

Odstawianie benzodiazepin i leczenie zespołów abstynencyjnych u osób uzależnionych – indywidualizacja postępowania w oparciu o monitoring kliniczny i farmakokinetyczny

Benzodiazepine discontinuation and withdrawal treatment – individualization of treatment based on using clinical assessment and pharmacokinetic monitoring

Anna Basińska-Starzycka, Agnieszka Jamroży, Bogusław Habrat

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

Abstract – Despite of the growing incidence of benzodiazepine dependence, widely accepted standards related to intensive detoxification (i.e. in hospital conditions) are scarce. Few attempts represent schemes, which when adopted in clinical practice appear to be non-effective (translated by the low frequency of completed detoxifications) or if successful are followed by frequent relapses.

The paper suggests a method developed to reduce relapse by identifying reasons of failures. The authors divide the detoxification process into four stages: substitution, dose reduction, elimination and post-withdrawal observation. Each of the stages is analyzed in terms of revealed problems and possible mistakes.

As most important reasons of failures the following are suggested: the practice of calculating doses of long-acting benzodiazepine substitutes from equivalency tables regardless of differences in accumulation, fixing of a first dose of the substitute unchanged for a few days after its initiation, fixed schedules of dose reduction, missed tracking of post-withdrawal serum benzodiazepine elimination and untimely discharge of a patient as a result of misjudged completion of detoxification. By avoiding these mistakes, the authors succeeded in their ward to increase the share of completed detoxifications from 54 to 90 percent.

Consequently, the authors based on their own clinical experience propose an individualized model of detoxification, which combines increased patient satisfaction with reduction of hospital stay. In this model both the clinical state (intensity of withdrawal symptoms) score and the benzodiazepine serum level should be repeatedly measured.

Key words: benzodiazepine dependence, detoxification, individualization

Streszczenie – Mimo zwiększającej się liczby osób uzależnionych od benzodiazepin, brak jest w przypadku tych substancji jednolitych standardów dotyczących intensywnej (szpitalnej) detoksykacji. Nieliczne proponowane schematy, które wdrożone do praktyki klinicznej cechują się małą efektywnością (wyrażaną jako odsetek sfinalizowanych detoksykacji) lub w razie powodzenia – częstymi nawrotami.

W artykule przedstawiono propozycję własnej metody odstawienia benzodiazepin, wypracowanej w celu ograniczenia wpływu hipotetycznych przyczyn niepowodzeń.

Wyróżniono cztery fazy detoksykacji: fazę substytucji, redukcji dawek, eliminacji i obserwacji późnej. Każdą z nich analizowano pod kątem wyłonionych problemów i możliwości błędów.

Do najważniejszych przyczyn niepowodzeń należą: nieuwzględnianie różnic w kumulacji przy obliczaniu dawki długodziałającego leku substytucyjnego według dostępnych tabel przeliczników, utrzymywanie pierwszej dawki tego leku niezmienionej przez kilka dni od rozpoczęcia substytucji, sztywne schematy redukcji dawek, zaniedbanie obserwacji eliminacji benzodiazepin z ustroju po ich całkowitym odstawieniu, przedwczesne wypisywanie pacjentów z powodu błędnego wniosku o zakończeniu detoksykacji. Usunięcie tych błędów zwiększyło odsetek ukończonych detoksykacji z 54% do 90%.

Autorzy, w oparciu o własne doświadczenia kliniczne, proponują model detoksykacji zindywidualizowanej, dążącej do optymalnego kompromisu między komfortem pacjenta a pożądanym krótkim czasem hospitalizacji. W realizacji tego modelu niezbędne jest powtarzalne stosowanie narzędzi do oceny stanu klinicznego (nasilenia objawów odstawiennych) oraz monitorowanie stężenia benzodiazepin w surowicy.

Słowa kluczowe: uzależnienie od benzodiazepin, detoksykacja, indywidualizacja

WSTĘP

Przerwanie przewlekłego używania/nadużywania benzodiazepin i leczenie zespołów abstynencyjnych, potocznie nazywane detoksykacją, jest jednym ze słabiej opracowanych zagadnień terapeutycznych w psychiatrii. Dane podręcznikowe i nieliczne standardy postępowania, artykuły przeglądowe oraz prace badawcze sprowadzają się w zasadzie do ogólnikowych zaleceń, jak: zamiana benzodiazepin krótko- i średnio działających na długodziałające (1–8), schematy obejmujące okresy od kilku dni lub tygodni (9–11) do wielu miesięcy, a nawet lat (2, 3, 6, 12) stopniowego zmniejszania dawek (1–8, 12–18). Najczęściej odbywa się to według z góry założonego schematu, przy czym zwraca się uwagę raczej na regularność zmniejszania dawki i jej wielkość, niż na dynamikę objawów zespołu abstynencyjnego lub innych parametrów. Niezbyt rozpowszechnioną modyfikacją jest detoksykacja polegająca na regulowaniu tempa redukcji dawek w zależności od pojawiania się i nasilania objawów abstynencyjnych, a nie na zmniejszaniu dawek według z góry założonego schematu (19).

Inne środki psychotropowe nie znalazły większego zastosowania w łagodzeniu objawów odstawienia benzodiazepin. Czasami zaleca się leki przeciwdrgawkowe, głównie karbamazepinę (20, 21, 22), rzadziej walproinian (23, 24) – zarówno w celu zmniejszania ryzyka drgawek odstawiennych, jak i w związku z obserwacjami, że karbamazepina stosowana w okresie detoksykacji sprzyja wydłużeniu abstynencji (22). Mechanizm działania karbamazepiny w opisywanych stanach nie jest dokładnie poznany (21). Inne metody nie wyszły poza fazę eksperymentalną, jak np. użycie flumazenilu* (25), a także buspironu (26), trazodonu (24, 27), inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (28), cyjamemazyny (29), propofolu (30), abekranilu (31), kaptodiaminy (32), pregabaliny (33), melatoniny (34).

* przegląd tej metody w tym numerze, str. 55

Przyczyną podjęcia przez nas próby opracowania nowej metody detoksykacji benzodiazepinowej było obserwowanie:

- małej akceptacji ze strony pacjentów dotychczas stosowanego leczenia (prawie połowa z nich – 46% – przerywała detoksykację);
- nietrwałości efektów wcześniejszych detoksykacji (częste nawroty);
- dłuższego – niż wynikałoby to z danych farmakokinetycznych z badań przeprowadzonych na osobach zdrowych – utrzymywania się benzodiazepin w surowicy po całkowitym zaprzestaniu ich podawania u znacznej części uzależnionych pacjentów (35);
- nieadekwatności tabel równoważności dawek różnych benzodiazepin w przypadku detoksykacji osób uzależnionych.

Oczekiwania wobec prezentowanej poniżej metody szły w kierunku zwiększenia odsetka ukończonych detoksykacji i zmniejszenia prawdopodobieństwa szybkiego nawrotu, poprzez zidentyfikowanie i wyeliminowanie czynników wpływających na niepowodzenia.

Założeniem naszego postępowania, mającego na celu poprawę efektywności leczenia, było zindywidualizowane dawkowanie benzodiazepin w oparciu o monitorowanie ich poziomu we krwi i kliniczną ocenę nasilenia oraz dynamiki benzodiazepinowego zespołu abstynencyjnego.

FAZY LECZENIA BENZODIAZEPINOWYCH ZESPOŁÓW ABSTYNYJNYCH

Powszechnie stosowane podejścia w prowadzeniu detoksykacji benzodiazepinowej zakładają na ogół określone schematy redukcji dawki, w ustalonych odstępach czasu (1–8, 12–18). Zwykle również uważa się postępowanie za zakończone z chwilą całkowitego odstawienia leku. Zastosowanie w naszym ośrodku równoległego monitorowania poziomu benzodiazepin pozwoliło jednak na wyodrębnienie i prześledzenie 4 faz detoksykacji:

1. fazy substytucji
2. fazy redukcji dawki
3. fazy eliminacji substancji
4. fazy obserwacji końcowej (z ew. leczeniem późnych objawów odstawiennych).

Faza 1. Substytucja

Terminem tym określamy zamianę dotychczas stosowanych benzodiazepin (dość często kilku, w tym krótkodziałających) na jeden preparat o długim czasie działania. Substytucję lekami o dłuższym działaniu stosuje się po to, by zapobiec znaczącym wahaniom poziomu leku w ciągu doby.

Okresowe obniżanie poziomu leku krótkodziałającego, zwłaszcza w fazie znacznie zredukowanych dawek, powodowałyby u pacjenta kilka razy na dobę stany raptownego nasilenia objawów odstawiennych lub na zasadzie efektu „z odbicia”

– chorobowych. W szczególności, powikłania gwałtownego zmniejszenia stężenia mogą mieć postać majaczenia lub napadów drgawkowych.

Zamiana jednej benzodiazepiny na inną nie jest prosta, mimo dostępnych tabel z przelicznikami dawek. Właśnie ta faza niesie ze sobą wiele możliwości niewłaściwego postępowania.

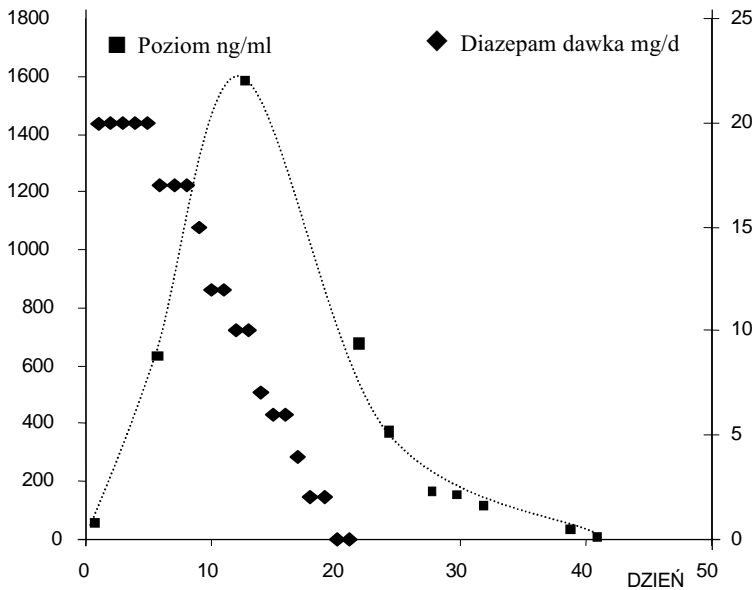
Zjawiskiem towarzyszącym równoważnej zamianie leków, o różnej charakterystyce farmakologicznej i farmakokinetycznej, może być nagła zmiana poziomu benzodiazepin we krwi. Wynika to z różnic ekwiwalentnych dawek dobowych dla benzodiazepiny zastępowanej i zastępującej. Podając benzodiazepinę „słabszą” (dla osiągnięcia zakładanego efektu, należy użyć większej masy leku, np. diazepam w dziesiątkach miligramów) zamiast „silniejszej” (np. alprazolamu – podobny efekt uzyskuje się po użyciu ułamka miligrama), można zaobserwować nawet kilkakrotne podwyższenie jej poziomu we krwi, wyrażanego w ng/ml. Aby uniknąć tego efektu, najlepiej byłoby preparat długodziałający dopasować do leku pierwotnego (np. preparaty alprazolamu o przedłużonym działaniu zamiast „zwykłego” alprazolamu). Dla większości leków nie jest to jednak możliwe, dlatego, by podejmować właściwe decyzje, trzeba być świadomym efektu „zmiany poziomu” benzodiazepin.

Na przykład, zła interpretacja wzrostu stężenia benzodiazepin jako przejawu jatrogennego przedawkowania, może spowodować działania przyspieszające eliminację, co niesie ryzyko wystąpienia powikłań, np. napadów drgawkowych. Z tego względu należy brać pod uwagę, że bez znajomości właściwości farmakokinetycznych substancji, bezwzględna wartość oznaczanego poziomu benzodiazepin we krwi ma ograniczone znaczenie dla oceny stopnia „intoksykacji”.

Inna możliwość złej interpretacji wzrostu stężenia benzodiazepin po zamianie leku, to przypuszczenie, że pacjent samowolnie wziął dodatkową dawkę leku. Może to być interpretowane jako jednostronne zerwanie kontraktu terapeutycznego. Taki fakt nierzadko pociąga za sobą rezygnację ze współpracy z daną osobą. Rozstrzygając wątpliwości na korzyść pacjenta, przyjmujemy raczej, że w pierwszym tygodniu po zamianie leku poziom może podwyższać się jeszcze na początku fazy redukcji dawek. Zasada ta nie dotyczy dalszych etapów detoksykacji (fazy obserwowanej eliminacji leku z ustroju).

Przy zamianie benzodiazepin istotnym problemem jest ocena użyteczności tabel przeliczania dawek. Przeliczniki na dawki ekwiwalentne opracowano na podstawie doświadczeń z jednorazowymi dawkami i u osób nieuzależnionych. Nie uwzględniają więc m.in. różnic w czasie działania, powodujących zjawisko kumulowania dawek stosowanych wielokrotnie. Zamiana na lek dłużej działający (np. diazepam) w dawce wyliczonej ściśle według tych przeliczników, przy utrzymywaniu jej przez kilka dni, może powodować nadmierną kumulację leku (i/lub benzodiazepinowych aktywnych metabolitów) w organizmie, z ryzykiem zatrucia pacjenta. Zjawisko to ilustruje rysunek 1.

Klinicznym przejawem nadmiernej kumulacji leku substytucyjnego może być choćby nagła poprawa samopoczucia pacjenta już w pierwszym (i czasem też drugim) tygodniu od zamiany leku, na przykład ustąpienie sytuacyjnego napięcia i obaw, euforyczny nastrój, przy nierzadkich objawach przedawkowania. W przy-



Rys. 1

Nadmierna kumulacja poziomu benzodiazepin spowodowana 5-dniowym utrzymywaniem pierwszej dawki leku substytucyjnego (diazepam, romby w odniesieniu do osi prawej), obliczonej na podstawie przeliczników dla pacjenta pierwotnie używającego alprazolamu 2 mg/dobę. Mimo stopniowego obniżania dawki od 6. dnia, kumulowanie się benzodiazepin (kwadraty, względem osi lewej) trwało do 2 tygodni, z poziomem szczytowym wielokrotnie przewyższającym poziom z dnia 5. Poziom benzodiazepin z dnia 1. oznacza poziom poprzedzający zamianę alprazolamu na diazepam.

Overcumulation in the benzodiazepine level due to the initial dose of the substitute drug (diazepam, diamonds referred to the right axis) calculated from equivalency tables for alprazolam 2 mg/d, but maintained unchanged for 5 days. In spite of gradual dose reduction since sixth day, the cumulation of serum benzodiazepines (squares referred to the left axis) continued for 2 weeks, with the peak level manyfold higher than the level measured on fifth day. The benzodiazepine level on first day means the level preceding the substitution of alprazolam by diazepam.

padku przedłużającej się kumulacji leku, która zmniejsza się z opóźnieniem w stosunku do kolejnych decyzji o redukcjach dawki, łatwo błędnie zinterpretować to zjawisko jako „brak objawów odstawiennych” i rozpoznać używanie szkodliwe zamiast uzależnienia. Ze względu na „łagodny przebieg detoksykacji” można podjąć błędną decyzję o jej zakończeniu już w chwili całkowitego odstawienia leku. Konsekwencje takiej decyzji zostaną opisane w punkcie dotyczącym fazy 3.

W zasadzie powinno się przyjąć, że im większa różnica czasu połowicznej eliminacji między lekiem stosowanym dotychczas a lekiem substytucyjnym (długodziałającym), tym mniejsza powinna być dawka tego ostatniego, w porównaniu z dawką wyliczoną z tabel dawek równoważnych. Czynniki utrudniającymi adekwatne jej obliczenie są jednak zarówno indywidualne cechy metabolizmu danej osoby, jak i często podawane przez pacjentów nieprawdziwe dawki stosowanego dotąd leku. Pacjenci mogą deklarować używanie dawek zawyżonych w stosunku do rzeczywistych w obawie przed antycypowanymi objawami odstawiennymi.

Dlatego w opracowanym przez nas postępowaniu ustalenie dawki leku substytucyjnego odbywa się w pierwszej dobie, poprzez doświadczalne oszacowanie faktycznego zapotrzebowania. Służy do tego metoda stopniowanego uzupełniania dawek (nasycań) na podstawie obserwacji samopoczucia i objawów klinicznych, celem osiągnięcia najmniejszej dawki wystarczającej do utrzymania umiarkowanego komfortu pacjenta. Ustaloną w ten sposób ekwiwalentną dawkę substytutu należałoby już w dniu następnym zredukować o ok. 1/3, a nawet więcej, by zapobiec nadmiernej kumulacji leku.

Faza 2. Redukcja

Z opisanych wyżej względów fazę redukcji dawek rozpoczyna się już następnego dnia po dokonaniu substytucji. Trzeba jednak pamiętać, że dla organizmu odstawianie rozpoczyna się dopiero po zatrzymaniu zwiększania się stężenia benzodiazepin w surowicy, które następuje po zamianie leku na słabszy preparat długodziałający.

Z uwagi na indywidualne różnice czasu eliminacji pojedynczych dawek benzodiazepin oraz różnice sprawności mechanizmów adaptacyjnych, nie można przyjmować jednolitego schematu redukcji u wszystkich chorych. Proponowanym przez nas postępowaniem jest bieżące dostosowywanie tempa redukcji dawek do nasilenia objawów odstawiennych. Podstawą każdej decyzji jest zarówno subiektywna ocena swego stanu przez pacjenta (np. skalą CIWA-B) (36), jak i ocena dokonywana przez lekarza codziennie lub prawie codziennie. Nasze doświadczenia wykazują, że nawet przy względnie dużych wyjściowych dawkach i stężeniach leku można pozwolić sobie z początku na dość szybkie odstawianie, i dopiero na dalszym (indywidualnym dla pacjenta) etapie, wyznaczonym przez wystąpienie objawów odstawiennych, zwalniamy tempo redukcji, dopasowując je do samopoczucia pacjenta.

Dla bezpieczeństwa (na wypadek błędnego oszacowania właściwego tempa redukcji) zalecane jest rutynowe stosowanie leków o działaniu przeciwdrgawkowym. Leki przeciwdrgawkowe (w dawkach typowych dla tego wskazania) włączamy już pierwszego dnia pobytu, by jak najszybciej osiągnąć ich dawkę docelową. Włączanie lub zmiana dawek leków przeciwdrgawkowych na etapach późniejszego monitoringu, powodują zmiany proporcji benzodiazepin związanych z białkami, co zakłóca obserwację dynamiki ich poziomu w surowicy.

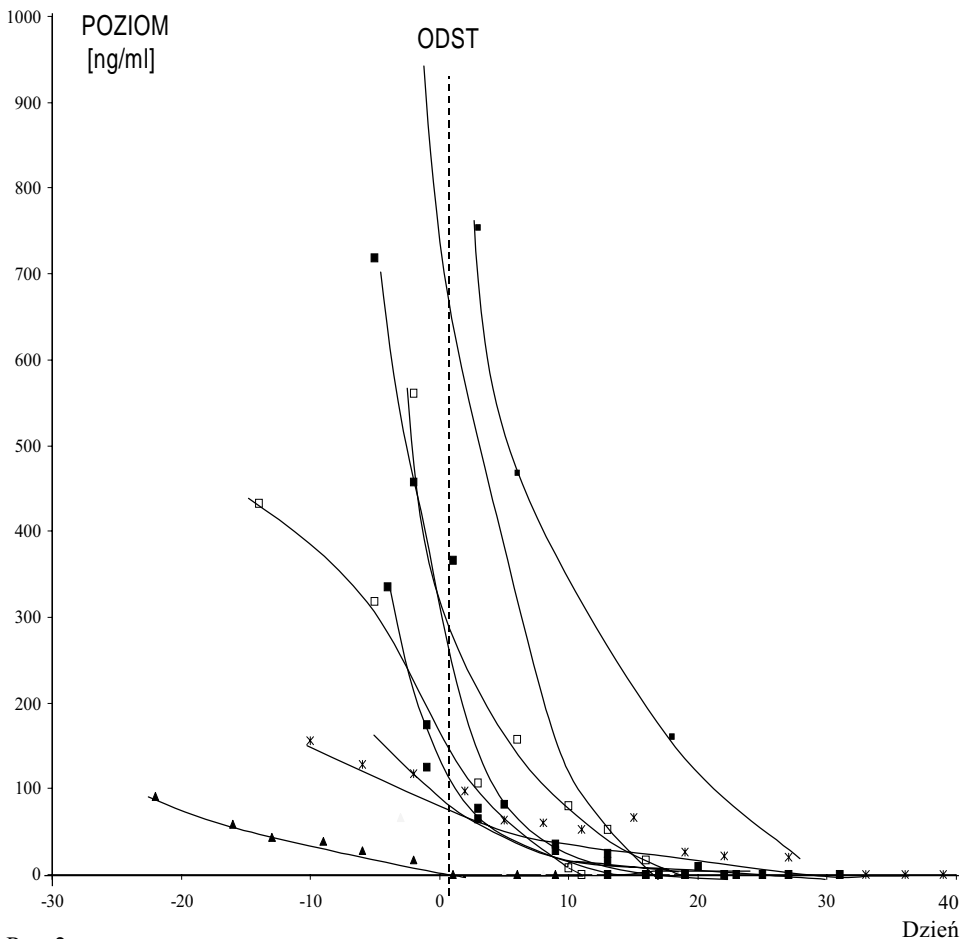
Mimo że rola leczenia przeciwdrgawkowego w zapobieganiu drgawkom abstynencyjnym nie jest do końca potwierdzona (4), wydaje się, że leki te mają również pewien wpływ na utrzymywanie abstynencji w przyszłości (22).

Im większa nadmierna początkowa kumulacja leku długodziałającego (np. zbyt długo utrzymywana pierwsza dawka), tym większa jest później inercja między decyzją o kolejnej redukcji dawki a jej klinicznymi skutkami. Tym większa jest wobec tego również możliwość błędnego oszacowania wpływu tempa redukcji na tempo eliminacji. Ta trudność stanowi kolejny argument za unikaniem początkowego spiętrzania poziomu leku. Stąd rozpoczęcie monitorowania stężeń benzodiazepin w surowicy zaraz po substytucji, pozwala zminimalizować ryzyko błędnych

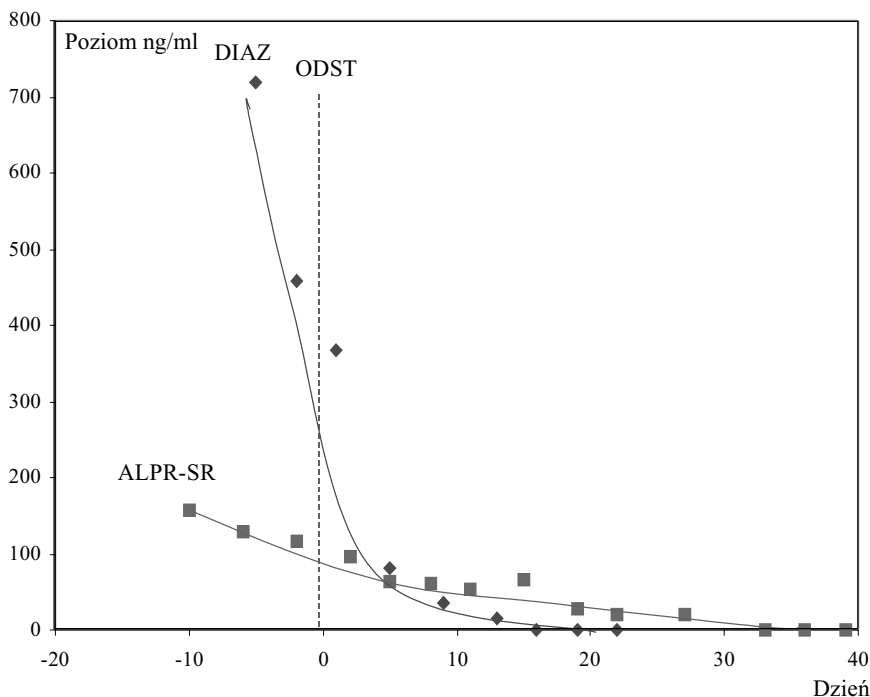
szacunków i związanych z tym konsekwencji leczniczych. Do momentu wystąpienia szczytu kumulacji, wskazane jest zatem dokonywanie pomiarów poziomu benzodiazepin co 1–2 dni. Mimo że postępowanie to zwiększa koszt pierwszych dni hospitalizacji pacjenta, to jest opłacalne, ponieważ wpływa na optymalizację (skrócenie) całego dalszego czasu pobytu pacjenta w oddziale detoksykacyjnym.

Faza 3. Eliminacja

Redukcja dawek do zera nie kończy detoksykacji. Jeszcze przez długi czas (indywidualnie zróżnicowany) obserwuje się stopniowe zmniejszanie się stężenia benzodiazepin w surowicy. Monitorowanie obniżającego się już poziomu może



Rys. 2. Różnorodność krzywych eliminacji benzodiazepin w surowicy losowo wybranych pacjentów. Krzywe zestawiono względem dnia podania ostatniej dawki (punkt 0 na osi odciętych oznaczającej dni)
Variability in serum benzodiazepine elimination curves in randomly selected patients. The curves are synchronized with respect to the first day of the complete withdrawal (day 0)



Rys. 3.

Odstawianie alprazolamu (zamienionego na alprazolam o przedłużonym uwalnianiu) oraz diazepam u 2 pacjentek w podobnym wieku, detoksykowanych w oddziale w tym samym czasie. Krzywe eliminacji benzodiazepin zestawione względem dnia podania ostatniej dawki (dzień 0). Czas całkowitej eliminacji u osób długo używających benzodiazepiny nie wiąże się bezpośrednio ani z wyjściowym poziomem benzodiazepin, ani z nominalnym czasem działania danej substancji

Alprazolam (substituted by alprazolam – extended release) and diazepam tapering in two women of the same age and hospitalized in the same time. Both elimination curves are referred to the day of the complete substitute withdrawal (day 0). Total elimination time cannot be straightforwardly derived from initial benzodiazepine level or nominal time of action of the drug

być mniej intensywne (1–2 pomiary w tygodniu). Według naszych obserwacji, od ostatniej dawki do całkowitej eliminacji benzodiazepin upływa średnio około 3 tygodnie (rys. 2), ale rozpiętość jest szeroka: u naszych pacjentów od 3 dni do 3 miesięcy. Okres ten nie zależy też bezpośrednio ani od czasu połowicznej eliminacji stosowanej benzodiazepiny, ani od jej poziomu wyjściowego (rys. 3).

Znaczenie kliniczne względnie taniej i dostępnej metody oznaczania stężenia benzodiazepin – metody immunoenzymatycznej jest ograniczone ze względu na jej małą specyficzność i fakt, że nie różnicuje benzodiazepin, w tym nie rozróżnia między metabolitami aktywnymi i nieaktywnymi. Dlatego o zakończonej detoksykacji pewniej jest mówić, gdy we krwi osiągnię się zerowe stężenie wszystkich benzodiazepin. Dopiero taki poziom nie zagraża dalszym obniżeniem, co stwarza warunki do neuroadaptacyjnej stabilizacji. Poparciem dla cezur zerowego stężenia jest obserwacja wzmożonego nasilenia objawów odstawiennych u większości

naszych pacjentów w 2–3 tygodnie po ostatniej dawce, a więc wtedy, gdy laboratoryjnie stwierdza się resztkowe stężenia benzodiazepin.

W wielu ośrodkach, gdzie za koniec detoksykacji uważa się moment redukcji dawki do zera, wypisuje się pacjenta wkrótce po przyjęciu ostatniej tabletki, nie czekając na eliminację leku z ustroju. Może to powodować, że wielu pacjentów największe nasilenie objawów odstawiennych przechodzi po wypisaniu ze szpitala. Takie „szybkie” detoksykacje mogą być jedną z głównych przyczyn nawrotów. Detoksykacje prowadzone według proponowanych przez nas zasad trwają przeciętnie 5–8 tygodni.

Faza 4. Obserwacja późna

Zgodnie z tym, co powiedziano wyżej, do czasu całkowitej eliminacji benzodiazepin nie można przewidzieć, czy największe nasilenie objawów odstawiennych pacjent ma już za sobą. Okresy nasilenia zespołu odstawiennego mogą występować na różnych etapach detoksykacji. Często obserwujemy wielokrotne kulminacje nasilenia objawów abstynencyjnych, w ich zmieniających się kombinacjach. Dość często wejście w okres nasilonych objawów następuje dopiero w końcowej fazie eliminacji (tj. 1–3 tygodnie od ostatniej dawki). Dlatego też celowe jest odczekanie kilku dni po zakończeniu eliminacji. W okresie późnej obserwacji można ostatecznie wycofywać leki działające objawowo i przeciwdrgawkowo. W tej fazie dokonujemy też oceny podłoża uzależnienia, w tym ewentualnych pierwotnych zaburzeń psychicznych, i ustalamy dalsze postępowanie.

Przyczyny niepowodzeń

Podczas obserwacji całego opisanego wyżej przebiegu detoksykacji udało się wyłonić kilka powodów, dla których pacjenci ją przerywają. Są to:

- brak motywacji,
- motywacja rzekoma (hospitalizacja miewa na celu załatwienie innych problemów pacjenta),
- trudności adaptacyjne w oddziale szpitalnym,
- lękowa antycypacja objawów odstawiennych (obiegowe opinie, lęk jako problem pierwotny),
- samowolne użycie leku z grupy benzodiazepin.

Dla ograniczenia roli powyższych czynników, uważamy za przydatne:

- konsultację wstępną (podczas której następuje ocena motywacji, poinformowanie pacjenta o przewidywanym czasie trwania i planie detoksykacji, uzyskanie akceptacji dla ograniczeń regulaminowych podczas pobytu w oddziale);
- konsekwentne przestrzeganie ustalonego kontraktu;
- wsparcie psychoterapeutyczne podczas całego przebiegu hospitalizacji;
- pomoc w adaptacji do warunków oddziału, optymalizacja warunków hospitalizacji (m.in. z powodu konieczności nieopuszczania oddziału);

- motywowanie;
- informowanie o zgłaszanych przez pacjenta niepokojących go objawach (np. znacznych zaburzeniach koncentracji, dezintegrujących nawet codzienne czynności; doznaniach sensorycznych, często intensywnych, a nieraz niesamowitych);
- informowanie o poziomie benzodiazepin (okazuje się to niezwykle istotne dla chorych, jako obiektywny miernik postępu detoksykacji, a zarazem źródło satysfakcji i pomoc w zaakceptowaniu towarzyszących dolegliwości);
- terapia ukierunkowana na problem pierwotny (zainicjowanie właściwej farmakoterapii zaburzeń depresyjnych, lękowych lub snu, diagnostyka psychologiczna, psychoterapia).

Za miarę optymalizacji detoksykacji benzodiazepinowej uznaliśmy poprawę wskaźnika ukończonych procedur, który w wyniku stopniowego wprowadzenia powyższych zasad zwiększył się z 54 do 90%.

Podobnie, wytypowane zostały przyczyny szybkich nawrotów:

- wypis przed rzeczywistym ukończeniem eliminacji benzodiazepin z ustroju (kulminacja objawów odstawiennych w domu); okoliczności tej wybitnie sprzyja ograniczenie limitu czasu refundacji poniżej możliwości ukończenia rzetelnej detoksykacji (przeciętnie 5–8 tygodni);
- zignorowanie przyczyny, która spowodowała uzależnienie pacjenta:
 1. zaburzenia pierwotnego (np. zespołu lękowego),
 2. czynników osobowościowych,
 3. czynników środowiskowych;
- małe możliwości natychmiastowej kontynuacji terapii podstawowej (dotyczącej pierwotnego podłoża uzależnienia).

Dla zapobieżenia szybkim nawrotom istotne więc wydają się:

- wypisanie pacjenta dopiero po upewnieniu się co do zakończonej detoksykacji
- możliwość niezwłocznej kontynuacji leczenia przyczynowego (odwykowego, w ośrodku leczenia nerwic, w oddziale leczenia środowiskowego, rehabilitacyjnym itp.), związanego z podłożem uzależnienia u danego pacjenta.

Ten drugi warunek w realiach naszego lecznictwa psychiatrycznego napotyka jeszcze sporo trudności.

Wnioski

1. Opieranie się na monitorowaniu stężeń benzodiazepin w surowicy, posługiwanie się narzędziami klinicznymi (skale) do oceny nasilenia i dynamiki zespołu abstynencyjnego oraz znajomość farmakokinetyki benzodiazepin u osób uzależnionych – pozwala na unikanie błędnego interpretowania niektórych zjawisk klinicznych. Efektem tego jest możliwość lepszego, zindywidualizowanego dawkowania odstawianych benzodiazepin i co za tym idzie, bardziej efektywne zmniejszanie dyskomfortu pacjenta w porównaniu z metodą redukcji dawek benzodiazepin według schematów. Prowadzi to do zwiększenia odsetka pacjentów kończących procedurę detoksykacji.

2. Fakt rzeczywistego zakończenia detoksykacji, potwierdzony przez zerowy poziom benzodiazepin, prawdopodobnie przyczynia się do zmniejszenia nawrotowości.

PIŚMIENNICTWO

1. Alexander B, Perry PJ (1991) Detoxification from benzodiazepines: schedules and strategies. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 8, 9–17.
2. Ashton HC (2002) *Benzodiazepines: how do they work and how to withdraw*. (The Ashton manual). www.benzo.org.uk.
3. Ashton H (2005) The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Current Opinion in Psychiatry*, 18, 249–255.
4. Denis C, Fatséas M, Lavie E, Auricombe M (2006) *Pharmacological interventions for benzodiazepine monodependence management in outpatient settings*. Cochrane Database of Systematic Review, iss. 3.
5. Frare F, Perugi G (2000) Managing benzodiazepine withdrawal. *Heroin Addiction & Related Clinical Problems*, 2, 1–18.
6. 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.
7. Rickels K, Case WG, Schweitzer E, Garcia-Espana F, Fridman R (1990) Benzodiazepine dependence: management of discontinuation. *Psychopharmacology Bulletin*, 26, 63–68.
8. Rickels K, DeMartinis N, Rynn M, Mandos L (1999) Pharmacologic strategies for discontinuation benzodiazepine treatment. *Journal of Psychopharmacology*, 19, supl. 2, 12S–16S.
9. Petrovic M, Pevernagie D, Van Den Noortgate N, Mariman A, Michielsen W, Afschrift M (1999) A programme for short-term withdrawal from benzodiazepines in geriatric hospital inpatients: success rate and affect on subjective sleep quality. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14, 754–760.
10. Schweizer E, Case WG, Rickels K (1989) Benzodiazepine withdrawal in elderly patients. *American Journal of Psychiatry*, 146, 529–531.
11. Habraken H, Soenen K, Blondeel L, Van Elsen J, Bourda J, Coppens E, Willeput M (1997) Gradual withdrawal from benzodiazepines in residents of homes for the elderly: experience and suggestions for future research. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 51, 355–358.
12. Araszkiwicz A, Kornet R (2005) Uzależnienie od benzodiazepin – jak zapobiegać i leczyć? *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej*, 2, 88–94.
13. Holzbach R (2006) Der Benzodiazepinentzug und dessen Behandlung. *Suchttherapie*, 7, 97–106.
14. Kornowski J (2003) Leczenie pacjentów uzależnionych od benzodiazepin. *Dyskusje o Depresji*, 23.
15. Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallieres A (2004) Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *American Journal of Psychiatry*, 161, 332–342.
16. Oude Voshaar RC, Gorgels WJM, Mol AJJ, Van Balkom AJLM, Van De Lisdonk EH, Breteler MHM, Van Den Hoogen HJM, Zitman FG (2003) Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioural therapy: three-condition, randomized controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 182, 498–504.
17. Schweizer E, Rickels K (1998) Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 98, supl. 393, 95–101.
18. Tyrer P, Owen R, Dawling S (1983) Gradual withdrawal of diazepam after long-term therapy. *Lancet*, 1402–1406.
19. 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.

20. Garcia-Borreguero D, Bronisch T., Apelt S, Yassouridis A, Emrich HM (1991) Treatment of benzodiazepine withdrawal symptoms with carbamazepine. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 241, 145–150.
21. Ries RK, Roy-Byrne PP, Ward NG, Neppe V, Culissson S (1989) Carbamazepine treatment for benzodiazepine withdrawal. *American Journal of Psychiatry*, 146, 536–537.
22. Schweizer E, Rickels K, Case WG, Greenblatt DJ (1991) Carbamazepine treatment in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy. Effects on withdrawal severity and outcome. *Archives of General Psychiatry*, 48, 448–452.
23. Harris JT, Roache JD, Thornton JE (2000) A role for valproate in the treatment of sedative-hypnotic withdrawal and for relapse prevention. *Alcohol & Alcoholism*. 35, 319–323.
24. Rickels K, Schweitzer E, Garcia Espana F, Case G, DeMartinis N, Greenblatt D (1999) Trazodone and valproate in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: effects on withdrawal symptoms and taper outcome. *Psychopharmacology*, 141, 1–5.
25. Berndt D, Habrat B (2009) Flumazenil w leczeniu benzodiazepinowych zespołów abstynencyjnych. Przegląd piśmiennictwa. *Alkoholizm i Narkomania*, 1, 55–64.
26. Rynn M, Garcia-España F, Greenblatt DJ, Mandos LA, Schweizer E, Rickels K (2003) Imipramine and buspirone in patients with panic disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23, 505–508.
27. Anseau M, De Roeck J (1993) Trazodone in benzodiazepine dependence. *Journal of Clinical Psychiatry*, 54, 189–191.
28. Nakao M, Takeuchi T, Nomura K, Teramoto T, Yano E (2006) Clinical application of paroxetine for tapering benzodiazepine use in non-major-depressive outpatients visiting an internal medicine clinic. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 60, 605–610.
29. Lemoine P, Kermadi I, Garcia-Acosta S, Gaaray RP, Dib M (2006) Double-blind, comparative study of cyemamezine vs. bromazepam in the benzodiazepine withdrawal syndrome. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30, 131–137.
30. Sharma AN, Nelson L, Hoffman RS (2000) Refractory sedative-hypnotic withdrawal treated with propofol. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*, 38, 55–55.
31. Pinna G, Galici R, Schneider HH, Stephens DN, Turski L (1997) Alprazolam dependence prevented by substituting with the beta-carboline abecranil. *Proceedings of National Academy of Sciences USA*. 94, 2719–2723.
32. Mercier-Guyon C, Chabannes JP, Saviuc P (2004) The role of captodiamine in the withdrawal from long-term benzodiazepine treatment. *Current Medical Research Opinion*, 20, 1347–1355.
33. Biermann T, Blecich N, Kornhuber J, Hillemacher T (2007) Pregabalin in benzodiazepine dependence. *Pharmacopsychiatry*, 40, 291–292.
34. Garfinkel D, Zisapel N, Wainstein J, Laudon M (1999) Facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin. *Archives of Internal Medicine*, 159, 2456–2460.
35. Basińska-Starzycka A, Taracha E, Habrat B (2007) Wydłużenie benzodiazepinemia oraz czasu utrzymywania się opiatów w moczu u części osób uzależnionych. W: *Środki farmakologiczne a bezpieczeństwo ruchu drogowego*. Kraków, 18–19 kwietnia 2007 roku, PAN Komisja Analizy Toksykologicznej, Instytut Ekspertyz Sądowych w Krakowie, Kraków, 18–18.
36. Busto UE, Sykora K, Sellers EM (1989) A clinical scale to assess benzodiazepine withdrawal. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 9, 412–416.

Adres do korespondencji
Anna Basińska-Starzycka
Instytut Psychiatrii i Neurologii
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa
e-mail: basinska@ipin.edu.pl

otrzymano: 2.07.2008

przyjęto do druku: 9.02.2009