

Farmaceutická péče II.

Seminář: Psychofarmaka - 5. 3. 2014

Téma: Zásady terapie benzodiazepiny u starších pacientů

PharmDr. Bc. Dana Mazánková, Ph.D.



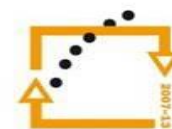
evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Indikace BZD ve stáří

- anxieta
- sedativa, hypnotika, kombinovaná analgosedace:
 - midazolam
 - cinolazepam
 - flunitrazepam - dlouhodobý T1/2: 15 hod !!!!
- účinek BZD na REM/non-REM fázi spánku:
 - potlačují REM fázi spánku (= sny)
 - prodlužují jen non-REM (= mělký spánek)
- deprese
- epileptický záchvat
- specifické delirantní stavy

Nežádoucí účinky benzodiazepinů manifestované ve stáří ve zvýšené míře

1. Celková únava a ospalost

- nastupuje již v terapeutických dávkách
- nebezpečné je zejména prodloužení reakčního času
- denní ospalost

2. Zmatenost

- zmatenost, závratě
- ztráta orientace
- úzkost
- agresivita

3. Narušení krátkodobé paměti

- trvání převážně v období intoxikace
- retrográdní amnézie

4. Stesk

- zejména při nadměrném užívání BZD

5. Amotivační syndrom

- souvisí s odstraněním strachu a úzkosti
- pacient přestává mít potřebu řešit svou stávající složitou situaci
- apatie, ztráta pracovní efektivity, obtíže při vykonávání každodenních činností.

6. Výrazné snížení svalového napětí

- svalová slabost

7. Rebound fenomén

8. Riziko vzniku závislosti

Interakční potenciál skupiny BZD

- potenciace účinku všech látek působících útlum CNS
- riziková kombinace s alkoholem
- diazepam zvyšuje sérové koncentrace:
 - digoxinu, fenytoinu, imipraminu
- inhibitory CYP2C19 (např. omeprazol) zvyšuje sérové hladiny BZD
- inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, claritromycin, grapefruitový džus) zvyšují sérové hladiny BZD

Délka trvání terapeutického účinku BZD je závislá na řadě proměnných

- Biologická dostupnost BZD po p.o. podání
- Rychlost dosažení maximální plazmatické koncentrace BZD po p.o. podání
- Distribuční prostor v organismu
- Plazmatická vazebnost BZD
- Lipofilita BZD
- Biologický poločas BZD
- Existence aktivních metabolitů BZD

- Nutno volit „vhodného“ zástupce ze skupiny benzodiazepinů dle jeho farmakokinetických parametrů....

Rozdělení benzodiazepinů podle eliminačního poločasu

	Průměrný poločas (hod.)	Rozmezí hodnot (hod.)
Ultrakrátký poločas	(< 5 hod.)	
Midazolam	1,8	1,3 – 2,4
Triazolam	2,6	1,8 – 3,9
Brotizolam	5,0	3,1 – 6,1
Krátko- až střednědobý poločas	(6 – 12 hod.)	
Tofisopam	6	
Temazepam	10	8 – 22
Alprazolam	11	6 – 16
Oxazepam	12	7 – 25
Bromazepam	12	10 – 19
Lorazepam	12	10 – 20
Dlouhodobý poločas	(> 12 hodin)	
Flunitrazepam	15	9 – 25
Chlordiazepoxid	18	10 – 29
Nitrazepam	28	26 – 33
Diazepam	32	14 – 61
Clonazepam	34	19 - 42

Riziko vzniku závislost na BZD

- U 5 % pacientů již po půlroční léčbě a cca 40 % pacientů po jednom roce podávání.

Při nasazení BZD nutno dodržovat:

1. správná indikace
2. správná volba účinné látky
3. správná dávka
4. správná délka terapie

Projevy abstinenčního syndrom z vysazení BZD

Lehčí projevy:

- podrážděnost, nespavost, třes
- závratě, bolesti hlavy, nevolnost
- pocit ztráty duševního zdraví
- zvýšené svalové napětí, spasmus, pocení

Závažnější abstinenční příznaky - výskyt zcela nových potíží:

- hyperakuze
- fotofobie
- zhoršení prostorového vidění a udržení pozornosti
- akutní stav zmatenosti
- průjem
- třes
- nakumulování epileptických záchvatů

Rychlost nástupu a odeznění abstinenčního syndromu z vysazení BZD

- **Abstinenční syndrom** z vysazení BZD nastupuje přibližně:
 - za **24 hod po vysazení** krátkodoběji působících BZD
 - a za **7 dní** po vysazení dlouhodoběji působících BZD

- Síla abstinenčního syndromu stoupá s:
 - délkou užívání léčiv
 - velikostí dávek léčiv
 - délkou $T_{1/2}$
 - rychlostí vysazení léčiva

Doporučení k používání BZD ve stáří

- V současné době jsou BZD u seniorů určeny především ke zvládnání akutních stavů:
 - epileptický záchvat
 - akutní neklid s agitovaností a úzkostí
 - specifické delirantní stavy
- Nepřekročit vymezené indikace:
 - hypnotická indikace
 - terapie anxiety
 - zahajovací léčba panických stavů
 - zahajovací antidepressivní léčba
- Za maximální hranici délky podávání je ve výjimečných případech považována doba **6 měsíců**.
- Léčbu je nutno ukončovat postupným snižováním dávky.

Pozměněný účinek BZD ve stáří

Eliminační poločas BZD:

- Dlouhodobě působící BZD mají ve stáří významně prodloužený eliminační poločas a kumulují se v tukové tkáni (obecně: z 50 hod až na 110-200 hodin)
- Eliminační poločas bývá u pacientů vyššího věku prodloužen i u krátkodobě působících BZD
- U skupiny krátkodobě i dlouhodobě působících BZD je při stejných plazmatických hladinách zaznamenána **vyšší sedativní odpověď** ve stáří (až dvojnásobně) oproti střednímu věku

Dávkování a dávkovací intervaly:

- Dávky upravit na poloviční dávky oproti doporučeným denním dávkám
- Dávkovací intervaly prodloužit z doporučených dávkovacích intervalů

U geriatrických pacientů užívajících dlouhodobě BZD nutno počítat s výskytem:

- častý výskyt polékových reakcí
- vyšší incidence pádů a zlomenin
- projevy agresivity, paradoxní anxieta
- postižení kognitivních funkcí
- retrográdní amnézie (při kombinaci s alkoholem)

Beersova kritéria 2012 – léčiva potencionálně nevhodná ve stáří: Benzodiazepiny

Terapeutická skupina, resp. léčivá látka	Doporučení a důvod nevhodnosti použití ve stáří	Závažnost možných nežádoucích účinků
<p><u>Krátkodobě a střednědobě působící benzodiazepiny:</u> Alprazolam Estazolam Lorazepam Oxazepam Temazepam Triazolam</p>	<p>Vyhnout se použití všech léčiv ze skupiny BZD při léčbě nespavosti, agitovaných stavů či delirií.</p> <p>Starší pacienti mají zvýšenou vnímavost k BZD a snížený metabolismus pro dlouhodobě působící léčiva. Obecně, BZD zvyšují riziko postižení kognitivních funkcí, delirií, pádů a zlomenin, nehod motorových vozidel starších pacientů.</p>	<p>Vysoká</p>
<p><u>Dlouhodobě působící benzodiazepiny:</u> Chlorazepate Chlordiazepoxide Chlordiazepoxide-amitriptyline Clidinium-chlordiazepoxide Clonazepam Diazepam Flurazepam Quazepam</p>	<p>BZD mohou být vhodnými léčivy při léčbě záchvatovitých nemocí, abnormální chování v REM spánku (RBD - rapid eye movement sleep behaviour disorder), ukončení léčby BZD, syndrom odnětí alkoholu, závažné generalizované úzkostné poruchy, periprocedurální anestezie, terminální péče</p>	<p>Vysoká</p>

The American Geriatrics Society 2012 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults (AGS 2012 Beers Criteria)

Dostupné na:

<http://www.americangeriatrics.org/files/documents/beers/PrintableBeersPocketCard.pdf>

Doporučení „dřívějších“ Beersových kritérií z roku 2003

- vysoké dávky krátkodobě působících benzodiazepinů:
 - **oxazepam >60 mg**
 - **alprazolam >2 mg**
 - **lorazepam >3 mg**
 - **temazepam > 15 mg**
 - **triazolam > 0,25 mg**
- Pro vyšší senzitivitu k BZD u starých pacientů jsou zpravidla nižší dávky u seniorů stejně efektivní a bezpečnější.
- Celková denní dávka by neměla překročit stanovené denní maximum.

- dlouhodobě působící benzodiazepiny:
- Tato léčiva mají ve stáří velmi dlouhý poločas (zpravidla několik dní).
- Navozují protrahovanou sedaci, zvyšují riziko pádů a zlomenin.
- Pokud je nutné podat léčivo ze skupiny BZD, středně a krátkodobě působící alternativy jsou lékem volby ve stáří.
- Další nežádoucí účinky zahrnují spavost, ataxii, zmatenost, slabost, závratě, synkopy a psychomotorické změny.

Zásady racionální terapie BZD ve stáří

- upřednostňovat:
 - krátkodobě či středně dlouze působící BZD
 - ideálně bez aktivních metabolitů
 - v polovičních dávkách
 - v delších dávkovacích intervalech
- vzhledem k riziku psychické i fyzické závislosti nejsou BZD vhodné pro dlouhodobou léčbu a jejich délka užití by měla být co nejkratší
- nepodcenit **souběžnou léčbu deprese** – nutno volit vhodné antidepresivum