

Benzodiazepiny (pediatrie)

Benzodiazepiny patří mezi **trankvilizéry** a nejsou to anestetika ve vlastním slova smyslu. V závislosti na dávce **působí sedativně, anxiolyticky, antikonvulzivně a hypnoticky**. V anesteziologii jsou používány k potencování účinku anestetik nebo k sedaci během lokální anestezie. Kromě toho mají benzodiazepiny důležitou úlohu jako **látky k premedikaci**.

Farmakologické účinky - obecná charakteristika

Účinek je závislý na velikosti dávky → čím je dávka vyšší, tím rychleji nastoupí účinek, tím déle účinek trvá a tím více je vyznačena jeho intenzita až po určitý strop (*stropní efekt*). Mezi hlavní společné účinky patří:

- sedace
- anxiolýza
- hypnotický účinek
- antikonvulzivní účinnost
- svalová relaxace

Vyšší dávky benzodiazepinů vedou k **útlumu vigility až k hypnotickému účinku**, nikoli však k analgezii.

Anxiolytické, svalově relaxační a antikonvulzivní **účinky** benzodiazepinů jsou **zprostředkovány GABA receptorem**, hypnotický účinek vzniká na jiném místě. Déletrvajícím podáváním benzodiazepinů, např. v intenzivní péči, vede k deregulaci receptoru CNS s následujícím **vznikem tolerance** vůči účinku benzodiazepinů.

Naprostá **většina** benzodiazepinů **může vyvolat anterográdní amnesii**, která je pro jednotlivé látky rozdílně dlouhá. Spolehlivost nástupu amnesie je > 85%. Přesto však není amnesie jistá ve všech případech a nemusí jít navíc po celou dobu trvání vyrovnanou a stále stejně kvalitní hladinu. Účinky na kardiovaskulární systém jsou u kardiálně zdravých pacientů velmi malé. Kombinace s opioidem zesiluje depresivní vlivy na hemodynamiku. Po i.v. podání vedou benzodiazepiny přechodně k lehkému útlumu dýchání. Vzácně dojde po nitrožilním podání kteréhokoli z benzodiazepinů k zástavě dýchání.

Injekce benzodiazepinů nerozpustných ve vodě může vést k tromboflebitidě.

Biotransformace probíhá v játrech. Podle eliminačního poločasu lze benzodiazepiny rozdělit na látky **krátce účinné** (midazolam), **středně dlouze účinné** (flunitrazepam) a **dlouze účinné** (diazepam).

Klinické užití benzodiazepinů

Benzodiazepiny jsou indikovány především k následujícím účelům:

- premedikace
- doplnění i.v. látek, jako jsou opioidy nebo ketamin
- sedace při regionální/lokální anestezii
- sedace, resp. hypnotický účinek pro krátké a nebolestivé výkony
- úvod do anestezie u rizikových pacientů
- antikonvulzivum: midazolam, diazepam

Nevýhodou diazepamu a flunitrazepamu je **místní bolestivost při injekci** a **nebezpečí trombózy** i možnost prodlouženého působení. Uvedené nežádoucí účinky jsou u midazolamu podstatně mírnější.

Kontraindikace

Benzodiazepiny nelze užít při stavech a v situacích:

- **myasthenia gravis**
- **přecitlivělost na benzodiazepiny**

Diazepam

Diazepam (Apaurin, Seduxen, Valium) je **dlouhodobě působící** benzodiazepin. Kyselá hodnota pH je důvodem, proč jeho i.v. a i.m. podání je spojeno s **místní bolestivostí**. Zajímavostí je, že všechny firemní přípravky diazepamu obsahují ve 2 ml roztoku 10 mg účinné substance.

Farmakologické účinky

Po i.v. podání diazepamu nastoupí **sedativní účinek do 1-2 minut**. Potřebná dávka je velmi variabilní.

Kombinace benzodiazepinů s **opioidem** sedativní a hypnotický **účinek výrazně zesiluje**. Kromě toho se ale zvýrazňují nežádoucí účinky na dýchání a kardiovaskulární systém. Pro diazepam (i další benzodiazepiny) je

charakteristický nový vzestup plazmatické koncentrace 6–8 hod. po i.v. nebo p.o. podání a může být spojen s obnovením sedace a ospalosti. Opětovný vzestup plazmatické koncentrace je zřejmě následkem enterohepatální recirkulace. Opakované podávání vede ke kumulaci diazepamu a jeho metabolitů v tukové tkáni s následným prodloužením spavosti.

Přípravek z důvodu nejisté resorpce a bolestivé injekce se nemá podávat cestou i.m. **Podání i.v.** by mělo být pomalé a měla by k němu být využita co nejširší žíla, navíc se má **bezprostředně po podání propláchnout bolusem fyziologického roztoku**.

Dávkování diazepam

- **sedace:** 0,1–0,3 mg/kg i.v., dávkovací interval cca 8 hod.
- **antikonvulzivní efekt:** 0,2–0,4 mg/kg i.v., možno 1–2x opakovat do celkové dávky 1 mg/kg, jednotlivá dávka by u dětí neměla přesáhnout 10 mg i.v., alternativně možné podání p.r. v dávce 0,5 mg/kg (v zásadě u dětí do 3 let podáváme 5 mg p.r., u starších 10 mg p.r.)

Flunitrazepam

Flunitrazepam (Rohypnol) **středně dlouze** působící benzodiazepin. Látka udržuje stabilitu v 5% glukóze nebo v 1/1 FR po dobu cca 8 hodin. Přípravek Rohypnol obsahuje 2 mg účinné substance v 1 ml roztoku, k němuž je připojen 1 ml solvens pro zředění bezprostředně před podáním.

Farmakologické účinky

Farmakodynamika flunitrazepamu odpovídá do velké míry diazepam, ale jeho **účinek, vyvolávající spánek, je silnější**. I amnesie je více vyznačena. Po pomalé i.v. injekci nastupuje spánek do 3 minut, **trvání spánku je asi 20–30 minut** a poté přetrvává delší čas sedace.

Flunitrazepam se podává **i.v. především k doplnění TIVA** či kombinované i.v. anestezie při déletrvajících výkonech. V oblasti intenzivní péče se užívá jako **sedativum a hypnotikum**. **Per os** se podává **i v premedikaci**. Pro ambulantní pacienty je přípravek nevhodný z důvodu svého dlouhého působení.

Dávkování flunitrazepamu

Dávkování flunitrazepamu je 0,02–0,03 mg/kg i.v.

Midazolam

Midazolam (Dormicum, Midazolam) je **krátkodobě účinný** benzodiazepin. Jeho **injekce není bolestivá**. Přípravek Dormicum obsahuje 5 mg v 1 ml roztoku, připraveného k okamžitému podání. Roztok v ampulce je kompatibilní s 5% glukosou a s 1/1 FR, připravená směs je stabilní po dobu 24 hodin.

Farmakologické účinky

Farmakologické účinky midazolamu odpovídají rovněž do velké míry účinkům diazepam, ale midazolam má ve srovnání s diazepamem následující rozdílné vlastnosti:

- 2x silnější účinnost
- kratší trvání účinku
- rozpustnost ve vodě
- rychlou a úplnou resorpci po i.m. podání s poločasem resorpce 10 minut

Nástup účinku bývá 30–60 sekund, délka účinku 15–30 minut. Midazolam se užívá **k premedikaci, k doplnění TIVA** nebo kombinované nitrožilní anestezii. Po podání p.o., p.r. nebo i.m. se téměř úplně resorbuje a jeho **účinek nastupuje rychle**. Při opakování bolusových injekcí i menších dávek je třeba počítat s významným prodloužením účinku midazolamu. **Příliš rychlé podání, podání příliš vysoké dávky i.v. vede k přechodnému útlumu dýchání.** Rychlé i.v. podání u hypovolemických pacientů způsobí přechodnou systémovou hypotenzi. Kombinace midazolamu s opioidy vede k aditivnímu nebo synergickému dechově-depresorickému účinku.

Dávkování midazolamu

- premedikace: 0,05–0,1 mg/kg i.v.
- sedace: 0,1 mg/kg i.v.
- úvod do anestezie: 0,2 mg/kg i.v.
- antikonvulzivní účinek: 0,2 mg/kg i.v. nebo i.m., ev. následně kontinuálně 0,05–0,3 mg/kg/hod. i.v.
- sedace pacientů při UPV: 0,1–1 mg/kg/hod. i.v.
- podání per rectum: 0,3–0,6 mg/kg pro dosí
- intranazální podání: 0,2–0,4 mg/kg, cave! – dráždění v nose, limitovaný objem

Flumazenil

Flumazenil (Anexate) je **specifický antagonist benzodiazepinů**, který je užíván v klinické praxi. Látka vykazuje vysokou specifitu a afinitu pro receptory benzodiazepinů. **Kompetitivně** a v přímé závislosti na velikosti dávky vytlačuje benzodiazepiny z jejich vazby na receptory.

Farmakologické účinky

Plazmatický poločas flumazenilu je přibližně 1 hodina, účinek je rovněž krátký. To může vést k obnovení pozdější sedace – resedaci, způsobené původními agonisty. Proto je třeba jej často **podat v opakovaných dávkách nebo pokračovat po úvodní dávce kontinuální infuzí**. **Nízké dávky** flumazenilu **působí stimulačně, vysoké dávky působí útlum**. Kardiovaskulární účinky a vliv na dýchání flumazenil nemá. Sedace, bezvědomí, útlum dýchání a psychomotorické účinky benzodiazepinů vymizí do 1–3 minut. **Trvání účinku flumazenilu závisí na dávce** a na specifických vlastnostech benzodiazepinů.

Indikace

Indikační spektrum flumazenilu je úzké:

- terapeutická **antagonizace benzodiazepinů**
- diferenciálně-diagnostické **podání při komatu nejasné etiologie**

Závažné **nežádoucí účinky a kontraindikace** nebyly dosud po flumazenilu zaznamenány. Největší "nevýhodou" flumazenilu se jeví jeho **vysoká cena**. Terapeutická šíře je velká. Teoreticky (i prakticky) může flumazenil vyvolat **superakutní syndrom z odnětí**, a to zejména u osob závislých na benzodiazepinech.

Dávkování flumazenilu

Dávka pro flumazenil je 0,01 mg = 10 ug/kg.

Odkazy

Související články

- Anestezie (pediatrie)
- Nitrožilní anestetika (pediatrie)
- Inhalační anestezie (pediatrie)
- Neuroleptika (pediatrie)
- Opioidy (pediatrie)

Zdroj

- HAVRÁNEK, Jiří: *Farmakologie v intenzivní péči*.