

### Obsah

Průjem způsobený léky .....	1
Benzodiazepiny: demence ve stáří? .....	3

## PRŮJEM ZPŮSOBENÝ LÉKY

Přeloženo z *Prescrire International* 180, vol. 26, 2017, 67

### Souhrn

- Průjem je příznakem mnoha onemocnění. K rozlišení jeho možné příčiny je nutné se pacienta s průjmem zeptat na charakter průjmové stolice (s příměsí hlenu nebo krve), související příznaky (horečka, úbytek váhy), anamnézu, užívané léky a nedávné cesty.
- V případě akutního průjmu je kvůli prevenci dehydratace nejdříve nutné určit závažnost a dopad na celkový stav pacienta, především u velmi malých dětí nebo starých pacientů. Klíčová je náhrada ztracených tekutin.
- Mnoho léků může způsobovat průjem různé intenzity a závažnosti. Průjem je známkou předávkování u některých léků s úzkým terapeutickým oknem a vyžaduje pak úpravu dávkování nebo vysazení léku.
- Mechanismy vzniku polékového průjmu jsou často spletité a mohou zahrnovat změny na střevní sliznici a ve střevní mikroflóře, zrychlený střevní průchod, změny v absorpci nebo sekreci vody a poškození vstřebávání nebo trávení živin. Průjem vyvolaný léky je někdy závislý na dávce. Rizika se zvyšují, pokud jsou společně podávány léky, které mohou způsobit průjem.

Průjem je definován jako zvýšená frekvence vyprazdňování nebo zvýšený objem stolice s tekutější konzistencí. Akutní průjem nejčastěji odezní spontánně bez komplikací, ale potenciálně může mít i závažné následky, jako je dehydratace. Charakter stolic, klinický stav, anamnéza a jakékoli ostatní příznaky mohou pomoci určit příčinu. Mnohé léky mohou způsobovat průjem<sup>1,2/</sup>. Které léky mohou způsobovat průjem a jakým mechanismem? Následující text prezentuje seznam léků způsobujících průjem, vycházející z citované literatury; nejedná se o úplný výčet.

### Rozpoznání rizikové situace

Intenzita a závažnost polékového průjmu jsou velmi variabilní. Průjem způsobený léky může být akutní nebo chronický. Podle léku může průjem vzniknout od 24 hodin do několika let od zahájení podávání nebo i několik týdnů po ukončení léčby. Polékový průjem je nejčastěji mírný, ale závažnost a trvání či diskomfort, který způsobuje, mohou vyžadovat úpravu léčby. Průjem je často reverzibilní po vysazení léku a někdy i při pokračující léčbě<sup>2,4/</sup>.

Průjem je známkou předávkování u některých léků s úzkým terapeutickým oknem a vyžaduje pak úpravu dávkování nebo vysazení léku<sup>2/</sup>.

Léky mohou způsobit průjem různými mechanismy, které se často překrývají. Zahrnují: 1) změnu střevní mikroflóry nebo imunitní funkce, která usnadňuje proliferaci patogenů a někdy vede k závažné infekci, jako je pseudomembranózní kolitida způsobená *Clostridium difficile*; 2) zvýšení osmotického tlaku, který tlačí vodu do střevního lumen; 3) zrychlená střevní peristaltika v důsledku cholinergní nebo serotoninergní aktivity; 4) poškození střevní sekrece nebo absorpce vody (způsobující profuzní, vodnaté průjmy); 5) poškození absorpci nebo trávení živin (steatorhea) a 6) změny střevní sliznice<sup>1,3,5,6/</sup>.

Základní mechanismus není možné v některých případech zjistit<sup>2,3/</sup>. Riziko průjmu se zvyšuje při současném podání více léků, které mohou tento nežádoucí účinek způsobovat nebo s vyššími dávkami či při dlouhodobém podávání<sup>2,6,9-11/</sup>.

**Opatření.** V případě akutního průjmu je kvůli prevenci dehydratace nejdříve nutné určit jeho závažnost a dopad na celkový stav pacienta, a to především u dětí, starších a imunokomprimovaných pacientů, u pacientů se závažným základním onemocněním a u pacientů léčených diuretiky, ACE inhibitory nebo sartany. Je vždy třeba myslet na možnou souvislost průjmu s podáním léku. Pokud je podezření na polékový průjem, závisí rozhodnutí, zda v léčbě pokračovat nebo ji zastavit, na závažnosti průjmu, nepohodlí, cíli terapie a možných léčebných alternativách.

Chronický průjem často vymizí po vysazení léků, což však není vždycky možné.

### Některé léky způsobují závažný průjem

Cílem tohoto přehledu není vyčerpávající seznam léků, které způsobují průjem, ale spíše poskytnutí příkladů léků, které mohou často způsobit průjem, někdy i závažný, společně se základním mechanismem vzniku průjmu.

**Antibiotika: kolitida způsobená *Clostridium difficile*.** Antibiotika poškozují střevní mikroflóru a tím usnadňují růst patologických mikroorganismů. Průjem je během antibiotické terapie častý, je obvykle mírný a odezní po ukončení terapie<sup>3,12-14/</sup>. Riziko průjmu se zvyšuje s šíří antibiotického spektra, trváním expozice, opakovaným podáním a kombinací antibiotik<sup>2,3,6/</sup>. Mohou být přítomny i další mechanismy, jako je například akcelerace intestinální peristaltiky způsobená makrolidy<sup>2,13/</sup>.

Závažnou formou polékového průjmu je pseudomembranózní kolitida způsobená přerůstáním *C. difficile*. Průjem je typicky profuzní s hlenem nebo krví ve stolici a doprovázený bolestí břicha, alterací celkového stavu a někdy horečkou. Objevuje se obvykle 5-10 dní od zahájení terapie, ale někdy rychleji nebo i několik týdnů po ukončení terapie. Život ohrožující komplikace zahrnují dehydrataci a elektrolytický rozvrat, nekrózu sliznice způsobenou produkcí toxinů, perforaci střeva a peritonitidu<sup>2,15-17/</sup>. V praxi je nutné pseudomembranózní kolitidu vít v úvahu v souvislosti se všemi antibiotiky<sup>2,6,15/</sup>.

Další rizikové faktory jsou vysoký věk, prolongovaná hospitalizace, imunitní deficit, závažné onemocnění, parenterální výživa, gastrointestinální operace a kombinace antibiotik s dalšími léky představujícími stejné riziko, jako jsou protinádorové léky, inhibitory protonové pumpy a H<sub>2</sub> blokátory (viz níže)<sup>11,15,18/</sup>.

**Opatření.** Pacientům, kterým jsou předepisována antibiotika, by mělo být doporučeno vyhledat lékaře v okamžiku, kdy se u nich objeví závažný průjem, zvláště pokud stolice obsahuje hlen nebo krev či mají horečku, což jsou příznaky kolitidy způsobené *C. difficile*. Pokud je tato diagnóza potvrzena nebo je na ni silné podezření, je nutné antibiotika okamžitě vysadit, zahájit rehydratační terapii a pečlivě pacienta sledovat. Léčba antibiotiky účinnými proti *C. difficile* může být oprávněná.

## PRŮJEM ZPŮSOBENÝ LÉKY

**Protinádorová léčba: průjem s opožděným začátkem po irinotekanu.** Protinádorové terapie způsobují gastrointestinální onemocnění (průjem nebo malabsorpci) poškozením střevní sliznice. Imunosupresivní účinek těchto léků vystavuje pacienty zvýšenému riziku infekčního průjmu, včetně infekce *C.difficile*<sup>1,6,11,19/</sup>.

Irinotekan, cytotoxický inhibitor topoisomerasy, může v průběhu infuze nebo během 24 hodin po ní vyvolávat cholinergní syndrom, který vede k rychle vzniklému (vzácně závažnému) průjmu, abdominálním křečím, pocení, zvýšenému slinění, nosní kongesci, slzení a miose. Průjem se někdy objeví i více než 24 hodin po podání irinotekanu. Může být závažný a přetrvávající a může potenciálně vést k dehydrataci a renálnímu poškození<sup>2,20,21/</sup>. Zdá se, že průjem způsobuje poškození střevní sliznice aktivním metabolitem irinotekanu.

**Opatření.** Je důležité informovat pacienty léčené irinotekanem, že se po infuzi někdy může objevit průjem. Měli by být upozorněni na to, že je nutné vypít rehydratační roztok co nejdříve poté, co se u nich objeví řídká stolice. Vysoké dávky loperamidu mohou být prospěšné. Může být potřeba pečlivé sledování a léčba by měla být přizpůsobena příznakům<sup>2,22/</sup>.

**Laxativa.** Všechna laxativa mohou způsobit průjem, ale některá častěji než jiná. Stimulující laxativa zvyšují sekreci vody a elektrolytů v tlustém střevě, stejně jako intestinální motilitu přímým účinkem na střevní sliznici. Mohou také způsobit kolitidu<sup>2,23,24/</sup>. Salinická projímadla založená na hořečnatých solích jsou podobná stimulačním laxativům<sup>25/</sup>.

Linaklotid, laxativum blízce podobné enterotoxinu produkovanému určitými kmeny *Escherichia coli*, často způsobuje průjem (kolem 20 % v klinických hodnoceních oproti 3 % u placeba) a v některých případech vyžaduje vysazení léku<sup>24,25/</sup>.

**Perorální antiidiabetika: metformin, akarbóza a miglitol.** Metformin, biguanid, často způsobuje průjem zvláště na začátku terapie. Risk je možné snížit postupným nasazováním metforminu. Průjem se zlepšuje s délkou léčby. Užívání metforminu s jídlem nebo na konci jídla či rozdělení do několika stejných denních dávek snižuje výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků. Chronický „explozivní“ průjem se může objevit několik let po zahájení terapie metforminem, ale je reverzibilní po vysazení metforminu<sup>2,26-28/</sup>.

Akarbóza a miglitol často způsobují gastrointestinální poruchy, včetně průjmu a flatulence. Zpomalují trávení karbohydrátů inhibicí intestinálních enzymů alfa-glukosidázy. Karbohydráty, které unikly trávení v tenkém střevě, podléhají fermentaci ve střevě tlustém a tím způsobují průjem<sup>2,26,29/</sup>.

**Nesteroidní antirevmatika.** Nesteroidní antirevmatika, včetně COX-2 inhibitorů, mají mnoho gastrointestinálních nežádoucích účinků včetně průjmu. Mohou způsobit zánět a ulceraci střevní sliznice<sup>2,30-32/</sup>.

**Deriváty kyseliny aminosalicilové.** Deriváty kyseliny aminosalicilové, jako je olsalazin, jsou používány u různých zánettých střevních onemocnění. Mohou způsobit vodnatý průjem, který je reverzibilní po snížení dávky, ale někdy může být dostatečně závažný, aby bylo nutné zvážit pokračování v léčbě. Riziko průjmu se snižuje, když jsou léky užívány po jídle<sup>2/</sup>. Deriváty kyseliny aminosalicilové také představují mírné riziko pseudomembranózní kolitidy<sup>33/</sup>.

**Kolchicin: průjem je příznakem předávkování.** Průjem, nauzea a zvracení jsou prvními příznaky předávkování kolchicinem. Kolchicin, látka používaná k léčbě dny, musí být vysazen nebo být snížena dávka, pokud se objeví průjem<sup>2,34,35/</sup>. Zdá se, že mechanismus poškození zahrnuje cytotoxické poškození střevní sliznice<sup>2,35/</sup>.

**Zlaté soli: průjem u více než 50 % pacientů.** Průjem je častým příznakem při podání zlatých solí užívaných u revmatoidní artritidy. Někdy je dostatečně závažný, aby bylo nutné lék vysadit. Průjem souvisí s poškozením absorpce vody a zánětem sliznice<sup>2/</sup>.

**Diacerein, podobný stimulačním laxativům.** Diacerein, antirevmatikum, je anthrachinolonový derivát stejně jako některá stimulační laxativa. Diacerein často způsobuje průjem, gastrointestinální ulcerace a kolitidu<sup>2,33,36,37/</sup>.

**Anticancerózní léky: inhibitory protonové pumpy a antagonisté H2 receptorů.** Inhibitory protonové pumpy, jako je omeprazol, mohou způsobovat průjem<sup>38/</sup>. Byly sledovány různé mechanismy. O těchto léčích se ví, že způsobují mikroskopické léze intestinální sliznice<sup>2,39/</sup>. Zdá se, že také zvyšují riziko přerůstání *C.difficile* pravděpodobně tím, že snižují žaludeční aciditu a tak usnadňují kolonizaci gastrointestinálního traktu<sup>11/</sup>.

Antagonisté H2 receptoru také zvyšují riziko klostridiové pseudomembranózní kolitidy zvýšením žaludečního pH<sup>11/</sup>.

Antacida založená na hořčičku také mohou způsobit průjem<sup>38/</sup>.

**Inhibitory cholinesterázy: zrychlení peristaltiky způsobené cholinergní aktivitou.** Inhibitory cholinesterázy používané u Alzheimerovy choroby často způsobují na dávce závislý průjem a abdominální bolest. Jejich cholinergní aktivita zrychluje střevní peristaltiku<sup>2,9,40/</sup>.

**Lithium: zhoršení průjmu je časný příznak předávkování.** Lithium, stabilizátor nálady, může při zahájení terapie způsobovat průjem, který vymizí s pokračováním léčby. Lithium má úzké terapeutické okno a zhoršení průjmu je časným příznakem předávkování. Vyvolávající mechanismus není známý, ale v některých případech může být zapojen serotoninový účinek. Další možnou příčinou je hyperthyroidismus, který patří mezi nežádoucí účinky lithia<sup>1,2,41,42/</sup>.

**Antidepresiva a anxiolytika: SSRI a etifoxin.** Selektivní inhibitory vychytávání serotoninu (SSRI) a podobné léky jako je fluoxetin mohou způsobovat průjem především serotoninovou aktivitou<sup>2,39,43,44/</sup>.

Etifoxin, anxiolytikum, způsobuje průjem související s mikroskopickými lézemi střevní sliznice a zánětlivými změnami v tlustém střevě<sup>39,45/</sup>.

**Některá antiparkinsonika.** Antiparkinsonika (inhibitory katechol-O-methyltransferázy) jako je entakapon mohou způsobovat chronický průjem a kolitidu<sup>2,46/</sup>. Byly hlášeny mikroskopické léze střevní sliznice<sup>39/</sup>.

**Kardiovaskulární léky: olmesartan, methyldopa, digoxin, tiklopidin.** Olmesartan, blokátor angiotenzin II receptoru, může způsobit enteropatii způsobující chronický průjem. V biopsii byla hlášena vilózní atrofie. Onemocnění se objevuje měsíce nebo roky po zahájení terapie a je reverzibilní po vysazení terapie. Olmesartan je jediný sartan spojený se zvýšeným rizikem střevní malabsorbce a celiakií<sup>47-49/</sup>.

Methyldopa (centrálně působící antihypertenzivum), midodrin (sympatomimetikum) a vinburnin (vasodilatans) mohou způsobovat kolitidu a někdy závažný průjem<sup>2,3,39,50/</sup>.

Digoxin, srdeční glykosid, má úzké terapeutické okno a v případě předávkování způsobuje průjem, nauzeu a zvracení. Možný mechanismus je inhibice sodíkového transportéru zapojeného do střevní absorpce vody<sup>2,3,51-54/</sup>.

Chinidin, antiarytmikum, dráždí gastrointestinální sliznici a může způsobovat průjem<sup>2/</sup>.

Tiklopidin, antiagregans, často způsobuje akutní přechodný průjem na začátku léčby. Průjem vymizí po jednom až dvou týdnech léčby. Byl také hlášen chronický průjem asociovaný s úbytkem hmotnosti, který vymizel po vysazení tiklopidinu<sup>2,3,55/</sup>. Bylo navrženo několik mechanismů včetně zrychlení střevní peristaltiky a mikroskopických lézí střevní sliznice<sup>2/</sup>.

Kolestyramin, hypolipidemikum, tvoří nerozpustné komplexy se žlučovými kyselinami a tím redukuje střevní vstřebávání tuků. Ve vysokých dávkách může způsobit steatoreu<sup>2,56/</sup>.

**Venózní tonika.** Různá „venózní tonika“ jako je extrakt z *Ruscus aculeatus* (listnatce pichlavého) a flavonoidy mohou způsobit chronický průjem. Byly hlášeny mikroskopické léze střevní sliznice<sup>4,39,57,58/</sup>.

**Isotretinoin: poškození střevní sliznice.** Isotretinoin, retinoid užívaný k léčbě akné, způsobuje změny na všech slizničních membránách včetně střevní. Může způsobit krvavý průjem, kolitidu a ileitidu vyžadující vysazení isotretinoinu a v některých případech hospitalizaci nebo i operaci<sup>2,10/</sup>.

**Prostaglandiny.** Průjem je častý nežádoucí účinek prostaglandinů používaných především v gynekologii a kardiologii. Je dávkově závislý a někdy vede ke snížení dávky nebo i vysazení léku<sup>2,3,59-62/</sup>.

**Orlistat, žlučové kyseliny a miglustat.** Orlistat, lék užívaný ke snížení váhy u obézních pacientů, je inhibitor gastrointestinální lipázy: lipidy nejsou tráveny nebo absorbovány a jsou přímo vylučovány do stolice. Průjem je častým nežádoucím účinkem s urgencí na stolici a inkontinencí<sup>2,63,64/</sup>.

Žlučové kyseliny jako je ursodeoxycholová kyselina, užívané u různých jaterních onemocnění, mohou způsobovat průjem. Mechanismem se zdá být snížení střevní absorpce vody či zrychlení střevní peristaltiky<sup>1,3,65,66/</sup>.

Miglustat, inhibitor střevní disacharidázy, je používán u jistých vrozených onemocnění. Průjem je častým a někdy i závažným nežádoucím účinkem, který souvisí s přetrváváním cukrů ve stolici. Riziko průjmu je možné snížit dietou s nízkým obsahem cukrů a mléčných výrobků. Miglustat může také způsobit ubývání na váze, flatulenci a bolest břicha<sup>67,68/</sup>.

**Hormony: levothyroxin a analogy somatostatinu.** Průjem je příznakem předávkování levothyroxinem kvůli zrychlení střevní peristaltiky<sup>1,69,70/</sup>.

U analogů somatostatinu jako je oktreotid se zdá, že interferují se střevní absorpcí lipidů a mohou způsobovat steatoreu<sup>2,3,71/</sup>.

**Železo a chelační látky železa.** Železo ve standardní dávce může dráždit gastrointestinální sliznici a způsobovat bolest břicha doprovázenou nauzeou, zvracením a průjmem nebo zácpou. Akutní předávkování železem závažně poškozuje gastrointestinální sliznici a způsobuje bolest břicha, zvracení a často krvavou stolici, která se objevuje do dvou hodin po užití<sup>2,72/</sup>.

Deferasirox, chelatační látka, způsobuje průjem v závislosti na dávce. Byla hlášena fatální střevní ulcerace<sup>2,73/</sup>.

**Imunosupresiva.** Imunosupresiva zvyšují riziko infekce včetně chronického infekčního průjmu<sup>1,19,74/</sup>.

Mykofenolát dráždí gastrointestinální sliznici a může způsobit průjem doprovázený bolestí břicha a někdy gastrointestinální krvácení<sup>2/</sup>.

Závažná kolitida byla hlášena při užívání cyklosporinu ve standardních i vysokých dávkách<sup>2/</sup>.

**Inhibitory fosfodiesterázy typu 4.** PDE 4 inhibitory jako je roflumilast (užívaný u chronické obstrukční plicní choroby) a apremilast (užívaný u psoriázy) často na počátku léčby způsobují průjem. S pokračující léčbou průjem obvykle vymizí, ale může být také nutné léčbu ukončit<sup>2,75,76/</sup>.

Citovaná literatura je na vyžádání dostupná na informačním středisku [info@sukl.cz](mailto:info@sukl.cz).

## BENZODIAZEPINY: DEMENCE VE STÁŘÍ?

Přeloženo z *Prescrire International* 178, vol. 26, 2017, 16

### Souhrn

- K léčbě poruch spánku, úzkosti a také jako antikonvulziva je používáno okolo 20 benzodiazepinů a podobných léků jako je zolpidem nebo zopiklon. Krátkodobé nežádoucí účinky zahrnují zmatenost a poruchy kognice, které po vysazení léku ustupují pouze pomalu, zvláště u starších pacientů. Proto byly vzneseny otázky ohledně perzistujícího kognitivního poškození při dlouhodobé expozici benzodiazepinům.
- Studie případů a kontrol s 1796 pacienty staršími než 66 let ukázala, že předcházející 5-10letá expozice benzodiazepinům byla častější u pacientů, u kterých se později rozvinula Alzheimerova choroba.
- Pět dalších epidemiologických studií poskytlo podobné výsledky. Některé studie však neukázaly souvislost mezi délkou expozice nebo kumulativní dávkou, což je argument pro neexistenci kauzálního vztahu mezi užíváním benzodiazepinů a demencí.
- Tyto studie poskytují pouze slabé důkazy a selhávají tak při potvrzování kauzálního vztahu. Dále časné stádium demence může způsobovat úzkost, která může vést k preskripci benzodiazepinů v období před stanovením diagnózy. Výsledky studií však nevyloučily riziko perzistentního kognitivního poškození.
- V praxi jsou známé nežádoucí účinky benzodiazepinů dostatečným důvodem vyhnout se těmto lékům, zvláště pak ve stáří. Možnost ireverzibilního kognitivního poškození je dalším důvodem, proč je nepředepisovat.

K léčbě poruch spánku, úzkosti a také jako antikonvulziva je používáno okolo 20 benzodiazepinů a podobných léků jako je zolpidem nebo zopiklon<sup>1/</sup>. Krátkodobé nežádoucí účinky zahrnují zmatenost a poruchy kognice, které po vysazení léku ustupují pouze pomalu, zvláště u starších pacientů<sup>1,2/</sup>.

To vyvolalo otázky ohledně perzistujícího vlivu na kognici při dlouhodobém užívání, zvláště pak rizika demence.

### Zvýšené riziko Alzheimerovy choroby po více než 3 měsících kumulativního používání?

V roce 2014 francouzsko-quebecký tým využil údaje z databáze quebeckého zdravotního pojištění k identifikaci 1796 pacientů s Alzheimerovou chorobou starších než 66 let, kteří byli sledováni nejméně 6 let před stanovením diagnózy<sup>3/</sup>. Každý případ (pacienti s Alzheimerovou chorobou) byl spojen se 4 kontrolami (osobami bez Alzheimerovy choroby) ze stejné databáze, spojení dle věku, pohlaví a délky sledování (označené datum - index date bylo datum diagnózy pro případ). Celkem bylo vybráno 7184 kontrol.

V úvahu byla brána pouze expozice benzodiazepinům v období 5-10 let před označeným datem<sup>3/</sup>. Pacienti, kteří neužívali benzodiazepiny nebo je užívali méně než 5 let před označeným datem, byli označeni jako neuživatelé. Zopiklon a zolpidem nebyly mezi sledované léky zařazeny.

Užívání benzodiazepinů více než 5 let před diagnózou bylo signifikantně častější u pacientů s Alzheimerovou chorobou než u kontrol. Po úpravě pro úzkost, deprese a nespavost bylo odhadované relativní riziko (RR) vyjádřené jako odds ratio 1,4 (95% konfidenční interval 1,3-1,6)<sup>3/</sup>.

Zvýšené riziko Alzheimerovy choroby se ukázalo jako vyšší s kumulativní expozicí benzodiazepinům, od 1,05 pro méně než 3 měsíce, přes 1,3 pro 3-6 měsíců a 1,7 (CI 1,5 - 2,0) pro více než 6 měsíců<sup>3/</sup>.

### Konvergentní výsledky z epidemiologických studií

Riziko demence u osob užívajících benzodiazepiny zkoumalo několik studií<sup>4-10/</sup>. Relativní riziko zde uváděné bylo adjustováno na různé zavádějící faktory, zvláště na časné příznaky demence, které by mohly vést k předepsání benzodiazepinů.

**Tři kohortové studie.** Prospektivní kohorta 3 777 osob starých 65 a více let byla mezi lety 1987 a 1989 náhodně vybrána ve francouzských krajích Gironde a Dordogne<sup>4/</sup>. Z těchto se u 1 063 osob s průměrným věkem 78 let nerozvinula demence během prvních 5 let sledování a nikdy nebrali benzodiazepiny během prvních 3 let. Během prvních pěti let sledování hlásilo užívání benzodiazepinů 95 pacientů, kteří byli považováni za nové uživatele. Zbývajících 968 pacientů odmítlo, že by užívali benzodiazepiny a ti vytvořili skupinu neúčinných, bez ohledu na další expozici.

Po mediánu sledování 6 let bylo riziko demence signifikantně vyšší u nových uživatelů, nežli u neúčinných s odhadovaným RR 1,6 (95% CI: 1,1 – 2,4) po adjustaci na zavádějící faktory jako jsou úroveň vzdělání, rodinný stav, spotřeba vína, diabetes, hypertenze a kognitivní pokles dle testu porovnávaného s počátečními výsledky<sup>4/</sup>.

Další kohortová studie provedená ve Walesu analyzovala údaje 1 134 mužů sledovaných 20 let, z nichž se u 93 rozvinula demence<sup>5/</sup>. Demence byla 3x častější mezi 103 muži, kteří užívali benzodiazepiny pravidelně než mezi neúčinnými (RR=3,3, 95% konfidenční interval 1,2-7,5), upraveno podle věku, spotřeby alkoholu, kouření, úzkosti a psychologického napětí<sup>5/</sup>.

Další francouzská kohortová studie (prováděná v Bordeaux, Dijonu a Montpellier) porovnávala riziko demence po expozici vybranými benzodiazepiny. Pacienti, kteří při zařazení do kohorty neužívali psychotropní léky, sloužili jako reference. Tato studie ukázala statistickou souvislost mezi začátkem demence a expozicí benzodiazepinům, ale pouze u skupiny pacientů užívajících benzodiazepiny s počtem delším než 20 hodin<sup>6/</sup>.

**Dvě další kohortové studie.** Dvě studie případů a kontrol použily údaje z taivanské databáze zdravotního pojištění. Jedna studie porovnávala expozici benzodiazepinů u 779 pacientů s demencí a 4 626 kontrolních pacientů bez demence, propojených dle věku a pohlaví. Pacienti s demencí s větší pravděpodobností užívali benzodiazepiny, zolpidem nebo zopiklen více než 6 měsíců (odhadované RR=1,3, CI 1,1 – 1,6)<sup>7/</sup>.

Druhá studie zahrnovala 8 434 pacientů s demencí a 16 706 kontrol spojených dle věku, pohlaví a počátečního data sledování<sup>8/</sup>. Expozice benzodiazepinům nebo podobným lékům byla 2,7 krát častější mezi pacienty s demencí (RR = 2,7, 95% CI 2,45-3,0)<sup>8/</sup>.

### Předepisují se benzodiazepiny pro časné příznaky demence?

Tyto studie byly obvykle kontroverzní kvůli možnému zkreslení, které by mohlo být způsobeno užíváním benzodiazepinů při časných příznacích demence<sup>9,10/</sup>. Některé analýzy se snažily vzít toto zkreslení v úvahu, ale časné příznaky demence jsou často vágní. Časné příznaky demence mohou provokovat úzkost, která může vést k předepsání benzodiazepinů v období před stanovením diagnózy. Navíc demenci je často obtížné diagnostikovat, především v časných stádiích<sup>11/</sup>.

Dále lidé, kteří užívají benzodiazepiny, mohou být více v kontaktu se zdravotnickým zařízením a je tak větší pravděpodobnost, že budou diagnostikováni brzy.

Další studie nepotvrdily souvislost mezi demencí a podáním benzodiazepinů a podobných léků.

**Žádná souvislost mezi délkou podání.** Britská studie případů a kontrol využívala údaje z databáze praktických lékařů, kde bylo identifikováno 26 459 pacientů starých 65 let nebo starších s Alzheimerovou chorobou nebo vaskulární demencí<sup>12/</sup>. Riziko Alzheimerovy choroby bylo analyzováno podle délky expozice benzodiazepinům před stanovením datem (stanovení diagnózy u případu). Tato studie ukázala statistickou souvislost mezi stanovením diagnózy Alzheimerovy choroby a zahájením terapie benzodiazepiny před jedním až dvěma lety, ale ne při delší expozici. Tyto údaje jsou konzistentní s použitím benzodiazepinů pro kontrolu časných příznaků demence<sup>12/</sup>.

Žádná souvislost s kumulativní dávkou. V americké kohortové studii s 3 434 lidmi staršími než 65 let, kteří byli průměrně sledováni 7,3 roku, byla u 797 účastníků diagnostikována demence (Alzheimerova choroba v 637 případech)<sup>13/</sup>. Ve srovnání s kontrolní populací neexponovanou benzodiazepinům nebo podobným lékům bylo sledováno statisticky signifikantní zvýšení adjustovaného RR pro demenci pouze u nejnižší kumulativní dávky a ne u nejvyšších dávek, i přes podobnou statistickou sílu. To je argument proti souvislosti mezi užíváním benzodiazepinů a rozvojem Alzheimerovy choroby.

### Vyhnete se benzodiazepinům ve stáří

Farmakoepidemiologické studie prováděné v různých státech měly tendenci podpořit možnou souvislost mezi dlouhodobým podáváním benzodiazepinů a demencí. Takové studie však přinášejí pouze slabé důkazy a nejsou dostatečné pro stanovení příčinné souvislosti.

Kauzální souvislost je nicméně možná, pokud vezmeme v úvahu krátkodobé kognitivní nežádoucí účinky. Neexistence kauzální souvislosti je však také možná, poněvadž sledovaná souvislost by mohla být způsobena předepisováním benzodiazepinů na anxieta spojenou s časnými příznaky demence v období předcházejícím diagnóze.

V praxi, tváří v tvář nejistotě, je nejlepší chybovat na straně opatrnosti a zvažovat, že by benzodiazepiny a podobné léky zolpidem a zopiklen mohly způsobovat demenci<sup>14/</sup>.

Známe nežádoucí účinky benzodiazepinů jsou již dostatečným důvodem vyhnout se použití léků kdykoli je to možné a zvláště ve stáří. Možnost ireverzibilního poškození kognitivních funkcí je další důvod proč nepoužívat benzodiazepiny.

Citovaná literatura je na vyžádání dostupná na informačním středisku [info@sukl.cz](mailto:info@sukl.cz).

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušíková, CSc.

**Odborní redaktoři:** MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; PharmDr. M. Halačová, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. F. Málek, PhD. Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Prof. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).