

Zasadność i stosowność stosowania BDZ u pacjentów oddziałów detencyjnych



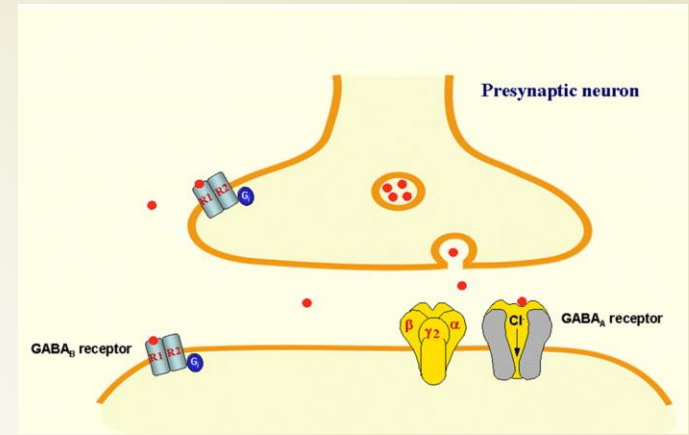
Leon Henryk Sternbach (ur. 7 maja 1908 w Opatii, zm. 28 września 2005 w Chapel Hill) – polsko – amerykański chemik i farmaceuta

Syn krakowskiego aptekarza Michała Abrahama Sternbacha, absolwenta wydziału farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego. W 1923 przybył do Bielska, gdzie w 1926 zdał maturę. Studiował na wydziale farmacji Uniwersytetu Jagiellońskiego, uzyskując w 1929 roku tytuł zawodowy magistra farmacji. W 1931 roku stopień naukowy doktora. Zajmował się głównie badaniami nad barwnikami. W roku 1937 otrzymał stypendium Fundacji Feliksa Wiślickiego i wyjechał do Wiednia, a następnie przeniósł się do Zurychu. Tam kontynuował swoje badania rozpoczęte jeszcze w Krakowie. Wojna zastała go w Szwajcarii. Matka, z pochodzenia Żydówka z Węgier, przeżyła ukrywana przez Polaków. 1 czerwca 1940 roku Leon Sternbach zatrudnił się w koncernie farmaceutycznym Hoffmann-La Roche w Bazylei, w którym pracował aż do 95 roku życia. W połowie 1941 wraz z żoną przeniósł się do Stanów Zjednoczonych, do nowo tworzonego ośrodka koncernu Roche w Nutley. Na początku opracował syntezę witaminy H, czyli biotyny.

Jako pierwszy zsyntetyzował benzodiazepiny: chlorodiazepoksyd (1957), diazepam (Valium) (1959), flurazepam, flunitrazepam, nitrazepam, klonazepam

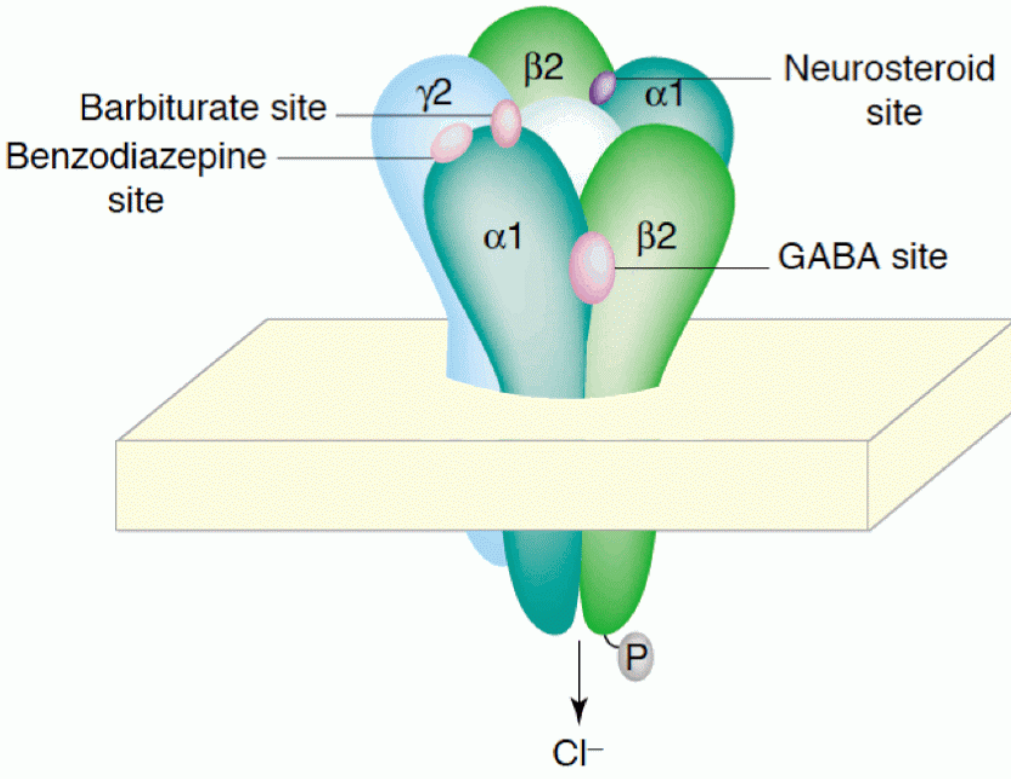


Mechanizm działania



- ▶ Działanie benzodiazepin polega na łączeniu się z receptorem benzodiazepinowym (BDZ), który jest częścią większego kompleksu receptorowego, zwanego receptorem GABA-ergicznym.
- ▶ Stymulacja receptorów BDZ powoduje zwiększenie powinowactwa GABA do receptora GABA-ergicznego i zwiększenie stymulacji tego receptora.
- ▶ Receptory GABA-ergiczne są związane z kanałem chlorkowym i ich pobudzenie powoduje napływ jonów Cl⁻ do komórki i jej hiperpolaryzację.
- ▶ Procesy te prowadzą do zmniejszenia pobudliwości neuronów i zahamowania przewodzenia impulsów, co objawia się działaniem uspokajającym i nasennym.

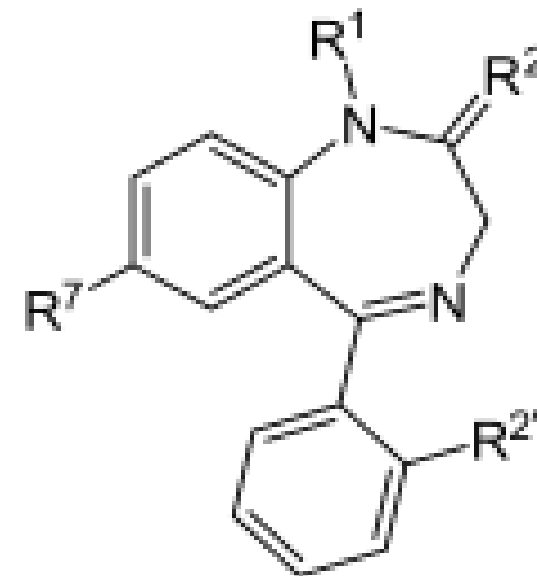
GABA inhibitory chloride channel



Trends Pharm Sci 2003; 24:103

Podstawniki w wybranych pochodnych 5-fenylo-1*H*-1,4-benzodiazepiny

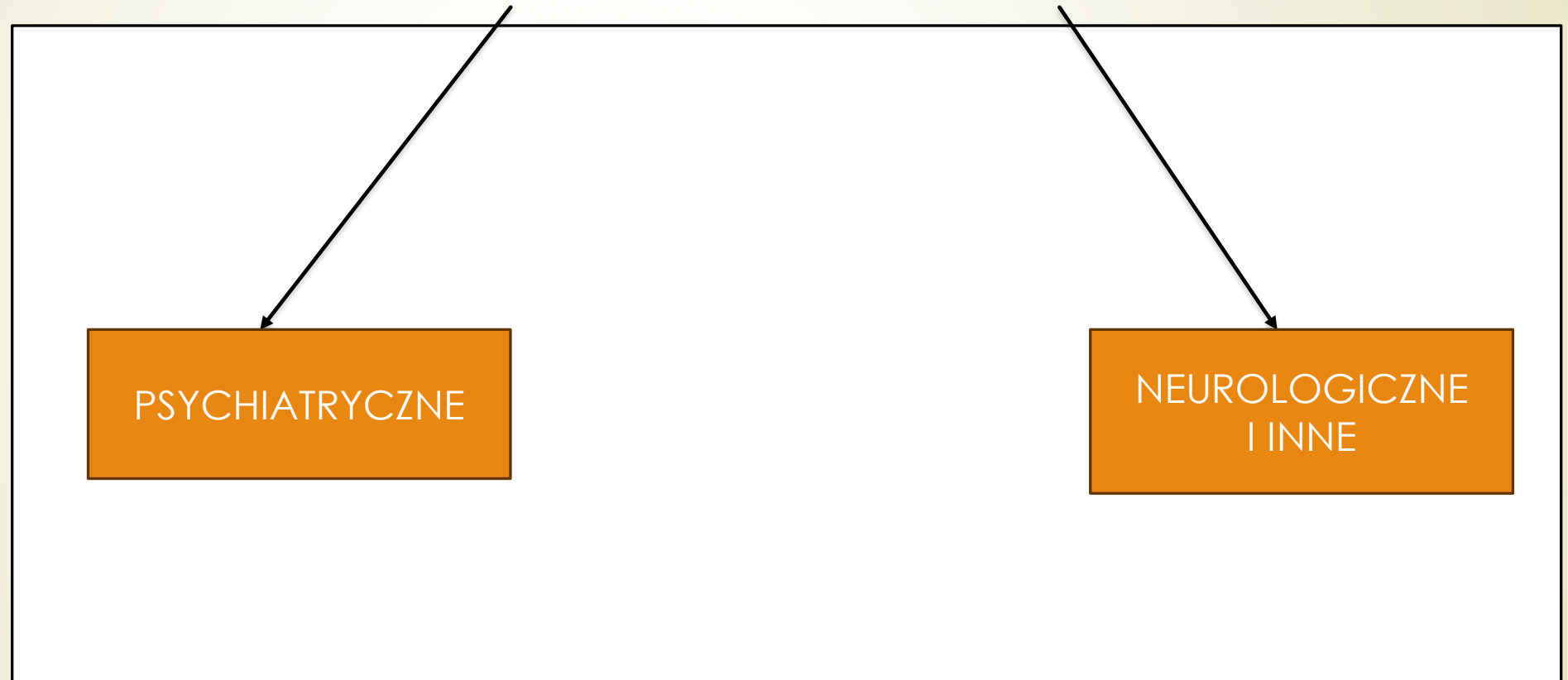
Podstawniki w wybranych pochodnych 5-fenylo-1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepiny						
Nazwa substancji	R ⁷	R ¹	R ²	R ³	R ²	Przeciętna jednorazowa dawka doustna
Diazepam	-Cl	-CH ₃	=O	-H	-Ph	5-20 mg
Lorazepam	-Cl	-H	=O	-OH	-C ₆ H ₄ Cl	0,5-2,5 mg
Alprazolam	-Cl	C(CH ₃)=N-N=		-H	-Ph	0,25-1,5 mg
Midazolam	-Cl	C(CH ₃)=N-CH=		-H	-C ₆ H ₄ F	7-15 mg
Estazolam	-Cl	C=N-N=		-H	-Ph	1-4 mg
Temazepam	-Cl	-CH ₃	=O	-OH	-Ph	30-40 mg
Nitrazepam	-NO ₂	-CH ₃	=O	-H	-Ph	5-15 mg
Klonazepam	-NO ₂	-H	=O	-H	-C ₆ H ₄ Cl	0,25-2,5 mg
flunitrazepam	-NO ₂	-CH ₃	=O	-H	-C ₆ H ₄ F	0,25-1 mg
bromazepam	-Br	-H	=O	-H	C ₅ NH ₄	3-15 mg



Co w zakresie działania BDZ interesuje psychiatrów sądowych pracujących na oddziałach?



Podstawowe wskazania do stosowania BDZ- psychiatryczne






Podstawowe wskazania do stosowania BDZ- psychiatryczne

- ▶ *Zaburzenie lękowe uogólnione*
- ▶ *Zaburzenie lękowe z napadami paniki*
- ▶ *Fobia społeczna*
- ▶ *Akatyzja i późne dyskinezy w przebiegu terapii lekiem przeciwpsychotycznym*
- ▶ *Zachowania agresywne w przebiegu schizofrenii*
- ▶ *Zaburzenia afektywne*

Inne wskazania do stosowania benzodiazepin ?

- ▶ W zaburzeniach behawioralnych towarzyszących otępieniom (BPSD, *behavioural and psychological symptoms of dementia*)
 - ▶ nie zaleca się stosowania benzodiazepin. Wspomniano jednak o doraźnym zastosowaniu oksazepamu i lorazepamu jako „względnie bezpiecznego wyboru” przy opanowywaniu pobudzenia.
- ▶ ***Benzodiazepiny w leczeniu katatonii***
 - ▶ Katatonia jest zdaniem wielu autorów podstawowym wskazaniem do stosowania lorazepamu, preferencyjnie w iniekcjach domięśniowych. W ostrej śmiertelnej katatonii w tekście *Standardów* zalecane są kolejno: elektrowstrząsy, leki przeciwpsychotyczne w iniekcjach domięśniowych oraz lorazepam w iniekcjach domięśniowych. W innych postaciach katatonii zalecane są kolejno: leki przeciwpsychotyczne w iniekcjach domięśniowych, lorazepam w iniekcjach oraz elektrowstrząsy. U pacjentów współpracujących możliwe jest podawanie lorazepam doustnie



Inne wskazania do stosowania benzodiazepin ?- pozapsychiatryczne

- ▶ Wskazania neurologiczne:
 - ▶ padaczka,
 - ▶ działania miorelaksacyjne
 - ▶ Nasenne
 - ▶ Inne 😊

Farmakoterapia alkoholowych zespołów abstynencyjnych

- ▶ Alkoholowy zespół abstynencyjny (*alcohol withdrawal*) oznacza zespół objawów pojawiających się u osoby uzależnionej od alkoholu w okresie nagłego odstawienia lub znaczącego ograniczenia regularnie spożywanych ilości alkoholu.
 - ▶ Ze względu na występującą u osób uzależnionych od alkoholu adaptację receptorów GABA-A (regulacja w dół) w leczeniu AZA potrzebne są wyższe dawki niż te stosowane u osób nieuzależnionych w celach uspokajających, miorelaksacyjnych lub nasennych. Dawka musi być indywidualnie dostosowana do pacjenta i do jego (wykształconej w toku wieloletniego używania alkoholu) tolerancji na działanie benzodiazepin. Dlatego uważa się, że w leczeniu AZA nie można zdefiniować dawki maksymalnej
 - ▶ W leczeniu AZA preferuje się w pierwszym rzucie benzodiazepiny długodziałające. Ten profil farmakokinetyczny zapewnia mniejszą całkowitą dawkę podanego leku, płynniejszą redukcję objawów AZA, pewniejsze zabezpieczenie przed napadami drgawkowymi i mniejsze ryzyko tzw. efektu z odbicia (*rebound effect*)
 - ▶ U pacjentów w wieku podeszłym (po 60. roku życia) oraz u osób z objawami niewydolności wątroby ze względu na ryzyko kumulacji leku i nadmiernej sedacji preferowane są benzodiazepiny o pośrednim okresie półtrwania, nieposiadające aktywnych metabolitów, metabolizowane przez glukuronizację – mechanizm, który nawet w niewydolnej wątrobie pozostaje zazwyczaj niezaburzony (lorazepam)
 - ▶ W razie braku współpracy ze strony pacjenta (odmowa przyjmowania leków doustnie) lekiem z wyboru jest lorazepam w iniekcjach (najlepsze właściwości farmakokinetyczne po podaniu i.m.), alternatywnie klorazepat, który również dobrze się wchłania po podaniu domięśniowym.

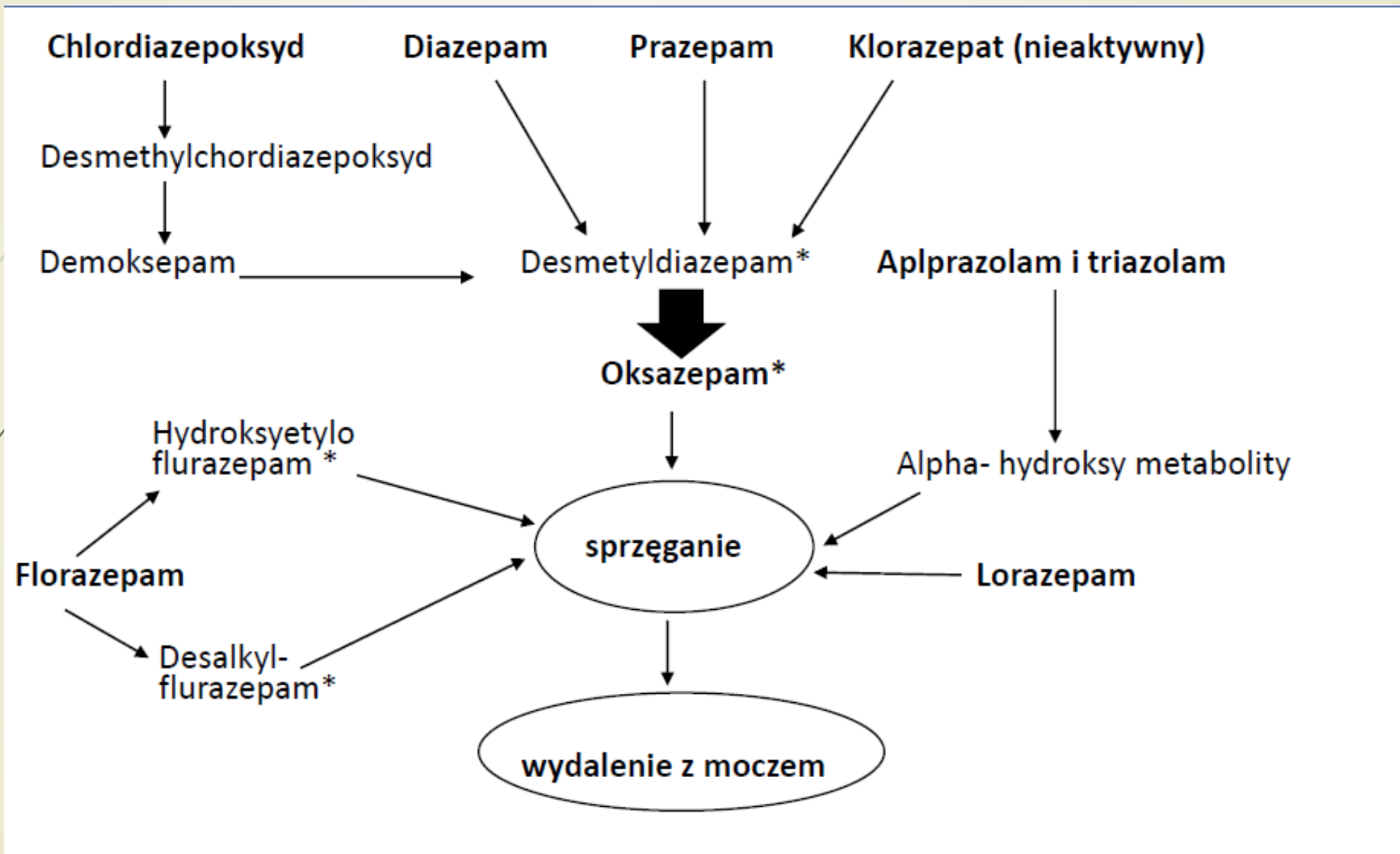
Farmakoterapia alkoholowych zespołów abstynencyjnych- C.D.

➤ Diazepam

- Ze względu na ogólną dostępność, właściwości farmakokinetyczne oraz dużą liczbę badań dotyczących tej substancji diazepam jest podstawowym lekiem stosowanym w leczeniu AZA. Diazepam ma okres półtrwania $T_{1/2} = 20-40$ h, jednak jest metabolizowany w wątrobie do czynnych metabolitów: nordiazepamu (desmetylodiazepamu, $T_{1/2} = 36-200$ h), 3-hydroksydiazepamu ($T_{1/2} = 5-20$ h) i oksazepamu ($T_{1/2} = 4-15$ h)
- Diazepam źle i nieprzewidywalnie wchłania się po podaniu domięśniowym, dlatego nie jest wskazane jego aplikowanie tą drogą. Maksymalna zarejestrowana dawka diazepamu dla osób dorosłych wynosi 40 mg/d. W metodzie szybkiego nasycenia można stosować istotnie wyższe dawki w zależności od stanu pacjenta
- Dawkowanie:
 - (1) Metoda dawek podzielonych: diazepam przez pierwsze 24 godziny 10 mg co 6 godzin (3-4 dawki); w kolejnych dobach stopniowa redukcja dawek diazepamu o 5 mg/dobę (II doba - 25 mg/d, III doba - 20 mg/d itd.). Ze względu na typową w przebiegu początkowego okresu AZA bezsenność racjonalne wydaje się odstawianie dawek wieczornych na końcu okresu detoksykacji.
 - (2) Metoda szybkiego nasycenia: 10-20 mg diazepamu co godzinę, aż do uzyskania senności lub obniżenia punktacji CIWA-Ar do poniżej 10 pkt.

Farmakoterapia alkoholowych zespołów abstynencyjnych- C.D.

- ▶ Lorazepam
 - ▶ Lorazepam to benzodiazepina o pośrednim okresie półtrwania ($T_{1/2} = 9-19$ h), która nie ma aktywnych metabolitów i jest metabolizowana w wątrobie jedynie przez glukuronizację (nie jest poddawana procesowi oksydacji); dobrze i przewidywalnie wchłania się po podaniu domięśniowym.
 - ▶ Występuje zarówno w formie doustnej, jak i w formie iniekcji. W związku z powyższą charakterystyką uważany jest za lek pierwszego rzutu u osób niewspółpracujących w leczeniu (konieczność podania leku i.m.) oraz u osób w wieku podeszłym lub ze stwierdzoną niewydolnością wątroby. Lorazepam i diazepam w formie i.v. znajdują zastosowanie do przerywania napadów drgawkowych występujących jako powikłanie AZA.
- ▶ Dawkowanie:
 - ▶ (1) Metoda dawek podzielonych: lorazepam przez pierwsze 24 godziny 2 mg co 6 godzin (3-4 dawki); w kolejnych dobach stopniowa redukcja dawek lorazepamu o 1 mg/dobę (II doba – 5 mg/d, III doba – 4 mg/d itd.).
 - ▶ (2) Metoda szybkiego nasycania: 2-4 mg lorazepamu co godzinę, aż do uzyskania senności lub obniżenia punktacji CIWA-Ar do poniżej 10 pkt.



Dla kogo lorazepam?

- ▶ W celu zapobiegnięcia dalszemu rozwojowi objawów każdy pacjent z AZA i drgawkami powinien dostać lorazepam w iniekcjach 2 mg (dożylnie lub domięśniowo)
- ▶ Podobnie każdy pacjent z AZA i drgawkami w wywiadzie powinien dostać lorazepam 2 mg i.v./i.m.
- ▶ Lorazepam jest skuteczniejszy w zapobieganiu drgawek niż diazepam, ma bardziej przewidywalną farmakokinetykę
- ▶ Lorazepam powinien być preferowany u pacjentów z niewydolnością wątroby i pacjentów w wieku podeszłym.
- ▶ Lorazepam powinien być preferowany u pacjentów ze współchorobowością (w tym niewydolność krążenia, niewydolność oddechowa, osoby w podeszłym wieku)
- ▶ Lorazepam jest leczeniem z wyboru u pacjentów niewspółpracujących (i.m.)



Podsumowanie

- ▶ BDZ mają nadal zastosowanie w wybranych sytuacjach w psychiatrycznym przewlekłym leczeniu przewlekłym
 - ▶ Szybkie opanowywanie zab. Lękowych
 - ▶ AZA
 - ▶ Zachowania agresyjne
 - ▶ padaczka
- ▶ To od lekarza prowadzącego zależy czy stosowanie ich jest bezpieczne
- ▶ Szeroki wybór czasów działania i mechanizmów pomaga w wyborze preparatu bezpiecznego.

