

# RACIONÁLNÍ UŽITÍ BENZODIAZEPINŮ VE STÁŘÍ



**Mgr. Anna Ballóková,**  
Geriatrická klinika 1. LF  
UK a VFN, Praha

*Benzodiazepiny patří do skupiny často předepisovaných léčiv ve stáří. Můžeme se s nimi setkat při léčbě generalizované úzkostné poruchy, insomnií nebo mohou být indikovány při nespécifických symptomech zmatenosti a neklidu. Jejich farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti je řadí mezi léčiva potenciálně nevhodná ve stáří a je doporučeno se vyvarovat jejich chronického používání u geriatrických nemocných. Terapie benzodiazepiny totiž přináší v geriatrické populaci plejádu nežádoucích účinků, které negativně ovlivňují celkový klinický stav pacienta.*

**Použitá literatura:**

1. Lincová D, Farghali H et al. Základní a aplikovaná farmakologie. Praha: Galén, 2007.
2. Fialová D. Speciifické rysy geriatrické farmakoterapie I. Změna terapeutické hodnoty léku ve stáří. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2007.
3. Fick DM, Cooper JW, Wade WE et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: result of a US consensus panel of experts. Arch Intern Med 2003; 163:2716-2724.
4. Laroche ML, Charnes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. Eur J Clin Pharmacol 2007; 63:725-731.

## Farmakodynamické vlastnosti benzodiazepinů a terapeutické užití

Farmakodynamické vlastnosti benzodiazepinů jsou odvozeny od jejich působení v CNS. Selektivně obsazují specifické vazebné místo na GABA<sub>A</sub>-receptorovém komplexu (GABA= γ-aminomáselná kyselina), který je spřažen s transmembránovým chloridovým kanálem, a touto vazbou alostericky zvyšují afinitu vazebného místa pro GABA. Výsledkem daného mechanismu je zvýšení frekvence otevírání chloridového kanálu, zvýšení influxu chloridů (Cl<sup>-</sup>) do cytoplazmy a prohloubení inhibičního potenciálu. GABA<sub>A</sub>-receptory jsou exprimovány ve všech oblastech CNS, nejvíce v míše, hypotalamu, substantia nigra, hippokampu a kůře mozku a mozečku. Receptory mají širokou heterogenitu a jejich zastoupení v odlišných částech CNS se mění jak v průběhu ontogeneze, tak i například v průběhu rozvoje tolerance na benzodiazepiny.<sup>1</sup> Díky ovlivnění gabaergní aktivity v CNS disponují



Zdroj: www.monigatti.de

benzodiazepiny těmito účinky:

- sedativní, hypnotický
- anxiolytický
- antikonvulzivní (pouze některé benzodiazepiny, např. diazepam a klonazepam)
- myorelaxační účinek (pouze některé benzodiazepiny, např. diazepam a klonazepam).

Pro klinickou praxi je podstatné, že benzodiazepiny nemají antidepresivní účinnost. U geriatrických nemocných bývají mnohdy nesprávně předepisovány jako antidepresiva, popř. bývají indikovány u pacientů s klinicky významnou depresí, která je nedostatečně diagnostikována.

## Farmakokinetické vlastnosti benzodiazepinů

Benzodiazepiny mají vysokou biologickou dostupnost po perorálním podání (téměř 100 %) s dosažením maximální plazmatické koncentrace obvykle během jedné hodiny po perorálním podání. V cirkulaci jsou významně vázány na plazmatické bílkoviny (v rozmezí 60 – 95 %). Vzhledem k vysoké lipofilitě prostupují snadno hematoencefalickou bariérou a kumulují se v tukové tkáni.

## Úskalí farmakoterapie benzodiazepiny ve stáří

V důsledku změny procentuálního zastoupení tukové tkáně (nárůst) a svalové tkáně (pokles) se u benzodiazepinů ve stáří významně zvyšuje distribuční objem a léčiva se kumulují v tuku. Ve stáří bývá snížena i 1. fáze biotransformace benzodiazepinů, zejména chlórdiazepoxidu, diazepamu, alprazolamu, midazolamu a triazolamu. Enzymy 2. fáze biotransformace nebývají zpravidla ovlivněny, dokumentována je pouze nižší aktivita glukuronyltransferázy u velmi starých seniorů nad 85 let věku. Tímto enzymem jsou metabolizovány zejména oxazepam a lorazepam a u většiny seniorů představují nejméně rizikové benzodiazepiny ve stáří.<sup>2</sup>

Z farmakodynamických změn ovlivňuje bezpečnost benzodiazepinů ve stáří zejména vyšší sklon se-

Účinná látka	t max (h) po p. o. aplikaci	t 1/2 (h) * (prodloužení eliminačního poločasu ve stáří)
oxazepam	2-3	6-10*
triazolam	1-2	3-6*
midazolam	0,5-1	2-3*
tofisopam	1-3	5-7*
flunitrazepam	1-2	15-30*
nitrazepam	1-5	16-36*
alprazolam	1-2	8-14*
lorazepam	2-3	8-24*
temazepam	2-3	5-14*
bromazepam	1-2	8-20*
diazepam	1-2	30-80* (až 140-200 hod)
chlórdiazepoxid	0,5-2	20-40* (až 140-200 hod)
medazepam	1-2	2-80*
clonazepam	1-4	20-60*
clobazam	1-3	17-31*
prazepam	6	30-80*

**Tab. 1.** Farmakokinetické vlastnosti benzodiazepinů<sup>1</sup>, prodloužení eliminačního poločasu ve stáří (\*)

**Pozn.** různé literární zdroje se liší v údajích týkajících se prodloužení eliminačního poločasu benzodiazepinů u seniorů (např. některé uvádějí u diazepamu, chlórdiazepoxidu a flurazemu prodloužení eliminačního poločasu až na 140-200 hod).

niorů k orthostatické hypotenzii (je dána nižší citlivostí baroreceptorů v karotickém sinu a v oblasti oblouku aorty a nižší schopností stárnoucího organismu reagovat na vazodilataci periferie reflexní tachykardií). Sklony k orthostatické hypotenzii mohou být zvyšovány dalšími léčivými (sedativními léčivými, řadou vazodilatačních léčiv (nitráty), léčivými s centrálními sympatolytickými účinky (methyldopa, tricyklická antidepresiva), diuretiky a beta-blokátory). Stárnoucí organismus reaguje citlivěji i na farmakodynamický účinek sedativních léčiv, což se může projevit psychomotorickým útlumem při podání obvyklých terapeutických dávek benzodiazepinů. Senioři léčení benzodiazepiny mají sklon k častějším pádům, kognitivním dysfunkcím, úrazům, zlomeninám a posléze hospitalizacím. Dalším významným rizikem při farmakoterapii benzodiazepiny ve stáří je psychická a fyzická závislost. Při podávání benzodiazepinů v hypnotické indikaci bývá pozorována již po 10 – 14 dnech léčby.<sup>2</sup>

## Nevhodnost benzodiazepinů ve stáří, bezpečnější alternativy léčby

Benzodiazepiny jsou řazeny mezi léčiva potenciálně nevhodná ve stáří, která vzhledem ke svým farmakokinetickým a farmakodynamickým vlastnostem a interakčnímu potenciálu vedou u geriatrických pacientů k častějším nežádoucím reakcím. Mohou zhoršovat klinický stav pacienta, jeho kvalitu života a negativně ovlivňovat prognózu nemocného. Dle posledních Beersových kritérií z roku 2012 jsou považovány za nevhodné ve stáří všechny benzodiazepiny při dlouho-

dobém použití, bez ohledu na délku eliminace z organismu.

## Racionální užití benzodiazepinů u seniorů

Vzhledem k vlastnostem benzodiazepinů a jejich riziku u geriatrických pacientů je vhodné při terapii benzodiazepiny dodržovat několik obecných zásad:

- doporučuje se upřednostňovat alternativní léčiva, popř. volit mezi benzodiazepiny krátkodobě působící nebo středně-dlouze působící léčiva<sup>2</sup>
- terapie benzodiazepiny by neměla přesáhnout délku podávání 2 týdny v hypnotické indikaci, 4 týdny v indikaci anxiolytické a 12 týdnů při zahajovací terapii panických stavů<sup>2</sup>
- podávané dávky by měly být poloviční

oproti dávkám běžně používaným u mladších pacientů. Dávkovací intervaly by měly být prodlouženy, v některých případech např. z 8 hod na 12 hod (alprazolam)<sup>2</sup>

- benzodiazepiny by se neměly vysazovat náhle, ale postupnou titrací dávky během několika týdnů vzhledem k riziku syndromu z vysazení
- kombinace dvou a více benzodiazepinů není racionální. Snažíme se vyvarovat též kombinace benzodiazepinů se sedativními, silně vazodilatačními a hypotenzními léčivými.

*Článek byl zpracován pro rubriku projektu „SENIŘI aneb Racionální farmakoterapie ve stáří“ - vedoucí projektu: PharmDr. Fialová Daniela, PhD. Geriatrická klinika 1. LF UK Praha, koordinátora projektu: PharmDr. Syrová Dana, Nemocniční lékárna VFN, Praha*



Důvod nevhodnosti ve stáří	Bezpečnější terapie
<b>dlouhodobě působící benzodiazepiny</b>	
prodloužení reakčního času nemocného paradoxní agitace, iritabilita, halucinace, psychózy zhoršení kognitivních funkcí prodloužený eliminační poločas léčiva riziko kumulace léčiva v organismu svalová slabost, pády a fraktury	krátkodobě působící benzodiazepiny (zolpidem, zopiclon, zaleplon v nízkých dávkách), sedativní antidepresiva (mirtazapin), neuroleptika s nízkou účinností (melperon) krátkodobě nebo střednědobě působící BZD, méně než polovina nebo polovina dávky podávané mladým pacientům
<b>krátkodobě působící benzodiazepiny (závislé na denní dávce)</b>	
zvýšená senzitivita při vyšší dávce neprokázané zvýšení účinku při podání více než poloviny terapeutické dávky určené mladým nemocným riziko pádu (relaxační efekt na svaly) a fraktury prodloužení reakčního času paradoxní agitace, iritabilita, halucinace, psychózy zhoršení kognitivních funkcí a deprese	krátkodobě nebo střednědobě působící BZD, méně než polovina nebo polovina dávky podávané mladým pacientům Valeriana officinalis sedativní antidepresiva (trazodon, mianserin, mirtazapin) zolpidem (≤ 5mg/d) neuroleptika s nízkou účinností (melperon) nefarmakologické postupy (spánková hygiena)

Tab. 2. Důvody nevhodnosti jednotlivých skupin benzodiazepinů v dlouhodobé terapii ve stáří a možnosti bezpečnější léčby<sup>3,4</sup>