

NEBEZPEČÍ ZNEUŽÍVÁNÍ BENZODIAZEPINŮ

M. VANŽURA, P. VIŠŇOVSKÝ

Katedra farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta UK, Hradec
Králové

vedoucí: Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc.

S o u h r n

Benzodiazepiny patří k nejčastěji užívaným a často zneužívaným léčivům. Dobře se vstřebávají po perorálním podání a v organismu působí většinou po mnoho hodin. Akutní intoxikace se projevuje zejména dlouhým spánkem bez závažnějšího útlumu dýchacích a kardiovaskulárních funkcí. V kombinaci s jinými látkami tlumícími CNS, zejména alkoholem, může způsobit závažný, až život ohrožující útlum dýchání. Léčit lze flumazenilem antagonistickým účinky benzodiazepinů na receptorech v CNS. Chronická otrava při zneužívání vyšších dávek se projevuje útlumem, poruchami paměti, řeči, emoční nestabilitou. Vyvíjí se tolerance na hypnosedativní a euforizující účinky, ne však na účinek anxiolytický. Po odnětí u dlouhodobého užívání (týdny, měsíce) vzniká ankxieta, nespavost, třes, závratě, nauzea, zvracení. Zčásti lze tyto projevy vysvětlit jako „rebound fenomen“, což nelze u závažných stavů jako je zmatenost, halucinace, generalizované křeče, hyperpyrexie až i s letálním koncem. Syndrom z odnětí nastupuje pomaleji a je méně intenzivní než u barbiturátů, pravděpodobně pro dlouhý biologický poločas u většiny beznodiazepinů. Benzodiazepiny pronikají placentou a do mateřského mléka.

Klíčová slova: benzodiazepiny – akutní otrava – zneužívání – abstinční syndrom

M. Vanžura, P. Višňovský: RISKS OF BENZODIAZEPINE ABUSE

S u m m a r y

Benzodiazepines became the most widely prescribed and often misused drugs. They are well absorbed when given orally and act mostly for many hours. In overdose, benzodiazepines

cause prolonged sleep, without serious depression of respiration or cardiovascular function. In the presence of other CNS depressants, particularly alcohol, they can cause severe, even life-threatening, respiratory depression. The effects can be counteracted by a receptor antagonist, flumazenil. Chronic intoxication by misuse of higher doses causes inhibition, disturbances of memory, speech, emotional instability. Tolerance occurs to the sleep-inducing and euphoric effects, but not to the anxiolytic one. Stopping benzodiazepine treatment after weeks or months causes anxiety, insomnia, tremor, dizziness, nausea, vomiting. Many of these signs can be explained as rebound phenomena, but confusion, delusions, convulsions, hyperpyrexia leading to the lethal end in severe cases cannot be explained that way. The withdrawal syndrome is slower in onset and less intense than with barbiturates, probably because of the long plasma half-life of most benzodiazepines. The effects of long-acting benzodiazepines tend to increase with age, causing drowsiness and confusion. Benzodiazepines cross placenta and enter breast milk.

Key words: benzodiazepines – acute poisoning – abuse – withdrawal syndrome

Benzodiazepinová léčiva patří mezi nepoužívanější psychofarmaka. V jedné z nedávno publikovaných statistik (MF Dnes, 2002) bylo ze sta nejčastěji předepisovaných léků v České republice sedm přípravků obsahujících diazepam, oxazepam, alprazolam, bromazepam a chlórdiazepoxid. Mezi léčivy s návykovým potenciálem patří u nás také k nejčastěji předepisovaným (např. Vanžura a kol., 2001). Legislativně jejich užívání kromě nutnosti preskripce lékařem omezeno není (např. Hejda, 2000). Jedná se o poměrně mladou skupinu léků, které byly syntetizovány až v druhé polovině dvacátého století (jako první chlórdiazepoxid – náhodně v r. 1961). Nahradila dříve používaná barbiturátová hypnotika a sedativa, která jsou dnes prakticky obsolentní. Používají se zejména u poruch spánku, u úzkostných stavů, v léčbě epilepsie a jinde.

Farmakokinetika

(Rang a kol., 1999; Bečková a Višňovský, 1999; Hynie, 2000)

Benzodiazepiny se dobře vstřebávají z trávicího traktu. Vrchol plazmatické koncentrace po perorálním podání se dosahuje asi za 1 hodinu. Váží se ve vysokém stupni (nad 90 %) na tkáňové bílkoviny. Většina benzodiazepinů (např. diazepam) se v těle metabolizuje na biologicky aktivní metabolity, čím se prodlouží doba účinku na desítky hodin. Metabolizace benzodiazepinů probíhá v játrech a to oxidací (dlouhodobě působící, např. diazepam), dále pak konjugací s glukuronidy (krátkodobě působící, např. oxazepam). Jaterní onemocnění a vyšší věk mohou výrazně prodloužit odbourávání. V moči je možné prokázat benzodiazepiny, případně jejich metabolity i po delší době, u dlouhodobě působících preparátů a při delším užívání ještě i po několika týdnech. Délku trvání účinku některých u nás často užívaných benzodiazepinů udává tab. 1.

M. VANŽURA, P. VIŠŇOVSKÝ / NEBEZPEČÍ ZNEUŽÍVÁNÍ BENZODIAZEPINŮ

Tabulka 1.

Trvání účinku některých benzodiazepinů

látka	obchodní název přípravku	trvání účinku (hod.)
alprazolam	Neurol, Xanax	24
bromazepam	Lexaurin	24
diazepam	Apaurin, Diazepam, Seduxen, Stasolid	24-48
flunitrazepam	Rohypnol	6-10 (hypnot. úč.)
flurazepam	Staurodorm	24-48
chlordiazepoxid	Defobin, Elenium, Radepur	24-48
midazolam	Dormicum	4 (hypnot. úč.)
nitrazepam	Nitrazepam	6-8 (hypnot. úč.)
oxazepam	Oxazepam	8-12

Mechanismus účinku

Lze stručně a zjednodušeně shrnout takto: Benzodiazepiny mají své specifická vazebná místa v receptorovém komplexu, který je propojen s chloridovým kanálem v membráně nervových buněk. Přirozený ligand tohoto komplexu je kys. gama-aminomáselná (GABA). Aktivací komplexu dochází k otevření kanálu, ke zvýšenému prostupu chloridových iontů do buňky, tím k hyperpolarizaci membrány a ke snížení excitability neuronu. Inhibice se týká i jiných než GABA-ergních neuro-nových systémů; zde mechanismus není dosud jasný. Blíže a podrobněji o těchto procesech viz např. Rang a kol. (1999), Charney a kol., (2001), u nás např. Hynie (2000).

Intoxikace

(Rang a kol. 1999; Sporer, 1999; Charney a kol., 2001)

Akutní intoxikace se projevuje ospalostí, útlumem, smazanou řečí, poruchami motorické koordinace, zmateností, prodlouženým spánkem bez závažnější deprese respiračních nebo kardiovaskulárních funkcí. Novější krátce působící látky mohou vyvolat až komatózní stav se srdeční nebo dechovou zástavou. V přítomnosti dalších látek tlumících CNS, zejména etylalkoholu, barbiturátů, opiátů mohou všechny benzodiazepiny způsobit život ohrožující respirační útlum. Kombinace s alkoholem je příčinou nebezpečných příhod „imperativního spánku“, až soporu nebo bezvědomí. Tohoto účinku se zneužívá u flunitrazepamu, který je obětí podáván rozpuštěný

v alkoholických nápojích. Snaha zabránit tomuto zneužití vedla k přidávání barviva do tablet. Po kombinaci s alkoholem také vznikají delirantní stavy s agresivním chováním, na které má intoxikovaný amnézii. Účinkům akutního předávkování lze čelit flumazenilem antagonistujícím účinky benzodiazepinů na receptorech v CNS. Tato látka může však u závislých na benzodiazepiny vyvolat i abstinenci příznaky s nebezpečím křečí.

Při *chronickém zneužívání* benzodiazepinů je možné pozorovat přetrvávající tlumivý účinek na CNS, a to i po biotransformaci látky a jejím vyloučení z organismu. Útlum bývá střídán emoční nestabilitou, předrážděností, neschopností koncentrace a celkovým poklesem výkonnosti. Pro okolí jsou obvykle nejmarkantnější změny v řečovém projevu subjektu, protože řeč se stává málo zřetelnou, objevuje se koktavost s kompenzatorní gestikulací. Charakteristické jsou výpadky paměti. Benzodiazepiny způsobují v závislosti na dávce významnou anterográdní ztrátu paměti. Mohou významně zhoršovat schopnost učení se novým informacím. Výbavnost dříve naučených informací je přitom zachována. Nepříznivé účinky při vyšších dávkách a dlouhodobém užívání jsou ospalost, sedace a ataxie. Předávkování těmito látkami je častou příčinou reverzibilních stavů zmatenosti u starých osob. Časté jsou bolesti hlavy, citová oploštělost, změny libida, třes, změny vizuálního vnímání, retence nebo inkontinence moči, gastrointestinální poruchy a amnézie. Někteří pacienti mívají i halucinace nebo paradoxní excitaci, která se projeví hostilitou až agresivitou. Ve vyšších dávkách se toxické působení projevuje jako letargie nebo stav vyčerpání, nebo jako příznaky podobné intoxikaci etylalkoholem. Smrtelné otravy samotnými benzodiazepiny jsou vzácné.

Podávání benzodiazepinů během těhotenství a kojení může mít nežádoucí vliv na plod či novorozence. Benzodiazepiny procházejí placentární bariérou. U novorozence mohou jejich účinky přetrvávat pro nezralost konjugčních enzymových systémů. Zneužívání těhotnou může vést k vzniku závislosti u novorozence projevující se abstinenci příznaky. Malformace nebyly potvrzeny (McElhatton, 1994) Významná množství se dostávají také do mateřského mléka; kojící matky by neměly benzodiazepiny užívat (Reynolds, 1996).

Tolerance, závislost, abstinenci syndrom

(Bečková a Višňovský, 1999; Hynie, 2000; O'Brien, 2001)

Zneužívání benzodiazepinů vede tak jako u mnoha dalších látek ovlivňujících psychické funkce k adaptaci struktur mozku zdravého člověka, které vyústí v změny stavu a počtu receptorů. Zpravidla se ustálí nová patologická rovnováha, k jejímuž udržení je třeba, aby nemocný drogu trvale užíval. Riziku vzniku závislosti jsou vystaveny především lidé toužící po nových zážitcích nebo lidé, kteří nejsou schopni vyrovnat se vlastními silami s okolní realitou. Zneužívají se zejména látky s rychlým nástupem účinku (diazepam, alprazolam).

V případě dlouhodobějšího perorálního užívání hypnotik-sedativ se už po několika týdnech může rozvinout psychická, ale i fyzická závislost. *Fyzická závislost* je následkem adaptačních změn v nervovém systému, které mohou být spojeny rovněž s rozvojem tolerance. *Tolerance* se rozvíjí na sedativní účinek a na poškození moto-

rické koordinace. Byly popsány případy zneužívání benzodiazepinů v dávkách i o dva řády vyšších než dávky terapeutické. Na anxiolytický účinek tolerance pravděpodobně nevzniká. *Abstinenní příznaky* se v závislosti na biologickém poločase dostávají od jednoho dne do jednoho týdne od vysazení. Pravděpodobnější jsou po chronickém užívání krátkodobých benzodiazepinů (viz tabulka). Zahrnují anxietu, nespavost, bolest hlavy, svalové spazmy, anorexii, zvracení, nauzeu, noční můry, tachykardie, palpitace, posturální hypotenzi, poruchy vidění, zvýšenou citlivost vůči sluchovým a zrakovým podnětům, slabost, třes a závratě. Méně časté, avšak vážnější symptomy zahrnují psychotické stavy se zmateností, halucinacemi, deliriem, dále generalizované křeče, hyperpyrexii až i s letálním koncem. Tyto závažné příznaky se objevují až po užívání vysokých denních dávek (60-300 mg). Příznaky z vysazení se objeví asi 24 hodin po vysazení podávání látky. Vrcholu dosahují během pěti až šesti dnů a mizí obvykle po čtyřech týdnech.

Psychické příznaky odvykacího stavu se nejčastěji projevují jako podrážděnost, úzkost, někdy agresivita, pocity derealizace. Po náhlém vysazení po dlouhodobějším podávání může dojít k přechodnému objevení insomnie (tzv. rebound insomnie).

K závislosti dochází častěji u pacientů s historií alkoholické nebo drogové závislosti a u pacientů, kteří touto cestou řeší své osobní psychické problémy, a to při překračování terapeutických dávek v období řádově týdnů nebo měsíců, během kterých dochází k rozvoji tolerance organismu a následně i závislosti na aplikované léčiva. Vysoké dávky diazepamů a jiných benzodiazepinů se zneužívají pro euforizující účinky především v injekční formě, někdy jako náhražka za opiáty, i k potlačení abstinenních příznaků při nedostatku opiátů.

Benzodiazepiny jsou zneužívány často v kombinacích s jinými návykovými látkami. Nejčastějším důvodem užití bývá zmírnění příliš silného účinku psychostimulancií (nejčastěji pervitinu), nebo posílení účinku opiátů (heroinu). Obvykle pak bývají užívány ve vyšších dávkách. Kombinace s metadonem zhoršuje prognózu této substituční terapie a způsobuje nárůst nežádoucích účinků, zejména na respirační funkci (Johannessen, 2000). Anxiolytika obecně bývají často užívány na začátku drogové kariéry („iniciační drogy“).

Charakteristika závislosti na benzodiazepinech:

1. psychická závislost středně silná
2. fyzická závislost až po několika měsících užívání
3. odvykací stav může ohrozit život
4. tolerance může vzrůstat až k dávkám, které jsou mnohonásobky běžných dávek

Riziko závislosti na benzodiazepinech se dnes pokládá za méně závažné než dříve (Vinař, 1998). Ukázalo se totiž, že příznaky, které byly pokládány za projevy abstinenního syndromu po jejich vynechání, jsou většinou recidivou příznaků poruch, pro které byly benzodiazepiny užívány. Jde o úzkost, třes, nespavost, nechutenství. Za skutečné abstinenní příznaky však nutno považovat paranoidní bludy, panické stavy, křeče, delirium (Charney a kol., 2001). S rizikem závislosti, poruch paměti a interakce s alkoholem prý není spojeno podávání novější generace hypnotik zolpidemu a zopiclonu. Některé současné údaje však už svědčí o opaku (u nás např. Čížek a spol., 2001). Až delší zkušenost ukáže, zda jsou tyto novější hypnotika skutečně výhodnější i z hlediska nebezpečí rozvoje závislosti. Samotná závislost na

M. VANŽURA, P. VIŠŇOVSKÝ / NEBEZPEČÍ ZNEUŽÍVÁNÍ BENZODIAZEPINŮ

benzodiazepiny není zřejmě závažný problém z hlediska poměru výskytu výrazných případů k celkové spotřebě těchto léčiv. V absolutních číslech to však problém je, a to právě pro přední místo benzodiazepinů v celkové preskripci a užívání léčiv tohoto typu u nás i v zahraničí.

L i t e r a t u r a

- Bečková, I. – Višňovský, P.: Farmakologie drogových závislostí. Nakladatelství Karolinum, Praha, 1999, 112 s.
- Čížek, J. – Tůma, I., – Hosák, L.: Riziko vzniku závislosti na zolpidem a zopiclon. Přednáška na 51. Farmakologických dnech, Hradec Králové, září 2001
- Hejda, J.: Kriminologické, trestně právní a kriminalistické aspekty drogového problému v ČR a jeho řešení. RAIN, Jindřichův Hradec, 2000, 148 s.
- Hynie, S.: Speciální farmakologie 3. Látky ovlivňující CNS. Nakladatelství Karolinum, Praha 2000, 299 s.
- Charney, D. S. – Mihic, S. J. – Harris, R. A.: Hypnotics and sedatives. V knize: Goodman and Gilman s The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ed.: J. G. Hardman, L. E. Limbird. 10th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, s. 399 – 427
- Johannesen, A.: Nové směrnice náhradnej terapie opioidmi vydané v Nórsku. Protialk Obz 35, 2000, 4-5, s. 273 – 276
- MF DNES: Léky, které lékaři předepisují nejčastěji. 29. 1. 2002.
- Marrott S, Tyrer P.: Benzodiazepine dependence: avoidance and withdrawal. Drug Safety 9, 1993, s. 93 – 103
- McElhatton, P. R.: The effects of benzodiazepines use during pregnancy and lactation. Reprod Toxicol, 8, 1994, s. 461 – 475
- O'Brien, C. P.: Drug addiction and drug abuse. V knize: Goodman and Gilman s The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ed.: J. G. Hardman, L. E. Limbird. 10th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, s. 621 – 642
- Rang, H. P. – Dale, M. M. – Ritter, J. M.: Pharmacology. 4th ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1999, 830 s.
- Reynolds, J., v knize: Martindale, The Extra Pharmacopoeia, London, The Pharmaceutical Press, 30th ed., 1996, s. 699 – 744
- Sporer, K. A.: Benzodiazepines, v knize: Olson, K. R. (ed.): Poisoning and Drug Overdose. Stanford, Appleton and Lange, 1999, s. 106 – 107
- Suchopár J. (Ed.): Remedia compendium. 3. vyd. Panax, Praha 1999, 772 s.
- Vanžura M., – Kotlár J., – Višňovský P.: Spotřeba léčiv obsahujících kodein, efedrin a flunitrazepam ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové. Čs Fyziol, 50, 2001, s. 182.
- Vinař, O.: Psychofarmaka. Minimum pro praxi. Praha, Triton, 1999, 106 s.

Podpořeno výzkumným záměrem MSM 111600004

Do redakcie prišlo dňa: 20. 3. 2002

Adresa autora: Prof. MUDr. Peter Višňovský, CSc., Kat. farmakologie a toxikologie FaF UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ČR