

## **Z warsztatów badawczych i doświadczeń klinicznych**

**Dariusz Wasilewski, Halina Matsumoto, Ewa Kur, Anna Dziklińska,  
Elżbieta Woźny, Krystyna Stencka, Michał Skalski, Piotr Chaba,  
Waldemar Szelenberger**

I Klinika Psychiatryczna AM w Warszawie

# **METODA SZYBKIEGO NASYCANIA DIAZEPAMEM W LECZENIU MAJACZENIA ALKOHOLOWEGO**

Szacuje się, że w okresie ostatnich kilkudziesięciu lat wypróbowano w leczeniu majaczenia alkoholowego ponad sto różnych leków i ich kombinacji [21]. Idealnego środka dotychczas nie znaleziono. Z powodzeniem stosuje się monoterapię pochodnymi benzodiazepiny lub kłometiazolem, lekami o działaniu uspokajającym i przeciwdrgawkowym. Zaleca się je ze względu na ich działanie GABA-ergiczne, jako że aktywność neuronów GABA-ergicznym jest w alkoholowym zespole abstynencyjnym stłumiona [1]. Działaniu GABA-ergicznemu towarzyszy także hamowanie uwalniania noradrenaliny, a więc podanie agonistów GABA jest ukierunkowane także na domniemany osiowy mechanizm zespołu abstynencyjnego nadaktywności układu noradrenergicznego [41]. Innym uzasadnieniem jest krzyżowa tolerancja z alkoholem prowadząca do substytucji efektu alkoholu przez wyżej wymienione leki [8].

Skuteczność kłometiazolu w alkoholowym zespole abstynencyjnym, od czasu pierwszego doniesienia Giacobiniego i Salum [5], potwierdzono w wielu ośrodkach europejskich, w tym również w Polsce [14, 43]. Wiadomo, że zmniejsza on śmiertelność, łagodzi przebieg i skraca czas trwania majaczenia [9, 14, 18, 43].

Za wyborem benzodiazepin przemawia wyraźniejsze działanie przeciwdrgawkowe i niewielka toksyczność; nawet po wielokrotnym przekroczeniu dawek terapeutycznych zatrucia śmiertelne obserwowano niezwykle rzadko, głównie w połączeniu z innymi lekami psychotropowymi lub alkoholem [26, 35]. W leczeniu majaczenia okazały się skuteczne liczne pochodne beznodiazepiny: alprazolam, bromazepam, chlorazepat, chlordiazepoksyd, diazepam, flurazepam, lorazepam, oksazepam, midazolam [11, 12, 29]. Ich skuteczność

jest porównywalna, przy założeniu, że są podawane w ekwiwalentnych dawkach [7, 11, 16, 32]. W Stanach Zjednoczonych i Kanadzie uważa się je za leki z wyboru [11, 21, 22, 30, 31]. Jednak wyniki leczenia alkoholowego zespołu abstynencyjnego powszechnie stosowanym w Polsce diazepamem, w dawkach podzielonych okazały się mało zachęcające [27, 36]. Nie zapewnia ono terapeutycznego stężenia diazepamem [17, 25, 27, 28]. Dotyczy to zwłaszcza pierwszych 48 godzin, kiedy istnieje największe zagrożenie życia. Poza tym długi okres półtrwania zarówno diazepamem, jak i jego głównego metabolitu, dezmetylodiazepamem, sprzyja kumulacji tych związków w organizmie, co może doprowadzić do wystąpienia objawów zatrucia w ciągu kolejnych dni pobytu pacjenta w oddziale. Wysokie stężenie leku utrzymuje się także wtedy, gdy lek podaje się codziennie w dawkach stopniowo redukowanych [22].

Alternatywę dla dotychczas stosowanych sposobów leczenia stanowi metoda szybkiego nasycania diazepamem, polegająca na podawaniu doustnie co 1-2 godziny 20 mg diazepamem, póki się nie osiągnie poprawy stanu klinicznego [22, 31, 32, 33]. Im krótsze odstępy czasu między kolejnymi dawkami, tym mniejsza jest szansa rozwoju ostrej tolerancji na działanie diazepamem [2, 24, 27]. Według Sellersa i wsp. [33] połowie chorych wystarcza łączna dawka 60 mg diazepamem, efekt osiąga się średnio po 7 godzinach, a większość chorych poprawia się w ciągu 36 godzin. Stężenie terapeutyczne osiąga się w ciągu pierwszych 48 godzin. Ponieważ diazepamem i jego metabolity mają długi biologiczny okres półtrwania [13], po podaniu większej dawki poziom terapeutyczny utrzymuje się jeszcze w ciągu następnych dni [22]. Jednorazowe nasycanie ma tę przewagę nad stosowaniem pochodnych benzodiazepiny w dawkach podzielonych, że uzyskuje się szybko stężenie terapeutyczne, ale bez późniejszego narastania do takiego stężenia leku, które może być toksyczne lub nawet niebezpieczne dla życia [4, 22, 31, 37]. Metoda ta pozwoliła osiągnąć największą, znaną z piśmiennictwa, redukcję czasu trwania majaczenia [10, 19, 20, 22, 31, 32, 33, 39].

## Material i metoda

Metodą szybkiego nasycania leczono 51 osób hospitalizowanych w I Klinice Psychiatrycznej AM i Szpitalu Nowowiejskim w Warszawie, w Szpitalu dla Nerwowo i Psychicznie Chorych im. prof. dr J. Mazurkiewicza w Pruszkowie oraz w Szpitalu dla Nerwowo i Psychicznie Chorych w Ząbkach, w

okresie od kwietnia 1990 r. do października 1994 r. Terapii poddano 46 mężczyzn oraz 5 kobiet z zespołem abstynencyjnym z majaczeniem (według terminologii ICD-10). Wiek pacjentów wahał się od 26 do 60 lat, średnio 38,47 lat. Okres nadużywania alkoholu wynosił od 3 do 25 lat, średnio 14,57 lat. Długość ciągu picia wahała się od 7 do 1400 dni, średnio 78,94 dni. Ilość alkoholu wypijanego dziennie w okresie ciągu, w przeliczeniu na dawkę czystego etanolu, wynosiła od 100 do 675 ml, średnio 324,08 ml. Jedenastu pacjentów piło alkohole niespożywcze. Dwudziestu pacjentów miało majaczenie alkoholowe po raz pierwszy w życiu. Do badań nie kwalifikowano pacjentów z zespołami abstynencyjnymi bez majaczenia, z uzależnieniem mieszanym, innymi psychozami alkoholowymi, psychozami innymi niż alkoholowe, na które nakładało się majaczenie alkoholowe, a także pacjentów, którzy bezpośrednio przed hospitalizacją mieli włączone leczenie środkami psychotropowymi, na przykład przez lekarzy pomocy doraźnej.

Jako przeciwwskazania do podania diazepamem uznano:

Świeży uraz czaszki, choroby przebiegające z możliwością powstania niewydolności oddechowej, niewydolność wątroby, stan po spożyciu alkoholu (na podstawie oznaczenia przy przyjęciu stężenia alkoholu we krwi).

Przed rozpoczęciem leczenia sprawdzano we krwi obecność benzodiazepin i barbituranów.

Diazepam (Relanium-Polfa) podawano doustnie w dawce 10-20 mg co 1-2 godziny. U dwóch osób, ze względu na podejrzenie toksycznego uszkodzenia wątroby, zastosowano oksazepam w dawkach równoważnych [22]. Stan pacjentów oceniano za pomocą skali CIWA-A [34]. Oceniano następujące objawy: nudności i wymioty (nasilenie od 0 do 7 punktów), drżenie (0-7), potliwość (0-7), rodzaje omamów (0-3), nasilenie omamów czuciowych, słuchowych i wzrokowych (każdy objaw odpowiednio od 0 do 6 punktów), zaburzenia przytomności (0-4), utrudnienie kontaktu (0-7), lęk (0-7), pobudzenie ruchowe (0-7), zaburzenia myślenia (0-3), napady drgawkowe (0, 7), bóle głowy (0-7), zaczerwienienie twarzy (0-2). Terapię przerywano, gdy suma punktów w skali CIWA-A spadła poniżej dziesięciu [31, 33, 34].

Grupę kontrolną stanowili pacjenci dobierani według tych samych zasad, hospitalizowani w tym samym czasie, w tych samych szpitalach, ale leczeni innymi metodami, zależnie od decyzji lekarzy prowadzących. Do tej grupy zakwalifikowano 45 pacjentów, w tym 40 mężczyzn i 5 kobiet. Wiek badanych wynosił od 21 do 55 lat, średnio 38,24 lat. Okres nadużywania alkoholu wahał się od 4 do 22 lat, średnio 14,09 lat. Długość ciągu

picia wahała się od 4 do 540 dni, średnio 65,25 dni. Ilość alkoholu wypijanego dziennie w okresie ciągu, w przeliczeniu na dawkę czystego etanolu, wynosiła od 30 do 675 ml, średnio 263,69 ml. Ośmiu pacjentów piło alkohole niespożywcze. Dwudziestu ośmiu pacjentów miało majaczenie alkoholowe pierwszy raz w życiu.

Wszyscy pacjenci otrzymywali, oprócz leczenia psychotropowego, płyny dożylnie oraz witaminy z grupy B.

Ze względu na możliwość pogorszenia i trudności terapeutyczne w przebiegu współistniejących schorzeń somatycznych [6, 8, 22, 38, 40], w obu grupach, w pierwszej dobie, oceniano za pomocą opracowanego uprzednio kwestionariusza [36], również stan somatyczny. Oddziały, w których prowadzono leczenie, miały podstawowy sprzęt oraz leki pierwszej pomocy, w tym flumazenil (Anexate-Roche) - selektywnego antagonistę benzodiazepin [15].

Zarówno poziom alkoholu, jak i łączne stężenie diazepamu (D) i dezmetylodiazepamu (DD) oznaczano metodą immunofluorescencji w świetle spolaryzowanym (FPIA) na analizatorze TDx firmy Abbott [3]. Krew do badań pobierano sześciokrotnie: przed rozpoczęciem terapii, w godzinę po podaniu pierwszej dawki leku, w godzinę po zakończeniu terapii oraz w trzeciej, piątej i siódmej dobie hospitalizacji.

Czas trwania psychozy oceniano od chwili rozpoczęcia leczenia do wygaśnięcia objawów. W analizie statystycznej wyników zastosowano test Manna-Whitneya [23].

Badania przeprowadzono za zgodą Terenowej Komisji do Wykonywania Badań na Ludziach.

## Wyniki

Łączne dawki diazepam, zastosowane w metodzie szybkiego nasycania, wahały się w granicach od 40 do 210 mg, średnio 87 mg. Dwóch pacjentów, jak wspomniano powyżej, otrzymało oksazepam, w dawkach 300 i 400 mg, równoważnych 50 i 67 mg diazepam.

W grupie kontrolnej czterdziestu trzech chorych miało wdrożoną terapię diazepamem w dawkach podzielonych (od 20 do 80 mg pro die, średnio 47 mg pro die), ponadto dwadzieścia dziewięć osób otrzymywało haloperydol w dawkach podzielonych (od 5 do 30 mg pro die, średnio 12 mg pro die), osiem osób prometazynę (od 25 do 150 mg pro die, średnio 103 mg pro die), siedem

osób - hydroksyzynę (od 100 do 300 mg pro die, średnio 157 mg pro die), trzy osoby - kłometiazol (od 600 do 900 mg pro die, średnio 700 mg pro die), jedna osoba perazyne 150 mg pro die, jedna chlorpromazyne - 50 mg pro die oraz jedna - oksazepam 180 mg pro die.

Czas trwania majączenia, od momentu włączenia leczenia do wygaśnięcia objawów, wynosił w grupie badanej od 2 do 24 godzin, a w grupie kontrolnej wahał się od 1 do 123 godzin. Średni czas trwania majączenia alkoholowego w grupie pacjentów leczonych metodą nasyceniową wynosił 6,94 (SD±4,79) godziny, natomiast w grupie kontrolnej 33,80 (SD±25,71) godziny. Różnica jest wysoce istotna statystycznie (U=265.0,  $p < 0,00001$ ).

Tabela I  
Odchylenia i choroby somatyczne w obu grupach  
występujące w trakcie hospitalizacji

Odchylenia i choroby somatyczne	Grupa badana N = 51	Grupa kontrolna N = 45
Podwyższone wartości transaminaz i/lub bilirubiny	34(67%)	27(61%)*
Zaburzenia elektrolitowe:	25(49%)	16(36%)*
hipokaliemia	16(31%)	11(25%)*
hiperkaliemia	1(2%)	0
hiponatremia	4(8%)	2(5%)*
hipernatremia	4(8%)	3(7%)*
Niedokrwistość	11(22%)	9(20%)*
Podwyższony OB	8(16%)	9(20%)*
Podwyższone wartości RR (skurczowe powyżej 160 mm Hg i/lub rozkurczowe powyżej 95 mm Hg)	11(22%)	14(31%)
Temperatura powyżej 38°C	2(4%)	7(16%)
Tachykardia powyżej 100/min	30(59%)	28(62%)
Polineuropatia	3(6%)	3(7%)
Zapalenie płuc	1(2%)	2(4%)
Zapalenie oskrzeli	-	2(4%)
Choroby układu moczowego	1(2%)	2(4%)

\* - badania wykonano u 44 pacjentów, jedna osoba odmówiła pobrania krwi.

Odchylenia i schorzenia somatyczne w obu grupach, wykryte w trakcie hospitalizacji na podstawie badania obiektywnego, przedstawiono w tabeli I. W grupie badanej u pięciu pacjentów przed rozwinięciem się majaczenia wystąpił pojedynczy napad drgawkowy, w grupie kontrolnej napad drgawkowy wystąpił u dwóch osób. Z wywiadu wiadomo, że u ośmiu pacjentów w grupie badanej i dziewięciu pacjentów w grupie kontrolnej występowały w przeszłości napady drgawkowe.

W obu grupach nie było zgonów.

Tabela 2

Zakres stężeń oraz średnie stężenia diazepamu (D) i dezmetylodiazepam (DD) w surowicy leczonych metodą szybkiego nasycania.

Dane	Stężenie D+DD w surowicy (ng/ml)*				
	1 godz. po pierwszej dawce	1 godz. po ostatniej dawce	3 doba	5 doba	7 doba
statystyczne			nie podawano diazepamu		
$X \pm SD$	256 ± 157	1031 ± 803	611 ± 319	474 ± 328	338 ± 187
Xmin - Xmax	18 - 776	353 - 3400	179 - 1693	100 - 1634	105 - 787

$X \pm SD$  - wartość średnia i odchylenie standardowe

Xmin - Xmax - zakres stężeń

\*Oznaczenia wykonano metodą immunofluorescencji w świetle spolaryzowanym (FPIA) na analizatorze TDx<sup>®</sup> firmy Abbott

Próg czułości metody (cut-off): 12 ng/ml

Zakres stężeń surowic kontrolnych:

niskie: 63,7 - 86,3 ng/ml

średnie: 255 - 345 ng/ml

wysokie: 595 - 805 ng/ml

Zakres stężeń oraz średnie stężenia diazepam (D) i jego głównego metabolitu - dezmetylodiazepam (DD) przedstawiono w tabeli II. Po upływie godziny od podania pierwszej dawki diazepamu łączne stężenie D + DD wahało się w granicach 18-776 ng/ml (średnio 256±157 ng/ml) i nie przekraczało górnej granicy dla zakresu wysokich stężeń w metodzie FPIA czyli 1000 ng/ml. Maksymalne stężenie D + DD po upływie godziny od zakończenia terapii mieściło się w granicach od 353 do 3400 ng/ml (średnio 1031±803 ng/ml). Próby z wynikiem powyżej 1000 ng/ml analizowano ponownie po odpowiednim rozcieńczeniu. W trzech przypadkach stę-

żenie D + DD było wysokie, od 2,5 do 3,5-krotnie wyższe niż górna granica stężeń dla metody FPIA w przypadku osób nie uzależnionych od alkoholu. W kolejnych dobach hospitalizacji, trzeciej, piątej i siódmej, stężenie D + DD systematycznie się obniżało i wynosiło odpowiednio: 179-1693 ng/ml (średnio  $611 \pm 319$  ng/ml), 100-1634 ng/ml (średnio  $474 \pm 328$  ng/ml) oraz 105-787 ng/ml (średnio  $337 \pm 187$  ng/ml).

## Omówienie wyników

Wyniki szybkiego nasycania diazepamem wskazują na dużą skuteczność tej metody w leczeniu majaczenia alkoholowego. Skuteczność ta przejawia się znacznym skróceniem czasu trwania majaczenia: czas trwania psychozy był prawie pięciokrotnie krótszy w grupie badanej. Wyniki nasze są zgodne z danymi z piśmiennictwa [10, 19, 22, 31, 32, 33], a także z naszymi wcześniejszymi obserwacjami [39].

Nie obserwowano powikłań w toku leczenia metodą szybkiego nasycania. Brano jednak pod uwagę możliwość powikłań ze strony ośrodkowego, zarówno podczas doboru pacjentów, jak i w trakcie terapii. Przed rozpoczęciem leczenia oznaczano stężenie benzodiazepin, barbituranów i alkoholu we krwi. Każdy oddział posiadał podstawowe środki i leki pierwszej pomocy, w tym flumazenil (Anexate-Roche) jako antidotum, ale nie było potrzeby ich użycia w żadnym z badanych przypadków. Dodatkowym zabezpieczeniem było monitorowanie stężeń D + DD w trakcie prowadzonej terapii. Było to możliwe dzięki zastosowaniu metody FPIA, która pozwalała na otrzymanie wyniku badania w ciągu bardzo krótkiego czasu (około 15 minut). A zatem wynik badań laboratoryjnych mógł mieć istotne znaczenie przy podejmowaniu decyzji o kontynuacji bądź przerwaniu leczenia. W badanym materiale decyzję taką podejmowano jednak przede wszystkim na podstawie stanu klinicznego pacjenta. W literaturze opisano stan śpiączki przy poziomie D + DD 3000 ng/ml oraz przypadki zejścia śmiertelnego przy poziomie D + DD 4800 ng/ml u pacjentów nie uzależnionych od alkoholu [42], a także przypadki pacjentów, którzy mieli stężenie diazepam w surowicy krwi rzędu 20000-30000 ng/ml i mimo głębokich zaburzeń świadomości, do śpiączki włącznie, szybko się wybudzali [26]. U jednego z leczonych pacjentów, który otrzymał łączną dawkę 200 mg diazepam w ciągu 11 godzin, w godzinę po zakończeniu terapii stwierdzono stężenie D + DD rzędu 3400 ng/ml, u drugiego, który otrzymał taką samą dawkę w ciągu 13 godzin,

maksymalne stężenie D + DD wynosiło 2500 ng/ml, u trzeciego zaś, który otrzymał łączną dawkę 180 mg diazepamu w ciągu 10 godzin stężenie D + DD wynosiło 3212 ng/ml. W tych trzech przypadkach oznaczenia wykonane metodą FPIA zostały potwierdzone metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC). Pomimo tak wysokich stężeń benzodiazepin we krwi, u wyżej wymienionych trzech pacjentów nie obserwowano powikłań ze strony układu oddechowego i krążenia, kontakt słowny był zachowany. Omawiani pacjenci od wielu lat nadużywali alkoholu (odpowiednio 15, 24 i 12 lat), w okresie wielotygodniowych ciągów (od 4 do 20 tygodni) wypijali znaczne ilości alkoholu (od 0,5 do 1 litra wódki dziennie). Brak objawów przedawkowania mimo tak wysokich poziomów D + DD należy wiązać ze zjawiskiem tolerancji. Opis wyżej wymienionych przypadków jest przedmiotem odrębnej publikacji, przygotowywanej do druku.

Należy wspomnieć, że w niektórych przypadkach majaczenia alkoholowego z nasilonymi omamami i pobudzeniem czy też o ciężkim i długotrwałym przebiegu, leczenie pochodnymi benzodiazepiny może się okazać niewystarczające [29]. Sami autorzy metody szybkiego nasycania diazepamem zalecali w przypadkach takich podawanie haloperydolu, choć uważają oni, że haloperydol nie powinien być stosowany jako środek podstawowy, a jedynie jako wspomagający [22]. Można też stosować inne pochodne butyrofenonu [29]. W badanym materiale nie było to jednak konieczne.

## PODSUMOWANIE

Uzyskane wyniki świadczą o tym, że metoda szybkiego nasycania diazepamem stanowi istotny postęp w farmakoterapii majaczenia alkoholowego, pozwala bowiem uzyskać wydatne skrócenie czasu trwania psychozy. Wymaga ona jednak specjalnego przeszkolenia personelu, ponadto jest bardziej pracochłonna, ponieważ każdy pacjent wymaga indywidualnej oceny przed kolejnym podaniem leku. Przy zachowaniu odpowiednich środków ostrożności wydaje się być metodą bezpieczną.

Autorzy składają podziękowanie dyrektorowi Szpitala dla Nerwowo i Psychicznie Chorych im. prof. dr J. Mazurkiewicza w Pruszkowie p. dr Marii Pałubie oraz lekarzom: p. dr Ewie Bizoń i p. dr Marii Grabowskiej, a także dyrektorowi Szpitala dla Nerwowo i Psychicznie Chorych w Zabkach p. dr Ewie Radwańskiej oraz lekarzom: p. dr Ewie Sisickiej i p. dr Markowi Wójcikowi za okazaną pomoc.



Loading dose method in the treatment of delirium tremens with Diazepam

**Summary**

In the treatment of delirium tremens GABA-ergic medications are commonly recommended, since GABA neurons activity is suppressed in the alcohol withdrawal syndrome. The requirements are met by benzodiazepine derivatives and by Clometazol. More pronounced anticonvulsive action and small toxicity are the assets supporting the choice of benzodiazepines. However, results of treatment with Diazepam administered in divided doses have not been encouraging. An alternative to the traditional treatment applied so far is the loading dose method, consisting in the administration of 10 to 20 mg of Diazepam orally every 1 to 2 hours, until symptom relief is attained. In the study effectiveness of this method in comparison to other treatments was assessed. The experimental and control groups consisted of 51 and 45 patients, respectively. Severity of their delirium tremens symptoms was assessed using the CIWA-A scale. The total dose of Diazepam in the group under study ranged from 40 to 210 mg (with the mean dose of 87 mg). Controls received Diazepam and other psychotropic drugs in divided doses. The duration of delirium tremens in the experimental group ranged from 2 to 24 hours, and in controls from 2 to 123 hours, with the mean duration of 6,94 (SD±4,79) and 33,80 (SD±25,71) hours, respectively. The results indicate a considerable efficacy of this method, as the mean duration of the psychotic disorder was almost 5 times shorter in the target group. Providing that appropriate safety measures are used, the loading dose method seems to be safe; no significant complications have occurred in the course of treatment with this method.

**Key words:** delirium tremens, Diazepam, loading dose method

Dariusz Wasilewski et al.

**Piśmiennictwo**

1. Airaksinen M.M., Peura P., Mechanism of alcohol withdrawal syndrome. *Med. Biol.*, 1987, 65, 105-112.
2. Barnett A., Fiere W.: Acute tolerance to diazepam in cats. W: S. Garattini, E. Mussini, L.O. Randall (red.): *The benzodiazepines*. Raven Press, New York 1973, 545-557.

3. Benzodiazepines serum: TDx assay information Abbott ® Laboratories, 1989.
4. Bogdanik T., Zestawienie leczniczych, toksycznych i śmiertelnych stężeń leków i substancji chemicznych we krwi. W: T. Bogdanik (red.): Toksykologia kliniczna. PZWL, Warszawa 1988, 589-596.
5. Giacobini E., Salum I., Treatment of delirium tremens. A comparative study of different therapeutic methods in 434 cases. *Acta psychiatr. scand.*, 1961, 37, 198-208.
6. Gillman M.A., Lichtigfeld.: The drug management of severe alcohol withdrawal syndrome. *Postgrad. Med. J.*, 1990, 66, 1005-1009.
7. Greenblatt D.J., Pharmacology of Benzodiazepine Hypnotics. *J. Clin. Psychiatry* 1992, 53 (suppl.6), 7-13.
8. Gross M., Lewis F., Hastey J.: Acute alcohol withdrawal syndrome. W: B. Kissin, H. Begleiter (red.): *The Biology of Alcoholism. Tom III: Clinical Pathology.* Plenum Press, New York 1974, 193-236.
9. Habrat B., Farmakoterapia alkoholowych zespołów abstynencyjnych. *Post. Psychiatr. Neurol.*, 1992, 1, 199-206.
10. Heinälä P., Piepponen T., Heikkinen H.: Diazepam loading in alcohol withdrawal: clinical pharmacokinetics. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 1990, 28, 211-217.
11. Hollister L.H., Müller-Oerlinghausen B., Rickels K., Shader R.I., Clinical uses of benzodiazepines. *J. Clin. Psychopharmacology*, 1993, 13 (supl. 1), 107S-117S.
12. Jaffe J. H., Ciraulo D. A.: Drugs used in the treatment of alcoholism. W: J.H. Mendelson, N.K. Mello (red.): *The Diagnosis and Treatment of Alcoholism.* McGraw-Hill Book Co., New York 1988, 355-389.
13. Kaplan S.A., Pharmacokinetics of the benzodiazepines. W: R.G. Priest, V. Vianna Filho, M. Skreta (red.): *Benzodiazepines today and tomorrow.* MTP Press Ltd., Lancaster 1980, 47-60.
14. Ketner M., Lutyńska E., Sierzpowska A., Wyniki leczenia majaczenia dziennego (delirium tremens) w latach 1972-1979 na materiale własnym. *Psychiatr. Pol.*, 1981, 15, 337-341.
15. Klotz U., Kanto J., Pharmacokinetics and clinical use of flumazenil (Ro 15-1788). *Clinical Pharmacokinetics* 1988, 14, 1-12.
16. Leonard B.E., Anxiolitics and the treatment of anxiety disorders. W: B.E. Leonard (red.): *Fundamentals of psychopharmacology.* John Wiley and Sons, Chichester 1993, 99-112.

17. Long J.W., Clinical management of prescription drugs. Harper and Row Publishers, Inc., Philadelphia 1984, 284.
18. Majumdar S.K.. Chlormethiazol: current status in the treatment of the acute ethanol withdrawal syndrome. *Drug Alcohol Depend.*, 1991, 27, 201-207.
19. Manikant S., Tripathi B.M. & Chavan B.S., Loading dose diazepam therapy for alcohol withdrawal state. *Indian J. Med. Res.[B]*, 1993, 98, 170-173.
20. Matsumoto H., Rewekant M., Wasilewski D., Gumulka W., Therapeutic monitoring of alcohol withdrawal during diazepam loading-dose treatment. W: I. Sunshine (red.): *Recent Developments in Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology*. Marcel Dekker, Inc., New York 1992, 489-495.
21. McMicken D.B., Alcohol withdrawal syndromes. *Emerg. Med. Clin. North Am.*, 1990, 8, 805-819.
22. Naranjo C.A., Sellers E.M., Clinical assessment and pharmacotherapy of the alcohol withdrawal syndrome. W: M. Galanter (red.): *Recent Developments in Alcoholism*. Plenum Press, New York 1986, tom IV, 265-281.
23. Norusis M.J., *SPSS Base System User's Guide*. SPSS Inc. Chicago 1990.
24. Nutt D.J., The critical issues in benzodiazepine tolerance and withdrawal. W: J. Mendlewicz, G. Racagni (red.): *Target receptors for anxiolytics and hypnotics: from molecular pharmacology to therapeutics*. *Int. Acad. Biomed. Drug Res.*, 1992, 3, 74-77.
25. Poster R., Pitlich W., Antiepileptic drugs. W: B. Katzung (red.): *Basic and clinical pharmacology*. Appleton and Lange, 1987, 263-278.
26. Prescott L.F., Safety of the benzodiazepines. W: E. Costa (red.): *The benzodiazepines: from molecular biology to clinical practice*. Raven Press, New York 1983, 253-265.
27. Rewekant M., Matsumoto H., Wilczak-Szadkowska H., Krzyżowski J., Gumulka W., Monitorowanie stężenia diazepamu i N-desmetylodiazepamu w czasie detoksykacji pacjentów uzależnionych od alkoholu. W: *Materiały XXXVI Zjazdu Naukowego PTP, Łódź, 22-24 VI 1989, tom II*, 374-382.
28. Rickels K., Benzodiazepines in the treatment of anxiety: North American experiences. W: E. Costa E (red.): *The benzodiazepines: from molecular biology to clinical practice*. Raven Press, New York 1983, 295-310.

29. Rosenbloom A., Emerging treatment options in the alcohol withdrawal syndrome. *J. Clin. Psychiatry*, 1988, 49 (supl. 12), 28-31.
30. Sellers E.M., Kalant H., Drug therapy: Alcohol intoxication and withdrawal. *New Engl. J. Med.*, 1976, 294, 757-762.
31. Sellers E.M., Naranjo C.A., Strategies for improving the treatment of alcohol withdrawal. W: C.A. Naranjo, E.M. Sellers E.M.: *Research Advances in New Psychopharmacological Treatments for Alcoholism*. Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1985, 157-170.
32. Sellers E.M., Naranjo C.A., New strategies for the treatment of alcohol withdrawal. *Psychopharmacol. Bull.*, 1986, 22, 88-92.
33. Sellers E.M., Naranjo C.A., Harrison M., Devenyi P., Roach C., Sykora K., Oral diazepam loading: simplified treatment of alcohol withdrawal. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1983, 34, 822-826.
34. Shaw J.M., Kolesar G.S., Sellers E.M., Kaplan H.L., Sandor P., Development of optimal treatment tactics for alcohol withdrawal. I. Assessment and effectiveness of supportive care. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1981, 1, 382-385.
35. Shugar G., Guidelines for the use of benzodiazepines. W: E. Persad, V. Rakoff (red.): *Use of Drugs in Psychiatry*. Hans Huber Publ., Toronto 1987, 97-107.
36. Szelenberger W., Wardaszko-Lyskowska H., Włosińska I., Wilczak-Szadkowska H., Skalski M., Parametry warunkujące przebieg alkoholowego zespołu abstynencyjnego. W: *Materiały XXXVI Zjazdu Naukowego PTP*. Łódź, 22-24 VI 1989, tom I, 114-119.
37. Szymura-Oleksiak J., Definicje głównych pojęć farmakokinetycznych. W: H. Adamska-Dyniewska (red.): *Terapia monitorowana za pomocą oznaczeń stężenia leku we krwi*. Towarzystwo Terapii Monitorowanej, Łódź, 1994, 36-38.
38. Thompson W.L., Johnson A.D., Maddrey W.L., Diazepam and paraldehyde for treatment of severe delirium tremens: A controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 1975, 82, 175-180.
39. Wasilewski D., Matsumoto H., Kur E., Dziklińska A., Woźny E., Stencka K., Skalski M., Chaba P., Szelenberger W., Terapia majaczenia alkoholowego metodą szybkiego nasycania diazepamem. *Psychiatr. Pol.* (w druku).
40. Więznowski J., Rybakowski J., Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej w majaczeniu dziennym. *Psychiatr. Pol.*, 1980, 14, 413-416.

41. Wilkins J.N., Gorelick D.A., Clinical neuroendocrinology and neuropharmacology of alcohol withdrawal. W: M. Galanter (red.): Recent Developments in Alcoholism. Tom IV. Plenum Press, New York 1986, 241-263.
42. Welbel L., Nurowska K., Kliniczne aspekty toksyczności leków psychotropowych. W: S. Dąbrowski, J. Jaroszyński, S. Pużyński (red.): Psychiatria. Tom III. PZWL, Warszawa 1989, 244-278.
43. Welbel L., Zaremba J., Kowalewska I., Klometiazol (chlormetiazol) w leczeniu majaczenia alkoholowego. Psychiatr. Pol., 1982, 16, 19-24.