objawy	Sposób odstawienia leku	
	stopniowy	nagły
"Adrenergiczne":		
lęk, nerwowość	56	68
poty	32	43 ++
zmęczenie	27	64 ++
pobudzenie	27	53 ++
utrata apetytu	21	47 ++
nudności	14	38 ++
wymioty	-	6
Ospalność:		
drażliwość	46	49
zmęczenie	37	40
nastrój dysforyczny	32	23 ++
senność	22	38
utrata energii	19	38
zaparcia	6	9
Zaburzenia postrzegania i oceny:		
nadwrażliwość na światło	29	40
zawroty głowy	21	26
dzwonienie w uszach	14	21
zaburzenia percepcji	11 +	17
zaburzenia koordynacji ruchów	11 +	21
zaburzenia koncentracji	21	30
nadwrażliwość na dźwięki i zapachy	17	38 ++
koszmarne sny	13	17
depersonalizacja	11	21
oszołomienie	5	19
spowolnienie myślenia	3	19
Objawy osłabienia i mięśniowe:		
drżenia	52	51
poczucie osłabienia kończyn dolnych	25	51
drżenia pęczkowe mięśni	14	15
skurcze mięśni	13	28
Inne objawy:		
bezsenna noc	52	53
biegunki	25	19
ból głowy	24	23
omamy i inne objawy psychotyczne	2	4
napady drgawkowe	-	-

Tablica 3. Czynniki korelujące z wystąpieniem nasilonych objawów abstynencyjnych przy nagłym i stopniowym odstawieniu benzodiazepin

Czynnik	Odstawienie	
	nagłe	stopniowe
okres półtrwania leku	krótki	-
dawka dzienna	duża	-
okres leczenia	długi	-
pleć	kobiety	kobiety
wykształcenie	niskie	-
wiek	-	młody
nasilenie objawów przed leczeniem	znaczne	-
zaburzenia nastroju	depresje	depresje
neurotyzm (skala Eysencka)	nasilony	nasilony
osobowość zależna - wartość w MMPI	wysoka	wysoka

Panuje opinia, że objawy odstawienia pojawiają się dopiero po 6-8 miesiącach leczenia dawkami terapeutycznymi lub po 2-3 tygodniach stosowania 2-5 krotnie większych dawek (Sussman 1993). Rzadko objawy zespołu odstawienia pojawiają się wcześniej niż po 4 miesiącach stosowania dawek terapeutycznych.

W zależności od sposobu odstawiania leku i okresu biologicznego półtrwania benzodiazepiny ryzyko pojawienia się objawów zespołu odstawienia jest szacowane na 15-44% osób leczonych przez ponad pół roku (Higgitt i Lader 1985, Tornatore i in. 1987, Rickels i in. 1990). Zdarzają się jednak autorzy, których zdaniem jest ono znacznie wyższe (np. według Schweizera i in. 1990) i wynosi 90-100% u leczonych przez ponad rok.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia wzrasta wraz z czasem systematycznego leczenia, na przykład według Peturssona i Ladera (1984) z 25-45% leczonych przez 2 lata do 75% przyjmujących leki przez 6-8 lat.

Objawy zespołu odstawienia mogą wystąpić już w dniu odstawienia, jak też i o wiele później, nawet po 2-3 tygodniach (Barnas i in. 1991, Owen i Tyrer 1981, Schweizer i in.

1990). Zazwyczaj objawy utrzymują się przed kilka dni (u 57%), ale niekiedy trwają długo, nawet przez wiele miesięcy (Ashton 1984, Brenner i in. 1991, Busto i in. 1988, Higgitt i in. 1990). U ponad połowy pacjentów obserwuje się długotrwałe utrzymywanie się objawów depresyjnych.

Reakcje paradoksalne: stany pobudzenia, niedostosowane zachowanie, przeżycia depersonalizacyjne i inne psychozy z pobudzeniem występujące nawet czasem po jednorazowym przyjęciu benzodiazepin nie mają charakteru zespołów abstynencyjnych (Ayd 1992, Jouglin i Russel 1988, Vgoutzas 1993, Kales 1993). Natomiast niewątpliwie w ramach zespołu odstawienia także mogą występować psychozy (Barnas i in. 1991, Brenner i in. 1991, Schopf 1981, Tornatore i in. 1987). Martinez-Cano i in. (1993) w grupie 153 osób uzależnionych od benzodiazepin aż u 11% stwierdzili psychozy: u 5% nasilone depresje, u 2% zespoły depersonalizacyjne, u 1% zaburzenia świadomości, u pozostałych 3% inne psychozy. W badanej przez tych autorów grupie aż u 3% występowały napady drgawkowe.

Niekiedy zespoły odstawienia stanowią zagrożenie życia i stwarzają poważne problemy

terapeutyczne. Rutynowym postępowaniem jest powrót do benzodiazepin (tyle że do leków długo działających) i ich bardzo powolne odstawianie. Za bezpieczne uznaje się redukowanie dawki o 1/8 na dzień (Higgitt i in. 1985, Schweizer i in. 1990) lub tylko 23% w ciągu tygodnia (Shader i in. 1993). Przy zmianie benzodiazepin o krótkim okresie biologicznego półtrwania na pochodne długo działające należy podać dawkę odpowiadającą 2-3 krotnemu ekwiwalentowi dotychczas stosowanego leku.

Znajomość czynników zwiększających ryzyko wystąpienia objawów abstynencyjnych pozwala na zachowanie szczególnej ostrożności przy rozpoczynaniu leczenia benzodiazepinami.

Ograniczenie czasu leczenia i równoczesne prowadzenie psychoterapii pozwala na wyeliminowanie ryzyka wystąpienia zarówno objawów abstynencyjnych, jak i uzależnienia od leku.

PIŚMIENNICTWO

- Ashton H.: Benzodiazepine withdrawal: an unfinished story. *Brit. Med. J.* 1984, 288, 1135-1140.
- Ayd F.: Memory impairment following single doses of alprazolam. *Inst. Drug Ther. Newsl.* 1992, 27, 1-4.
- Ayd F.: Triazolam 0,25 mg: A reanalysis. *Int. Drug Ther. Newsl.* 1992, 27, 17-24.
- Barnas C., Fleischhacker W.W., Whitworth A.B., Schett P., Stuppach C., Hinterhuber H.: Characteristics of benzodiazepine long-term users: investigation of benzodiazepine consumers among pharmacy customers. *Psychopharmacol.* 1991, 103, 233-239.
- Brenner P.M., Wolf B., Rechlin T., Kaucert G., Ruther E., Hippus H.: Benzodiazepine dependence: Detoxification under standardized conditions. *Drug Alcohol. Depend.* 1991, 29, 2, 195-204.
- Busto U., Sellers E.M., Naranjo C.A., Capell H., Sanchez-Crais M., Sykora K.: Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. *N. Engl. J. Med.* 1986, 315, 854-859.
- Busto U., Fomazzari J., Warango C.A.: Protracted tinnitus after discontinuation of long-term therapeutic use of benzodiazepines. *J. Clin. Psychopharm.* 1988, 8, 359-382.
- Burrows G.D., Norman T.R., Judd F.K., Marriott P.F.: Short-acting versus long-acting benzodiazepines: discontinuation effects in panic disorders. *J. Psych. Res.* 1990, 24, suppl. 2, 65-72.
- Cantopher T., Olivieri S., Cleave N., Edwards J.G.: Chronic benzodiazepine dependence. A comparative study of abrupt withdrawal under propranolol cover versus gradual withdrawal. *Brit. J. Psychiatr.* 1990, 156, 406-411.
- Cekiera C.: Trankwilizatory. *Probl. Alkoh.* 1995, 2, 3-4.
- Ciraulo D.A., Barnhill J.G., Ciraulo A.M., Greenblatt D.J., Shader R.J.: Parenteral alcoholism as a risk factor in benzodiazepine abuse: a pilot study. *Am. J. Psychiatr.* 1989, 146, 1333-1335.
- Clift A.D.: Factors leading to dependence on hypnotic drugs. *Brit. Med. J.* 1972, 3, 614-617.
- Cloninger C.R.: A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987, 44, 573-588.
- Cole J.O., Chiarello R.J.: The benzodiazepines as a drugs of abuse. *J. Psychiatr. Res.* 1990, 24, suppl. 2, 135-144.
- Committee on safety of medicines. Benzodiazepines, dependence and withdrawal syndromes. *Current Problems* 1988, 21, 1-2.
- DuPont R.L.: A practical approach to benzodiazepine discontinuation. *J. Psychiatr. Res.* 1990, 24, suppl. 2, 81-90.
- Fleischhacker W.W., Barnas C., Hackenberg B.: Epidemiology of benzodiazepine dependence. *Acta Psychiatr. Scand.* 1986, 74, 80-83.
- Godwod-Sikorska C., Sierosławski J.: Rozpowszechnienie używania leków uzależniających wśród ludności Polski. W: Bizoń Z., Szyszowski W. (red.): Zagadnienia alkoholizmu i innych uzależnień. Warszawa 1989, t. 2, 305-312.
- Greenblatt D.J., Miller L.G., Shader R.J.: Benzodiazepine discontinuation syndromes. *J. Psychiatr. Res.* 1990, 24, suppl. 2, 73-79.
- Hallstrom C., Lader M.: The incidence of benzodiazepine dependence in long-term users. *J. Psychiatr. Treat. Eval.* 1982, 4, 293-296.
- Higgitt A.C., Lader M.H., Fonagy P.: Clinical management of benzodiazepine dependence. *Brit. Med. J.* 1985, 291, 688-690.
- Higgitt A.C., Fonagy P., Toone B., Shine P.: The prolonged benzodiazepine withdrawal syndrome: anxiety or hysteria? *Acta Psychiatr. Scand.* 1990, 82, 165-168.
- Jaspers K.: *Allgemeine Psychopathologie.* Springer, Berlin, New York 1973.
- Joughin N., Russel G.: "Iatrogenic crisis" admission for benzodiazepine dependence. *Int. J. Ther. Comm.* 1988, 9, 41-47.
- Juergens S., Morse R.: Alprazolam dependence in seven patients. *Am. J. Psychiatr.* 1988, 145, 625-627.
- Kales A.: Benzodiazepines: efficacy side effects and withdrawal. 9th World Congress Psychiatr., Rio de Janeiro 1993.
- Kemper N., Poser W., Poser S.: Benzodiazepin-Abhängigkeit. *Dtsch. Med. Wschr.* 1980, 49, 1707-1712.
- Kleber H.D.: The nosology of abuse and dependence. *J. Psychiatr. Res.* 1990, 24, suppl. 2, 57-64.
- Lader M.H.: Benzodiazepine dependence. *Pharmacol.* 1987, 1/4, 299-302.
- Lader M., Morton S.: Benzodiazepine withdrawal syndrome. *J. Subst. Abuse. Treat.* 1991, 8, 53-59.

31. Ladewig D.: Das Abhängigkeitspotential der Benzodiazepine. W: Coper H., Rommelsbacher H. (red.): Benzodiazepine. Urban Schwarzenberg, München - Baltimore 1987, 96-112.
32. Laux G., Puryear D.A.: Benzodiazepine - misuse, abuse and dependency. Am. Fam. Physician. 1984, 30, 139-147.
33. Linnoila M.I.: Benzodiazepines and alcohol. J. Psychiatr. Res. 1990, 24, suppl. 2, 121-127.
34. Martinez-Cano H., Vela-Beuno A., Farr I.: Severe neuropsychiatric manifestations of the benzodiazepine withdrawal syndrome. 9th World Congress Psychiatr. Rio de Janeiro 1993.
35. Mellinger G.D., Baltner M.B., Uhlenhuth E.H.: Prevalence and correlates of the long-term regular use of anxiolytics. JAMA 1984, 251, 376-379.
36. Müller-Oerlighausen B.: Precipitation and misuse of benzodiazepines in the Federal Republic Germany. Pharmaco-psychiatry 1986, 19, 8-13.
37. Müller R.: Zur Epidemiologie des Konsums legaler und illegaler Drogen in der Schweiz. Ther. Umschau 1982, 39.
38. Noyes R., Garvey M.J., Cook B.L., Suelzer M.: Controlled discontinuation of benzodiazepine treatment for patients with panic disorders. Am. J. Psychiatr. 1991, 148, 517-523.
39. Olivieri S., Cantopher T., Edwards J.G.: Two hundred years of dependence on antianxiety drugs. Hum. Psychopharm. 1986, 1, 117-123.
40. Owen R.T., Tyrer P.: Benzodiazepine dependence. Brit. J. Addict. 1981, 76/2, 133-145.
41. Orzak M.H., Friedman L., Dessain E.: Comparative study of the abuse liability of alprazolam, lorazepam, diazepam, metaqualone and placebo. Int. J. Addict. 1988, 23, 449-467.
42. Petursson H., Lader H.M.: Dependence on tranquilizers. Univ. Press, New York 1984.
43. Plant M.: Sociokultural factors in illicit drug use in Britain: An introduction. WHO Meeting: Influence of socio-cultural factors in drug abuse. Wiedeń 1988.
44. Rickels K., Case W.G., Schweizer E., Garcia-Espana F., Fridman R.: Benzodiazepine dependence: management of discontinuation. Psychopharmacol. Bull. 1990, 26, 1, 63-68.
45. Rickels K., Schweizer E., Case W.G., Greenblatt D.J.: Long-term therapeutic use of benzodiazepines. Arch. Gen. Psychiatry 1991, 48, 51-59.
46. Roy-Byrne P.P., Hommer D.: Benzodiazepine withdrawal. Overview and implications for the treatment of anxiety. Am. J. Med. 1988, 84, 1041-1052.
47. Salzman C.: APA Task Force report on benzodiazepine dependence toxicity and abuse. Am. J. Psychiatr. 1991, 148, 2, 151-2.
48. Shader R.I., Greenblatt D.J.: Use of benzodiazepines in anxiety disorders. N. Eng. J. Med. 1993, 329:1405.
49. Schöpf J.: Ungewöhnliche Entzugssyndrome nach Benzodiazepin Langzeitbehandlung. Nervenarzt 1981, 52, 288-292.
50. Schweizer E., Rickels K., Case W.G., Greenblatt D.J.: Long-term therapeutic use of benzodiazepines. Arch. Gen. Psychiatry 1990, 47, 908-915.
51. Smith D.E., Laundry M.L.: Benzodiazepine dependency discontinuation: focus on the chemical dependency detoxification setting and benzodiazepine-polydrug abuse. J. Psychiatr. Res. 1990, 24, suppl. 2, 145-156.
52. Sussman N.: Treating anxiety. While minimizing abuse and dependence. J. Clin. Psychiatry 1993, 54/5, 44-51.
53. Taylor F.K.: The damnation of benzodiazepines. Brit. J. Psychiatry 1989, 154, 697-704.
54. The American Psychiatric Association. Task force on benzodiazepine dependency. APA Press, Washington 1990.
55. Tommatore F.L., Sramek J.J., Okuma B.Z., Pi E.H.: Reactions to psychotropic medication. Plenum Med. Book Comp. New York, London 1987.
56. Tyrer P.J.: Dependence on benzodiazepines. Brit. J. Psychiatr. 1980, 137, 576-577.
57. Tyrer P.J., Seivewright N.: Identification and management of benzodiazepine dependence. Postgrad. Med. J. 1984, 60/2, 41-46.
58. Visotsky H.M.: Final Report WPA. Task Force in sedative hypnotics.
59. Vgoutzas A.: Mechanism of benzodiazepine adverse reactions. 9th World Congress Psychiatry, Rio de Janeiro 1993.
60. WHO Expert Committees on addiction producing drugs. Technical Report, 13th report No. 273, Geneva 1984.
61. WPA. Task Force on sedative hypnotics. Eur. Psychiatry 1993, 8, 45-49.
62. Winokur A., Rickels K., Greenblatt D.J., Snyder P.J., Schatz N.J.: Withdrawal reaction from long-term, low-dosage administration of diazepam. Arch. Gen. Psychiatry 1980, 37, 101-105.

*Adres: Doc. Małgorzata Rzewuska, Samodzielna Pracownia Farmakoterapii IPiN,
Al. Sobieskiego 119, 02-957 Warszawa*