

Łukasz Świącicki

## Terapia zaburzeń lękowych – problem wyboru leku w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej

### Therapy of anxiety disorders – the problem of choosing a drug in the primary health care physician's practice

II Klinika Psychiatryczna, Oddział Chorób Afektywnych, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska. Kierownik Oddziału: dr hab. n. med. Łukasz Świącicki, Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Tadeusz Parnowski  
Adres do korespondencji: II Klinika Psychiatryczna, Oddział Chorób Afektywnych, Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, e-mail: swiecick@ipin.edu.pl

II Clinic of Psychiatry, Department of Affective Disorders, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland. Head of the Department: Łukasz Świącicki, MD, PhD, Head of the Clinic: Tadeusz Parnowski, MD, PhD  
Correspondence: II Clinic of Psychiatry, Department of Affective Disorders, Institute of Psychiatry and Neurology, Sobieskiego 9, 02-957 Warsaw, Poland, e-mail: swiecick@ipin.edu.pl

#### Streszczenie

Zaburzenia lękowe są najczęściej występującymi zaburzeniami psychicznymi. Znaczna większość chorych z tego typu problemami jest leczona przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. W praktyce najbardziej dostępną formą leczenia na tym poziomie opieki medycznej jest farmakoterapia. Najczęściej wybierane leki należą do grupy benzodiazepin. Anksjolityki benzodiazepinowe mają powszechnie znane zalety – są skuteczne przez krótki okres oraz bardzo dobrze tolerowane. Nieco mniejszą uwagę poświęca się ich poważnym wadom. Do wad tych należą przede wszystkim: skłonność do wywoływania uzależnienia, często połączona z koniecznością zwiększania dawki leku w celu uzyskania porównywalnego efektu, niekorzystny wpływ na funkcje poznawcze oraz ryzyko istotnego zwiększenia dawki leku po odstawieniu benzodiazepiny (objawy z odbicia). W artykule omówiono wady i zalety benzodiazepin oraz korzyści związane ze stosowaniem niedocenianego i skutecznego anksjolityku, jakim jest hydroksyzyna. Wyniki badań kontrolowanych wskazują na skuteczność tego leku w terapii zaburzenia lękowego uogólnionego. Hydroksyzyna może być również skutecznie stosowana podczas odstawiania benzodiazepin. Lek nie ma właściwości uzależniających, a jego podawanie nie powoduje zaburzeń funkcji poznawczych. Podstawową formą leczenia zaburzeń lękowych pozostaje psychoterapia, jednak jej stosowanie w warunkach codziennej praktyki medycznej jest często bardzo trudne. W przypadku prowadzenia farmakoterapii lęku stosowanie hydroksyzyny jest wyjątkiem bezpieczniejszym niż stosowanie benzodiazepin, często również skutecznym. Istotne działanie przeciwłękowe wywierają także inne leki, nieomawiane szerzej w tym artykule, takie jak leki przeciwdepresyjne z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, buspiron, pregabalina i inne.

**Słowa kluczowe:** farmakoterapia lęku, benzodiazepiny, hydroksyzyna

#### Abstract

Anxiety disorders are the most prevalent mental disorders. A vast majority of patients with such problems are treated by the primary health care physicians. In practice, the most available form of treatment at this level of health care is pharmacotherapy. The most frequently chosen drugs belong to the group of benzodiazepines. Benzodiazepine anxiolytics exhibit the commonly known advantages: they are effective in the short run and very well tolerated. A bit less attention is paid to their severe disadvantages. These disadvantages comprise first of all: inclination to induce dependence which is often connected with the need to increase the dose of the drug to obtain a comparable effect, adverse impact on cognitive functions, and the risk of a significant increase in the dose of the drug after discontinuation of benzodiazepine (rebound phenomena). The article presents disadvantages and advantages of benzodiazepines and benefits connected with the use of the underestimated though effective anxiolytic – hydroxyzine. The results of controlled studies point to the efficacy of this drug in therapy of generalized anxiety disorder. Hydroxyzine may be also effectively used during discontinuation of benzodiazepines. This drug does not exhibit any addictive properties and its administration does not cause disturbances in cognitive functions. Psychotherapy continues to be the basic form of treatment of anxiety disorders, but its use in everyday medical practice conditions is often very difficult. In pharmacotherapy of anxiety the use of hydroxyzine is safer than the use of benzodiazepines, and it is often equally effective. Also other drugs, which are not discussed extensively in this article, such as antidepressants in the group of selective serotonin reuptake inhibitors, buspirone and pregabalin, exhibit significant anti-anxiety effects.

**Key words:** pharmacotherapy of anxiety, benzodiazepines, hydroxyzine

## WPROWADZENIE

**M**ożna z dużym prawdopodobieństwem stwierdzić, że zaburzenia lękowe liczone ogółem stanowią najczęstszą formę zaburzeń psychicznych występujących u ludzi. Dokładne oszacowanie skali występowania tych zaburzeń jest bardzo trudne. W różnych źródłach podaje się z reguły osobno odsetki występowania zespołu lęku uogólnionego, lęku napadowego, zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych, różnego rodzaju fobii i zaburzeń pourazowych. Należy jednak pamiętać, że podawanych liczb nie można po prostu sumować, ponieważ różnego rodzaju zaburzenia lękowe często ze sobą współwystępują. Zdarza się także, że w ciągu życia pacjenta jedno zaburzenie przechodzi w drugie. Dodatkowym problemem jest fakt, na który zwraca uwagę Kobayashi – wielu pacjentów z zaburzeniami lękowymi w ogóle nie zgłasza się do lekarza, uważając, że jest to rodzaj słabości, z którą człowiek powinien poradzić sobie sam, a wielu innych wprawdzie udaje się do lekarza, ale wcale nie do psychiatry, tylko do kardiologa lub gastrologa (prawdopodobnie najczęściej wybierani są lekarze tych specjalności)<sup>(1)</sup>. Biorąc pod uwagę wspomniane trudności i wątpliwości, można szacować, że w okresie całego życia różnego rodzaju zaburzenia lękowe występują u ponad 10% osób w populacji ogólnej, co z pewnością usprawiedliwia traktowanie tych problemów jako najczęściej występujących dolegliwości psychicznych. Ponadto trzeba brać pod uwagę, iż zaburzenia lękowe, choć nie są klasyfikowane jako „psychoza” (a więc formalnie nie są „chorobami psychicznymi”), wywołują bardzo duży dyskomfort i mogą znacznie upośledzać codzienne funkcjonowanie. Nierzadko spotyka się pacjentów, którzy z powodu silnych lęków niekiedy nawet przez wiele lat nie opuszczają swoich mieszkań lub ograniczają aktywność jedynie do najbliższej okolicy (np. odległość jednego przystanku komunikacji miejskiej). Mimo że osoby takie często prowadzą niemal normalne życie – zakładają rodziny, pracują, rodzą i wychowują dzieci – to jednak jest to życie obciążone bardzo poważnymi ograniczeniami. Z tego względu leczenie lęku należy do najważniejszych zadań stojących przed lekarzem. Niekiedy zadanie to można wręcz porównać z obowiązkiem walki z bólem. Lekarz nie może przejść obojętnie wobec lęku, tak jak nie może nie zwracać uwagi na ból. W przypadku bólu jest to dla każdego lekarza zupełnie oczywiste, w przypadku lęku – być może nie zawsze wystarczająco jasne.

### BENZODIAZEPINOWE LEKI ANKSJOLITYCZNE

Benzodiazepiny (BDZ) to prawdopodobnie najpopularniejsze na świecie leki o działaniu przeciwlękowym (anksjolitycznym). BDZ są agonistami receptora GABA-A, którego naturalnym ligandem jest kwas gamma-aminomasłowy (GABA). Przyłączenie BDZ do receptora GABA-A powoduje zwiększenie przekazywania GABA-ergicznego,

## INTRODUCTION

**W**e may with a high probability state that anxiety disorders altogether constitute the most prevalent form of mental disorders in humans. A precise assessment of the prevalence of these disorders is very difficult. Different sources usually list separately the incidence of generalized anxiety disorder, panic anxiety, obsessive-compulsive disorders, various types of phobias and post-traumatic disorders. However, we should remember that the mentioned numbers should not be simply summed up, because various types of anxiety disorders are often concomitant. It may also happen that in the patient's lifetime the disorders of one type pass into another type. An additional problem is the fact to which Kobayashi paid attention, i.e. that many patients with anxiety disorders do not see the doctor at all, as they think it is sort of weakness with which they should cope themselves; many other people go to the doctor but instead of the psychiatrist they choose a cardiologist or gastrologist (probably the physicians of these specialties are most frequently selected)<sup>(1)</sup>. Taking into account the mentioned difficulties and doubts, we can estimate that during the entire lifetime various types of anxiety disorders occur in over 10% of the general population, which surely justifies treating these problems as the most prevalent mental ailments.

Furthermore, we should consider the fact that although anxiety disorders are not classified as “psychoses” (so formally they are not “mental diseases”), they induce a high discomfort and may considerably impair everyday functioning. Quite infrequently we encounter patients who because of their strong anxieties do not leave their flats for years, or confine their activity to the nearest surroundings (e.g. the distance of one public transport stop). Although such persons often live almost “normal” lives – they set up families, have jobs, bring up their children – yet their life is encumbered with very serious limitations. Therefore, treatment of anxiety belongs to physicians' most important tasks. Sometimes this task may be compared to the duty of fighting off pain. The physician should not be indifferent to anxiety, as she/he should not disregard pain. In case of pain this is completely clear to every physician, but in case of anxiety – perhaps it is not always sufficiently clear.

### BENZODIAZEPINE ANXIOLYTICS

Benzodiazepines (BZD) are probably the most popular worldwide anti-anxiety (anxiolytic) drugs. Benzodiazepines are GABA-A receptor agonists, whose natural ligand is gamma-aminobutyric acid (GABA). Bonding of BDZ with GABA-A receptor results in increased GABAergic transmission, i.e. inhibition of the central nervous system (CNS) activity. A direct consequence of increased GABAergic transmission are the following effects:

- anti-anxiety;
- sedative-soporific;

czyli hamowanie aktywności ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Bezpośrednim następstwem zwiększenia przekąźnictwa GABA-ergicznego są następujące działania:

- przeciwłękowe;
- uspokajająco-nasenne;
- rozluźniające mięśnie;
- przeciwdrgawkowe.

Poszczególne leki z grupy BDZ (istnieje ponad 300 różnych substancji, choć oczywiście nie wszystkie są zarejestrowane i dostępne w aptekach) wywierają wymienione działania z różną siłą – niektóre z nich działają bardziej przeciwdrgawkowo, inne mają silniejsze działanie miorelaksacyjne (zwiotczające mięśnie), jeszcze inne działają silnie nasennie lub przeciwłękowo. Leki z grupy BDZ są powszechnie stosowane w anestezjologii do różnych form premedykacji oraz w neurologii jako leki przeciwdrgawkowe. Jednak największą karierę BDZ zrobiły oczywiście w psychiatrii, a dokładniej – w farmakoterapii lęku.

### Zalety benzodiazepin

Do niewątpliwych zalet leków z tej grupy należy ich skuteczność (co prawda jedynie krótkoterminowa). Już po przyjęciu pojedynczej dawki zdecydowana większość pacjentów ma poczucie bardzo wyraźnej ulgi w cierpieniu. Oczywiście zwiększa to motywację chorych do leczenia oraz satysfakcję z terapii. Na efekt nie trzeba czekać kilku dni (jak w przypadku antybiotyków) czy kilku tygodni (jak w przypadku leków przeciwdepresyjnych) ani też kilku miesięcy (jak w przypadku leków normotymicznych). Wystarczy kilka do kilkunastu minut. BDZ działają nie tylko skutecznie, ale także niezwykle szybko. Są to także leki bardzo dobrze subiektywnie tolerowane. Nie można powiedzieć, że pacjenci nie mają objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem BDZ, ponieważ w rzeczywistości objawów tych jest dużo i występują często. Jednak znaczna większość chorych wcale ich nie zgłasza, ponieważ albo nie wiążą tych objawów ze stosowaniem leków, albo uważają, że działanie zasadnicze jest tak dobre, iż objawy niepożądane nie mają większego znaczenia.

### Wady benzodiazepin

#### Ryzyko uzależnienia

Paradoksalnie wady BDZ są bezpośrednio związane z ich zaletami. Szybkie i skuteczne działanie, odbierane jako przyjemne, często wręcz nieco euforyzujące, jest najprawdopodobniej behawioralną przyczyną faktu, iż wszystkie BDZ mają istotny potencjał uzależniający. Objawy odstawienne po przerwaniu kuracji chlordiazepoksydem opisano po raz pierwszy już w 1961 roku, a więc rok po wprowadzeniu leku na rynek<sup>(2)</sup>. W kolejnych latach zgłaszano szereg podobnych problemów i w rezultacie już w 1971 roku (44 lata temu!) Organizacja Narodów Zjednoczonych postanowiła włączyć leki z grupy BDZ do rejestru substancji psychotropowych objętych specjalną międzynarodową kontrolą

- muscle-relaxing;
- anticonvulsive.

Particular drugs of BDZ group (there are over 300 different substances, although obviously not all are registered and available in pharmacies) induce the mentioned effects with different strength – some of them are more anticonvulsive, other myorelaxant (muscle relaxant), yet other exhibit strong soporific or anti-anxiety effects. Drugs of BDZ group are commonly used in anaesthesiology for various forms of premedication and in neurology as anticonvulsive drugs. But they are most popular in psychiatry, or – to put it more exactly – in pharmacotherapy of anxiety.

### Advantages of benzodiazepines

One of undeniable advantages of drugs of this group is their efficacy (even though only short-lasting). Even a single dose greatly relieves suffering of most patients. This obviously increases the patients motivation for treatment and satisfaction from therapy. They do not have to wait for effects for several days (as is the case with antibiotics) or several weeks (in case of antidepressants) or several months (as is the case with normothymic drugs). A few or a dozen minutes suffice. BDZ act not only effectively but also extremely fast. They are also very well subjectively tolerated. We cannot say that patients do not have any side effects after using BDZ, because actually there are quite many such symptoms and they occur frequently, but most patients do not report them because they either do not associate such symptoms with the use of those drugs or they think that the basic effects are so good that unwanted side effects are insignificant.

### Disadvantages of benzodiazepines

#### Risk of becoming dependent

Paradoxically, the disadvantages of BDZ are directly associated with their advantages. Fast and effective action, perceived as pleasant, sometimes even slightly euphorising, is most probably a behavioural cause of the fact that all BDZ exhibit a significant addictive potential. The withdrawal symptoms after discontinuation of chlorthalidopoxide were for the first time described as early as in 1961, i.e. one year after the drug was introduced into the market<sup>(2)</sup>. In subsequent years a number of similar problems were reported and consequently as early as in 1971 (44 years ago!) the United Nations decided to include drugs from BDZ group into the register of psychotropic drugs covered by a special international control (the Vienna Convention)<sup>(2)</sup>. Until now the Vienna Convention was signed by 175 countries, including Poland. Besides, in some countries the mandatory regulations are much more rigorous than in Poland, e.g. in Sweden the very fact of having temazepam is punishable, whereas in the USA the sale of flunitrazepam (popular name – the pill of rape) was not authorized. Addicting effects of benzodiazepines are not infrequently accompanied by a fast development of tolerance: some patients as early

(Konwencja Wiedeńska)<sup>(2)</sup>. Do dzisiaj Konwencję Wiedeńską podpisało 175 państw, w tym także Polska. W niektórych krajach obowiązujące przepisy są zresztą zdecydowanie bardziej rygorystyczne niż w Polsce, np. w Szwecji karalne jest samo posiadanie temazepamu, a w USA nie dopuszczono do obrotu flunitrazepamu (popularnie nazywanego pigułką gwałtu). Uzależniającemu działaniu benzodiazepin towarzyszy wielokrotnie, choć nie zawsze, szybkie rozwijanie się tolerancji. Niektórzy pacjenci już po tygodniu stałego stosowania leku z grupy BDZ mają wrażenie, że lek przestał działać i konieczne jest zwiększenie dawki. Wystąpienie takiego efektu świadczy bardzo wyraźnie o rozwijaniu się uzależnienia. Jednak nawet osoby przyjmujące stale taką samą, terapeutyczną dawkę BDZ są, jak słusznie zauważa Basińska, bardzo narażone na wystąpienie uzależnienia, o czym świadczy fakt występowania objawów abstynencyjnych także w tej grupie pacjentów<sup>(2)</sup>. Trudno odpowiedzieć na pytanie, jak duże jest ryzyko wystąpienia uzależnienia u osoby, która zaczęła przyjmować leki z grupy BDZ. Zwraca uwagę, iż w potężnej, liczącej trzy grube tomy *Psychiatrii* pod redakcją Pużyńskiego, Rybakowskiego i Wciórki problemowi uzależnienia od BDZ poświęcono jedynie dwie niepełne strony (179, 180 w tomie 2). We wspomnianym fragmencie autor zauważa ogólnikowo, że dłuższy czas przyjmowania BDZ znacznie zwiększa ryzyko uzależnienia, nie podaje jednak żadnych dokładnych szacunków. Według oceny autorów niemieckich ryzyko może dotyczyć około 35% osób leczonych BDZ, na co mogłaby wskazywać częstość nadmiernego wydłużania kuracji lekami z tej grupy<sup>(3)</sup>. Autorzy kanadyjskich wskazówek dotyczących stosowania BDZ, opublikowanych w 1999 roku, napisali wręcz, że „benzodiazepiny mogą powodować uzależnienie i wzrost tolerancji u większości stosujących je osób”<sup>(4)</sup>. Badacze słusznie wiążą ze sobą dwa zjawiska – uzależnienia i tolerancji, ponieważ procesy te bardzo często zachodzą równocześnie.

### Zwiększona tolerancja – szybkie wyczerpywanie się działania leków

O ile zdarza się występowanie uzależnienia bez wyraźnej zwiększonej tolerancji, o czym już wspomniano, o tyle zwiększonej tolerancji zawsze towarzyszy uzależnienie. Ponieważ benzodiazepiny są lekami powodującymi niewiele subiektywnie zauważanych objawów niepożądanych, nie rzadko spotyka się osoby uzależnione, które przyjmują dawki stukrotnie przekraczające normalne dawki terapeutyczne. Osoby te z reguły poświęcają dużą część życia na zdobywanie leku i niestety zazwyczaj się im to udaje. W rezultacie przyjmują dawki leków dochodzące do granic bezwzględnie toksycznych, równocześnie niemal nie czując ich działania.

### Niekorzystny wpływ benzodiazepin na funkcje poznawcze

Innym, mniej znanym, choć bardzo istotnym problemem związanym ze stosowaniem BDZ jest niekorzystny wpływ tych leków na funkcje poznawcze. Wyniki prospektywnego badania przeprowadzonego przez Gallachera i wsp.,

as after one week of regular use of a drug of BDZ group have the impression that the drug is no longer effective so they have to increase its dose. The occurrence of such effect clearly points to the developing dependence. But even the patients who take constantly the same therapeutic dose of BDZ are, as Basińska rightly concludes, seriously exposed to the occurrence of dependence, as indicated by withdrawal symptoms also in this group of patients<sup>(2)</sup>.

We could hardly answer the question how severe the risk of dependence is in a person who started using drugs of BDZ group. It is worth noting that in a huge 3-volume *Psychiatry* edited by Pużyński, Rybakowski and Wciórka only two incomplete pages (179 and 180 in volume 2) are dedicated to the problem of BDZ dependence. In the mentioned fragment the author writes vaguely that a longer use of BDZ considerably increases the risk of dependence, but he does not present any precise estimates. According to the German authors, the risk may refer to approx. 35% of patients treated with BDZ, which is indicated by the frequency of excessively prolonged treatment with drugs of this group<sup>(3)</sup>. The authors of Canadian comments on the use of BDZ, published in 1999, wrote straight out that “benzodiazepines can produce dependence and tolerance in most patients”<sup>(4)</sup>. Researchers aptly combine two phenomena: dependence and tolerance, because these processes very often take place simultaneously.

### Increased tolerance – fast depletion of the effects of drugs

While sometimes the dependence occurs without a clearly increased tolerance, as has already been mentioned, the increased tolerance is always concomitant with dependence. As benzodiazepines are drugs which induce few subjectively noticed side effects, not infrequently encountered are addicted people who use doses which exceed hundredfold the normal therapeutic doses. Such people usually devote a lot of time to obtain the drug and, unfortunately, they usually manage to get it. Consequently, they take doses of drugs which reach absolutely toxic levels, without actually feeling their efficacy.

### Adverse effects of benzodiazepines on cognitive functions

Another, less known although very important problem connected with the use of BDZ, is adverse impact of these drugs on cognitive functions. The results of the prospective research carried out by Gallacher *et al.*, in which 1134 men took part (9.1% of the participants of this group regularly used benzodiazepines) indicate that the risk of dementia in the group using BDZ is over three times higher than that in the people who did not use these drugs<sup>(5)</sup>. The study lasted for 22 years. In another prospective study, with participants at advanced age (the subjects were aged 85 years at the moment the observation started) the cognitive functions were not found to be clearly deteriorated in result of using BDZ, but such deterioration was found after the drugs

w którym wzięło udział 1134 mężczyzn (9,1% osób z tej grupy regularnie przyjmowało benzodiazepiny), wskazując, że ryzyko wystąpienia otępienia w grupie przyjmujących BDZ jest ponad trzykrotnie wyższe niż u osób, które nie zażywały tych leków<sup>(5)</sup>. Badanie trwało 22 lata. W innym badaniu prospektywnym, z udziałem osób w podeszłym wieku (badani mieli 85 lat w momencie rozpoczęcia obserwacji), wprowadzie nie ujawniono wyraźnego pogorszenia funkcji poznawczych w związku z przyjmowaniem BDZ, jednak stwierdzono, że takie pogorszenie następuje po odstawieniu leków z tej grupy i utrzymuje się przez co najmniej rok po odstawieniu<sup>(6)</sup>. Autorzy stwierdzili również większe ryzyko wystąpienia depresji u osób leczonych BDZ, choć kierunek związku przyczynowo-skutkowego nie jest w tym przypadku jasny (nie można wykluczyć, że osoby, u których występowały już pierwsze objawy depresji, częściej otrzymywały leki z grupy BDZ). Inne duże badanie prospektywne (z udziałem niemal 5000 osób, w tym 906 przyjmujących BDZ przez co najmniej 2 lata bez przerwy) wykazało, że co prawda stałe przyjmowanie BDZ nie zwiększa częstości występowania otępienia, jednak wyraźnie niekorzystnie wpływa na funkcje poznawcze<sup>(7)</sup>. W badaniu kontrolowano szereg innych czynników, które mogły mieć wpływ na wynik. W innym badaniu, z udziałem grupy 30 chorych na schizofrenię, stwierdzono wyraźną poprawę w zakresie funkcji poznawczych, jakości życia i nasilenia objawów psychotycznych po odstawieniu leków z grupy BDZ<sup>(8)</sup>. Jednym z nielicznych badań, w których nie stwierdzono istotnego wpływu BDZ na funkcje poznawcze (u osób w podeszłym wieku), było badanie Høiseth i wsp.<sup>(9)</sup> Z treści artykułu nie wynika jasno, czy osoby uczestniczące w badaniu przyjmowały BDZ przewlekłe.

### Objawy z odbicia po odstawieniu lub zmniejszeniu dawki BDZ

Inną istotną wadą leków z grupy BDZ jest występowanie tzw. objawów z odbicia. BDZ w rzeczywistości nie leczą objawów lęku, a jedynie je maskują lub tłumią. W rezultacie im szybciej i mocniej działający lek z tej grupy zostanie zastosowany i im bardziej „cudowny” jest jego wpływ na pacjenta, tym większe prawdopodobieństwo, że po ustąpieniu działania zastosowanego środka lek pojawi się ze znacznie większą siłą niż przed leczeniem. Ma to łatwe do wyobrażenia konsekwencje – im większa dawka, tym większa chęć jej zwiększenia w przyszłości.

### Benzodiazepinowy zespół abstynencyjny

Jak już wspomniano, zespół abstynencyjny może wystąpić nawet u osoby, która przyjmowała przez dłuższy czas niewielką dawkę leku benzodiazepinowego, nieprzekraczającą dawki terapeutycznej (np. 1–2 mg lorazepamu). Czas trwania zespołu abstynencyjnego jest trudny do określenia, objawy utrzymują się jednak niekiedy znacznie dłużej, niż można by oczekiwać – tygodniami, a nawet miesiącami. Jedną z przyczyn tej dużej zmienności są duże indywidualne różnice w szybkości eliminacji leków BDZ z organizmu.

of this group were discontinued, and lasted for at least one year after the discontinuation<sup>(6)</sup>. Furthermore, the authors confirmed a higher risk of the occurrence of depression in people treated with BDZ, although the direction of the causality is not clear in this case (it cannot be excluded that the patients in whom the first symptoms of depression had already occurred obtained BDZ group drugs more often). Another large prospective study (with almost 5000 participants, including 906 patients taking BDZ for at least 2 years incessantly) indicated that although regular use of BDZ did not increase the incidence of dementia, yet it clearly adversely affected cognitive functions<sup>(7)</sup>. A number of other factors which could affect the result were controlled in the study. In another study, with participating group of 30 schizophrenic patients, an evident improvement was found within cognitive functions, quality of life, and enhanced psychotic symptoms after discontinuation of BDZ drugs<sup>(8)</sup>. One of few studies in which no significant effects of BDZ on cognitive functions were found (in people at advanced age) was the research carried out by Høiseth *et al.*<sup>(9)</sup> The article does not specify clearly if the study participants used BDZ chronically.

### Rebound symptoms after discontinuation or decreasing the dose of BDZ

Another important disadvantage of BDZ drugs is the occurrence of the so-called rebound symptoms. Actually BDZ drugs do not treat anxiety symptoms but only mask or suppress them. Consequently, the faster and stronger acting drug of this group is used and the more “wonderful” its impact on the patient is, the higher the probability that after a given drug's therapeutic action ceases, the anxiety appears with a much higher intensity, as compared to that before the treatment. The consequences of such situation can easily be imagined: the higher the dose, the higher the wish to increase it in the future.

### Benzodiazepine withdrawal syndrome

As I have already mentioned, the withdrawal syndrome may occur even in a person who used for a long time a low dose of benzodiazepine drug which did not exceed the therapeutic dose (e.g. 1–2 mg of lorazepam). The duration of the withdrawal syndrome can hardly be defined, but symptoms sometimes last much longer than expected – for weeks or even months. One of the causes of such a high variability are high individual differences in how fast BDZ drugs are eliminated from the organism. The withdrawal syndrome symptoms are extremely diversified and hard to predict: from quite obvious, such as increased anxiety, irritability, agitation, tension, to less obvious, such as: moodiness, depression, mania, hypersensitivity to stimuli, various types of sensory feelings (the sense of being pricked with pins, poured over with hot water etc.). In the course of the withdrawal syndrome also tremor and stiffness of muscles may occur, sometimes so intense that they arouse a suspicion of parkinsonism. The withdrawal syndrome symptoms persist

Objawy zespołu abstynencyjnego są również niezwykle różnorodne i trudne do przewidzenia – od zupełnie oczywistych, takich jak zwiększenie nasilenia lęku, drażliwość, niepokój, napięcie, po mniej oczywiste, takie jak duże wahania nastroju, depresja, mania, znaczna nadwrażliwość na bodźce, różnego rodzaju doznania czuciowe (uczucie nakłuwania szpilkami, oblewania gorącą wodą itp.). W przebiegu zespołu abstynencyjnego mogą występować również drżenia i sztywność mięśni, niekiedy tak dużego stopnia, że wywołują podejrzenie zespołu parkinsonowskiego. Objawy zespołu abstynencyjnego utrzymują się także po wyeliminowaniu leku z ustroju, tak więc stwierdzenie braku BDZ w surowicy krwi nie jest argumentem na rzecz uznania, że przyczyną stwierdzanych dolegliwości nie jest właśnie taki zespół.

### ALTERNATYWA W TERAPII LĘKU – HYDROKSYZYNA

Dlaczego, mimo tylu istotnych wad, leki z grupy BDZ nadal są tak chętnie i często stosowane? Z pewnością jedną z przyczyn jest niewystarczająca świadomość lekarzy i pacjentów, często niezdających sobie sprawy z ryzyka płynącego z przyjmowania tych środków. Wyraźnie wskazują na to także doświadczenia Oddziału Chorób Afektywnych, którym od 9 lat kieruję. Jeszcze kilkanaście lat temu na naszym Oddziale rzadko spotykało się chorych nieotrzymujących BDZ, dzisiaj sporadycznie spotyka się pacjentów, którzy takie leki przyjmują! Przypuszczam, że jest ich obecnie 10–15% wśród osób leczonych na Oddziale, przy czym właściwie zawsze staramy się odstawić wszystkie BDZ przed wypisaniem chorego. Nie wpłynęły na to żadne specjalne zakazy czy nakazy, pacjenci nadal, tak jak kiedyś, domagają się podawania tych leków, a dla lekarzy byłoby rzeczą najprostszą spełnienie tych prośb. Zmieniła się jednak świadomość osób pracujących na Oddziale – znamy rozmiary niebezpieczeństwa i nie chcemy narażać chorych. Myślę jednak, że brak wystarczającej świadomości nie jest jedyną przyczyną zdecydowania zbyt częstego stosowania BDZ. Przecież nawet osoby dobrze rozumiejące ryzyko używania leków z tej grupy. Podstawowa przyczyna tego stanu rzeczy została wyjaśniona we wstępie do artykułu – patologiczny lęk jest zjawiskiem występującym bardzo często, a walka z nim należy do podstawowych obowiązków każdego lekarza. Czy to znaczy, że jesteśmy skazani na stosowanie benzodiazepin? W jakimś stopniu pewnie tak, ze względu na ich szybkie i radykalne działanie, jednak przede wszystkim należy się zastanowić nad możliwością stosowania innego rodzaju anksjolityków. Jest co najmniej kilka leków anksjolitycznych o skuteczności porównywalnej do BDZ. Do tej grupy można zaliczyć kilka leków przeciwdepresyjnych, buspiron, pregabalinę oraz hydroksyzynę. Jednym z celów tego artykułu jest bliższe przedstawienie ostatniego z wymienionych leków – hydroksyzyny.

Hydroksyzyna jest lekiem przeciwhistaminowym pierwszej generacji. Lek został wprowadzony na rynek w 1956 roku

also after the drug is eliminated from the organism, so the lack of BDZ in blood serum is not an argument for acknowledgement that the cause of diagnosed ailments is not such a syndrome.

### ALTERNATIVE IN ANXIETY THERAPY – HYDROXYZINE

Why – despite many important disadvantages – the drugs of BDZ group are still so willingly and often used? Surely one of the causes is insufficient awareness of physicians and patients who often are not aware of the risk of recommending and using these drugs. This is also clearly indicated by experiences of the Department of Affective Disorders which I have been conducting for 9 years. A dozen years ago only few patients of our Department did not take BDZ, whereas now we sporadically see patients who use such drugs! I suppose that they presently reach 10–15% of the patients treated in our Department, and actually we try to withdraw all BDZs before discharging the patient. We were not affected by any special bans or orders, the patients still demand those drugs, and the simplest solution for physicians would be to meet such requests. However, awareness of our Department employees has changed: we now know the extent of danger and do not want to expose the patients to it. I think, however, that the lack of sufficient awareness is not the only cause of the much too frequent use of BDZ. After all, even people who understand the risk quite well use drugs of this group. The basic cause of such state of affairs was explained at the beginning of this article – pathological anxiety is quite a common phenomenon, and the struggle against it belongs to the basic duties of every physician. Does this mean that we are condemned to use benzodiazepines? To some extent we surely are, because of their fast and radical action, but first of all we should consider the use of another type of anxiolytics. There are at least several anxiolytic drugs bearing efficacy similar to that of BDZ. Included into that group are several antidepressants, buspirone, pregabalin and hydroxyzine. One of the aims of this article is a detailed presentation of the last of the above mentioned drugs, i.e. hydroxyzine.

Hydroxyzine is the first generation antihistaminic drug. It was introduced on the market in 1956 and from the beginning it has been considered to be a very effective anxiolytic<sup>(10)</sup>. However, a few years later benzodiazepines appeared and they brought a deceptive conviction about the final solution of the problem of anxiety. The studies on hydroxyzine were withheld for a long time.

### EFFICACY OF HYDROXYZINE IN GENERALIZED ANXIETY DISORDER

The generalized anxiety disorder (GAD) belongs to anxiety disorders which are difficult to treat. Unfortunately very few studies indicate that hydroxyzine may be effectively used in therapy of this disorder. In a multicentre study 133 patients

i od początku był uznawany za bardzo skuteczny anksjolityk<sup>(10)</sup>. Kilka lat później na rynku pojawiły się jednak benzodiazepiny, przynosząc złudne przekonanie o ostatecznym rozwiązaniu problemu lęku. Badania dotyczące hydroksyzyny zostały na dłuższy czas wstrzymane.

## SKUTECZNOŚĆ HYDROKSYZYNY W ZESPOLE LĘKU UOGÓLNIONEGO

Zespół lęku uogólnionego (*generalized anxiety disorder*, GAD) jest jednym z trudniejszych do leczenia zaburzeń lękowych. Bardzo nieliczne niestety badania wskazują, że hydroksyzyna może być skutecznie stosowana w terapii tego zaburzenia. W wieloośrodkowym badaniu, którego wyniki zostały opublikowane w 1994 roku, wzięło udział 133 pacjentów z rozpoznaniem GAD<sup>(11)</sup>. Badanie było prowadzone z randomizacją i podwójnie ślepą próbą. Porównywano skuteczność hydroksyzyny i placebo. Już po pierwszym tygodniu hydroksyzyna była skuteczniejsza od placebo we wszystkich stosowanych miernikach. Istotna różnica między aktywnym lekiem a placebo utrzymywała się przez cały czas trwania badania (4 tygodnie). Autorzy badania stwierdzili, że hydroksyzyna stosowana w dawce 50 mg na dobę (a więc zdecydowanie niewielkiej) jest lekiem skutecznym w terapii GAD. Jedynym istotnym objawem niepożądanym była senność, utrzymująca się głównie w pierwszym tygodniu leczenia.

W innym, wieloośrodkowym badaniu porównywano hydroksyzynę nie tylko z placebo, ale także z innym aktywnym lekiem o znanym działaniu przeciwlękowym – buspironem<sup>(12)</sup>. W badaniu wzięło udział 244 pacjentów z GAD losowo przydzielanych do grupy leczonych hydroksyzyną, buspironem lub przyjmujących placebo. Z obu badanych leków tylko hydroksyzyna okazała się skuteczniejsza od placebo, w przypadku buspironu nie wykazano takiej różnicy.

W 2010 roku opublikowano systematyczny przegląd badań dotyczących leczenia GAD przy użyciu hydroksyzyny<sup>(13)</sup>. Autorzy przeglądu uwzględnili 39 badań, w których łącznie wzięło udział 884 pacjentów. Wyniki przeglądu wskazywały, że hydroksyzyna jest dobrze tolerowana i skuteczniejsza w leczeniu GAD od placebo. Pod względem skuteczności w terapii tego zaburzenia hydroksyzyna jest porównywalna zarówno z lekami z grupy BDZ, jak i z buspironem. Mimo to we wnioskach autorzy stwierdzają, że ze względu na niedostateczną liczbę badań nie można ostatecznie uznać hydroksyzyny za lek pierwszego rzutu w terapii GAD. Na podstawie innej metaanalizy przeprowadzonej przez Hidalgo i wsp. stwierdzono, że najskuteczniejsze leki w terapii GAD to (w kolejności od najskuteczniejszego; w nawiasie wielkość efektu)<sup>(14)</sup>:

1. pregabalina (0,50);
2. hydroksyzyna (0,45);
3. wenlafaksyna XR (0,42);
4. benzodiazepiny (0,38);

with diagnosed GAD took part<sup>(11)</sup>. The results of that study were published in 1994. The study was carried out with randomization and double-blind trial. The efficacy of hydroxyzine and placebo was compared. As early as after just one week hydroxyzine was more effective than placebo in all applied measures. A significant difference between the active drug and placebo was maintained throughout the study (4 weeks). The authors of the study concluded that hydroxyzine used at a dose of 50 mg per 24 hours (so at an absolutely low dose) was effective in GAD therapy. The only significant side effect was drowsiness persisting mainly in the first week of treatment.

In another multicentre study hydroxyzine was compared not only with placebo but also with another active drug of known anti-anxiety effects – buspirone<sup>(12)</sup>. Participants of the study were 244 patients with GAD, randomly allocated to the group treated with hydroxyzine, buspirone or taking placebo. Of both tested drugs, hydroxyzine appeared to be more effective than placebo; no such difference was found for buspirone. In 2010 a systematic review of the studies on the treatment of GAD with hydroxyzine was published<sup>(13)</sup>. The authors of the review considered 39 studies involving altogether 884 patients. The results of the review indicated that hydroxyzine is well tolerated and more effective in treatment of GAD than placebo. In view of the efficacy in therapy of this disorder, hydroxyzine is comparable to both BDZ group drugs and buspirone. Yet, the authors state in the conclusions that because of insufficient number of studies hydroxyzine cannot be finally considered as the first-line drug in GAD therapy. According to another meta-analysis conducted by Hidalgo *et al.* it was concluded that the most effective drugs in GAD therapy are (in turn; in brackets – effect size)<sup>(14)</sup>:

1. pregabalin (0.50);
2. hydroxyzine (0.45);
3. venlafaxine XR (0.42);
4. benzodiazepines (0.38);
5. selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) (0.36);
6. buspirone (0.17).
7. Efficacy of the so called alternative methods was estimated to be lower than the efficacy of placebo!

So according to available results of the studies – though we must admit they are probably too scarce – we may conclude that hydroxyzine is absolutely not less effective in GAD therapy than benzodiazepines. It is a very important conclusion, because GAD is an anxiety disorder of high severity and chronic course.

## IMPACT OF BDZ AND HYDROXYZINE ON THE EFFECTS ON ANTIDEPRESSANTS

Interesting results related to the combined use of BDZ or hydroxyzine and antidepressants of SSRI group were presented by Martin *et al.*<sup>(15)</sup> The authors conducted research on rats with learned helplessness. It is commonly assumed that learned helplessness is one of the basic psychological

5. leki przeciwdepresyjne selektywnie hamujące wychwyt zwrotny serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) (0,36);
6. buspiron (0,17).
7. Skuteczność tzw. metod alternatywnych oceniono jako mniejszą od skuteczności placebo!

Na podstawie dostępnych wyników badań – choć trzeba przyznać, że są one prawdopodobnie niewystarczająco liczne – można więc uznać, że hydroksyzyna w żadnym wypadku nie jest mniej skuteczna w terapii GAD niż benzodiazepiny. Jest to bardzo istotny wniosek, ponieważ GAD jest zaburzeniem lękowym o poważnym nasileniu i przewlekłym przebiegu.

### WPŁYW BDZ I HYDROKSYZYNY NA DZIAŁANIE LEKÓW PRZECIWDEPRESYJNYCH

Ciekawe wyniki dotyczące łącznego stosowania BDZ lub hydroksyzyny i leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI przedstawili Martin i wsp.<sup>(15)</sup> Autorzy prowadzili badania na szczurach z wyuczoną bezradnością. Powszechnie przyjmuje się, że wyuczona bezradność jest jednym z podstawowych psychologicznych mechanizmów depresji także u ludzi. Wiadomo, że leki z grupy SSRI znoszą wyuczoną bezradność u zwierząt doświadczalnych – szczury, które przed podaniem leku biernie poddawały się stresującej sytuacji, pod wpływem leczenia próbują takiej sytuacji unikać. Prawdopodobnie podobna prawidłowość występuje także u ludzi. Martin i wsp. podawali szczurom z wyuczoną bezradnością jeden z dwóch leków z grupy SSRI – fluoksetynę lub fluoksaminę, a następnie jeden z trzech anksjolityków – lorazepam, diazepam lub hydroksyzynę. Okazało się, że podanie BDZ (diazepamu lub lorazepamu) całkowicie niweluje korzystne działanie leku przeciwdepresyjnego – pod wpływem tych leków zwierzę doświadczalne nadal nie próbuje unikać stresującej sytuacji. Wpływu takiego nie wywiera hydroksyzyna – u zwierząt, które otrzymały ten anksjolityk, utrzymało się korzystne działanie SSRI. Nie wiadomo, czy podobna sytuacja występuje także u ludzi, ale autorzy badania uważają, że dodanie hydroksyzyny do SSRI może być korzystniejsze niż łączenie SSRI i BDZ.

### WPŁYW HYDROKSYZYNY NA FUNKCJE POZNAWCZE

De Brabander i Deberdt porównywali wpływ hydroksyzyny w dawce 25 mg i lorazepamu w dawce 1 mg na funkcje poznawcze u 12 zdrowych ochotników w podeszłym wieku<sup>(16)</sup>. Autorzy badali funkcje poznawcze dwie i pół godziny po podaniu leków. Badanie przeprowadzono z wykorzystaniem podwójnie ślepej i trzykrotnie skrzyżowanej próby. Badane osoby relacjonowały niewielką sedację związaną z podaniem obu leków, jednak tylko podanie lorazepamu powodowało wyraźne zaburzenia uwagi i pamięci. Zaburzeń takich nie obserwowano u osób, które otrzymały hydroksyzynę.

mechanisms of depression also in people. The SSRI group drugs eliminate the learned helplessness in experimental animals – rats which before the drug administration passively subjected themselves to a stressful situation, under the influence of treatment they try to avoid such situation. Probably a similar regularity refers also to people. Martin *et al.* administered to rats with learned helplessness one of two SSRI drugs: fluoxetine or fluvoxamine, and then one of three anxiolytics: lorazepam, diazepam or hydroxyzine. It appeared that BDZ (diazepam or lorazepam) completely eliminates advantageous effects of antidepressant – when affected by these drugs, the experimental animal does not even try to avoid the stressful situation. Hydroxyzine does not exert such influence – in animals which obtained that anxiolytic the SSRI advantageous effects were maintained. We do not know whether or not a similar situation occurs also in people, but the authors of the research are of the opinion that adding hydroxyzine to SSRI may be more advantageous than the combination of SSRI and BDZ.

### EFFECTS OF HYDROXYZINE ON COGNITIVE FUNCTIONS

De Brabander and Deberdt compared the effects of hydroxyzine at a dose of 25 mg and lorazepam at a dose of 1 mg on cognitive functions in 12 healthy volunteers of advanced age<sup>(16)</sup>. The authors tested cognitive functions two and a half hr after the drugs had been administered. The study was performed using a double-blind trial and threefold cross-over trial. The patients reported a slight sedation associated with administration of both drugs, however only administration of lorazepam clearly disturbed attention and memory. Such disturbances were not observed in the patients who obtained hydroxyzine.

### ADMINISTRATION OF HYDROXYZINE DURING DISCONTINUATION OF BDZ

Lemoine *et al.* evaluated the usefulness of hydroxyzine to overcome anxiety in patients with GAD in whom lorazepam was discontinued<sup>(17)</sup>. Participants of the study were 154 patients treated with lorazepam. Despite a high severity of anxiety at the beginning of the study, 75% of the patients discontinued benzodiazepine, and administration of hydroxyzine considerably decreased not only the level of anxiety but also the withdrawal symptoms connected with discontinued administration of lorazepam. In another, much more contemporary study Lopez-Peig *et al.* evaluated the efficacy of BDZ in the group of 79 patients who took drugs of that group for over 6 months<sup>(18)</sup>. During discontinuation of BDZ, the patients were given hydroxyzine or valerian; the program was conducted by the primary care nurses. Within 6 months BDZs were discontinued in 80% of the patients. Those who managed to discontinue BDZ experienced a marked improvement in the quality of life and decreased severity of anxiety and depression.

## PODAWANIE HYDROKSYZYNY PODCZAS ODSTAWIANIA BDZ

Lemoine i wsp. oceniali przydatność hydroksyzyny do opowywania lęku u pacjentów z GAD, u których odstawi-  
no lorazepam<sup>(17)</sup>. W badaniu wzięło udział 154 chorych le-  
czonych lorazepamem. Mimo znacznego nasilenia lęku na  
początku badania u 75% pacjentów udało się odstawić ben-  
zodiazepinę, a podawanie hydroksyzyny znacząco zmniej-  
szyło nie tylko poziom lęku, ale także objawy abstynencyjne  
związane z przerwaniem podawania lorazepamu. W innym,  
znacznie bardziej współczesnym badaniu Lopez-Peig i wsp.  
oceniali skuteczność odstawiania BDZ w grupie 79 pacjen-  
tów, którzy przyjmowali leki z tej grupy przez ponad 6 mie-  
sięcy<sup>(18)</sup>. Podczas odstawiania BDZ pacjentom podawa-  
no hydroksyzynę lub walerianę, program był prowadzony  
przez pielęgniarki pierwszego kontaktu. W ciągu 6 miesięcy  
BDZ udało się odstawić u 80% pacjentów. U osób, u których  
udało się odstawić BDZ, stwierdzono znaczącą poprawę ja-  
kości życia, a także zmniejszenie nasilenia lęku i depresji.

## PODSUMOWANIE

Hydroksyzyna jest skutecznie działającym anksjolitykiem,  
który nie wywołuje uzależnienia, nie powoduje zaburzeń  
funkcji poznawczych, po którego odstawieniu nie obserwu-  
je się objawów abstynencyjnych. Podczas kuracji hydroksy-  
zyną nie obserwowano zwiększenia tolerancji, tzn. dla uzy-  
skania tego samego efektu nie trzeba było stosować coraz  
większych dawek leku. Hydroksyzyna jest lekiem skutecz-  
nym w terapii poważnych zaburzeń lękowych, takich jak ze-  
spół lęku uogólnionego. Może być także stosowana podczas  
odstawiania BDZ. Niestety, hydroksyzyna jest lekiem zbyt  
słabo zbadanym – liczbę badań ograniczyło wprowadzenie  
na rynek leków z grupy BDZ, jednak z całą pewnością za-  
sługuje na większą uwagę. Z drugiej strony benzodiazepiny  
mimo szybkiego i silnego działania przeciwlękowego mają  
poważne wady, które powinny ograniczać ich stosowanie –  
mogą powodować silne uzależnienie, niekiedy połączone  
z koniecznością przyjmowania coraz większych dawek leku,  
wpływają niekorzystnie na funkcje poznawcze, a ich odsta-  
wienie może być przyczyną znacznego zwiększenia nasile-  
nia lęku (objawy z odbicia) oraz wystąpienia ciężkiego ze-  
społu abstynencyjnego.

Nie można zapominać, że podstawą leczenia zaburzeń lę-  
kowych są oddziaływania psychoterapeutyczne. Jest to naj-  
bardziej przyczynowa, a więc optymalna forma leczenia.  
Problem polega na tym, że skuteczna psychoterapia wyma-  
ga dużego zaangażowania i motywacji ze strony pacjenta.  
Do psychoterapii trzeba dojrzeć, a to może trwać. Inną po-  
ważną niedogodnością jest niewielka dostępność psycho-  
terapii (zwłaszcza w warunkach finansowania przez Naro-  
dowy Fundusz Zdrowia). W tej sytuacji lekarz pierwszego  
kontaktu jest często zdany jedynie na farmakoterapię. De-  
cydując się na farmakoterapię zaburzeń lękowych, nale-  
ży uwzględniać przede wszystkim leki przeciwdepresyjne

## CONCLUSIONS

Hydroxyzine is an effective anxiolytic which does not in-  
duce dependence, cognitive functions disorders and does  
not cause any cognitive functions disorders, and no with-  
drawal symptoms are observed after its discontinuation.  
During treatment with hydroxyzine no tolerance increase  
was observed, i.e. there was no need to use higher and high-  
er doses to obtain the same effect. Hydroxyzine is effective  
in therapy of severe anxiety disorders, such as generalized  
anxiety disorder. It may be also used during BDZ discon-  
tinuation. Unfortunately, hydroxyzine has not been tested  
sufficiently: the number of investigations was limited by re-  
leasing into the market the drugs of BDZ group, but it sure-  
ly deserves more attention. On the other hand, benzodi-  
azepines despite their fast and strong anti-anxiety effects  
exhibit severe drawbacks which should confine their use –  
they may cause a strong dependence, sometimes associated  
with the need to take higher and higher doses of the drug,  
they adversely affect the cognitive functions and their dis-  
continuation may cause a considerable increase in anxiety  
(rebound symptoms) and occurrence of a severe withdraw-  
al syndrome.

We should not forget that the basis of anxiety disorders  
treatment is psychotherapy. This is the most causal, i.e. op-  
timal form of treatment. The problem is that effective psy-  
chotherapy requires the patient's high involvement and mo-  
tivation. One has to mature to psychotherapy, and this can  
last for a long time. Another serious inconvenience is a poor  
availability of psychotherapy (especially in the National  
Health Fund's financing conditions). In this situation the  
primary health care physician can only count on pharma-  
cotherapy. Choosing the pharmacotherapy of anxiety disor-  
ders, one should first of all use antidepressants (mainly from  
the group of SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors  
and SNRI – serotonin norepinephrine reuptake inhibitors)  
as well as hydroxyzine and buspirone (pregabalin – men-  
tioned in this text – is a very expensive drug, not refunded  
in Poland). Benzodiazepines should always be treated as the  
necessary evil: at best their use should be absolutely avoid-  
ed, but if this is impossible, the duration of such treatment  
should be limited to an absolute minimum.

## Conflict of interest

*The author does not report any financial or personal affiliations to per-  
sons or organisations that could negatively affect the content of this pub-  
lication or claim to have rights to this publication.*

(głównie z grupy SSRI oraz inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny – *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), a także hydroksyzynę i buspiron (wspomniana w tekście pregabalina jest lekiem bardzo kosztownym i w Polsce nierefundowanym). Benzodiazepiny należy zawsze traktować jako zło konieczne – najlepiej w ogóle unikać ich stosowania, a jeśli to niemożliwe, ograniczyć czas takiego leczenia do absolutnego minimum.

### Konflikt interesów

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

### Piśmiennictwo

- Kobayashi M: Zaburzenia lękowe uogólnione i napadowe. In: Puzyński S, Rybakowski J, Wciórka J (eds.): *Psychiatria kliniczna*. Tom 2. 2<sup>nd</sup> ed., Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2011; 395–415.
- Basińska A: Zapobieganie uzależnieniom od benzodiazepin i niebenzodiazepinowych leków nasennych – regulacje prawne i zalecenie medyczne. *Terapia* 2011; 19: 66–70.
- Holzbach R, Martens M, Kalke J *et al.*: Zusammenhang zwischen Verschreibungsverhalten der Ärzte und Medikamentenabhängigkeit ihrer Patienten. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2010; 53: 319–325.
- Nelson J, Chouinard H: Guidelines for the clinical use of benzodiazepines: pharmacokinetics, dependency, rebound and withdrawal. *Canadian Society for Clinical Pharmacology. Can J Clin Pharmacol* 1999; 6: 68–83.
- Gallacher J, Elwood P, Pickering J *et al.*: Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health* 2012; 66: 869–873.
- van Vliet P, van der Mast RC, van den Broek M *et al.*: Use of benzodiazepines, depressive symptoms and cognitive function in old age. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24: 500–508.
- Mura T, Proust-Lima C, Akbaraly T *et al.*: Chronic use of benzodiazepines and latent cognitive decline in the elderly: results from the Three-city study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 212–223.
- Kitajima R, Miyamoto S, Tenjin T *et al.*: Effects of tapering of long-term benzodiazepines on cognitive function in patients with schizophrenia receiving a second-generation antipsychotic. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 36: 300–306.
- Høiseith G, Tanum L, Tveito M *et al.*: A clinical study of the cognitive effects of benzodiazepines in psychogeriatric patients. *Pharmacopsychiatry* 2013; 46: 209–213.
- Dowben JS, Grant JS, Froelich KD *et al.*: Biological perspectives: hydroxyzine for anxiety: another look at an old drug. *Perspect Psychiatr Care* 2013; 49: 75–77.
- Ferreri M, Hantouche EG, Billardon M: Interêt de l'hydroxyzine dans le trouble anxieux généralisé: étude contrôlée en double aveugle versus placebo. *Encephale* 1994; 20: 785–791.
- Lader M, Scotto JC: A multicentre double-blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 139: 402–406.
- Guaiana G, Barbui C, Cipriani A: Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (12): CD006815.
- Hidalgo RB, Tupler LA, Davidson JRT: An effect-size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol* 2007; 21: 864–872.
- Martin P, Guillou N, Lacroix P *et al.*: Effets d'une coadministration d'antidépresseur et d'anxiolytique dans le paradigme de «learned-helplessness»: intérêt de l'hydroxyzine. *Encephale* 1996; 22: 270–279.
- De Brabander A, Deberdt W: Effets de l'hydroxyzine sur l'attention et la mémoire chez le sujet âgé. *Acta Psychiatr Belg* 1992; 92: 370–382.
- Lemoine P, Touchon J, Billardon M: Comparaison de 6 différentes modalités de sevrage du lorazepam. Une étude contrôlée, hydroxyzine versus placebo. *Encephale* 1997; 23: 290–299.
- Lopez-Peig C, Mundet X, Casabella B *et al.*: Analysis of benzodiazepine withdrawal program managed by primary care nurses in Spain. *BMC Res Notes* 2012; 5: 684.