

Závislost na benzodiazepinech

doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., MBA

Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Benzodiazepiny disponují řadou dobře doložených farmakologických vlastností bohatě využívaných v řadě oborů medicíny. Jejich nevhodné užívání nicméně s sebou nese riziko rozvoje závislosti. Léčba často vyžaduje postupné snižování medikace v kombinaci s behaviorálními terapiemi a podpůrnými systémy, které řeší psychologické aspekty závislosti a zabraňují relapsu. Cílem předloženého textu je na tuto problematiku upozornit a poukázat na relevantní souvislosti s ní spojené.

Klíčová slova: benzodiazepiny, závislost, porucha, GABA, prevence, syndrom z odnětí, léčba.

Benzodiazepine addiction

Benzodiazepines have a number of well-documented pharmacological properties that are widely used in a number of fields of medicine. However, their inappropriate use carries the risk of developing addiction. Treatment often requires a gradual reduction in medication combined with behavioral therapies and support systems that address the psychological aspects of addiction and prevent relapse. The aim of the submitted text is to draw attention to this issue and to point out the relevant context associated with it.

Key words: benzodiazepines, addiction, disorder, GABA, prevention, withdrawal syndrome, treatment.

Úvod

Benzodiazepiny (BZD) byly syntetizovány již v první polovině 20. století americkým chemikem L. Sternbachem, jenž tímto svým počinem výrazně pomohl společnosti Roche vstoupit mezi farmaceutické giganty. Od prvního benzodiazepinu, chlordiazepoxidu s velmi dlouhým biologickým poločasem, ke klasickému diazepamu (celosvětově známý jako Valium) vedla cesta až k midazolamu, ve vodě rozpustnému, s krátkým biologickým poločasem a dobře říditelným účinkem. Nejnověji máme k dispozici ultrakrátce působící benzodiazepin, remimazolam. Kdysi v České republice velmi oblíbený přípravek Rohypnol (flunitrazepam) byl v květnu 2007 pro vysoké riziko zneužití stažen z trhu.

Benzodiazepiny dnes patří mezi nejčastěji užívaná psychofarmaka v anesteziologii

a intenzivní péči a bohatě jsou využívány i v jiných oblastech medicíny.

Benzodiazepiny mají anxiolytické, hypnotické, antikonvulzivní a myorelaxační vlastnosti, které z nich učinily široce využívanou lékovou skupinu v mnoha terapeutických indikacích, zahrnujících léčbu úzkostné poruchy, nespavosti, epileptických záchvatů aj. Bohužel jsou však také spojeny s rizikem rozvoje závislosti a nesprávného užívání.

Epidemiologie užívání benzodiazepinů

O celosvětové spotřebě BZD a látek ze skupiny tzv. Z-generace (zolpidem, zopiklon a zaleplon) referuje mezinárodní analýza prodejních dat zahrnující celkem 67 zemí a regionů mezi lety 2008 a 2018. V roce 2008 bylo deset zemí s nejvyš-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: **Med. Praxi.** 2025;22(3):192-195

<https://doi.org/10.36290/med.2025.023>

Článek přijat redakcí: 31. 3. 2025

Článek přijat k tisku: 4. 4. 2025

doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., MBA

Jiri.Sliva@lf3.cuni.cz

Tab. 1. Farmakologie vybraných BZD

Benzodiazepin	Denní dávka (mg)	Nástup účinku (h)	Metabolismus	Biologický poločas (h)
alprazolam	0,5–6	1	CYP3A4, aktivní metabolity	11–15
bromazepam	6–30	1	CYP1A2, bez aktivních metabolitů	8–20
diazepam	4–40	0,25–0,5	CYP2C19, CYP3A4, aktivní metabolity vč. např. oxazepamu	50–100
klonazepam	0,5–4	0,5–1	CYP3A4, bez aktivních metabolitů	18–50
lorazepam (IR)	0,5–6	0,5–1	non-CYP glukuronidace, bez aktivních metabolitů	10–14
oxazepam	30–120	1–2	non-CYP glukuronidace, bez aktivních metabolitů	5–15

ší spotřebou BZD a Z-látek v Evropě, a to v rozmezí od 63,69 do 128,24 DDD/1 000 osoboroků. Velmi nízké úrovně byly zjištěny v Rusku, Kuvajtu, Spojených arabských emirátech, Saúdské Arábii, Francouzské Západní Africe a na Filipínách, s DDD/1 000 osoboroků s hodnotou pod 1. Spotřeba v zemích s vysokými příjmy byla mnohem vyšší než v zemích se středními příjmy. Výsledky ukázaly, že zvýšená spotřeba BZD a Z-látek byla statisticky spojena ($p < 0,05$) s vyšší hodnotou HDP ve sledované zemi, stejně tak jako s vyšší prevalencí úzkosti, sebepoškozování, neurologických poruch, chronických respiračních onemocnění, kardiovaskulárních onemocnění a nádorových onemocnění. Pro ilustraci v České republice byla spotřeba těchto látek v uvedených letech 32,14 a 31,67 DDD/1 000 osoboroků (pro srovnání na Slovensku 33,27 a 33,48 DDD/1 000 osoboroků, ale v Německu jen 18,75 a 13,36 DDD/1 000 osoboroků) (1).

Obdobně, jako je tomu v jiných ekonomicky vyspělých zemích, kde je nesprávné/nadměrné užívání benzodiazepinů problematické, rovněž v České republice je jejich typicky nejčastějším zdrojem neadekvátní preskripce. Teprve pokud si žádaný léčivý přípravek není schopen opatřit přímo sám nemocný, obrací se o pomoc na ostatní členy své rodiny a blízké a případně též na nelegální cesty, obvykle přes internet. Zde jsou k dispozici i tzv. nové benzodiazepiny, které nemají status léčivého přípravku – v zemích EU je aktuálně monitorováno celkem 35 těchto benzodiazepinů (2).

Distribuce benzodiazepinů v České republice byla aktuálně v roce 2023 odhadnuta na 43 miliony DDD, což představuje množ-

ství cca 4,8 denních dávek benzodiazepinů na 1 osoborok (2). Dlouhodobě mezi nejtěžší nadužívané/zneužívané benzodiazepiny patří alprazolam, diazepam a klonazepam – celkem představují 80 % veškerých distribuovaných benzodiazepinů (2). Třebaže se spotřeba BZD v České republice dlouhodobě snižuje, pokles je pouze pozvolný a bohužel do určité míry i kompenzovaný nárůstem spotřeby Z-látek – např. v roce 2022 bylo do lékáren distribuováno 7,7 denních dávek na každého 1 obyvatele ČR (dominantně šlo o zolpidem) (2).

Stručně k farmakologii benzodiazepinů

Benzodiazepiny se vážou na receptory kyseliny gama-aminomáselné typu A (GABA-A), které jsou zodpovědné za většinu inhibiční neurotransmise v centrálním nervovém systému (mj. jsou též hlavním farmakologickým cílem alkoholu, barbiturátů, centrálně působících svalových relaxancií a dalších léčiv se sedativními účinky). GABA-A receptory jsou ligandem řízené chloridové iontové kanály. Jakmile se na tyto receptory naváže benzodiazepin, zvýší se četnost otevírání a zavírání chloridového kanálů, a tedy i intenzita chloridového proudu generovaného receptorem směrem intracelulárně – intracelulární vzestup koncentrace chloridových aniontů navozuje hyperpolarizaci buněčné membrány, a tedy její odolnost vůči působení případných akčních potenciálů. Klinicky patrným korelátem je působení anxiolytické, hypno-sedativní, antikonvulzivní, myorelaxační a anterogradně amnestické.

Většina benzodiazepinů se po perorálním podání velmi dobře vstřebává, avšak s odliš-

nou rychlostí. Vzájemně se liší svojí lipofilitou, která determinuje rychlost jejich prostupu skrz hematoencefalickou bariéru do mozku – diazepam je příkladem vysoce lipofilního benzodiazepinu a lorazepamu naopak méně lipofilního BZD (4).

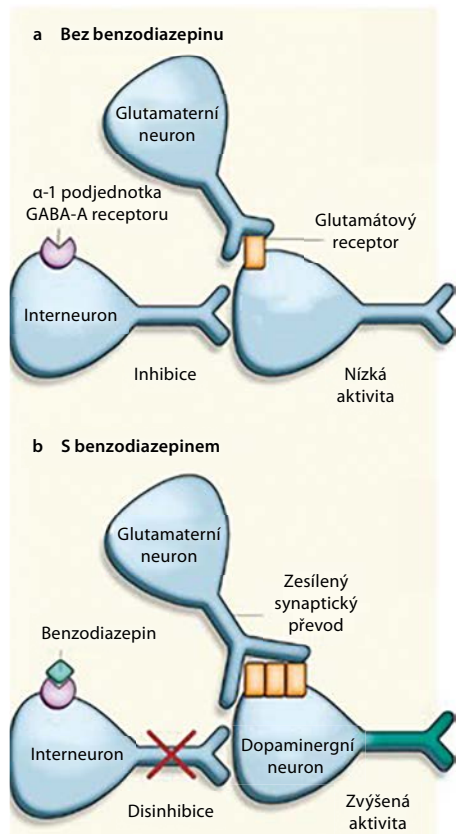
Farmakokinetické vlastnosti vybraných zástupců BZD shrnuje tabulka 1. Současně je třeba pamatovat, že kinetika uvedených léčiv může být často ovlivněna úrovní možné jaterní či renální dysfunkce a množstvím tělesného tuku (CAVE redistribuce BZD z poolu v tukové tkáni po jejich vysazení!).

Závislost na benzodiazepinech

Chronické užívání benzodiazepinů může způsobit fyzickou závislost, o čemž svědčí rozvoj abstinenciho syndromu pozorovaný po náhlém vysazení. Přesný molekulární mechanismus fyzické závislosti však nebyl dosud spolehlivě objasněn (5).

Chronická expozice benzodiazepinům způsobuje sníženou odpověď receptoru GABA-A a dochází k jeho internalizaci (down-regulace), což vede ke snížené inhibiční odpovědi. Při náhlém vysazení BZD dochází k převaze excitačních glutamatergických receptorů, což by mohlo být základem příznaků pozorovaných u abstinenciho syndromu benzodiazepinů. Abstinenciho projevy obvykle začínají během dvou až tří dnů a trvají 10 až 14 dní nebo i déle po ukončení užívání léčby, přičemž vždy záleží na konkrétním typu BZD (viz farmakokinetické vlastnosti popsané výše) a faktorech na straně nemocného – např. po vysazení BZD s krátkým biologickým poločasem se mohou abstinenciho projevy dostavit již s odstupem několika málo hodin. Typicky zahrnují úzkost, pocení, halucinace, boles-

Obr. 1. Disinhibice navozená benzodiazepiny (9)



ti hlavy, nespavost, podrážděnost, myalgie, nevolnost a zvracení, třes, hypertenzi, hypertermii a tachykardii. Objevit se však může též výrazná agitovanost, psychóza, křeče a hyperadrenergní projev (6, 7).

Rozvoj závislosti, a tedy i riziko možných abstinenci projevů bývá vyšší u osob s anamnézou poškození mozku, závislosti na alkoholu či u osob se zjištěnými abnormalitami na elektroencefalogramu (8).

Z ryze patogenetického hlediska uvedme, že analogicky jako u ostatních návykových látek, i v rozvoji závislosti na benzodiazepinech sehrává důležitou roli dopamin, respektive zvýšení jeho hladin v mezolimbickém systému. Jeho ventrální tegmentální area obsahuje interneurony tvořící GABA – jakmile se na ně naváže BZD, omezí se uvolňování GABA na okolní dopaminergní neurony, tj. sníží se obecně inhibiční účinek GABA interneuronů, převáží působení glutamatergických neuronů a zvýší se aktivita dopaminergních okruhů – tento proces je znám jako disinhibice (Obr. 1) (9).

Nemocní s poruchou užívání benzodiazepinů (≈ užívání benzodiazepinů bez lékařského předpisu nebo pro rekreační účely, které představuje riziko závislosti, rozvoje abstinenci příznaků a dalších dlouhodobě

nežádoucích účinků) mohou vyvinout celé spektrum klinických projevů – u lehčích forem může jakákoliv klinická korelace zcela absenovat, zatímco u těžších se mohou objevit projevy charakteristické pro syndrom z odnětí (viz výše). Často lze nicméně u nemocných identifikovat následující:

- benzodiazepiny jsou užívány ve větším množství nebo po delší dobu, než bylo zamýšleno;
- přetrvávající touha nebo neúspěšné snahy o kontrolu užívání benzodiazepinů;
- velké množství času stráveného získáváním nebo užíváním benzodiazepinů;
- touha po užívání benzodiazepinů;
- opakované užívání benzodiazepinů vedoucí k nesplnění hlavních povinností ve společenské roli uživatele;
- pokračování v užívání benzodiazepinů navzdory přetrvávajícím interpersonálním problémům;
- omezení důležitých či oblíbených aktivit kvůli užívání benzodiazepinů;
- opakované použití benzodiazepinů v nebezpečných situacích;
- pokračování v užívání benzodiazepinů navzdory přetrvávajícím výsledným problémům;
- důkaz o toleranci nebo vysazení.

Chronické užívání BZD může mít za následek zhoršení kognitivních funkcí, vyšší riziko užívání jiných návykových látek a v neposlední řadě představuje i riziko cíleného nebo jen nevědomého předávkování.

Doporučovaná opatření

Základním imperativem je zde prevence spočívající v uvážlivé preskripci benzodiazepinů, a to s respektováním farmakologických vlastností zvažovaného léčivého přípravku i faktorů na straně nemocného, včetně jeho komorbidit a komedikací. Jestliže jsou BZD užívány dlouhodobě, rozhodně bychom nikdy neměli přistoupit k jejich okamžitému vysazení z důvodu rizika re-bound fenoménu (re-bound úzkosti, nespavosti atp.). Připomeňme, že pravděpodobnost vzniku závislosti se zvyšuje úměrně době užívání a velikosti zvolené dávky, přičemž rychlejší nástup abstinenci projevů lze očekávat u zástupců s kratším biologickým poločasem (10).

Léčba poruchy užívání benzodiazepinů spočívá v jejich bezpečném vysazení a opětovném nenasazení. Většina pacientů, dokonce i ti, kteří užívají relativně vysoké dávky benzodiazepinů (např. ekvivalent 100 mg diazepam), může ambulantně podstoupit úspěšnou redukci benzodiazepinů, třebaže v některých případech je vhodná i krátkodobá hospitalizace (11).

V obecné rovině je nemocným užívajícím krátkodobě působící BZD doporučován přechod na zástupce s déle trvajícím účinkem v ekvipotentní dávce (např. diazepam, chloridiazepoxid aj.). U těch, kteří užívají současně několik benzodiazepinů, je vhodné sečíst celkovou denní dávku BZD s převedením na jednu dlouhodobě působící látku v této ekvivalentní dávce. Každého takto ambulantně léčeného nemocného je třeba pečlivě sledovat, ideálně s týdenním rozestupem.

Jestliže si nemocný během redukce dávky stěžuje na výraznou obtěžující fyzickou symptomatologii (úzkost, poruchy koncentrace, změna chuti k jídlu, palpitace, neklid, bolest hlavy, třes či pot na dlaních), je vhodné upřednostnit dočasný návrat k směrem dávce před posledním snížením a zpomalení tempa snižování – např. při redukci dávky diazepam z 20 mg/den na 10 mg/den se objeví tachykardie a pocení, je vhodné nemocnému nasadit 15 mg na další týden, tj. celý proces zvolnit.

Přínosem jistě může být rovněž kognitivně-behaviorální terapie (KBT), která je v tomto kontextu nejlépe prozkoumanou psychosociální intervencí (12). Nezbytná je též celospolečenská osvěta.

Závěr

Závislost na benzodiazepinech je významným problémem veřejného zdraví charakterizovaným nutkavým užíváním těchto látek, které jsou běžně předepisovány na léčbu stresu, úzkosti či nespavosti. Mechanismus závislosti zahrnuje změny v systémech neurotransmiterů, zejména v drahách receptoru kyseliny gama-aminomáselné (GABA). Chronické užívání může mít za následek kognitivní poruchy, zvýšené riziko předávkování, a souběžně poruchy užívání návykových látek. Léčba často vyžaduje postupné snižování medikace v kombinaci s behaviorálními terapiemi a podpůrnými systémy,

kteří řeší psychologické aspekty závislosti a zabraňují relapsu. Rostoucí povědomí o ri-

zicích spojených s užíváním benzodiazepinů zdůrazňuje potřebu pečlivého předepisování

a monitorování tak, aby se snížilo potenciální riziko závislosti.

LITERATURA

1. Ma TT, Wang Z, Qin X, et al. Global trends in the consumption of benzodiazepines and Z-drugs in 67 countries and regions from 2008 to 2018: a sales data analysis. *Sleep*. 2023 Oct 11;46(10):zsad124. doi: 10.1093/sleep/zsad124. PMID: 37094086.
2. Chomynová P, Grohmanová K, Dvořáková Z, et al. Zpráva o problematickém užívání psychoaktivních léků v České republice 2023. Národní monitorovací středisko pro drogy a závislosti. 2023. Available from: https://www.drogy-info.cz/data/obj_files/33914/1242/Zpr%C3%A1va%20o%20problematick%C3%A9m%20u%C5%BE%C3%ADv%C3%A1n%C3%AD%20psychoaktivn%C3%ADch%20l%C3%A9k%C5%AF%20v%20%C4%8CR%202023_fin.pdf (poslední přístup: 27/03/2025).
3. Twyman RE, Rogers CJ, Macdonald RL. Differential regulation of gamma-aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Ann Neurol*. 1989 Mar;25(3):213-20.
4. Greenblatt DJ, Arendt RM, Abernethy DR, et al. In vitro quantitation of benzodiazepine lipophilicity: relation to in vivo distribution. *Br J Anaesth*. 1983 Oct;55(10):985-9.
5. Wafford KA. GABAA receptor subtypes: any clues to the mechanism of benzodiazepine dependence? *Curr Opin Pharmacol*. 2005 Feb;5(1):47-52.
6. Basińska-Szafrńska A. Delayed crises following benzodiazepine withdrawal: deficient adaptive mechanisms or simple pharmacokinetics? Detoxification assisted by serum-benzodiazepine elimination tracking. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022 Jan;78(1):101-110.
7. Pétursson H. The benzodiazepine withdrawal syndrome. *Addiction*. 1994 Nov;89(11):1455-9.
8. Fialip J, Aumaitre O, Eschalier, A et al. Benzodiazepine withdrawal seizures: analysis of 48 case reports. *Clin Neuropharmacol*. 1987 Dec;10(6):538-44.
9. Riegel AC, Kalivas PW. Neuroscience: Lack of inhibition leads to abuse. *Nature*. 2010 Feb 11;463(7282):743-4.
10. Roy-Byrne PP, Hommer D. Benzodiazepine withdrawal: overview and implications for the treatment of anxiety. *Am J Med*. 1988 Jun;84(6):1041-52.
11. de Gier NA, Gorgels WJ, Lucassen PL, et al. Discontinuation of long-term benzodiazepine use: 10-year follow-up. *Fam Pract*. 2011 Jun;28(3):253-9.
12. Darker CD, Sweeney BP, Barry JM, et al. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(5):CD009652.