

# KISPOTENCIÁLÚ BENZODIAZEPINEK KLINIKAI ALKALMAZÁSAI

**Sárosi Andrea dr. , Faludi Gábor dr.**

Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb  
Pszichiátriai Klinikai Csoport

Budapest 1125, Kútvölgyi út 4., [www.psych.kutvolgyi.sote.hu](http://www.psych.kutvolgyi.sote.hu)

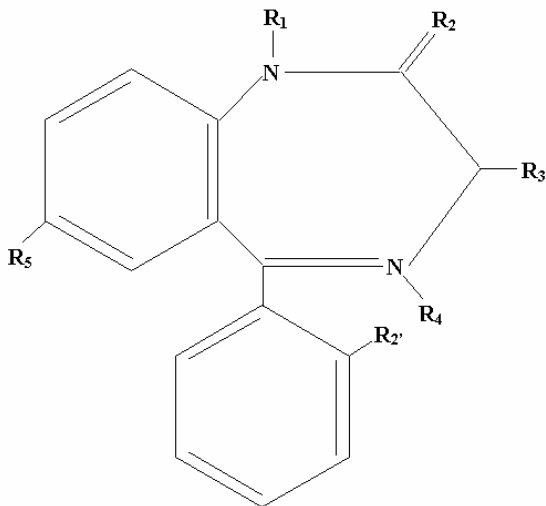
A benzodiazepinek igen széles körben használt, hatékony és biztonságos szorongásoldó és altató- szerek. Hatásukat az agy GABA-erg rendszerének facilitálása útján fejtik ki. Közleményünk alkalmazásuk indikációs körének, ellenjavallataiknak, mellékhatásaiknak és fontosabb gyógyszer-interakcióiknak a rövid összefoglalóját tartalmazza.

Az utóbbi harminc évben a benzodiazepinek váltak a leggyakrabban felírt gyógyszerekké – túlnyomórészt a szorongásos és alvászavarral járó panaszok kezelésére. Becslések szerint ebben az időszakban világszerte több mint 500 millióan részesültek benzodiazepin kezelésben. Sikertörténetük 1956-ban, Leo Sternbach által szintetizált chlórdiazepoxiddal kezdődött, ami 1960-ban Librium néven került forgalomba. Mivel megbízható, kevésbé toxikus vegyületeknek bizonyultak, a klinikai használatból hamar kiszorították a korábbi készítményeket ( pl: barbiturátok, alifás diolok, antihisztaminok ). A hetvenes években indikációs területük kibovült, szorongásoldásra, nyugtatásra, alvászavarok és epilepsziás megbetegedések kezelésére is elkezdtek alkalmazni őket. Ezen időszak alatt számoltak be eloször nem kívánatos mellékhatásaikról is: a hozzászokás, függőség kialakulásáról, megvonási tünetek jelentkezéséről. Kutatásuk nem szünt meg, és bár a figyelem az utóbbi idoban az anxioszelektivebb, ún. nagypotenciálú molekulák felé fordult, a klasszikusnak nevezett, kispotenciálú benzodiazepinek klinikai használata ma sem nélkülözhető.

## ***FARMAKOLÓGIA***

Kémiai szerkezetük egy közös alapvázból épül fel ( ld. 1.ábra ), a gyuruben levo N atomok helyzete szerint ( 1,4; 1,5; 2,3; helyzetben lehetnek ) több alcsoportot

különíthetünk el. Az alapvegyületből szubsztituálással új vegyületek állíthatók elő: ilyen pl. a medazepam, mely Cl és CH<sub>3</sub> csoportot tartalmaz.



1.ábra. A benzodiazepinek alapképlete

A benzodiazepinek jól felszívódnak a gasztrointesztinalis traktusból, és e tulajdonságuk jelentősen megkönnyíti az alkalmazásukat. A maximális plazmakoncentrációt és klinikai hatást kb. ½ -2 órán belül éri el. Gyakran észlelhetünk ismételt magas plazmakoncentrációt 6-10 óra múlva, az enterohepatikus recirkuláció miatt. Zsírolékony vegyületek, ez magyarázza gyorsan kifejlődő hatásukat, valamint azt, hogy a vér-agy gáton és a placentán könnyen átjutnak. Néhány benzodiazepin parenteralis formában is elérhető, de megemlítendő, hogy csak a diazepam intravénás alkalmazásakor érhetünk el gyors és megfelelő terápiás hatást, aminek elsősorban a pszichiátriai és a sürgősségi ellátásban van jelentősége.

A benzodiazepinek a szervezetben 85-98%-ban fehérjékhez kötődnek. Nagyrészt a májban metabolizálódnak, igen sok aktív metabolitjuk ismert, és általában az oxazepam a végso termék. Alkalmazásukkor a klinikusnak figyelembe kell vennie, hogy felezési idejük nagyon különböző és ez a sok aktív metabolit miatt igen elhúzódó ( akár 200 óra ) is lehet. Kiürülésük 70-90%-ban a vizelettel és kismértékben az epe útján történik.<sup>1,2</sup>

## ***HATÁSMECHANIZMUS***

A benzodiazepinek az agy fő gátló neurotranszmitterének, a  $\gamma$ -aminovajsavnak ( GABA ) hatásait erősítik. A GABA-erg neuronok mindig gátló hatásokat közvetítenek, fő feladatuk valószínűleg az ingerek túlzott generalizációjának a megakadályozása. A központi idegrendszer csaknem 40 %-ában GABA<sub>A</sub> és GABA<sub>B</sub> receptorokat tartalmazó területek vannak, az agy neurotranszmitterei közül a legnagyobb számban fordul elő. Farmakológiai és neuroanatómiai vizsgálatok szerint a benzodiazepinek a szepto-hippokampalis rendszer noradrenerg és szerotonerg inputjainak redukcióján keresztül, elsősorban a locus ceruleus ( noradrenerg ) és a raphe magcsoport ( szerotonerg ) kisülési rátájának csökkentésével bekövetkező agyi GABA tónus növelésével módosítják a szorongásos magatartást.<sup>5</sup>

A GABA<sub>A</sub> receptor az ionotrop receptorok közé tartozik és három funkcionális alegységből áll: a benzodiazepin receptorból ( omega receptor ), a GABA kötohelyből és a klorid ioncsatornából.<sup>3</sup> A GABA<sub>A</sub> receptor fiziológias ingerlése a klorid csatorna megnyitását, a klorid ionok idegsejtbe való beáramlását, és a posztszinaptikus neuron hyperpolarizációját eredményezi. Az omega receptorok a GABA<sub>A</sub> receptor benzodiazepin köto receptorai, hat alcsoportját ismerjük, melyek hatásukban különbözöek: vannak szorongásoldásért, izomrelaxációért, amnesztikus hatásért felelos receptorok. A rendelkezésre álló omega receptor antagonistá flumazenil ( Anexate ) segítségével felfüggesztheto a benzodiazepin-hatás.<sup>4,5,6,7</sup>

## ***KLINIKAI ALKALMAZÁSUK***

A benzodiazepineket receptoraffinitásuk és szelektivitásuk alapján kis és nagypotenciálú szerekre oszthatjuk fel. A nagypotenciálú benzodiazepinek közé a clonazepam, az alprazolam, és a hazai forgalomban nem kapható lorazepam tartozik. A kis potenciálúak közé sorolható a diazepam, a medazepam, a chlórdiazepoxid, a nitrazepam, a temazepam, a tofizepam és a flurazepam.

Széles körben alkalmazzák oket úgy a pszichiátriai, mind a család és egyéb orvosi gyakorlatban. Irodalmi adatok szerint a populáció 2-4 %-a szenved valamely formájú patológiás szorongásos betegségben. A szorongásos állapotok a félelemérzés mellett igen sokféle testi tünettel is járhatnak: pl. az autonóm idegrendszer izgalma megemeli a vérnyomást, szívfrekvenciát, légzésszámot, csökkenti a nyálelválasztást, száj- és torok-szárazságot, és gasztrointesztinális zavarokat okoz.

A benzodiazepinek igen jelentős szorongásoldó hatású szerek, és ma főként a nagypotenciálú szereket használjuk az egyes primér szorongásos betegségek, mint pl. a generalizált szorongás, a pánik betegség, a kényszerbetegség, poszt-traumás stressz betegség kezelésére. A kis potenciálú szereket inkább a szituatív, a stressz okozta szorongás-oldására valamint a szedatív hatásokat igénylő sürgősségi állapotok, pl. krízis vagy pszichotikus szorongás kezelésére helyes használni.

Anxiolitikus és alvásindukáló hatásuk alkalmassá teszi a benzodiazepineket a különböző alvászavarok kezelésére és gyakran alkalmazzák őket a narkózisok bevezetésére. Különböző mértékű görcsgátló potenciáluk alapján egyes molekulák antiepileptikumként is beváltak ( clonazepam ), mivel főleg a hypothalamusban a GABA-erg rendszer egyensúlyzavarát képesek helyreállítani. Neuroleptikum okozta akathiziában és egyéb, az extrapiramidális rendszer izgalma következtében fellépő dystoniákban ( torticollis, oculogyrias roham, szer indukálta parkinsonismus ) is hatékonyak bizonyulnak. Sikeresen alkalmazhatók még az alkohol vagy más pszichoaktív szer által okozott megvonási szindrómák kezelésére.<sup>8, 9, 10</sup>

### ***ELLENJAVALLATOK ÉS MELLÉKHATÁSOK***

A benzodiazepinek kevésbé toxikus és biztonságos vegyületek. Mellékhatásaik enyhék és általában csak a kezelés elején jelentkeznek: álmoság ( a használók 10%-ban lép fel ), szédülés ( kevesebb, mint 1 % ), ataxia ( 2 %-nál észlelhető ). Ritkán fordul elő kognitív deficit, anterograd amnézia vagy paradox izgalmi állapot. Nem megfelelően kooperáló betegek esetében, leginkább más szerekkel együtt adva túladagolás tünetei léphetnek fel, izomgyengeség, nystagmus, szomnolencia, szopor, koma, légzésleállás, hyporeflexia formájában. Halálos kimenetelű mérgezést önmagukban csak extrém ritkán okoznak, más szerekkel együtt ( pl. alkohol, barbiturátok, antidepresszívumok ) adagolva azonban a fatális kimenetel lehetősége megnövekszik.

A benzodiazepin-kezelés ellenjavallata meglehetősen ritka, pl. az allergia elenyésző mértékben fordul elő. A benzodiazepinek adása kerülendő minden olyan esetben, amikor az izomrelaxáns hatás nem kívánatos, pl: myastenia gravisban, alvási apnoe vagy krónikus obstruktív légúti betegség esetén. Súlyos májkárosodásban és idős korban csak fokozott körültekintéssel alkalmazhatóak. Használatuk terhességben és szoptatásban relatíve ellenjavallt.

A klinikusnak a benzodiazepin alkalmazásakor különös figyelmet kell fordítania a tolerancia és a függőség kérdésére. Klinikai vizsgálatok bizonyítják, hogy a krónikusan alkalmazott nagy dózisú benzodiazepin kezelés csökkenti a benzodiazepin receptorok számát a kortexben, de a szer elhagyása után gyorsan visszaáll a receptorok eredeti mennyisége.

Biztonságosan alkalmazhatók, amennyiben az orvos felhívja páciense figyelmét néhány szabályra, és saját maga is betartja ezeket: fontos, hogy csak a lehető legrövidebb ideig adjunk benzodiazepint. Általában a kúraszerű benzodiazepin kezelés ajánlott időtartama 3-6 hónap között van. Folyamatos szedés esetén, a klinikusnak ezt 3 havonta újra kell értékelnie. A beteget pontosan tájékoztatni kell a dozírozásról, és a megfelelő együttműködés fontosságáról. Azon páciensek esetében, akiknek az anamnézisében alkohol vagy más pszichoaktív szer abúza vagy dependenciára utaló adat szerepel, a benzodiazepin rendszeres, hosszútávú alkalmazása kerülendő.

A szorongásoldók megfelelő dozírozása nagyon fontos, mivel aluldozírozásuk éppúgy szakszerűtlen, mint túladagolásuk. A terápia felépítésekor, a mellékhatások elkerülése érdekében célszerű az adagokat fokozatosan emelni. Ugyanígy körültekintéssel kell eljárnia a klinikusnak a gyógyszer elhagyásakor is. A benzodiazepinek hirtelen elhagyása a szorongásos panaszok visszacsapását okozhatja az elhagyástól számított 2-10 napon belül. Gondolni kell rá, hogy a tünetek erősebben jelentkezhetnek, mint a kezelés előtt. A nagy dózisú, és hosszú ideig alkalmazott benzodiazepin kezelés hirtelen abbahagyása megvonási szindrómát idézhet elő, súlyos tünetekkel, mint pl a depresszió, a delírium, a paranoia vagy a szimptomás epilepsziás roham. Nagyon fontos tehát, hogy betartsuk a gyógyszer fokozatos csökkentésének a szabályait: az adag hetente a dózis 25%-val csökkenthető.<sup>1, 9, 10, 11</sup>

A benzodiazepinek gyakran más gyógyszerekkel kombinálva kerülnek alkalmazásra. A leggyakrabban együtt alkalmazott szerek az antipszichotikumok és az antidepresszívumok. A benzodiazepinnek benzodiazepinnel való együttadása kerülendő, mivel ilyen esetekben a tolerancia, a függőség és a mellékhatások kialakulásának esélye megemelkedhet. Terápiás dózisban való alkalmazásakor a gyógyszer-interakciók igen ritkán fordulnak elő. A központi idegrendszer egyéb depresszánsai, a cimetidin, disulfiram, isoniazid és az ösztrogén fokozzák a hatásukat. A rifampicin és az étkezés csökkenti a plazmaszintjüket, a nikotin viszont meggyorsítja a benzodiazepinek metabolizációját. Emelik a digoxin plazmaszintjét. A

clozapinnal való együtt adás kerülendő, mert deliráns epizódok kialakulásához vezethet. A benzodiazepin és nefazodon, fluvoxamin és cisaprid kombinációk csak nagy körültekintéssel alkalmazhatók, mivel ezen szerek mindegyike a cytochrom P450 3A4 enzimet gátolja. <sup>1</sup>

### ***A CSALÁDORVOSI GYAKORLATBAN HASZNÁLT KIS POTENCIÁLÚ BENZODIAZEPINEK JELLEMZOI***

Világszerte igen nagyszámú törzskönyvezett benzodiazepin típusú vegyület van forgalomban. Hazánkban a kis potenciálú benzodiazepinek közül a diazepam, a medazepam, a chlórdiazepoxid és tofizopam mint szorongásoldó, valamint a nitrazepam és midazolam mint altató használatos a leggyakrabban. Főbb jellemzőiket az 1. táblázat foglalja össze.

<b>Név</b>	<b>Felszívódási idő (orálisan adva)</b>	<b>Felezési idő</b>	<b>Aktív metabolit</b>
Diazepam	1,2 óra	20- 50 óra	desmetyldiazepam
Medazepam	1 óra	48- 72 óra	desmetyldiazepam, diazepam
Chlórdiazepoxid	1,2 – 2 óra	5 – 30 óra	desmetylchlor- diazepam
Tofizopam	1,2 – 2 óra	6 óra	nincs
Nitrazepam	1,2 – 2 óra	18 – 28 óra	nincs
Midazolam	1 óra	1 – 3 óra	1- metilhidroxi- derivátum

1. táblázat:

#### **A leggyakrabban alkalmazott kis potenciálú benzodiazepinek tulajdonságai<sup>12</sup>**

Összefoglalásként kijelenthetjük, hogy a benzodiazepinek igen hatékony szorongásoldók és klinikailag széles körben, nagy biztonsággal alkalmazható gyógyszerek. Használatukkor azonban a klinikusnak fokozott figyelmet kell

fordítania a beteg megfelelő együttműködésének kialakítására, a dózis fokozatos emelésére és csökkentésére, valamint az esetleges tolerancia és függőség tüneteinek megjelenésére.

***IRODALOM:***

1. Kaplan, H.I., Sadock, B.J.: Synopsis of Psychiatry. Williams & Wilkins, Baltimore. 1998. 8: 989-998.
2. Klein, D.: Diagnostic and Drug Treatment for Psychiatry, ed 2. Williams & Wilkins, Baltimore, 1980.
3. Awad, M., Gavis, M.: Peripheral-type benzodiazepine receptors in human cerebral cortex, kidney, and colon. Life Sci. 1991, 49: 1155-1161.
4. Waagepetersen, H.S., Sonnewald, U., Schousboue, A.: The GABA paradox: Multiple roles as metabolite, neurotransmitter, and neurodifferentiative agent. J. Neurochem. 1999, 73: 1335-1342.
5. Matsumoto, R.R.: GABA receptors: are cellular differences reflected in function? Brain Res. Rev. 1998, 14: 203-225.
6. Doble, A., Marin, I.L.: Multiple benzodiazepine receptors: No reason for anxiety. Trends Pharmacol. Sci. 1992, 13: 76.
7. Laurijssens, B.E., Greenblatt, D.J.: Pharmacokinetic- pharmacodynamic relationships for benzodiazepines. Clin. Pharmacokinet. 1996, 30: 52.
8. Ostorharics-Horváth, G., Radics, J.: Szorongásos kórképek, pánikbetegség a családorvosi gyakorlatban. Házi orvos Továbbképző Szemle. 2000, 5: 41-45.
9. A szorongásoldó szerek alkalmazása: konszenzus konferencia. Neuropsychopharmacologia Hungarica 1999, 1/3: 42-45.
10. Panic Disorder: Clinical Diagnosis, ed..... 19.....
11. The Use of Benzodiazepines.....
12. Leonard, B.E.: A pszichofarmakológia alapjai, ed 5. John Wiley & Sons és Lilly Hungária 1994.
13. Faludi G.: Szorongásoldók. In Füredi J., Buda B.szerk.: A pszichiátria magyar kézikönyve, 1. Medicina, Budapest, 1998, 451-459.