



## **ZÁVISLOSŤ OD ANXIOLYTÍK A HYPNOTÍK.**

### **1. ČASŤ – PREHLAD LITERATÚRY**

**M. TURČEK, J. PEČEŇÁK, V. SEGEDA**

Psychiatrická klinika LFUK a UNB, Bratislava  
Prednosta: doc. MUDr. Ján Pečeňák, CSc.

#### **S ú h r n**

Anxiolytiká a hypnotiká (AH) sú v medicínskej praxi často predpisované lekármi rôznych odborností. Najpoužívanejšie z nich sú liečivá účinkujúce prostredníctvom GABA-A receptorov, najrozšírenejšieho tlmivého systému v CNS, a využívajú sa v mnohých indikáciách. Pri ich dlhodobom užívaní však hrozia akútne i chronické poruchy zdravia, ku ktorým patrí aj závislosť.

K príznakom poukazujúcim na možný rozvoj závislosti od AH u pacienta patria časté návštevy lekára (lekárov), predčasné vymáhanie receptov pod rôznou zámienkou či bránenie sa vysadeniu lieku. K rizikovým faktorom pre rozvoj závislosti patria liečivá s kratším biologickým polčasom, ženské pohlavie, vyšší vek, menopauza, anamnéza závislosti od inej psychoaktívnej látky i psychiatrická komorbidity vo všeobecnosti. V priebehu závislosti postupne dochádza k centrovaniu pacientovho prežívania na tému užívania liekov a svojvoľnému zvyšovaniu ich dávok, strate kontroly nad užívaním a k objaveniu sa odvykacieho stavu po vysadení.

Kontaktná fáza liečby závislosti od AH je zameraná na edukáciu pacienta, zlepšenie jeho náhľadu a podporu motivácie k odvykaniu. V detoxifikačnej fáze je cieľom zbaviť pacienta telesnej závislosti. Následné odvykanie využíva najmä prístupy kognitívne-behaviorálnej terapie, nezriedka so zapojením relaxačných tech-

## **M. TURČEK, J. PEČEŇÁK, V. SEGEDA / ZÁVISLOSŤ OD ANXIOLYTÍK A HYPNOTÍK. 1. ČASŤ – PREHLAD LITERATÚRY**

ník. Jej nevyhnutnou súčasťou je však aj korektná liečba základnej poruchy (ak bola identifikovaná ako spúšťač závislosti).

Prevenia závislosti od AH musí byť od začiatku súčasťou manažmentu pacientovho zdravotného problému všade tam, kde sú identifikované symptómy indikáciou k dočasnému použitiu anxiolytika alebo hypnotika. Každý pacient musí byť riadne poučený o dávkovaní, dĺžky liečby a rizikách s ňou spojených (vrátane rizika závislosti). Symptomatická liečba nemá spravidla prekročiť 3 týždne a pretrvávanie ťažkostí u pacienta má vždy viesť lekára k diferenciálnej diagnostike, snahe o identifikáciu a terapiu základnej poruchy.

**K l ú č o v é s l o v á :** anxiolytiká – hypnotiká – GABA-A receptor – závislosť

M. Turček, J. Pečeňák, V. Segeda: ANXIOLYTICS  
AND HYPNOTICS ADDICTION.  
PART 1 – REVIEW OF THE LITERATURE

### **S u m m a r y**

Anxiolytics and hypnotics (AH) are prescribed often by doctors of various medical specialties in their practice. Most commonly used agents among them act on GABA-A receptors, the main inhibitory system in the CNS, and they are be used in a number of indications. There are, however, risks of acute and chronic health disorders including addiction resulting from their long-term use.

Signs pointing to the possible development of AH addiction in patient include frequent visits to the physician, premature requisition of prescriptions under various pretexts or resistance to the dose reduction. Risk factors for the development of addiction include drugs with short half-life, female gender, older age, menopause, history of other substance addiction and psychiatric comorbidity in general. During the addiction patients gradually focus their thinking exclusively on the drug use and arbitrary increase their doses, they loss their control over the use ad often emerge withdrawal symptoms after cessation.

The first phase of AH addiction treatment is focused on patient education, improving their insight and building their motivation. The detoxification phase is to relieve the physical signs of addiction from the patient. Subsequent treatment consists of cognitive-behavioral therapy, often involving relaxation techniques. The essential part here is also the correct treatment of the underlying disorder (if it has been identified as a trigger for addiction).

Addiction prevention must be an early part of the management of the patient's health problem wherever the identified symptoms lead to temporary use of anxiolytics or hypnotics. Each patient must be properly educated about dosage, duration of treatment and the associated risks (including the risk of addiction development).

## **M. TURČEK, J. PEČEŇÁK, V. SEGEDA / ZÁVISLOSŤ OD ANXIOLYTÍK A HYPNOTÍK. 1. ČASŤ – PREHLAD LITERATÚRY**

Symptomatic treatment should not exceed three weeks in general and persistent symptoms in the patient should always point the doctor towards differential diagnostics, identification and treatment of the underlying disorder.

**K e y w o r d s :** anxiolytics – hypnotics – GABA-A receptor – addiction

### *Úvod*

Anxiolytiká a hypnotiká (AH) sú skupinou liečiv, ktoré bežne používame v medicínskej praxi. Využívajú sa v liečbe úzkosti, nespavosti, svalovej spasticity, ako premedikácia pred chirurgickým zákrokom, na ukončenie epileptického záchvatu i v liečbe epilepsie, ale aj na zvládnutie alkoholového abstinénčného syndrómu. Najčastejšie používané liečivá z tejto skupiny účinkujú prostredníctvom GABA-A receptorov. Z chemického hľadiska ich môžeme rozdeliť na látky s benzodiazepínovou i nebenzodiazepínovou štruktúrou, pričom osobitné postavenie tu zaujímajú barbituráty; týmto sa však v našej práci nevenujeme. V Slovenskej republike (SR) je v súčasnosti registrovaných 14 takýchto liečiv (ŠÚKL, 2014), ktorých prehľad uvádzame v tab. 1.

**M. TURČEK, J. PEČEŇÁK, V. SEGEDA / ZÁVISLOSŤ  
OD ANXIOLYTÍK A HYPNOTÍK. 1. ČASŤ – PREHLAD LITERATÚRY**

Tabuľka 1. Anxiolytiká a hypnotiká účinkujúce prostredníctvom GABA-A receptorov, ktoré sú registrované v SR

<i>Liečivo</i>	<i>Chemická štruktúra</i>	<i>Hlavný účinok</i>	<i>Diazepamový ekvivalent (mg)</i>	<i>Biologický polčas</i>
<i>alprazolam</i>	BDZ	A	0,5	stredný
<i>bromazepam</i>	BDZ	A	5	stredný
<i>cinolazepam</i>	BDZ	H	40	krátky
<i>diazepam</i>	BDZ	A/H	10	dlhý
<i>chlórdiazepoxid</i>	BDZ	A	25	dlhý
<i>klobazam</i>	BDZ	A	20	dlhý
<i>klonazepam</i> *	BDZ	A	0,5	dlhý
<i>medazepam</i>	BDZ	A	10	dlhý
<i>midazolam</i>	BDZ	H	7,5	krátky
<i>oxazepam</i>	BDZ	A	20	krátky
<i>tofizopam</i>	BDZ	A	50	krátky
<i>zaleplon</i>	N-BDZ	H	20	krátky
<i>zolpidem</i>	N-BDZ	H	20	krátky
<i>zopiklón</i>	N-BDZ	H	15	krátky

*Legenda:*

\* klonazepam je primárne indikovaný na liečbu epilepsie

Chemická štruktúra: BDZ – benzodiazepín; N-BDZ – nebenzodiazepín

Hlavný účinok: A – anxiolytický; H – hypnosedatívny

Diazepamový ekvivalent: dávka, pri ktorej je sila účinku ekvivalentná dávke diazepamu 10 mg (p.o.)

Biologický polčas: dlhý > 18 hod.; stredný 12 až 18 hod.; krátky < 12 hod. (vrátane aktívnych metabolitov)

*Zdroje:* Höschl a kol., 2004; Ashton, 2007; SPC liečiv (ŠÚKL, 2014)

## M. TURČEK, J. PEČEŇÁK, V. SEGEDA / ZÁVISLOSŤ OD ANXIOLYTÍK A HYPNOTÍK. 1. ČASŤ – PREHLAD LITERATÚRY

Je potrebné zdôrazniť, že všetky liečivá uvedené v tab. 1 majú určitý návykový potenciál a že problematika závislosti sa netýka iba benzodiazepínov (Kořínková, 2010). Nebenzodiazepínové hypnotiká (tzv. „Z-drugs“) boli uvedené na trh v 80. rokoch 20. storočia ako „bezpečné“ hypnotiká nevyvolávajúce závislosť. V odbornej literatúre je však nazhromaždených niekoľko desiatok kazuistik závislosti od týchto liečiv, aj s prípadmi intravenózne aplikácie či užívania až v 100-násobných dávkach oproti odporúčaným (Hajak a kol., 2003).

AH sú veľmi často predpisovanou skupinou liečiv. Medzi 50 najviac predpisovanými liekmi za 2. štvrtrok 2014 v SR sa nachádza 7 konkrétnych liekov (t.j. so špecifickým názvom, silou a veľkosťou balenia) zo skupiny AH; tri najčastejšie predpisované látky z tejto skupiny sú zolpidem, bromazepam a alprazolam (NCZI, 2014a). V kontexte spektra účinku AH (úzkosť či nespavosť ako časté jadrové príznaky afektívnych porúch) je zarážajúce a varujúce, že v tom istom zozname sa nenachádza ani jedno antidepresívum.

### *Nežiaduce účinky a riziká spojené s užívaním AH*

Podľa expertov sú benzodiazepíny v porovnaní s inými návykovými látkami stredne až mierne škodlivé (pri zohľadnení potenciálnych škôd spôsobených užívateľovi a škôd spôsobených okoliu) (Nutt a kol., 2010). Napriek relatívne nižšej škodlivosti je ich frekventné užívanie v rôznych populáciách pacientov dôvodom, prečo je potrebné tejto problematike venovať trvalú pozornosť.

K akútnym rizikám spojeným s užívaním AH patria poruchy pozornosti a novopamäte, dezorientácia, poruchy motorickej koordinácie, úrazy (v dôsledku súhry predchádzajúcich rizík), útlm vedomia a dýchania, paradoxné reakcie (napr. podráždenosť, agitovanosť, impulzívne konanie alebo až agresívne správanie, či patologické spánkové vzorce s poruchami správania) (Kolibáš, 1997; Kořínková, 2010; Lader, 2014).

Hlavnými rizikami pri chronickom užívaní AH sú závislosť, hepatopatia a organické kognitívne poruchy až demencia. Pritom práve závislosť „fixuje“ aj ostatné riziká vo svojom bludnom kruhu; u závislého jedinca pravidelne užívajúceho AH sa zvyšuje riziko incidencie akútnych a kumuluje sa riziko (iných) chronických poškodení zdravia (Lader, 2014).

Významnou informáciou je aj skutočnosť, že v kohortových štúdiách z populácií pacientov praktických lekárov sa opakovane preukázalo, že aj príležitostné užívanie AH (predpisované praktickými lekármi) je spojené v horizonte od 2,5 do 7,5 roka k približne 3,5-násobne vyššej mortalite oproti pacientom, ktorí takéto lieky nikdy neužívali (Kripke a kol., 2012; Weich a kol., 2014).

## M. TURČEK, J. PEČEŇÁK, V. SEGEDA / ZÁVISLOSŤ OD ANXIOLYTÍK A HYPNOTÍK. 1. ČASŤ – PREHLAD LITERATÚRY

K znakom rizikového užívania AH (t.j. príznakom takého spôsobu užívania, ktoré poukazujú na možný rozvoj závislosti u pacienta) patria časté návštevy lekára a paralelné návštevy („konzultácie“) rôznych lekárov, referovanie o zníženej účinnosti AH na symptómy, vymáhanie receptov na AH pod rôznou zámienkou, bránenie sa vysadeniu AH, ale aj informácie o manipulácii s dávkami alebo o zaobstarávaní si liekov bez receptu. Aspoň jeden znak rizikového užívania sa vyskytuje približne u 40 % pacientov liečených AH (Sowa a kol., 2014).

### *GABA-A receptory a závislosť*

AH (uvedené v tab. 1) účinkujú pôsobením na GABA-A receptory v mozgu. GABA-A receptory sú transmembránové, ligandom riadené ionové kanály uložené v biomembráne neurónov (Tan a kol., 2011). Prirodzeným ligandom GABA-A receptorov je kyselina gama-aminomaslová (GABA), ktorá po naviazaní na svoje väzobné miesto mení konformáciu receptora a tým sa „otvára“ ionový kanál. To umožňuje prienik chloridových aniónov do vnútra neurónu, ktorý sa následne hyperpolarizuje a stáva menej citlivým na excitačné podnety. Aktivácia GABA-A receptorov vedie teda k inhibícii signálov sprostredkovaných neurónmi, ktoré majú na svojom povrchu exprimované GABA-A receptory. Nakoľko u ľudí sú GABA-A receptory rozptýlené v mnohých oblastiach mozgu a na rôznych typoch neurónoch, základný inhibičný efekt pri agonistickom pôsobení na GABA-A receptory je difúzne tlmivý.

AH účinkujú na GABA-A receptory tak, že sa viažu na benzodiazepínové resp. nebenzodiazepínové miesto receptora a allostericky zvyšujú citlivosť na GABA, ktorá potom otvára chloridový kanál častejšie/dlhšie. Naproti tomu napríklad barbituráty dokážu účinkom na GABA-A receptory otvárať chloridový kanál aj bez prítomnosti GABA.

GABA-A sú heteromérmé receptory skladajúce sa z piatich podjednotiek; najčastejšie ide o kombináciu dvoch alfa, dvoch beta a jednej gama (prípadne inej) podjednotky. V závislosti od toho, aká je konkrétna kombinácia podjednotiek a kde sú príslušné receptorové subtypy exprimované, má stimulácia receptorov špecifický účinok (Tan a kol., 2011). Anxiolytický účinok sprostredkujú (špecificky usporiadané) GABA-A receptory s  $\alpha_2$  podjednotkami, sedatívny s  $\alpha_1$  podjednotkami, myorelaxačný s  $\alpha_2/\alpha_3$  alebo  $\alpha_5$  podjednotkami, antikonvulzívny s  $\alpha_1$  podjednotkami. Na druhej strane, „nežiaduci“ kognitívne inhibičný (amnestický) účinok je sprostredkovaný GABA-A receptormi s  $\alpha_1$  a  $\alpha_5$  podjednotkami, návykový s  $\alpha_1$  podjednotkami. Špecifická afinita k rôznym subtypom GABA-A receptorov vysvetľuje rozdielny prevládajúci účinok jednotlivých AH.

## M. TURČEK, J. PEČEŇÁK, V. SEGEDA / ZÁVISLOSŤ OD ANXIOLYTÍK A HYPNOTÍK. 1. ČASŤ – PREHLAD LITERATÚRY

V genéze závislosti od AH sa uplatňujú GABA-A receptory dvojakým spôsobom. Pôsobenie na receptory lokalizované v mezolimbickej oblasti vedie k stimulovaniu pocitu odmeny (inhibíciou inhibície neurotransmisie zodpovednej za sprostredkovanie pocitu odmeny), čiže k pozitívnemu posilňovaniu v rámci bludného kruhu. Naopak, vznikajúca tolerancia na AH (ktorej neurobiologickým korelátom je znížená senzitivita GABA-ergického systému, ale aj zvýšená aktivita glutamátergického systému) a situácie, v ktorých je ich relatívny nedostatok (zníženie/vysadenie dávky alebo rovnaká dávka dlhú dobu), sa prejaví ako abstinенčný stav („trest“), a tým vedie k negatívnejmu posilňovaniu v rámci bludného kruhu (Allison a Pratt, 2003; Tan a kol., 2011).

### *Epidemiológia nadužívania AH*

V rôznych krajinách západného sveta približne 1 % dospeljej populácie niekedy v živote užívalo benzodiazepíny kontinuálne po dobu aspoň 1 roka, pričom u takmer všetkých boli niekedy v tomto období splnené kritériá závislosti (Huang a kol., 2006). Prevalencia nadužívania narastá v populácii ľudí nad 65 rokov, z ktorých až 25 % pravidelne užíva benzodiazepíny (Voyer a kol., 2010; Vladimír a Vladimírová, 2010).

Závislosť od AH sa vyskytuje ako primárna resp. komorbídna diagnóza u 1 % resp. 4 % z hospitalizovaných psychiatrických pacientov (Schmidt a kol., 1989). Tu sa ako najviac ohrozená javí skupina pacientov s afektívnymi a úzkostnými poruchami. Tri štvrtiny pacientov liečených pre depresívnu poruchu v USA užívalo benzodiazepíny v priebehu prvého roka liečby pravidelne po dobu aspoň 3 mesiacov (Valenstein a kol., 2004).

Epidemiologické údaje v SR sú obmedzené, nakoľko nie sú k dispozícii populačné ani kohortové štúdie. Počet (hlásených) liečených závislých sa pohybuje ročne okolo 80 – 100 v celej SR (NCZI, 2014b). Na našom pracovisku (Psychiatrická klinika LFUK a UN, Bratislava) je ročne hospitalizovaných približne 10 pacientov s primárnou diagnózou závislosti od AH. Údaje zo štatistických hlásení v našej krajine nám ešte prezrádzajú, že medzi liečenými závislými od AH mierne prevažujú ženy, ide o pacientov skôr v strednom a vyššom veku (nad 40 rokov) a 80 % z nich užívalo tieto lieky viac ako 5 rokov (pred zahájením odvykacej liečby).

### *Rizikové faktory vzniku závislosti od AH*

K rizikovým faktorom pre rozvoj závislosti od AH patria AH s kratším biologickým polčasom, ženské pohlavie, vyšší vek, menopauza (k ženskému pohlaviu a vyššiemu veku sa tu pripája deficit estrogénov ako rizikový fak-

## M. TURČEK, J. PEČEŇÁK, V. SEGEDA / ZÁVISLOSŤ OD ANXIOLYTÍK A HYPNOTÍK. 1. ČASŤ – PREHLAD LITERATÚRY

tor porúch nálady, vrátane úzkosti) (Schmidt a kol., 1989; Khong a kol., 2004; Valenstein a kol., 2004; Lader, 2014). Pacienti závislí od AH majú častejšiu komorbiditu závislosti od inej psychoaktívnej látky (najmä alkohol, opioidy) i vo všeobecnosti častejšiu psychiatrickú komorbiditu (predovšetkým úzkostné poruchy, afektívne poruchy, neorganické poruchy spánku) (Ciraulo a kol., 1988; Schmidt a kol., 1989; Darke a kol., 1995; Valenstein a kol., 2004).

### *Klinický obraz a diagnostika závislosti*

Závislosť od AH má psychickú aj fyzickú zložku, pričom telesné známky závislosti (vrátane odvykacieho stavu) má viac ako polovica pacientov (Ashton, 2005).

Závislosť sa môže u pacientov rozvíjať plíživo a zradne. Pacient môže AH užívať roky, pozvoľna si zvyšovať dávky a nenápadne upadať do bludného kruhu závislosti. Pokiaľ však svoje lieky má, nemusí pociťovať významnejšie ťažkosti ani vnímať nadužívanie AH ako problém, ktorý by si zasluhoval pozornosť.

Závislosť od AH spravidla začína ako užívanie lieku zamerané na odstránenie konkrétnych symptómov. Pri viactýždňovom/viacmesačnom užívaní dochádza postupne k zvyšovaniu tolerancie, ktorá sa prejaví nižšou „účinnosťou“ pôvodnej dávky lieku a potrebou dávku zvyšovať na dosiahnutie pôvodného efektu. Pacienti pociťujú potrebu a neskôr aj túžbu užívať lieky, ktoré im prinášajú nielen úľavu od ťažkostí, ale zvlášť pri rýchloúčinných AH aj určitú odmenu (slasť). Postupne strácajú kontrolu nad užívaním a svojvoľne si zvyšujú dávky. Pri znížení dávky alebo pokusoch o vysadenie lieku sa môže objaviť nepríjemný odvykací stav, ktorý vedie k návratu k užívaniu lieku a patričnej úprave (zvýšeniu) dávky. Pre pacienta sa otázka užívania lieku, jeho zaobstarávania si alebo uistovania sa o tom, že ho má k dispozícii, stáva postupne jednou z nosných tém premýšľania a podstatnou náplňou dňa. V plne rozvinutej závislosti pacienti užívajú AH aj napriek jednoznačným informáciám/upozorneniam zo strany lekára či blízkych o škodlivých účinkoch a aktívne sa rôznymi mechanizmami bránia zmene liečby, a to aj za cenu osobných konfliktov. Ak sú s problémom konfrontovaní, málokedy prejavia náhľad a snahu o riešenie závislosti, lieky naďalej užívajú tajne a v prípade potreby si ich dokážu zaobstarať aj nelegálne (bez lekárskeho predpisu).

Pre stanovenie diagnózy závislosti od AH platia všeobecné kritériá podľa MKCH-10 (tab. 2) (WHO, 1993).



## M. TURČEK, J. PEČEŇÁK, V. SEGEDA / ZÁVISLOSŤ OD ANXIOLYTÍK A HYPNOTÍK. 1. ČASŤ – PREHLAD LITERATÚRY

Tabuľka 2. Kritériá závislosti od anxiolytík/hypnotík  
podľa MKCH-10 (upravené)

Časový rámec	Znaky prítomné aspoň 1 mesiac kontinuálne alebo opakovane v priebehu ostatných 12 mesiacov
Aspoň 3 znaky	1) silná túžba alebo nutkanie užívať AH 2) znížená schopnosť kontrolovať užívanie AH 3) vznik tolerancie na účinky AH 4) špecifický telesný abstinenčný syndróm pri znížení alebo vysadení AH 5) zameranie sa na užívanie AH 6) pretrvávajúci konzum AH napriek vedomiu o jednoznačne škodlivých dôsledkoch
Vylučovacie kritérium	Klinický obraz sa nedá pripísať inej návykovej látke alebo inej etiológii

Zdroj: WHO, 1993

Závislosť od AH zdieľa niektoré charakteristiky podobné závislosti od alkoholu. AH i alkohol pôsobia (aj) na GABA-A receptory, jedným z dôsledkov je podobný abstinenčný stav (tab. 3). Tento nastupuje a rozvíja sa pri AH oproti alkoholu pomalšie (aj niekoľko dní), avšak aj pomalšie odoznieva (reziduálne príznaky môžu pretrvávajúť aj niekoľko mesiacov), delírium ako komplikácia je zriedkavejšia, spektrum príznakov abstinenčného stavu je pestršie (vyplýva z farmakodynamickej pestrosti AH) a sú v nich viac zastúpené psychické príznaky oproti telesným, ktoré predstavujú rôzne podoby vitalizovanej úzkosti (WHO, 1993; Khong a kol., 2004; Ashton, 2005; Lader, 2014).

Abstinenčný syndróm (syndróm z odňatia) ako príznak závislosti je nutné odlíšiť od rebound fenoménu (syndróm z vysadenia) (Nielsen a kol., 2012). Pre lepšie pochopenie použijeme príklady ukončenia liečby benzodiazepínmi u pacientov v dvoch rozličných situáciách.

V prvom prípade pacient, ktorý má benzodiazepín predpísaný dlhodobo v určitej dávke na liečbu epilepsie – je od neho „fyziologicky“ dependentný (závislý), nie však pre jeho psychoaktívny účinok, ale ním sprostredkovanú substitúciu relatívne nízkej GABA-ergickej aktivity. Ak tu liečbu náhle ukončíme, objaví sa epileptický záchvat – syndróm z vysadenia (rebound fenomén) ako predvídateľný znak zhoršenia symptomatológie.

## M. TURČEK, J. PEČEŇÁK, V. SEGEDA / ZÁVISLOSŤ OD ANXIOLYTÍK A HYPNOTÍK. 1. ČASŤ – PREHLAD LITERATÚRY

V druhom prípade pacient, ktorý začal užívať (ten istý) benzodiazepín pre úzkosť, symptomatická liečba sa u neho predlžuje a kvôli tolerancii si pacient postupne zvyšuje dávku – ide tu o „patologickú“ addikciu (závislosť) pre psychoaktívne vlastnosti látky. Ak liečbu náhle ukončíme v tomto prípade, tiež sa môže objaviť epileptický záchvat – v rámci syndrómu z odňatia (abstinenčného syndrómu) ako znaku závislosti.

Tabuľka 3. Porovnanie abstinenčného syndrómu pri alkohole a anxiolytikách/hypnotikách

	<i>Alkohol</i>	<i>Anxiolytiká/Hypnotiká</i>
<i>Nástup AS</i>	náhle (hodiny)	postupne (hodiny až dni)
<i>Rozvoj AS</i>	do 4 – 24 hodín	s krátkym polčasom: do 24 hodín s dlhým polčasom: aj po 7 dňoch
<i>Odoznenie AS</i>	do 3 – 7 dní	s krátkym polčasom: do 3 – 7 dní s dlhým polčasom: týždne/mesiace *
<i>Delírium tremens</i>	častejšie	zriedkavejšie
<i>Príznaky AS</i>	psychické aj telesné	psychické > telesné
<i>Spektrum príznakov AS</i>	podráždenosť/úzkosť  slabosť/vyčerpanosť agitovanosť hyposomnia/insomnia tremor  nauzea  tachykardia, hypertenzia potenie záchvat typu grand mal ilúzie/halucinácie	úzkosť/paniformný atak dysfória slabosť/vyčerpanosť agitovanosť hyposomnia/insomnia tremor cefalea/závrate nauzea zápcha tachykardia, kolísanie TK  záchvat typu grand mal ilúzie/halucinácie zmätenosť depersonalizácia/derealizácia

*Legenda:* AS – abstinenčný syndróm; \* reziduálne príznaky

*Zdroje:* WHO, 1993; Khong a kol., 2004; Ashton, 2005; Lader, 2014

## M. TURČEK, J. PEČEŇÁK, V. SEGEDA / ZÁVISLOSŤ OD ANXIOLYTÍK A HYPNOTÍK. 1. ČASŤ – PREHLAD LITERATÚRY

Príznaky abstinenčného syndrómu v rámci závislosti sa môžu prekrývať napríklad s úzkosťou v rámci základnej (napríklad úzkostnej alebo afektívnej) poruchy. Takáto situácia môže nastať pri snahe o zmenu terapie po prechodnej symptomatickej liečbe pomocou AH. V takomto prípade je nezriedka ťažké ihneď správne posúdiť stav, preto je potrebné klinickú príslušnosť symptómov prehodnocovať po štyroch týždňoch od vysadenia AH.

### *Liečba a prevencia závislosti*

Liečba závislosti od AH si vyžaduje podobné princípy ako liečby iných látkových závislostí. V zásade je možná aj v ambulantných podmienkach, hoci v ťažších prípadoch (napr. vysoké dávky AH, anamnéza komplikovaného abstinenčného syndrómu, predchádzajúce relapsy závislosti, riziko epileptických záchvatov) je vhodná a indikovaná ústavná liečba.

Kontaktná fáza je zameraná na edukáciu pacienta, zlepšenie jeho náhľadu a podporu motivácie pre samotnú odvykaciu liečbu. Je v nej dôležité pacienta upozorniť na riziká spojené s nadužívaním AH, ako aj vysvetliť vzťah jeho symptómov s nadužívaním. Zároveň je dôležité, aby pacient dostal a akceptoval informáciu, že závislosť je možné riešiť a že po ukončení užívania návykových liekov je možná liečba symptómov inými liekmi alebo inými prostriedkami.

V detoxifikačnej fáze je cieľom zbaviť pacienta telesnej závislosti od AH, pričom môžeme využiť rôzne stratégie (tab. 4).

Tabuľka 4. Možné stratégie detoxifikácie anxiolytík/hypnotík

A	B	C
znižovanie dávky pôvodného liečiva	zámena pôvodného liečiva za benzodiazepín s dlhším polčasom a následné znižovanie jeho dávky  <i>diazepam</i> <i>klonazepam</i>	skrížená výmena pôvodného liečiva za iné liečivo (a následné znižovanie jeho dávky)  <i>karbamazepín/pregabalín</i> <i>klonidín/propranolol</i> (+ <i>tiaprid/buspirón</i> )

*Zdroje:* Keshavan a Crammer, 1985; Hallström a kol., 1988; Kaendler a kol., 1996; O'Brien, 2005; Lader a kol., 2009; Oulis a Konstantakopoulos, 2012; Diaper a kol., 2014

## M. TURČEK, J. PEČEŇÁK, V. SEGEDA / ZÁVISLOSŤ OD ANXIOLYTÍK A HYPNOTÍK. 1. ČASŤ – PREHLAD LITERATÚRY

Základnými východiskami pri detoxifikácii sú pôvodné liečivo alebo benzodiazepín s dlhším polčasom (napríklad diazepam alebo klonazepam) v dávke zodpovedajúcej pôvodnému liečivu podľa diazepamového ekvivalentu (viď tab. 1). Všeobecným pravidlom je redukcia pôvodnej dávky približne o 10 % v intervaloch 2-3 dní (Ashton, 2005).

Inou možnosťou pri detoxifikácii je nahradenie AH liečivom z inej skupiny – napríklad tymostabilizátorom/antiepileptikom (karbamazepín, pregabalín), sympatolytikom (klonidín, propranolol), prípadne liečbu v tejto fáze doplníme antipsychotikom (tiaprid) či anxiolytikom nepôsobiacim priamo cez GABA-ergický systém (buspirón). Pre korektnosť treba podotknúť, že tieto postupy nie sú jednoznačne akceptované a v literatúre sú publikované pochybnosti o účinnosti liečby sympatolytikami (Goodman a kol., 1986; Cantopher a kol., 1990), nízkej účinnosti buspirónu (Schweizer a Rickels, 1986; Lader a Olajide, 1987) a zaujímavosťou je, že napriek bohatým (aj vlastným) klinickým skúsenostiam nie sú k dispozícii literárne údaje zo štúdií o účinnosti tiapridu.

Jednou z novších možností detoxifikácie je použitie flumazenilu, ktorý sa štandardne používa ako antidotum pri predávkovaní liečivami zo skupiny AH. Flumazenil je allosterický antagonist GABA-A receptorov s nízkou vnútornou aktivitou. Po obsadení GABA-A receptorov bráni kyseline gama-aminomaslovej naviazať sa na svoje receptory, ale sám má pritom nízku aktivitu podobnú barbiturátom – udržiava istú „bazálnu“ aktivitu chloridového kanála. Pri detoxifikácii AH sa používajú opakované bolusy resp. kontinuálna infúzia – prípadne v kombinácii s klonazepamom (Gerra a kol., 1993; Quaglio a kol., 2012; Hood a kol., 2014). Kvôli potenciálu flumazenilu vyprovokovať plne rozvinutý abstinenčný syndróm s vegetatívnymi prejavmi (Nutt a kol., 1990) sa neodporúča použiť ho v detoxifikácii u tých pacientov, ktorí majú v anamnéze panickú (alebo inú úzkostnú) poruchu (Lader a kol., 2009).

Odvykacia liečba sa elimináciou príznakov telesnej závislosti iba začína. Dlhodobá odvykacia liečba – podobne ako pri iných látkových závislostiach – využíva prístupy najmä kognitívne-behaviorálnej terapie, nezriedka so zapojením relaxačných techník a vždy s dostatočnou edukáciou pacienta, ktorá u neho zároveň predstavuje terciárnu prevenciu. Jej nevyhnutnou súčasťou je však aj korektná liečba základnej poruchy (ak existuje a bola identifikovaná ako spúšťač závislosti). Pacient pri ukončení liečby závislosti musí vedieť, že ak mal raz s niektorým liekom zo skupiny AH problém, v budúcnosti sa musí vyhnúť všetkým preparátom z tejto skupiny.

Vo všeobecnej prevencii závislosti je potrebné dodržať niekoľko pravidiel. Liečba anxiolytikami a hypnotikami, hoci je na cieľové príznaky mimoriadne účinná a úspešná, zostáva symptomatickou liečbou a jedným z vážnych

## M. TURČEK, J. PEČEŇÁK, V. SEGEDA / ZÁVISLOSŤ OD ANXIOLYTÍK A HYPNOTÍK. 1. ČASŤ – PREHLAD LITERATÚRY

rizik dlhodobého užívania AH je závislosť. Obe tieto skutočnosti nás musia viesť k tomu, že pri použití AH musí byť každý pacient dostatočne edukovaný (ohľadom dávkovania, dĺžky liečby, rizík) už na začiatku liečby, a nasadenie terapie sa musí zvlášť zväžiť v rizikových skupinách (pacienti nad 65 rokov, ženy v menopauze, anamnéza inej závislosti/psychickej poruchy) s rešpektovaním kontraindikácií. Liečba pomocou AH vo všeobecnosti nemá prekročiť tri týždne a pretrvávanie ťažkostí u pacienta musí viesť k diferenciálnej diagnostike a snahe o korektnú terapiu základnej poruchy, ktorej súčasťou je využitie potenciálu psychoterapie a nenávykových liečiv (podľa typu poruchy – najmä antidepresív, antipsychotík, tymostabilizátorov, nenávykových anxiolytík, melatonínových modulátorov i iných).

### *Záver*

Ambulantná prax všeobecného lekára i špecialistu – psychiatra nevynímajúc – je náročná na manažment pacientov. Lekári sú pod časovým tlakom i pod tlakom požiadaviek na rýchlu úľavu od ťažkostí. Úzkosť, vnútorné napätie či nespavosť bývajú často prezentovanými symptómami s veľkou mierou utrpenia a podieľajú sa na ich zhoršenej funkčnosti a zníženej kvalite života pacientov. Tieto okolnosti však nemôžu byť argumentom na čisto symptomatickú liečbu bez snahy o diferenciálnu diagnostiku stavu, alebo pre predlžovanie liečby liekmi s návykovým potenciálom. Anxiolytiká a hypnotiká sú v medicíne veľmi obľúbenou skupinou liečiv pre svoju takmer neomylnú a rýchlu účinnosť na správne identifikované príznaky, skrývajú však riziká, ku ktorým z dlhodobého hľadiska patrí aj závislosť.

Závislosť od anxiolytík a hypnotík sa vyvíja spravidla roky, nenápadne a zväčša za (neuveďme) asistencie lekára, je však porovnateľne ohrozujúca ako iné látkové závislosti. Bludný kruh nadužívania je ťažké preťať pre silnú psychologickú naviazanosť pacienta i manifestujúce sa abstinénčné príznaky pri znižovaní dávok. Dostatočný náhľad je predpokladom úspešnej detoxifikácie, ktorá zas otvára dvere vlastnej odvykacej liečbe. Prevencia závislosti zahŕňa dostatočnú edukáciu pacientov liečených prípravkami tejto skupiny, ale aj adekvátnu diagnostiku a skorú liečbu zameranú na základnú poruchu zdravia ukrytú pod symptómami.

*Vyhlasenie autorov o konflikte záujmov:* Žiaden deklarováný potenciálny konflikt záujmov vo vzťahu k tejto publikácii.

# M. TURČEK, J. PEČEŇÁK, V. SEGEDA / ZÁVISLOST OD ANXIOLYTIK A HYPNOTIK. 1. ČASŤ – PREHLAD LITERATÚRY

## L i t e r a t ú r a

- Allison, C. – Pratt, J. A.*: Neuroadaptive processes in GABAergic and glutamatergic systems in benzodiazepine dependence. *Pharmacol Ther*, 98, 2003, 2, s. 171 – 195
- Ashton, H.*: The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry*, 18, 2005, 3, s. 249 – 255
- Ashton, H.*: Benzodiazepine equivalence table [online]. 2007. [cit. 2014-12-21]. Dostupné na internete: <http://www.benzo.org.uk/bzequiv.htm>
- Cantopher, T. – Olivieri, S. – Cleave, N. – Edwards, J. G.*: Chronic benzodiazepine dependence. A comparative study of abrupt withdrawal under propranolol cover versus gradual withdrawal. *Br J Psychiatry*, 156, 1990, 3, s. 406 – 411
- Ciraulo, D. A. – Sands, B. F. – Shader, R. I.*: Critical review of liability for benzodiazepine abuse among alcoholics. *Am J Psychiatry*, 145, 1988, 12, s. 1501 – 1506
- Darke, S. G. – Ross, J. E. – Hall, W. D.*: Benzodiazepine use among injecting heroin users. *Med J Aust*, 162, 1995, 12, s. 645 – 647
- Diaper, A. M. – Law, F. D. – Melichar, J. K.*: Pharmacological strategies for detoxification. *Br J Clin Pharmacol*, 77, 2014, 2, s. 302 – 314
- Gerra, G. – Marcato, A. – Caccavari, R. – Fertoni-Affini, G. – Fontanesi, B. – Zaimovic, A. et al.*: Effectiveness of flumazenil (RO 15-1788) in the treatment of benzodiazepine withdrawal. *Curr Ther Res*, 54, 1993, 5, s. 580 – 587
- Goodman, W. K. – Charney, D. S. – Price, L. H. – Woods, S. W. – Heninger, G. R.*: Ineffectiveness of clonidine in the treatment of the benzodiazepine withdrawal syndrome: report of three cases. *Am J Psychiatry*, 143, 1986, 7, s. 900 – 903
- Hajak, G. – Müller, W. E. – Wittchen, H. U. – Pittrow, D. – Kirch, W.*: Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction*, 98, 2003, 10, s. 1371 – 1378
- Hallström, C. – Crouch, G. – Robson, M. – Shine, P.*: The treatment of tranquilizer dependence by propranolol. *Postgrad Med J*, 64, 1988, S2, s. 40 – 44
- Hood, S. D. – Norman, A. – Hince, D. A. – Melichar, J. K. – Hulse, G. K.*: Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. *Br J Clin Pharmacol*, 77, 2014, 2, s. 285 – 294
- Höschl, C. – Libiger, J. – Švestka, J.*: Psychiatrie. Druhé, doplněné a opravené vydání. Praha: Tigris, 2004. 883 s.
- Huang, B. – Dawson, D. A. – Stinson, F. S. – Hasin, D. S. – Ruan, W. J. – Saha, T. D. et al.*: Prevalence, correlates, and comorbidity of nonmedical prescription drug use and drug use disorders in the United States: Results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*, 67, 2006, 7, s. 1062 – 1073

## M. TURČEK, J. PEČENÁK, V. SEGEDA / ZÁVISLOSŤ OD ANXIOLYTÍK A HYPNOTÍK. 1. ČASŤ – PREHLAD LITERATÚRY

- Kaendler, S. H. – Volk, S. – Pflug, B.*: Benzodiazepine withdrawal with carbamazepine. *Nervenarzt*, 67, 1996, 5, s. 381 – 386
- Keshavan, M. S. – Cramer, J. L.*: Clonidine in benzodiazepine withdrawal. *Lancet*, 325, 1985, 8441, s. 1325 – 1326
- Khong, E. – Sim, M. G. – Hulse, G.*: Benzodiazepine dependence. *Aust Fam Physician*, 33, 2004, 11, s. 923 – 926
- Kolibáš, E.*: K bezpečnosti hypnotík vo vyššom veku (kazuistika). *Bratisl Lek Listy*, 98, 1997, 7-8, s. 455
- Kořínková, V.*: Liečba nespavosti. *Interná medicína*, 10, 2010, 7-8, s. 396 – 401
- Kripke, D. F. – Langer, R. D. – Kline, L. E.*: Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open*, 2, 2012, 1, e000850
- Lader, M.*: Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol*, 77, 2014, 2, s. 295 – 301
- Lader, M. – Olajide, D.*: A comparison of buspirone and placebo in relieving benzodiazepine withdrawal symptoms. *J Clin Psychopharmacol*, 7, 1987, 1, s. 11 – 15
- Lader, M. – Tylee, A. – Donoghue, J.*: Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs*, 23, 2009, 1, s. 19 – 34
- Národné centrum zdravotníckych informácií*: Top 50 liekov vydaných na lekársky predpis hrađených z verejného poistenia za 2. štvrtrok 2014 [online]. 2014a. [cit. 2014-12-15]. Dostupné na internete: [ww.nczisk.sk/Documents/zverejnovanie\\_zakon\\_lieky/top\\_50\\_2014/TOP5\\_0\\_Lieky\\_2.pdf](http://ww.nczisk.sk/Documents/zverejnovanie_zakon_lieky/top_50_2014/TOP5_0_Lieky_2.pdf)
- Národné centrum zdravotníckych informácií*: Drogová závislosť – liečba užívateľa drog v SR 2013. Bratislava: NCZI, 2014b. 56 s.
- Nielsen, M. – Hansen, E. H. – Gřtzsche, P. C.*: What is the difference between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazepines and selective serotonin re-uptake inhibitors. *Addiction*, 107, 2012, 5, s. 900 – 908
- Nutt, D. J. – Glue, P. – Lawson, C. – Wilson, S.*: Flumazenil provocation of panic attacks. Evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 47, 1990, 10, s. 917 – 925
- Nutt, D. J. – King, L. A. – Phillips, L. D.*: Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet*, 376, 2010, 9752, s. 1558 – 1565
- O'Brien, C. P.*: Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry*, 66, 2005; S2, s. 28 – 33
- Oulis, P. – Konstantakopoulos, G.*: Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol and benzodiazepine dependence. *Expert Opin Investig Drugs*, 21, 2012, 7, s. 1019 – 1029
- Quaglio, G. – Pattaro, C. – Gerra, G. – Mathewson, S. – Verbanck, P. – Des Jarlais, D. C. et al.*: High dose benzodiazepine dependence: description of 29 patients treated with flumazenil infusion and stabilised with clonazepam. *Psychiatry Res*, 198, 2012, 3, s. 457 – 462
- Sowa, E. M. – Fellers, J. C. – Raisinghani, R. S. – Santa-Cruz, M. R. – Hidalgo, P. C. – Lee, M. S. et al.*: Prevalence of substance misuse in new patients in an out-

## M. TURČEK, J. PEČEŇÁK, V. SEGEDA / ZÁVISLOSŤ OD ANXIOLYTÍK A HYPNOTÍK. 1. ČASŤ – PREHLAD LITERATÚRY

- patient psychiatry clinic using a prescription monitoring program. *Prim Care Companion CNS Disord*, 16, 2014, 1, doi: 10.4088/PCC.13m01566
- Schmidt, L. G. – Grohmann, R. – Müller-Oerlinghausen, B. – Otto, M. – Rütther, E. – Wolf, B.*: Prevalence of benzodiazepine abuse and dependence in psychiatric inpatients with different nosology. An assessment of hospital-based drug surveillance data. *Br J Psychiatry*, 154, 1989, 6, s. 839 – 843
- Schweizer, E. – Rickels, K.*: Failure of buspirone to manage benzodiazepine withdrawal. *Am J Psychiatry*, 143, 1986, 12, s. 1590 – 1592
- Štátny ústav pre kontrolu liečiv*: Databáza registrovaných liekov [online]. [cit. 2014-12-21]. Dostupné na internete: [http://www.sukl.sk/sk/databazy-a-servis/databazy/vyhľadavanie-v-databaze-registrovanych-liekov?page\\_id=242](http://www.sukl.sk/sk/databazy-a-servis/databazy/vyhľadavanie-v-databaze-registrovanych-liekov?page_id=242)
- Tan, K. R. – Rudolph, U. – Lüschner C.*: Hooked on benzodiazepines: GABA-A receptor subtypes and addiction. *Trends Neurosci*, 34, 2011, 4, s. 188 – 197
- Valenstein, M. – Taylor, K. K. – Austin, K. – Kales, H. C. – McCarthy, J. F. – Blow, F. C.*: Benzodiazepine use among depressed patients treated in mental health settings. *Am J Psychiatry*, 161, 2004, 4, s. 654 – 661
- Vladimír, A. – Vladimírová, M.*: Vybrané aspekty zneužívania návykových látok (hypnotík, analgetík, anxiolytík) u pacientov v senu. *Alkohol Drogy Záv (Protialkohol Obz)*, 45, 2010, 2, s. 113 – 118
- Voyer, P. – Prévile, M. – Cohen, D. – Berbiche, D. – Béland, S. G.*: The prevalence of benzodiazepine dependence among community-dwelling older adult users in Quebec according to typical and atypical criteria. *Can J Aging*, 29, 2010, 2, s. 205 – 213
- Weich, S. – Pearce, H. L. – Croft, P. – Singh, S. – Crome, I. – Bashford, J. et al.*: Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ*, 348, 2014, g1996
- World Health Organization*: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic criteria for research. Geneva: WHO, 1993. 262 s.

Doručené do redakcie: 12. 12. 2014

Prijaté na publikovanie: 10. 1. 2015

Adresa autora: MUDr. Michal Turček, PhD.  
Psychiatrická klinika LFUK a UNB  
Mickiewiczova 13, 81369 Bratislava  
[michal.turcek@gmail.com](mailto:michal.turcek@gmail.com)