

Benzodiazepiny

Benzodiazepiny (BZD) jsou vysoce účinné látky s účinkem anxiolytickým, sedativním, antikonvulzivním, myorelaxačním, hypnotickým a amnestickým. Řadí se mezi jednu z nejčastěji předepisovaných skupin psychofarmak, především pro svou rychlou a značně specifickou účinnost. Bohužel se často setkáváme s jejich **nadužíváním a zneužíváním**.

⚠ Benzodiazepiny nikdy nepodáváme při nejasné indikaci, snažíme se vyhnout dlouhodobému podávání a vysokým dávkám, vysazujeme vždy postupně.

Indikace benzodiazepinů

- **Úzkostné a fobické poruchy, psychická reakce na stres, smíšené úzkostně depresivní poruchy;**
- **akutní neklid** – agresivita různého původu (např. mánie, schizofrenie, somatická onemocnění aj.);
- **odvykáací příznaky a detoxikace** v rámci alkoholových a barbiturátových závislostí;
- **poruchy spánku**, insomnie;
- **epilepsie**, status epilepticus;
- **akatie**, svalové spazmy a spasticita.

Kontraindikace benzodiazepinů

- **Přecitlivělost na benzodiazepiny,**
- **myasthenia gravis** (s výjimkou tofizopamu),
- **akutní intoxikace** alkoholem, hypnotiky, psychofarmaky, analgetiky a jinými látkami s tlumivým účinkem na CNS,
- **gravida a laktace,**
- **alkoholová či drogová závislost,**
- **syndrom spánkové apnoe, míšní a mozečková ataxie, těžké postižení jater a ledvin, chronická respirační insuficience.**

Nejčastější nežádoucí účinky

- **Denní únava a ospalost, ovlivnění pozornosti** – zvýšené riziko dopravních nehod!;
- **ataxie, zmatenost, závratě, hypotenze, tendence k pádům;**
- **dechová nedostatečnost** (zvláště po kombinaci s látkami tlumícími CNS);
- **paradoxní uvolnění vzteku, podrážděnosti, agresivita, euforizace, nespavost;**
- **tzv. amotivační syndrom** – apatie a nechuť k samostatnému řešení problémů.

Vznik závislosti a abstinenční syndrom

Při dlouhodobém a pravidelném podávání vyšších dávek BZD dochází k rozvoji tolerance a vzniku **závislosti**. Léčba závislosti je obvykle dlouhodobá a obtížná, proto je velice důležitá prevence. BZD by se měly používat, jen pokud jsou nutné a neexistují-li bezpečnější alternativy. Celková doba podávání by měla být ohraničena na co možná nejkratší časové období (nejčastěji se uvádí 4–6 týdnů). K rozvoji závislosti jsou predisponováni pacienti s chronickými somatickými chorobami (zvláště spojenými s bolestí), dále pacienti s poruchou osobnosti, se syndromem alkoholové či jiné závislosti a pacienti s chronickými poruchami spánku.

Po náhlém odejmutí benzodiazepinů se objeví **odvykáací syndrom**, mohou se vyskytnout tzv. *rebound fenomény* – anxieta, nespavost, strach, neklid. K nejčastějším příznakům odvykáacího stavu patří podrážděnost, pocení, nauzea a zvracení, třes, bolesti hlavy, svalové napětí, dysforie, nespavost, tenze, palpitace. Těžké abstinenční symptomy zahrnují deliria, stavy zmatenosti, epileptické záchvaty, psychotické stavy s halucinacemi či paranoiditou. Pro prevenci rozvoje odvykáacího stavu je nejdůležitější postupné snižování dávek BZD (několik týdnů). Vzniklý abstinenční syndrom nejčastěji mírníme opětovným nasazením BZD, doporučována jsou také antiepileptika (např. karbamazepin).

Intoxikace

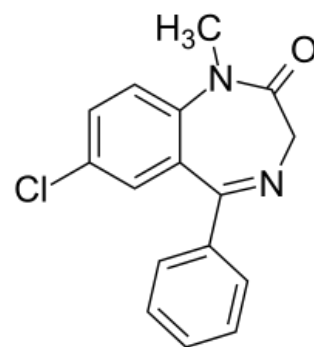
Klinicky se projeví ospalostí, smazanou artikulací, svalovou hypotonií, útlumem dechového centra, možnými myoklony až kómatem za poklesu TK a zpomalení pulsu. V terapii je využíván antagonist benzodiazepinových receptorů – *flumazenil*.

Přehled nejčastěji používaných benzodiazepinů

- **Alprazolam** – pro svůj vysoce specifický anxiolytický účinek je využíván k léčbě úzkostných poruch spojených s depresí, panické poruchy, možná je i krátkodobá terapie nespavosti neurotického typu.

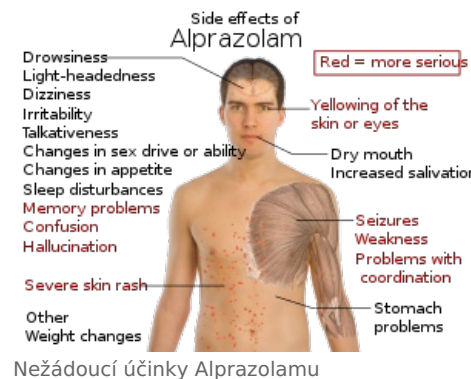


5mg/ml diazepam k intravenóznímu podání



Vzorec diazepam

- **Diazepam** – je dlouhodobě působící hypnotikum, má silné účinky anxiolytické, ale výrazně působí i hypnoticky, antikonvulzivně či myorelaxačně. Nástup účinku je velmi rychlý. Využíván je k léčbě agitovanosti s psychomotorickým neklidem, úzkostných stavů, u status epilepticus, u spastických stavů. Po delší době užívání je možný návyk. Dávkování je individuální, rozpětí široké – 2–50 mg, maximum dávky podávat na noc.
- **Bromazepam** – podobné účinky jako diazepam, popisován je i antidepresivní účinek, využíván je při předoperační sedaci.
- **Klonazepam** – kromě anxiolytického působení je využíván i jeho antikonvulzivní efekt, indikován u křečových stavů, epilepsie (vč. absencí). Využíván také k léčbě odvykacího stavu při závislosti na alkoholu. Ve srovnání s alprazolamem a bromazepamem má výraznější sedativní a hypnotické účinky.
- **Oxazepam** – má kratší a slabší účinek než Diazepam, popisovány jsou minimální vedlejší účinky, proto také často využíván pro ambulantní pacienty.
- **Tofizopam** – nepůsobí myorelaxačně, proto lze využít i u pacientů s myopatií – včetně myasthenia gravis.
- **Nitrazepam** – dlouhodobě účinné hypnotikum používané při nočním či předčasném probouzení, má myorelaxační účinky (je vhodný u nespavosti dané bolestí při zvýšené svalovém tonu), nemá aktivní metabolismy
- **Flunitrazepam** – středně dlouho působící hypnotikum používané při obtížném usínání (význam jen historický, pro riziko zneužití a dlouhodobé účinky se již dlouho nepoužívá)



Přehled benzodiazepinů podle účinku

Anxiolytika

V této indikaci se používají látky s převažujícím účinkem anxiolytickým. *Rozdělení benzodiazepinových anxiolytik podle poločasů eliminace* ($t_{1/2}$ 0,5; v závorkách jsou uvedeny obvyklé denní dávky pro anxiolytický účinek):

- **s dlouhým $t_{1/2}$ (> 24hod):**
 - *diazepam* (5–40mg), *medazepam* (10–60 mg), *clobazam* (20–30 mg), *clonazepam* (0,5–4 mg), *chlordiazepoxid* (10–50 mg),
 - jsou biotransformovány oxidací v játrech,
 - jejich eliminace je prodloužena u nemocných s poruchou jaterní funkce a u starších jedinců,
- **se středně dlouhým $t_{1/2}$ (12–24 hod):**
 - *alprazolam* (0,5–4 mg) *bromazepam* (3–15 mg),
- **s krátkým $t_{1/2}$ (< 12 hod):**
 - *oxazepam* (30–90 mg), *tofizopam* (50–300 mg), *lorazepam* (2–6 mg),
 - jsou metabolizovány konjugací s glukuronidy s podstatně nižší závislostí na jaterní funkci.

Hypnotika

Představují v současnosti **léky volby** v terapii nespavosti. Patří mezi tzv. hypnotika druhé generace.

Tato hypnotika potlačují REM spánek lehce nebo středně silně. Jaterní mikrosomální enzymy pod jejich dlouhodobějším vlivem nepodléhají indukci. U těchto léků je rozpětí mezi toxickými a terapeutickými dávkami (tj. *farmakoterapeutické okno*) široké.

Při opakovaném podání je riziko lékové závislosti menší než u barbiturátů. Abstinenční syndrom probíhá pod obrazem nespavosti, tremoru, v těžších případech jako epileptický záchvat, halucinace a delirium. Závažnost abstinenčních příznaků závisí na posledních dávkách hypnotika (čím vyšší dávka, tím nebezpečnější projevy abstinenčního syndromu), na hodnotě biologického poločasu léku (čím kratší poločas, tím větší nebezpečí vyvolání abstinenčního syndromu).

Benzodiazepiny mají *specifického antagonistu na BZ receptorech* – **flumazenil**. S jeho využitím lze rychle zrušit efekt benzodiazepinů (nikoliv barbiturátů ani alkoholu).

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Intoxikace benzodiazepiny.*

Benzodiazepiny jsou synergisty všech léků tlumících CNS. Mají nepříznivé vlivy na paměťové a jiné kognitivní funkce (koncentrace pozornosti a úsudku, schopnost učení), což se může projevit jako amnezie, poruchy kontinuity vědomí, a to zejména u starších lidí. Nehodí se u lidí, u nichž se vyžaduje zvýšená pozornost a reaktivita (řízení

motorového vozidla, obsluha strojů). Zesilují také účinky alkoholu a opačně alkohol inhibuje metabolismus dlouhodobě působících benzodiazepinů (např. inhibice se projevuje ještě 10 hod po požití poslední dávky diazepamu).

Mezi hypnotiky existuje *zkřížená tolerance* a lze sem přiřadit i alkohol. Tím je vysvětleno, proč vlivem standardních dávek hypnotik nelze navodit dostatečný efekt u jedinců s anamnézou recentního nadměrného používání těchto hypnotik nebo alkoholu.

Léky obou skupin anxiolytik procházejí rychle placentární bariérou. Plodem jsou metabolizována pomaleji. Teratogenní efekt nebyl prokázán, ale někteří autoři popisují častější výskyt rozštěpů rtů, patra, nižší porodní hmotnost a délku u plodů matek, kde byly tyto léky používány v 1. trimestru těhotenství. Jsou-li podávána v posledním trimestru, pak mohou vést k toxickým projevům u novorozence (k letargii, hypotonii, hypotermii – tzv. "floppy infant") nebo k abstinenčnímu syndromu (třes, tachypnoe, křečové projevy aj). Proto se doporučuje vysadit anxiolytika již měsíc před porodem. Benzodiazepinová anxiolytika přecházejí do mateřského mléka a mohou vést k nadměrné sedaci kojence. Proto matky užívající anxiolytika se středním až dlouhým $t_{1/2}$ by neměly kojit.

1. Benzodiazepiny **se silným účinkem hypnotickým** a slabým anxiolytickým
 - Působí rovněž slabě myorelaxačně. Jejich účinek je tedy nespecifický.
 - a) Krátce působící (do 6 hod po poslední dávce),
 - **Midazolam** – působí rovněž do 6 hod po poslední dávce. Používá se v premedikaci před krátkodobými chirurgickými nebo interními výkony – gastrokopie, kolonoskopie, stomatochirurgie.
 - b) Středně dlouho působící (8–10 hod),
 - **Flunitrazepam**.
 - c) Dlouhodobě působící,
 - **Nitrazepam, flurazepam** – vyznačují se reziduálními ranními účinky (ospalost) a možností kumulace.
2. Benzodiazepiny **se silným účinkem anxiolytickým** a slabším hypnotickým,
 - viz anxiolytika výše.

Sedativa

Sedativa jsou látky vedoucí k uklidnění, útlumu duševní i motorické aktivity, k ospalosti a únavě. Používají se k uklidnění nemocných léčených např. pro hypertenzi, vegetativní dystonii (nadměrné pocení, palpitace, návaly horka) aj. Jejich toxicita je nízká.

Antiepileptika (antikonvulziva)

BZD patří mezi antiepileptika 2. generace; patří sem např.: klonazepam, diazepam, lorazepam (absence, status epilepticus).

- status epilepticus vyžaduje i.v. diazepam, lorazepam, midazolam^[1]
- **mechanismus účinku BZD antiepileptik:** *potenciace účinku GABA* (také valproát, barbituráty, vigabatrin, tiagabin) ^[2]

Myorelaxancia

Benzodiazepiny patří mezi **centrální** myorelaxancia. Myorelaxancia:

- Ovlivňují spasticitu (myotonolytika),
- Tlumí mono- a polysynaptické reflexy v mozku a míše,
- Působí v oblasti GABA, snižují vznik akčních potenciálů na nervových vláknech.

Benzodiazepiny:

- Napomáhá účinku GABA, otevírají Cl kanály,
- Relaxují svaly (myorelaxanc) i psychiku (anxiolytikum).

Do centrálních myorelaxancií patří kromě benzodiazepinů také baklofen.

Odkazy

Související články

- Benzodiazepiny (pediatrie)
- intoxikace benzodiazepiny
- Antiepileptika
- Anxiolytika
- Hypnotika

Reference

1. SEIDL, Zdeněk a Jiří OBENBERGER. *Neurologie pro studium i praxi*. 2. vydání. Praha : Grada Publishing, 2004. ISBN 80-247-0623-7.
2. HYNIE, Sixtus. *Farmakologie v kostce*. 2. vydání. Praha : Triton, 2001. ISBN 80-7254-181-1.

Použitá literatura

- HYNIE, Sixtus. *Farmakologie v kostce*. 2. vydání. Praha : Triton, 2001. 520 s. ISBN 80-7254-181-1.
- LINCOVÁ, Dagmar, et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 1. vydání. GALÉN, 2002. 601 s. ISBN 80-7262-168-8.