

Flumazenil w leczeniu benzodiazepinowych zespołów abstynencyjnych. Przegląd piśmiennictwa

Flumazenil in the management of benzodiazepine withdrawal
Review of the literature

Dorota Berndt, Bogusław Habrat

Instytut Psychiatrii i Neurologii, Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień, Warszawa

Abstract – Standards of benzodiazepine withdrawal treatment are based on slow benzodiazepine tapering. Such treatment is rather long, not very well accepted by patients, the retention rate in these programmes is rather low and relapses occur frequently. Treatment with flumazenil seems to be promising alternative.

Flumazenil is a drug widely used for its GABA-antagonistic properties, but its pharmacological profile is more complicated: among others it depends on factors such as benzodiazepine acute or chronic use, type of benzodiazepine, chronic low or high daily intake, time after benzodiazepine cessation to flumazenil prescription, acute, repeating or continuous dosages.

Preclinical and clinical studies show that repeated doses of flumazenil administered to chronic benzodiazepine users provoke at best weak withdrawal symptoms, a lack of withdrawal seizures or anticonvulsant action is observed, the period of withdrawal is better tolerated in comparison to benzodiazepine cessation and longer abstinence or reduced benzodiazepine use are facilitated.

This paper provides a review of clinical studies on the use of flumazenil for benzodiazepine withdrawal treatment and discusses its future usefulness.

Key words: flumazenil, benzodiazepines, withdrawal syndrome, partial agonist, GABA receptor

Streszczenie – Standardy odstawiania benzodiazepin u osób uzależnionych od tej grupy leków zalecają procedury jak najdłuższego stopniowego zmniejszania dawek. Wiąże się to z długim czasem leczenia, częstym dyskomfortem, przerywaniem kuracji i dużą nawrotowością.

Próba skrócenia tych procedur i poprawy ich efektywności (lepsze tolerowanie leczenia przez pacjentów, większy odsetek kończących detoksykację, mniejsza nawrotowość) są badania nad zastosowaniem flumazenilu. Coraz częściej jego farmakologiczne działanie interpretuje się nie w kategoriach antagonistycznych w stosunku do kompleksu benzodiazepinowo-GABA-ergicznego, ale w kategoriach agonizmu bez wewnętrznej aktywności. Badania na zwierzętach i na ludziach wykazują, że flumazenil, choć precypituje objawy abstynencyjne, to są one mniej nasilone niż w przypadku nagłego odstawienia benzodiazepin, a przede wszystkim nie powoduje drgawek abstynencyjnych. Tłumaczy się to m.in. agonistycznym wpływem flumazenilu na zmiany adaptacyjne receptora typu *down regulation* lub faktem, że nie łączy się on z więcej niż 60% receptorów benzodiazepinowych, co jest potrzebne do wywołania drgawek.

W pracy przedstawiono wyniki eksperymentalnych prac klinicznych nad użytecznością leczenia flumazenilem benzodiazepinowych zespołów abstynencyjnych.

Słowa kluczowe: flumazenil, benzodiazepiny, zespoły odstawienne, częściowy agonista, receptor GABA

Standardy leczenia benzodiazepinowych zespołów abstynencyjnych

Standardy leczenia benzodiazepinowych zespołów abstynencyjnych nie są opracowane w sposób zadowalający. Zazwyczaj zalecenia sprowadzają się do podstawienia benzodiazepin krótkodziałających benzodiazepinami o średnim lub długim okresie działania, stopniowym jak najdłużej trwającym zmniejszaniem dawki (nie częściej niż raz na tydzień) o co najwyżej 20% dawki początkowej lub jej ekwiwalentu (1). W celu zapobieżenia powikłaniom pod postacią napadu drgawkowego i/lub majaczenia, zaleca się stosowanie leków przeciwdrgawkowych, choć ich działanie zapobiegające drgawkom abstynencyjnym nie zostało dowiedzione. Objawy abstynencyjne lub „objawy z odbicia” (objawy, z powodu których stosowano benzodiazepiny, ale w większym niż wyjściowo nasileniu) leczy się głównie za pomocą, nieposiadających właściwości uzależniających leków przeciwłękowych (buspironu), przeciwdepresyjnych o działaniu sedatywnym (np. z grupy SSRI lub tianeptyny) bądź leków o działaniu promującym sen (np. mirtazapiny, trazodonu) (1).

Rzadziej proponuje się leczenie oparte nie na schematycznym, ale elastycznym zmniejszaniu dawek benzodiazepin, w zależności od pojawiania się objawów abstynencyjnych i od ich nasilenia (2).

W Zespole Profilaktyki i Leczenia Uzależnień opracowaliśmy metodę elastycznego zmniejszania dawek benzodiazepin, opartą zarówno na reagowaniu na pojawianie się i nasilenie objawów abstynencyjnych, jak i na znajomości farmakokinetyki benzodiazepin i kontrolowaniu ich poziomu we krwi (3). Metoda ta wymaga jednak długiego lub bardzo długiego – liczonego w tygodniach, a nawet miesiącach – czasu leczenia. Leczenie ambulatoryjne jest często mało skuteczne, natomiast hospitalizacja, która wiąże się ze znacznymi kosztami, koniecznością długotrwałej izolacji od środowiska, bywa zazwyczaj źle tolerowana przez pacjentów i może powodować kłopoty, np. w pracy zawodowej.

Zasadne stało się zatem poszukiwanie krótszych, bardziej akceptowanych przez pacjentów metod leczenia benzodiazepinowych zespołów abstynencyjnych. Jedną z opcji może być leczenie z użyciem flumazenilu.

Niektóre właściwości farmakologiczne flumazenilu

Obecnie istnieją kontrowersje co do pozycji farmakologicznej flumazenilu.

Znaczna większość farmakologów skłania się ku pogładowi, że flumazenil jest antagonistą receptora benzodiazepinowego (4–11). Argumentami za tym stanowiskiem są liczne badania przedkliniczne i kliniczne, które wykazują, że flumazenil odwraca działanie benzodiazepin, co jest wykorzystywane m.in. w leczeniu ostrych zatruc tą grupą leków (4). Także po przyjęciu terapeutycznych dawek benzodiazepin, flumazenil odwraca takie typowe objawy, jak np. sedację (12).

Drugą cechą, która powinna występować w przypadku typowego antagonisty receptorowego: precypitowanie zespołów abstynencyjnych u przewlekle przyjmują-

cych benzodiazepiny zwierząt i ludzi, nie jest już tak jednoznaczna. Postulowano nawet, by flumazenil był używany do rozpoznawania uzależnienia od benzodiazepin, jako że u zwierząt i osób uzależnionych powoduje wystąpienie niektórych objawów benzodiazepinowego zespołu abstynencyjnego (ze względu jednak na małą liczbę badań u ludzi, jak i ze względów etycznych stosuje się go w tym celu rzadko). Wykazano bowiem zarówno w badaniach na zwierzętach, jak i na ludziach, że podanie flumazenilu po wcześniejszym przewlekłym stosowaniu benzodiazepiny może powodować objawy zespołu abstynencyjnego (5–9, 11). U części osób przy leczeniu napadów paniki benzodiazepinami podanie flumazenilu może doprowadzić do nawrotu objawów, z powodu których stosowano te leki, i to nawet w większym nasileniu (tzw. *rebound effect*) (13). Nie uważa się ich jednak za zjawisko bezpośrednio związane z objawami abstynencyjnymi (14).

Tu pojawia się pewna odmienność od działania typowych antagonistów: precypitowane objawy odstawiennic są mniej nasilone, niż występujące w przypadku odstawienia benzodiazepin (8, 15, 16, 17, 18), przy czym nie obserwowano, by prowokowanie flumazenilem powodowało najpoważniejsze objawy abstynencyjne, np. drgawki (9, 10, 15, 16, 17, 18, 19).

Stało się to jedną z podstaw do sformułowania przez nielicznych badaczy hipotezy, że flumazenil może zachowywać się jako agonista benzodiazepinowy, ale ze znikomą aktywnością wewnętrzną lub jest całkowicie jej pozbawiony. Część innych danych również może być interpretowana jako słabe działanie agonistyczne flumazenilu: powodowanie zwiększonej senności (13), działanie przeciwdrgawkowe (20) i działanie sedatywne (12).

Innym argumentem za tym stanowiskiem miała być obserwacja, że efekt działania flumazenilu jest zależny od dawki. U osób, które nie przyjmowały uprzednio benzodiazepin, flumazenil w małych dawkach (<30 mg) powoduje objawy odwrotne niż benzodiazepiny, jednak w dużych (30–600 mg) wywołuje objawy podobne jak benzodiazepiny (21).

Odmienne działanie flumazenilu na osoby, które nie przyjmowały wcześniej benzodiazepin oraz na osoby przewlekle je używające interpretowano jako wynik różnicy w budowie receptora GABA_A. Przewlekle przyjmowanie benzodiazepin ma bowiem prowadzić do zmian w budowie receptora, manifestujących się jako mechanizm *down-regulation* (22), natomiast flumazenilu – do przebudowy receptora (*up-regulation*) do stanu wyjściowego (10, 22).

Nawiązują do tego Gerra i wsp. (18), którzy zwracają uwagę, że większość eksperymentalnych badań na ludziach nad prowokowaniem objawów abstynencyjnych za pomocą flumazenilu, była związana ze zbyt krótką ekspozycją na benzodiazepiny (9, 11). Stąd wyniki badań (wystąpienie objawów abstynencyjnych) nie odzwierciedlają sytuacji, z jaką ma się do czynienia w przypadku przewlekłego używania benzodiazepin, kiedy dochodzi do przebudowy receptora i wystąpienia zjawiska *down-regulation*. Ale nawet wtedy, gdy objawy te występują, to są zazwyczaj słabo nasilone i dość dobrze znoszone (5, 6, 8, 9, 11, 15, 16, 17, 18). Również u zwierząt doświadczalnych precypitowane flumazenilem

objawy abstynencyjne są słabiej nasilone, niż występujące wyłącznie po odstawieniu benzodiazepin (23, 24).

Zwraca się również uwagę, że jednorazowe podanie flumazenilu ma większe właściwości prowokowania objawów abstynencyjnych, podczas gdy kontynuowanie podawania go może uruchamiać mechanizmy przeciwstawne do antagonistycznego (8).

Z punktu widzenia klinicznego istotny jest fakt, że wbrew oczekiwanym ew. właściwościom antagonistycznym, flumazenil nie powoduje wystąpienia poważnych powikłań, jakimi są drgawki abstynencyjne. Wykazano nawet, że zarówno u zwierząt doświadczalnych (25, 26), jak i u ludzi (20, 27) flumazenil ma właściwości przeciwdrgawkowe. Mechanizm tego zjawiska nie jest wystarczająco poznany i jest raczej przedmiotem spekulacji. Savić i wsp. (27) przyczyn tego zjawiska upatrywali w jego „dwufazowym” działaniu. Początkowo flumazenil miałby okupować tylko część miejsc receptorowych GABA_A, umożliwiając agonistyczne działanie benzodiazepin, wystarczające do zapobiegania drgawkom, a później, szczególnie gdy dawki byłyby ponawiane, miałby wpływać na przebudowę receptora (*up-regulation*). Badania Peričić i wsp. (10) potwierdziły te obserwacje: wykazano, że pod wpływem flumazenilu dochodzi do *up-regulacji* miejsc wiązania benzodiazepin w receptorze oraz zwiększenia wiązania w jednostkach odnoszących się do działania przeciwdrgawkowego.

Innym wy tłumaczeniem jest przyjęcie założenia, że flumazenil jest częściowym agonistą receptora benzodiazepinowego z małą lub żadną aktywnością wewnętrzną. Przemawiałyby za tym niektóre obserwacje doświadczalne i kliniczne: okresowe podawanie flumazenilu uzależnionym od benzodiazepin zwierzętom (28) i ludziom zmniejsza nasilenie późniejszych zespołów odstawiennych. Poza tym u ludzi podawanie flumazenilu zmniejsza przetrwałe i późno występujące objawy abstynencyjne (29). Część badaczy interpretuje te fakty w ten sposób, że flumazenil jako częściowy agonista może modyfikować dokonane przez przewlekłe przyjmowanie benzodiazepin zmiany receptorowe typu *down-regulation* (15, 16, 17, 18, 23).

Kliniczne przesłanki do prób stosowania flumazenilu w benzodiazepinowych zespołach abstynencyjnych

Niepowodowanie nasilonych zespołów abstynencyjnych

Zaobserwowane na zwierzętach doświadczalnych wywoływanie przez flumazenil zespołów abstynencyjnych o mniejszym nasileniu, niż przy raptownym odstawieniu benzodiazepin, potwierdzono na ludziach (8, 15–18). Choć niektórzy zwracają uwagę, że podanie flumazenilu wywołuje objawy abstynencyjne odczuwane zarówno subiektywnie, jak i obserwowane i/lub badane obiektywnie (9, 11), to inni podkreślają, że są one słabo nasilone mniej, niż w przypadku odstawienia benzodiazepin (8, 15, 16, 17, 18). Na przykład Gerra i wsp. (15) podawali flumazenil lub placebo 36 ochotnikom, którym wcześniej przez miesiąc podawano lormetazepam oraz 18 osobom uzależnionym od lormetazepamu. Stwierdzono, że

flumazenil odwracał działanie benzodiazepin, natomiast nie powodował nasilonych objawów zespołu abstynencyjnego, a jedynie nieco zwiększał nasilenie lęku oraz przyspieszał rytm serca i oddechu.

Trzeba jednak zaznaczyć, że w badaniach Mintzera i wsp. (9, 11) lista precipitowanych flumazenilem objawów typowych dla benzodiazepinowego zespołu abstynencyjnego była pokaźna, w tym u 4 osób wystąpiły napady paniki.

Brak działania drgawkorodnego, a nawet działanie przeciwdrgawkowe

Podobnie jak w przypadkach innych zespołów abstynencyjnych, jednym z celów ich leczenia jest niedopuszczenie do przejścia form niepowikłanych w formy powikłane (w przypadku benzodiazepin: w zespoły przebiegające z napadami drgawkowymi i/lub majaczeniem), które są bardziej niebezpieczne dla zdrowia, a nawet życia, poza tym wydają się torować drogę występowaniu powikłanych zespołów w przyszłości.

W dostępnym nam piśmiennictwie dotyczącym flumazenilu znaleźliśmy opis zaledwie jednego przypadku drgawek w dwie doby po leczeniu flumazenilem (30). U 39 pacjentów w czasie 57 detoksykacji drgawki zaobserwowano tylko u jednego pacjenta, z uprzednio występującymi drgawkami o niejasnej etiologii, co według cytowanego autora może być przeciwwskazaniem do tego typu terapii (30). W pozostałych badaniach zjawiska tego nie stwierdzano (5, 6, 8, 9, 11–13, 15–19, 21, 27, 29, 31).

Mało tego – w badaniach Scollo-Lavizzariego (20) stwierdzono, że stosowanie flumazenilu wykazywało działanie przeciwdrgawkowe w zapisach EEG. Zbliżone wyniki uzyskano w pracy Savic i wsp. (27), którzy podawali flumazenil osobom z padaczką i obserwowali zapisy EEG. Stwierdzono, że flumazenil zapobiegał czynności napadowej, głównie u osób z napadami złożonymi częściowymi, w tym u osób, u których powstała tolerancja na klonazepam. Dodatkowo efekt przeciwdrgawkowy utrzymywał się jeszcze w 3-tygodniowym okresie obserwacji.

Wpływ na przetrwałe lub późne objawy abstynencyjne

Badania z flumazenilem u osób uzależnionych od benzodiazepin rozpoczęto na grupie osób, które stosunkowo dawno odstawiły benzodiazepiny, a cierpiały z powodu przetrwałych lub pojawiających się późno objawów abstynencyjnych. Wynikało to, jak się później okazało, z niepotwierdzonych klinicznie obaw, że flumazenil u osób, które niedawno odstawiły benzodiazepiny może precipitować napady drgawkowe. W tej dość specyficznej grupie stwierdzono zmniejszenie nasilenia późnych lub przetrwałych objawów abstynencyjnych i lepszy przebieg uzależnienia (29).

Wpływ na głód benzodiazepin

Podawanie flumazenilu zmniejszyło nasilenie głodu benzodiazepin (mierzone za pomocą 10-punktowej skali analogowej) – ze średnio 10 pkt na tydzień przed terapią flumazenilem, do 1,72 pkt w czasie leczenia i 2,85 pkt tydzień po leczeniu (19).

Wpływ na nawrotowość

W badaniu dotyczącym krótkiego okresu obserwacji (2–4 tygodnie po detoksykacji) wykazano, że osoby detoksykowane przy użyciu flumazenilu miały mniejszy wskaźnik nawrotów, niż leczone zmniejszającymi się dawkami oksazepamu lub placebo (18). O’Neil i wsp. (19) stwierdzili, że u 10 z 29 pacjentów, z którymi udało się utrzymać kontakt, średni okres abstynencji wyniósł 77 dni.

Przegląd badań klinicznych nad zastosowaniem flumazenilu w leczeniu benzodiazepinowych zespołów odstawiennych

W 1993 roku Gerra i wsp. (16) zastosowali flumazenil i placebo w grupie kontrolnej u 18 osób nadużywających flunitrazepam i 18 osób nadużywających lormetazepam. Stwierdzili, że w grupach leczonych placebo od drugiego dnia po odstawieniu benzodiazepin zwiększało się nasilenie objawów odstawiennych, w przeciwieństwie do osób otrzymujących flumazenil.

Trzy lata później ten sam zespół opublikował doniesienie o dynamice objawów u osób, które były uzależnione od lormetazepamu lub eksperymentalnie go otrzymywały przez miesiąc. Stwierdzono, że w obu grupach flumazenil wywoływał jedynie nieliczne i łagodnie nasilone objawy abstynencyjne (15).

Zespół szwedzkich badaczy (17) porównywał cztery 10-osobowe grupy: pacjentów uzależnionych od benzodiazepin oraz osób nieużywających tych leków, którym podawano bądź kumulujące się dawki flumazenilu (0,05, 0,10, 0,25, 0,50 i 1 mg co 15 min.) bądź placebo. Pacjenci uzależnieni od benzodiazepin reagowali na te procedury lepiej, niż osoby z grupy kontrolnej. Stwierdzono duże różnice indywidualne, co autorzy tłumaczą niejednorodnością grupy w odniesieniu do zaburzeń lękowych, neurotycznych cech osobowości itp.

Mintzner i wsp. (9) użyli flumazenilu w celu odstawienia benzodiazepin w grupie osób, które przewlekłe przyjmowały je w małych, terapeutycznych dawkach. Bezpośrednio po iniekcjach flumazenilu w dawce 1 mg/70 kg, obserwowali liczne objawy typowe dla benzodiazepinowego zespołu abstynencyjnego, aczkolwiek bez drgawek abstynencyjnych.

W 2002 roku Gerra i wsp. opublikowali kolejną pracę (18), w której uzależnionych od benzodiazepin pacjentów podzielono na 3 grupy: 1) leczonych flumazenilem przez 8 dni w dawce 2×1 mg oraz zmniejszającymi się przez 3 dni dawkami oksazepamu, 2) leczonych zmniejszającymi się przez 8 dni dawkami oksazepamu i iniekcjami placebo, 3) otrzymujących placebo imitujące flumazenil i placebo imitujące oksazepam. Stwierdzono, że flumazenil szybko odwraca działanie benzodiazepin i w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo znacząco statystycznie zmniejsza nasilenie objawów abstynencyjnych. Znaczącą obserwacją było stwierdzenie, że pacjenci leczeni flumazenilem mieli mniejszy wskaźnik nawrotów w okresie od dwóch do 4 tygodni po zakończeniu detoksykacji.

Kolejną pracą kliniczną było stosowanie flumazenilu przy odstawianiu niebenzodiazepinowych leków nasennych u osób uzależnionych od tej grupy leków (31). U osób uzależnionych, które z powodu narastającej tolerancji przyjmują czasami bardzo duże, wielokrotnie przekraczające zalecane dawki terapeutyczne, stężenia zolpidemu, flumazenil traci swoje selektywne działanie na podjednostki alfa1 receptora GABA_A i zaczyna wpływać na inne podjednostki – podobnie jak benzodiazepiny. W tym sensie uzależnienie od zolpidemu pod względem farmakologicznym i klinicznym wydaje się mało różnić od uzależnienia od benzodiazepin. Qualio i wsp. (31) opisali dwa przypadki detoksykacji z użyciem ciągłych wlewek dożylnych flumazenilu od 0,5–1,0 mg dziennie, w obu przypadkach uzyskując dobre wyniki leczenia: przebieg bez powikłań, krótka, bo jednotygodniowa, hospitalizacja, odstawienie zolpidemu, a w krótkotrwałej katamnezie utrzymywanie abstynencji. Wartość pracy pomniejsza jednak fakt, że równolegle z flumazenilem stosowane były takie leki, jak benzodiazepiny: klonazepam i klobazam (w celach przeciwdrgawkowych), haloperidol (jako lek promujący sen), a po wypisie: baklofen (w celu zapobiegania głodowi zolpidemu) oraz sertralina.

Z Australii pochodzą dwa doniesienia zjazdowe (19, 30) o stosowaniu flumazenilu przy detoksykacji uzależnionych od benzodiazepin. W pierwszym z nich (19) opisano, że flumazenil stosowano dożylnie u 29 osób, z 14 z nich, z którymi był kontakt telefoniczny, przeprowadzono wywiad i stwierdzono, że średnie nasilenie głodu benzodiazepin na tydzień przed leczeniem wynosiło 10 pkt, w czasie infuzji flumazenilu – 1,72 pkt, a po tygodniu – 2,85 pkt. U 7–9 pacjentów, z którymi udało się utrzymać kontakt, używanie benzodiazepin zmniejszyło się: po tygodniu o 86%, po miesiącu – o 78%, po trzech i po sześciu miesiącach – o 60%. U osób, u których wykonano testy na obecność benzodiazepin w płynach ustrojowych, potwierdzono abstynencję po 4 miesiącach – 57% i po sześciu miesiącach – 37%. W nowszym doniesieniu (30) opisano doświadczenia z 57 procedurami u 39 pacjentów. Zróznicowano procedury w stosunku do pacjentów przewlekle przyjmujących małe dawki benzodiazepin (do 10mg/d diazepam lub jego ekwiwalentu), którym podawano 2 mg flumazenilu przez 8–14 dni, oraz w stosunku do osób, które przyjmowały większe dawki – 3–4 mg flumazenilu przez ten sam czas. Wprowadzono innowację polegającą na podawaniu flumazenilu w powolnym wlewie podskórnym (2 pacjentów), a także podjęto próbę leczenia ambulatoryjnego oraz opisano przygotowania do implantacji flumazenilu o przedłużonym oddziaływaniu.

Podsumowanie

Wyniki dotychczasowych badań przedklinicznych i klinicznych wykazały, że działanie flumazenilu jest daleko bardziej złożone, niż do niedawna sądzono, przypisując mu wyłącznie działanie antagonistyczne wobec kompleksu GABA_A.

Działanie to jest prawdopodobnie również zróżnicowane w zależności od rodzaju przyjmowanych benzodiazepin, wielkości ich dawki, długości przyjmowania leków z tej grupy, momentu zastosowania flumazenilu oraz tego, czy był podawany jednorazowo, czy w dawkach powtarzających się lub w sposób ciągły (infuzje). Nieliczne próby kliniczne mogą zachęcać do badań confirmacyjnych i prób klinicznych na różnych populacjach osób uzależnionych od benzodiazepin. Obserwowane bowiem wyniki terapii eksperymentalnych to: niepowodowanie lub powodowanie słabo nasilonych objawów abstynencyjnych na początku kuracji, niepowodowanie napadów drgawkowych, a prawdopodobnie zmniejszanie gotowości drgawkowej, zmniejszanie głodu benzodiazepin, wydłużanie abstynencji lub zmniejszanie używania benzodiazepin. Kuracje z użyciem flumazenilu mogą być też atrakcyjne ze względu na znaczne skrócenie leczenia benzodiazepinowych zespołów abstynencyjnych w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym. Dyskusja nad tą interesującą opcją leczenia pozwala też wnioskować, że można osiągnąć dwa cele: odczuwanie przez pacjentów mniejszego dyskomfortu, niż przy stopniowym zmniejszaniu dawki benzodiazepin oraz „przestrojenie” receptorów na wyjściowy poziom. Niebagatelną sprawą jest również możliwość długotrwałej farmakoterapii flumazenilem (trwają prace nad implantami flumazenilu), co w przypadku stopniowego odstawiania benzodiazepin nie wchodzi w rachubę. Pozwala to oczekiwać większej długoterminowej skuteczności flumazenilu.

Powyższe stwierdzenia stanowią przesłankę do szerszego badawczego penetrowania obszaru, jakim jest leczenie benzodiazepinowych zespołów abstynencyjnych za pomocą flumazenilu.

PIŚMIENNICTWO

1. Lingford-Hughes AR, Welch S, Nutt DJ (2004) Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance misuse, addiction and comorbidity: recommendations from British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 18, 293–335.
2. McGregor C, Machin A, White JM (2003) In-patient benzodiazepine withdrawal: comparison of fixed and symptom-triggered taper methods. *Drug and Alcohol Review*, 22, 175–180.
3. Basińska A, Jamróży A, Habrat B (2009) Odstawianie benzodiazepin i leczenie zespołów abstynencyjnych u osób uzależnionych – indywidualizacja postępowania w oparciu o monitoring kliniczny i farmakokinetyczny. *Alkoholizm i Narkomania*, 1, 75–86.
4. Amrein R, Leishman B, Bentzinger C (1987) Flumazenil in benzodiazepine antagonism. Actions and clinical use in intoxications and anaesthesiology. *Medical Toxicology*, 2, 411–429.
5. Duka T, Ackenheil M, Noderer J, Doenicke A, Dorow R (1986) Changes in noradrenaline plasma levels and behavioral responses induced by benzodiazepine agonist with the benzodiazepine antagonists Ro 15–1788. *Psychopharmacology*, 90, 351–357.
6. Bernik MA, Gorenstein C, Gentil V (1991) Flumazenil precipitated withdrawal syndromes in chronic users of therapeutic doses of diazepam. *Journal of Psychopharmacology*, 5, 215–219.
7. Brodgen RN, Goa KL (1991) Flumazenil a reappraisal of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy as a benzodiazepine antagonists. *Drugs*, 42, 1061–1089.
8. Griffith RR, Evans SM, Guarino JJ, Roache JD, Furman WR, Liebson I, Schwam EM (1993) Intravenous flumazenil following acute and repeated exposure to lorazepam in healthy volunteers:

- antagonism and precipitated withdrawal. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 265, 1163–1174.
9. Mintzer MZ, Stoller KB, Griffith R (1999) A controlled study of flumazenil-precipitated withdrawal in chronic low-dose benzodiazepine users. *Psychopharmacology*, 147, 200–209.
 10. Peričić D, Lazić J, Jazvinščak-Jembrek M, Švob Štrac D, Rajčan I (2000) Chronic exposure of cells expressing recombinant GABA-A receptors to benzodiazepine antagonist flumazenil enhances the maximum number of benzodiazepine binding sites. *Life Sciences*, 76, 303–317.
 11. Mintzer MZ, Griffith R (2005) Flumazenil-precipitated withdrawal in healthy volunteers following repeated diazepam exposure. *Psychopharmacology*, 178, 259–267.
 12. Ziegler WH, Schalch E (1983) Antagonism of benzodiazepine induced sedation in man. W: Sleep 1982, 6th European Congress of Sleep Research. Zurich, Karger, Basel, 427–429.
 13. Nutt DJ, Glue P, Lawson C, Wilson S (1990) Flumazenil provocation of panic attacks. *Archives of General Psychiatry*, 47, 917–925.
 14. Petracca A, Michelini S, Perugi G (1991) Benzodiazepine withdrawal syndrome. Problems of differential diagnosis against depression, panic attack and generalized anxiety. *Clinical Therapy*, 137, 191–197.
 15. Gerra G, Giucasto G, Zaimovic A, Fertonani G, Chittolini B, Avanzini P, Caccavari R, Delsignore R (1996) Intravenous flumazenil following prolonged exposure to lormetazepam in humans: lack of precipitated withdrawal. *International Clinical Psychopharmacology*, 11, 81–88.
 16. Gerra G, Marcato A, Caccavari R, Fertonani-Affini G, Fontanesi B, Zaimovic A, Avanzini P, Delsignore R (1993) Effectiveness of flumazenil (RO 15–1788) in the treatment of benzodiazepine withdrawal. *Current Therapeutic Research*, 54, 580–587.
 17. Saxon L, Hjemdahl P, Hiltunen AJ, Borg S (1997) Effects of flumazenil in the treatment of benzodiazepine withdrawal – double-blind pilot study. *Psychopharmacology*, 131, 153–160.
 18. Gerra G, Zaimovic A, Giusti F, Moi G, Brewer C (2002) Intravenous flumazenil versus oxazepam tapering in the treatment of benzodiazepine withdrawal: a randomized, placebo-controlled study. *Addiction Biology*, 7, 385–395.
 19. O’Neil G, Hulse G, Ong A, Persons Z, O’Neil G, Kelly E (2006) *Rapid benzodiazepine withdrawal as an out-patient procedure. Development and prospects of flumazenil implants*. Stapleford Conference, Berlin, Abstracts and Presentations, CD ROM.
 20. Scollo-Lavizzari G (1984) The anticonvulsant effect of the benzodiazepine antagonist, RO 15-1788: an EEG study in 4 cases. *European Journal of Neurology*, 23, 1–6.
 21. Higgitt A, Lader M, Fonagy P (1986) The effects of benzodiazepine antagonist Ro 15–1788 on psychophysiological performance and subjective measures in normal subjects. *Psychopharmacology*, 89, 395–403.
 22. Miller LG, Greenblatt DJ, Roy RB, Gaver A, Lopez F, Shader RI (1989) Chronic benzodiazepine administration. III. Up-regulation of gamma-aminobutyric acid receptor binding and function associated with chronic benzodiazepine antagonist administration. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 248, 1096–1101.
 23. File SE, Hitchcott PK (1990) A theory of benzodiazepine dependence that can explain whether flumazenil will enhance or reverse the phenomena. *Psychopharmacology*, 101, 525–532.
 24. McNicolas LF, Martin WR, Sloan JW, Wala E (1988) Precipitation of abstinence in nordiazepam- and diazepam-dependent dogs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 245, 221–224.
 25. Robertson H, Rives MA (1983) Benzodiazepine antagonist as an anticonvulsant in an animal model for limbic epilepsy. *Brain Research*, 270, 380–382.
 26. Grecksch G, Cavalho L, Vanault P, Chapouthier G, Rossier J (1983) Convulsions induced by submaximal dose of pentylenetetrazol in mice are antagonized by the benzodiazepine antagonist Ro 11 1788. *Life Sciences*, 32, 2579–2584.
 27. Savic I, Widen L, Stone-Elander S (1991) Feasibility of reversing benzodiazepine tolerance with flumazenil. *Lancet*, 337, 133–137.

28. Gallager DW, Heninger H, Heninger G (1986) Periodic benzodiazepine antagonist administration prevents benzodiazepine withdrawal symptoms in primates. *European Journal of Pharmacology*, 132, 31–38.
29. Lader MH, Morton SV (1992) A pilot study of the effects of flumazenil on symptoms persisting after benzodiazepine withdrawal. *Journal of Psychopharmacology*, 6, 357–363.
30. O'Neil G (2008) *Outpatient ambulatory rapid benzodiazepine detoxification. Developments 2006 to present*. Stapleford Conference, Athens. Presentation, flesh memory.
31. Qualio GL, Lugoboni F, Fornasiero A, Lechi A, Gerra G, Mezzelani P (2005) Dependence on zolpidem: two case reports of detoxification with flumazenil infusion. *International Clinical Psychopharmacology*, 20, 285–287.

Adres do korespondencji

Bogusław Habrat

Instytut Psychiatrii i Neurologii

ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa

tel/fax: (022) 651 93 11

e-mail: habratb@ipin.edu.pl

otrzymano: 28.07.2008

przyjęto do druku: 9.02.2009