

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 nejčastěji 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 antiterográdně 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 lorazepam 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-