

Zastosowanie benzodiazepin w leczeniu zaburzeń snu i zaburzeń lękowych w praktyce lekarza rodzinnego

Benzodiazepines usage in treatment of sleep and anxiety disorders
in family physician's practice

dr n. med. Paweł Lewek

I Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
kierownik zakładu: prof. dr hab. n. med. Przemysław Kardas

PDF TEXT www.lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 02.12.2014

Słowa kluczowe: benzodiazepiny, lekarz rodzinny, zaburzenia snu, zaburzenia lękowe.

Streszczenie: Benzodiazepiny to grupa leków powszechnie używanych ze względu na swoje działanie uspokajające, nasenne, przeciwłękowe, przeciwdrgawkowe i miorelaksacyjne. Choć każda benzodiazepina wykazuje skuteczność w leczeniu tych objawów, wyboru konkretnej cząsteczki dokonuje się na podstawie jej właściwości farmakokinetycznych. W niniejszym opracowaniu skupiono się szczególnie na opisie benzodiazepin stosowanych w leczeniu zaburzeń snu i zaburzeń lękowych, jako jednych z najczęstszych wskazań do zastosowania tych leków w praktyce lekarza rodzinnego. W leczeniu bezsenności zwrócono uwagę na temazepam, ze względu na optymalny okres półtrwania i brak czynnych metabolitów, zaś w leczeniu lęku szczególną uwagę poświęcono lorazepamowi z powodu zmniejszonego ryzyka kumulacji oraz braku nagłego, subiektywnego końca działania odczuwanego przez pacjentów. Oddzielne miejsce poświęcono schematowi odstawiania benzodiazepin i przydatnym radom dla lekarzy rodzinnych przepisujących te leki swoim pacjentom.

Key words: benzodiazepines, family physician, sleep disorders, anxiety disorders.

Abstract: Benzodiazepines are commonly used drugs with sedative, hypnotic, anxiolytic, anticonvulsant and muscle relaxant properties. Although each benzodiazepine is effective in treatment of these symptoms, the choice of proper particle is made on the basis of its pharmacokinetic characteristics. This review focuses on description of benzodiazepines used in sleep and anxiety disorders, which are one of the most common indications of their usage in family physician practice. In insomnia treatment temazepam is described due to its optimal half-life and lack of active metabolites. Special attention was paid to lorazepam in treatment of anxiety disorders because of decreased risk of accumulation and lack of sudden subjective end of action. Additional information was presented about benzodiazepines withdrawal schedule and useful advice was given for family physicians prescribing these medications.

Wprowadzenie

Benzodiazepiny to powszechnie stosowana grupa leków o działaniu przeciwłękowym,

uspokajającym, nasennym, przeciwdrgawkowym, miorelaksacyjnym i amnestycznym. Pierwsza z nich – chlordiazepoksyd – została wprowadzona na rynek Stanów Zjedno-

czonych w 1961 r. pod nazwą handlową Librium. Po ośmiu latach lek został jednak wyparty przez stosowany do dziś diazepam (sprzedawany w USA jako Valium), który przez dekadę zajmował najwyższe pozycje na liście najlepiej sprzedających się leków [1]. Do chwili obecnej stworzono ponad 3000 molekuł benzodiazepin, z których w powszechnym użyciu jest ok. 50 [2].

Swoją popularność zawdzięczają zdecydowanie lepszym właściwościom w porównaniu do poprzedników. Były nimi pochodne kwasu barbiturowego, tzw. barbiturany, które stosowano jako leki nasenne, znieczulające i przeciwpadaczkowe. Charakteryzowały się szybkim wytwarzaniem tolerancji, kumulacją w organizmie i toksycznością. Benzodiazepiny mają lepszy profil bezpieczeństwa i są mniej toksyczne niż barbiturany. Dodatkowo w przypadku zatrucia benzodiazepinami istnieje możliwość zastosowania swoistej odtrutki w postaci imidazobenzodiazepiny (flumazenilu) [1]. Dlatego też z powodzeniem stosowane są do dziś.

Mechanizm działania benzodiazepin polega na wiązaniu się z częścią receptora GABA-A, tzw. receptorem benzodiazepinowym. Leki te pośrednio nasilają powinowactwo kwasu γ -aminomasłowego (GABA) do poststynaptycznie umieszczonych receptorów GABA-A. Powoduje to hamowanie aktywności neuronów w płacie skroniowym (odpowiedzialne za działanie amnestyczne, przeciwlękowe i przeciwdrgawkowe), w rdzeniu kręgowym i mózdzku (efekt miorelaksacyjny) oraz tworze siatkowatym pnia mózgu (działanie nasenne) [3]. Właściwości benzodiazepin wykorzystywane są w psychiatrii do leczenia zaburzeń lękowych, snu, adaptacyjnych, terapii uzależnienia od alkoholu, katatonii, akatyzi [4,5].

Zastosowanie benzodiazepin w leczeniu zaburzeń snu

Większość benzodiazepin wykazuje podobną skuteczność w leczeniu chorób, dlatego wybór konkretnej cząsteczki odbywa się na podstawie jej właściwości farmakokinetycznych. W tab. 1 przedstawiono dziewięć najczęściej stosowanych benzodiazepin, z porównaniem ich wskazań, początku działania i przybliżonego czasu półtrwania. Ze względu na czas eliminacji z organizmu możemy je podzielić na krótko działające (midazolam, triazolam), pośrednio działające (alprazolam, flunitrazepam, klonazepam, lorazepam, nitrazepam i temazepam) i długo działające (diazepam, klorazepam, chlordiazepoksyd i flurazepam) [8]. Preparaty działające krótko są szczególnie wskazane dla osób w wieku podeszłym, gdyż mniejsze jest ryzyko ich kumulacji. Z drugiej strony częścię prowadzą do uzależnienia [8].

Do najczęściej stosowanych benzodiazepin zaliczamy:

- alprazolam – silnie i szybko działająca benzodiazepina zarejestrowana w Polsce do leczenia zespołu lęku uogólnionego i zespołu lęku napadowego z agorafobią
- diazepam – stosowana w stanach padaczkowych, drgawkach gorączkowych, ostrych stanach spastycznych mięśni, *delirium tremens* i tężcu
- estazolam – pochodna triazolowa benzodiazepiny działająca silnie nasennie (ok. 2 razy silniej od nitrazepamu); działanie utrzymuje się 4-6 godz. i ustępuje szybko
- klonazepam – stosowany szczególnie u chorych z napadami padaczkowymi
- klorazepam – używany w krótkotrwałym leczeniu stanów lęku i niepokoju oraz w zespole abstynencji alkoholowej (majaczenia alkoholowe, stany predeliryjne)
- lorazepam – szybko działająca benzodiazepina

pina, bez aktywnych metabolitów, zalecana w zaburzeniach lękowych oraz związanych z nimi zaburzeniach snu

- oksazepam – stosowany głównie w zaburzeniach lękowych towarzyszących nerwicom lub innym zaburzeniom psychosomatycznym
- temazepam – benzodiazepina stosowana w terapii bezsenności, wydłuża sen, skraca latencję snu, nie posiada aktywnych metabolitów.

Zgodnie ze stanowiskiem Amerykańskiej Akademii Medycyny Snu benzodiazepiny stanowią razem z innymi lekami pierwszą linię terapii bezsenności [9]. Powinny być wypisywane tylko wtedy, gdy objawy bezsenności są ostre, upośledzają codzienne funkcjonowanie pacjenta i prowadzą do nadmiernego stresu [10]. Jednakże leczenie tymi cząsteczkami powinno być krótkie – najlepiej do 2 tygodni, lecz nie dłużej niż 4 tygodnie [12, 24]. Zawsze przed wypisaniem leku należy wykluczyć pierwotne przyczyny bezsenności, takie jak depresja lub efekt polekowy [24].

Pierwszymi lekami z tej grupy stosowanymi w leczeniu bezsenności były nitrazepam i flurazepam. Po wprowadzeniu ich na rynek odkryto, że długi czas półtrwania, powyżej jednego dnia, powodował wiele działań niepożądanych: sedację, ataksję i amnezję w ciągu dnia. Stanowiło to problem szczególnie dla pacjentów, którzy musieli prowadzić pojazdy. Z powodu kumulacji leku osoby w wieku podeszłym doznawały upadków i spowodowanych przez nie złamań kości udowych. Z tego powodu stworzono benzodiazepiny o krótszym okresie półtrwania, których stężenie w osoczu bardziej odpowiadało aktywności pacjentów.

Jedną z pierwszych był temazepam, którego okres półtrwania wynosi ok. 7-8 godz. Lek ten powoduje skrócenie latencji snu, zmniej-

szanie liczby wybudzeń nocnych i wydłużenie całkowitego czasu snu, co w połączeniu z brakiem czynnych metabolitów i względnie niskim potencjałem uzależniającym czyni go jedną z głównych benzodiazepin wskazanych w leczeniu bezsenności [25, 26]. Wykazano również jego efektywność w leczeniu zaburzeń snu na dużych wysokościach [27]. Negatywnym skutkiem jego przyjmowania u niektórych pacjentów może być bezsenność z odbicia, która zwykle prowadzi do odstawienia leku [11]. Warto wspomnieć, że mimo bardzo pozytywnego subiektywnego odbioru poprawy snu przez pacjentów, badania polisomnografem wykazały, że benzodiazepiny nie przywracają naturalnej architektury snu. Po ich zastosowaniu następuje wydłużenie jego drugiej fazy oraz skrócenie fazy snu wolnofalowego (głębokiego) i fazy szybkiego ruchu gałek ocznych [13].

Zastosowanie benzodiazepin w leczeniu zaburzeń lękowych

Benzodiazepiny to prawdopodobnie najbardziej efektywne i najlepiej tolerowane leki stosowane w terapii zaburzeń lękowych. Liczne badania wykazały, że są one istotnie bardziej skuteczne niż placebo, zarówno w somatycznych, jak i emocjonalnych manifestacjach lęku [14-16]. Ich zdecydowanie lepsza skuteczność i profil bezpieczeństwa w porównaniu z barbituranami spowodowały niemal całkowite wyparcie tej grupy leków z rynku w kilka lat po ich wprowadzeniu [11].

Leki z grupy benzodiazepin skutecznie leczą zespół lęku uogólnionego, ponieważ działają szybko i są dobrze tolerowane przez chorych [5]. Powinny być stosowane przez pierwsze 2-3 tygodnie po włączeniu leków przeciwdepresyjnych (np. z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny – SSRI lub selektywnych inhibitorów

zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny – SNRI) w celu zmniejszenia i przeciwdziałania pogorszeniu lęku, który może wystąpić na początku terapii antydepresantami [17]. Do tego celu dobrze nadaje się np. lorazepam, lek przeciwlękowy, wywierający działanie uspokajająco-nasenne, który nie ulega przemianom do czynnych metabolitów o długim okresie półtrwania, przez co działa stosunkowo krótko [3]. Stosuje się go w nasilonym lęku doraźnie lub krótkotrwale (do 4 tygodni) albo w sytuacjach, gdy niezbędne jest szybkie opanowanie lęku (np. gdy istnieje ryzyko utraty pracy lub gdy częsty lęk antycypacyjny uniemożliwia np. codzienne chodzenie na zajęcia) [29, 31]. W tych wskazaniach powinno stosować się dawki skuteczne, ale możliwie najniższe [29].

W leczeniu zespołu lęku napadowego benzodiazepiny często łączone są z SSRI, SNRI lub trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi [5]. Wykazano, że stosowanie paroksetyny z klonazepamem spowodowało szybszą odpowiedź na leczenie niż terapia samą paroksetyną [18]. Zmniejszanie dawki benzodiazepiny w połączeniu z terapią poznawczo-behawioralną również prowadzi do przerwania przyjmowania leku i zapobiega nawrotom ataków paniki [19].

Skuteczność benzodiazepin, lepszą niż SSRI, inhibitorów monoaminooksydazy i leków przeciwdrgawkowych, wykazano również w leczeniu lęku społecznego [20], przy czym preferowane w tym przypadku są cząsteczki długo działające. Potwierdzono również, że u tych pacjentów można stosować klonazepam aż do 2 lat, bez powrotu objawów choroby po powolnym odstawieniu leku [20,21].

Odstawianie benzodiazepin

Stosowanie benzodiazepin powyżej 2-4 tygodni zwiększa ryzyko uzależnienia i wystąpienia objawów z odstawienia, takich jak na-

wrót lęku, pobudzenie, bezsenność, napady padaczkowe. Początek tych objawów może wystąpić po różnym czasie w zależności od zastosowanej cząsteczki. Odstawienie związków o krótszym czasie półtrwania, skutkuje pojawianiem się objawów po 1-2 dniach, zaś o dłuższym czasie półtrwania – nawet po 7 dniach. Ogólne zasady odstawiania benzodiazepin polegają na zmniejszeniu dawki o 25% w ciągu pierwszego tygodnia i kolejne 25% w następnym tygodniu, potem po 10% na tydzień, aż do zupełnego odstawienia leku. Jeżeli pacjent przyjmował lek przez ponad rok, odstawiamy go wolniej, np. 10% na każde 1-2 tygodnie. Gdy pozostanie 20% dawki, należy odstawiać po 5% co każde 2-4 tygodnie. Jeżeli objawy z odstawienia lub objawy choroby podstawowej nasiliły się, należy pozostać przy obecnej dawce benzodiazepiny lub zwiększyć ją nieznacznie na 1-2 tygodnie albo dłużej, gdy jest to konieczne, i dalej kontynuować odstawianie jeszcze wolniej [22].

Benzodiazepiny w praktyce lekarza rodzinnego

Sięgając po benzodiazepiny w terapii bezsenności, lekarz rodzinny powinien wybierać cząsteczki o względnie szybkim początku i pośrednim czasie działania. Warunki te spełniają temazepam i lormetazepam. W tym zastosowaniu nie powinien być podawany m.in. oksazepam, którego początek działania jest relatywnie powolny. Dawki leków powinny być minimalizowane, by uniknąć kumulacji, co ma szczególne znaczenie dla kierowców, pilotów i operatorów maszyn.

Osoby w wieku podeszłym są szczególnie podatne na działania uboczne leków nasennych. Częściej występują u nich stany splątania, ataksja, upadki i złamanie [29], bezdech senny [30]. Dlatego u seniorów warto

stosować benzodiazepiny nieposiadające farmakologicznie aktywnych metabolitów (np. temazepam), zwykle w dawkach dwukrotnie mniejszych niż u osób dorosłych [10].

W praktyce lekarza rodzinnego benzodiazepiny znajdują zastosowanie w krótkotrwałym leczeniu profilaktycznym przewidywalnych sytuacji stresowych, jak podróż samolotem lub łęk przed wizytą u dentysty, choć na dłuż-

szą metę preferowane w tych wypadkach będą terapie psychologiczne. Bardzo krótkie leczenie (do 7 dni) można wykorzystać w sytuacjach stresu po różnego rodzaju katastrofach (wypadki samochodowe, klęski żywiołowe). Choć w żałobie benzodiazepiny nie są bezpośrednio wskazane, kilkudniowa terapia u niektórych pacjentów może być usprawiedliwiona.

Najczęściej stosowane benzodiazepiny

Tabela 1

Lek	Wskazanie zarejestrowane w Polsce	Początek działania	Przybliżony czas półtrwania (w godzinach) u zdrowych dorosłych	Dawka początkowa (mg)	Uwagi
alprazolam	zaburzenia lękowe	pośredni	6,3-26,9 SR: 10,7-15,8	0,25-0,5	zwiększone ryzyko nadużycia z powodu większej rozpuszczalności w tłuszczach; metabolizowany przez cytochrom P450 do dwóch aktywnych metabolitów
chlordiazepoksyd	zaburzenia lękowe, zwiększone napięcie mięśniowe, ostry zespół odstawienia alkoholu	pośredni	24-48	10	ryzyko kumulacji z powodu długiego działających metabolitów (desmetyldiazepam, oksazepam)
diazepam	drgawki padaczkowe i gorączkowe, objawy nagłego odstawienia alkoholu, rzucawka, tężec	bardzo szybki	20-100	2-5	ryzyko kumulacji z powodu długiego działających metabolitów (temazepam, desmetyldiazepam, oksazepam); zwiększone ryzyko nadużycia z powodu szybkiego początku działania
estazolam	bezsenność	pośredni	10-24	1-2	brak
klonazepam	padaczka	pośredni	18-50	0,25-0,5	stosować ostrożnie u chorych z chorobami wątroby
klorazepan	lęk, niepokój, nerwica, zespół abstynencji w uzależnieniu alkoholowym	szybki	40-50	5	ryzyko kumulacji z powodu długiego działających metabolitów (desmetyldiazepam, oksazepam)
lorazepam	zaburzenia lękowe, zaburzenia snu	pośredni	10-20	1	preferowany u pacjentów z upośledzeniem funkcji wątroby i geriatrycznych
oksazepam	zaburzenia lękowe	wolny – pośredni	5-20	30	preferowany u pacjentów z upośledzeniem funkcji wątroby i geriatrycznych
temazepam	bezsenność	pośredni	3,5-18,4	30	preferowany u pacjentów z upośledzeniem funkcji wątroby i geriatrycznych

SR: tabletki o powolnym uwalnianiu. Źródło: [3,5,28].

Przerywane leczenie w cyklach po 2 do 4 tygodni może mieć znaczenie w lęku epizodycznym, który jest związany z fluktuacjami objawów w przebiegu lęku uogólnionego. Krótkotrwała terapia może przynosić szybką ulgę pacjentowi, jednak należy pamiętać, by nie wydłużać jej niepotrzebnie, bowiem im dłuższa terapia, tym mniejszy efekt, a większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

W powyższych zastosowaniach w praktyce lekarza rodzinnego skuteczne może być zastosowanie benzodiazepin o działaniu przeciwlękowym i uspokajającym, posiadających pośredni okres półtrwania, takich jak np. lorazepam. Dzięki temu powinno unikać się objawów spowolnienia, nadmiernej uspokojenia i zaburzeń koordynacji wzrokowo-przestrzennej, jak w przypadku leków o długim okresie półtrwania. Pacjenci leczeni lorazepamem nie odczuwają nagłego, subiektywnego końca działania leku, zmniejszone jest również ryzyko kumulacji leku ze względu na brak aktywnych metabolitów [31].

Oprócz powyższych zasad, stosując benzodiazepiny w praktyce lekarza rodzinnego, warto pamiętać, że:

- u osób w wieku podeszłym, ze względu na ryzyko upadków i złamań kości udowej, preferowane są leki o krótkim okresie półtrwania – lorazepam, oksazepam, temazepam [5]
- pacjent przyjmujący benzodiazepiny nie powinien spożywać alkoholu – to połączenie jest potencjalnie śmiertelne [5]
- benzodiazepiny są często nadużywane, co może prowadzić do ich przedawkowania; lek na receptę warto wypisać na maksymalnie 30 dni i poinformować pacjenta o braku możliwości przedłużenia leku [5];
- stosowanie benzodiazepin w ciąży może

prowadzić do rozszczeputania podniebienia, wad układu moczowo-płciowego i nerwowego, a u noworodków do zmniejszonego napięcia mięśniowego, stąd podawanie ich w ciąży jest przeciwwskazane, szczególnie w I trymestrze [23].

Zanim przepiszesz benzodiazepiny z powodu zaburzeń snu, porozmawiaj z pacjentem i wytfumacz, że:

- zapotrzebowanie na sen różni się w zależności od osoby i zmniejsza się z wiekiem, osobom w wieku podeszłym może wystarczyć nawet 5 godz. snu
- przejściowe problemy ze snem są naturalne w momentach stresowych i w trakcie chorób fizycznych
- zmartwienie wywołane brakiem snu potęguje bezsenność
- stymulanty (jak herbata i kawa) mogą nasilać bezsenność
- częste rozmawianie o problemach, które nie pozwalają zasnąć, wystarcza, by pacjentowi pomóc
- warto zwiększyć aktywność fizyczną i umysłową – zmęczenie fizyczne i psychiczne ułatwia zasypianie
- nie należy zasypiać w ciągu dnia
- relaksująca kąpiel lub czytanie przed snem może ułatwić zasypianie
- pamiętaj, aby koniecznie wykluczyć depresję u pacjenta z podejrzeniem bezsenności.

Powyższe zasady mogą pomóc w ograniczeniu stosowania leków nasennych lub w ich odstąpieniu.

Piśmiennictwo:

1. Bobrow RS. Benzodiazepines revisited. *Family Practice* 2003; 20: 347–349.
2. Clinical guidelines for the use of benzodiazepines among patients receiving medication – assisted treatment for opioid dependence. Baltimore Substance Abuse Systems, Inc. May 2013 <http://www.bhsbaltimore.org/site/wp-content/uploads/2013/09/Benzodiazepines-FINAL-May-2013.pdf>
3. Kostowski W, Herman Z. *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. PZWL. Warszawa 2010.
4. Sobów T. Benzodiazepiny u pacjentów w podeszłym wieku. *Medycyna Wieku Podeszłego* 2012; 2(1): 1–6.
5. Bostwick JR, Casher MI, Yasugi S. Benzodiazepines: A versatile clinical tool. *Curr Psychiatr* 2012; 11(4): 55–63.
6. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, et al. World Federation of So-

- cieties of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(4):248-312.
7. Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, et al. Consensus statement update on posttraumatic stress disorder from the international consensus group on depression and anxiety. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(suppl 1):55-62.
 8. A consensus statement on the use of benzodiazepines in specialist mental health services. EAP 03/2012 Position Paper. College of Psychiatry of Ireland June 2012.
 9. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(5):487-504.
 10. Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs*. 1994 Jul;48(1):25-40. www.benzo.org.uk
 11. Mehdi T. Benzodiazepines revisited. *BJMP* 2012;5(1):a501. <http://www.bjmp.org/content/benzodiazepines-revisited>
 12. Guidelines for the use of benzodiazepines in office practice in the state of Maine. <http://www.benzos.une.edu/documents/prescribingguidelines3-26-08.pdf>
 13. Wheatley, D. Effects of drugs on sleep. In *Psychopharmacology of sleep*. Wheatley D, ed. New York: Raven Press, 1981; 153-176.
 14. Lader, M. The present status of benzodiazepines and psychiatry and medicine. *Drug Res* 1980; 30:910-913.
 15. Rickels, K. Use of anti-anxiety drugs and anxious outpatients. *Psychopharmacology* 1978; 58: 1-17.
 16. Greenblatt, D.J & Shader RI: Benzodiazepines in Clinical Practice. New York, Raven Press, 1974.
 17. Hidalgo RB, Tupler LA, Davidson JR. An effect-size analysis of pharmacologic treatments of generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol*. 2007;21(8):864-872.
 18. Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ, et al. Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder. *J Psychopharmacol*. 2003;17(3):276-282.
 19. Otto MW, McHugh RK, Simon NM, et al. Efficacy of CBT for benzodiazepine discontinuation in patients with panic disorder: further evaluation. *Behav Res Ther*. 2010;48(8):720-727.
 20. Davidson JR. Use of benzodiazepines in social anxiety disorder generalized anxiety disorder, and posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(suppl 5):29-33.
 21. Connor KM, Davidson JR, Potts NL, et al. Discontinuation of clonazepam in the treatment of social phobia. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18(5):373-378.
 22. Melfon ST, Kirkwood CK. Anxiety disorders I: generalized anxiety panic, and social anxiety disorders. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al, eds. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. New York, NY: McGraw-Hill Companies; 2011:1209-1228.
 23. Menon SJ. Psychotropic medication during pregnancy and lactation. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;277(1):1-13.
 24. Benzodiazepines. Good practice guidelines for clinicians. National Documentation Centre on Drug Use. Ireland. <http://www.drugsandalcohol.ie/5349/1/1500-1388.pdf>
 25. Makowska I. Farmakoterapia bezsenności. *Lek w Polsce*. 2014; 276(4): 14-20.
 26. Heffron WA., Roth P., Double-blind evaluation of the safety and hypnotic efficacy of temazepam in insomniac outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 8(Suppl 1): 69S-72S.
 27. Luks AM. Which medications are safe and effective for improving sleep at high altitude? *High Alt Med Biol*. 2008 Fall;9(3):195-8.
 28. Agarwal V, Kommaddi RP, Valli K, i wsp. Drug metabolism in human brain: high levels of cytochrome P4503A43 in brain and metabolism of anti-anxiety drug alprazolam to its active metabolite. *PLoS One*. 2008 Jun 11;3(6):e2337.
 29. Mendelson WB. Medications in the treatment of sleep disorders. In: Meltzer HY, editor. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press. 1987: 1305-11.
 30. Lader M. Avoiding long-term use of benzodiazepine drugs;. *Prescriber* March 1991; 79-83.
 31. Morawiec S. Leczenie zaburzeń lękowych. *Gabinet Prywatny* 2014; 233(1): 51-61.

dr n. med. Paweł Lewek
pawel.lewek@umed.lodz.pl

OD 1 STYCZNIA

24

INDEKS.PL

Dla lekarzy, farmaceutów i pacjentów

www.24indeks.pl stały i bezpłatny dostęp on-line

- zawsze aktualna lista leków refundowanych
- **szybkie i łatwe wyszukiwanie informacji**
- możliwość logowania i tworzenia własnej listy leków

www.24indeks.pl