

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Benzodiazepine dependence and overdose. A literature review

Andrius Martišius¹, Tautvydas Juška¹

¹Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Kaunas, Lithuania.

Abstract

Despite the growing concern for the misuse of benzodiazepines in recent years, they remain one of the most popular drugs in the world. Approximately 2.2% of the U.S. population misuse benzodiazepines. A similar count was found in other regions too. Addiction to benzodiazepines usually begins with prolonged treatment of anxiety or sleep disorders, and the development of addiction is similar to that of other addictive substances. Among patients who take benzodiazepines for more than 6 months, about 40% experience moderate to severe withdrawal syndrome, and the remaining 60% experience mild withdrawal syndrome symptoms if the drug is stopped abruptly. It is also important to mention the problem of benzodiazepine overdose. In 2013, 22,767 people died in the United States from drug poisoning. 31% of these deaths are associated with benzodiazepines.

Aim of the study: to analyze the mechanism of action of benzodiazepines, the possible consequences of long-term use and overdose, and treatment options for addiction or benzodiazepine overdose.

Methods: We analyzed medical publications using international databases like UpToDate, PubMed. Certain keywords and their combinations were used to find specific medical articles.

Conclusions: Benzodiazepines remain one of the most commonly used groups of drugs, with misuse and overdose increasing every year. Long-term use of benzodiazepines is associated with a high risk of dependence and overdose, severely impairing patients' health and quality of life. Benzodiazepines are often used for suicidal purposes, in combination with alcohol or other medications. The main treatment for benzodiazepine dependence remains slow discontinuation and correction of withdrawal syndrome symptoms. Overdose is treated symptomatically, ensuring vital functions. It is important to educate physicians and patients about the proper and responsible administration and use of benzodiazepines to prevent overdose deaths and to reduce patients suffering from dependence on these drugs.

Keywords: Benzodiazepines, dependence, overdose, misuse.

Priklausomybė benzodiazepinams ir jų perdozavimas.

Literatūros apžvalga

Andrius Martišius¹, Tautvydas Juška¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Nepaisant pastaraisiais dešimtmečiais vis dažniau keliamos neatsakingo benzodiazepinų grupės vaistų vartojimo problemos, benzodiazepinai išlieka vieni iš populiariausių vaistų pasaulyje. Maždaug 2.2% JAV populiacijos benzodiazepinus vartoja netinkamai. Panašus skaičius nustatytas ir kituose regionuose. Priklausomybė benzodiazepinams dažniausiai prasideda dėl užsitęsusio nerimo ar miego sutrikimų gydymo, o priklausomybės raida panaši į kitų priklausomybę sukeliančių medžiagų. Tarp pacientų vartojančių benzodiazepinus ilgiau nei 6 mėnesius, apie 40% patiria vidutinį ar sunkų nutraukimo sindromą, o likę 60% jaučia lengvus nutraukimo sindromo simptomus, jei vaistas nutraukiamas staiga. Svarbi ir benzodiazepinų perdozavimo problema. 2013 metais JAV mirė 22767 žmonės dėl apsinuodijimo vaistais. Iš jų 31% susiję su benzodiazepinams.

Tyrimo tikslas: apžvelgti benzodiazepinų veikimo mechanizmą, kokios galimos ilgalaikio vartojimo ir perdozavimo pasekmės ir gydymo galimybės esant priklausomybei ar benzodiazepinų perdozavimui, atsižvelgiant į publikuotus mokslinius šaltinius.

Metodai: Buvo vykdoma mokslinių šaltinių paieška, apžvalga bei analizė. Publikacijų paieška buvo vykdoma anglų kalba tarptautinėse medicinos duomenų bazėse UpToDate, PubMed. Buvo naudojami tam tikri raktiniai žodžiai bei jų deriniai: Benzodiazepines, benzodiazepine pharmacology, benzodiazepine misuse, benzodiazepine dependence, benzodiazepine overdose, benzodiazepine dependence and overdose treatment. Šiame straipsnyje pateikiami apibendrinti mokslinių straipsnių analizės rezultatai.

Išvados: Benzodiazepinai išlieka viena iš dažniausiai vartojamų vaistų grupių, kurių neteisingas naudojimas ir perdozavimas didėja kiekvienas metais. Ilgalaikis benzodiazepinų vartojimas siejamas su didele priklausomybės ir perdozavimo rizika, stipriai bloginančią pacientų sveikatą ir gyvenimo kokybę. Benzodiazepinai dažnai naudojami suicidiniams tikslais, kartu su alkoholiu ar kitais medikamentais. Pagrindinis benzodiazepinų priklausomybės gydymas išlieka lėtas jų nutraukimas bei nutraukimo sindromo simptomų korekcija, o perdozavimas gydymas simptomiškai, užtikrinant gyvybines funkcijas. Retais atvejais apsinuodijimas benzodiazepiniais gydomas naudojant flumazenilį, dėl kurio naudos ir žalos santykio nėra vieningos nuomonės. Svarbus gydytojų ir pacientų švietimas apie tinkamą ir atsakingą benzodiazepinų skyrimą ir vartojimą, siekiant išvengti perteklinių mirčių perdozavus ir sumažinti pacientų kenčiančių nuo priklausomybės šiems medikamentams.

Raktiniai žodžiai: Benzodiazepinai, priklausomybė, perdozavimas, netinkamas vartojimas.

Įvadas

Dvidešimtojo amžiaus 6-ajame dešimtmetyje sukurti ir nuo to laiko vienais iš populiariausių vaistų pasaulyje tapę benzodiazepinai, pastaruoju laikotarpiu kelia vis daugiau diskusijų, bandančių įvertinti šios vaistų grupės naudos ir žalos santykį (1). Dėl plačių, nors ir dažnai neapibrėžtų vartojimo indikacijų, benzodiazepinus pamėgo tiek gydytojai tiek pacientai (2). Šių medikamentų raminašis ir hipnotinis poveikis suteikia greitą palengvėjimą pacientams, patiriantiems nerimą, bei susiduriantiems su miego sutrikimais (3). Nepaisant greito poveikio ir plačių panaudojimo galimybių, benzodiazepinai siejami su įvairiais nepageidaujamašis poveikiais, kurių bene svarbiausi - priklausomybės ir perdozavimo rizika. Šiame straipsnyje apžvelgiama benzodiazepinų priklausomybės ir perdozavimo rizika, šių būklių gydymo ypatumai.

Tyrimo tikslas : apžvelgti benzodiazepinų veikimo mechanizmą, galimas ilgalaikio vartojimo ir perdozavimo pasekmes ir gydymo galimybes esant priklausomybei ar benzodiazepinų perdozavimui, atsižvelgiant į publikuotus mokslinius šaltinius.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Buvo vykdoma mokslinių šaltinių paieška, apžvalga bei analizė. Publikacijų paieška buvo vykdoma anglų kalba tarptautinėse medicinos duomenų bazėse UpToDate, PubMed. Buvo naudojami tam tikri raktiniai žodžiai bei jų deriniai: Benzodiazepines, benzodiazepine pharmacology, benzodiazepine misuse, benzodiazepine

dependence, benzodiazepine overdose, benzodiazepine dependence and overdose treatment. . Šiame straipsnyje pateikiami apibendrinti mokslinių straipsnių analizės rezultatai.

Rezultatai ir jų aptarimas

Benzodiazepinai

Benzodiazepinai yra plačiausiai vartojami anksiolitikai ir hipnotikai. Šie vaistai veikia kaip teigiami alosteriniai modulatoriai gama aminosviesto rūgšties (GASRA) receptoriams. GASRA receptorius yra ligandų veikiamas chlorui selektyvus kanalas. Gama aminosviesto rūgštis (GASR) yra dažniausiai sutinkamas neurotransmitorius centrinėje nervų sistemoje(CNS), randamas didelėmis koncentracijomis žievėje ir limbinėje sistemoje. GASR yra inhibicinis neurotransmitorius, todėl pasižymi neuronus slopinančiu poveikiu. Benzodiazepinų prisijungimas prie GASRA lemia padidėjusį GASR afinitetą receptoriui ir leidžia dažniau atsidaryti chloro kanalui. Prisijungus GASR atidaro chloro kanalą ir jonai judėdami į ląstelę sukelia postsinapsinę hiperpolarizaciją, ko pasekoje sumažėja galimybė neurone sukelti veikimo potencialą (4,5). Pagrindiniai benzodiazepinų sukeliamašis reiškiniai yra sedacija, mieguistumas, sumažėjęs nerimas, anterogradinė amnezija, raumenų relaksacija ir prieštraukulinis poveikis (6).

Vartojimo indikacijos

Atsiradus selektyviems serotonino reabsorbcijos inhibitoriams, dabar benzodiazepinai dažniausiai naudojami anestezijai, alkoholio ar pačių benzodiazepinų nutraukimo sindromo gydymui, simptominiam nerimo ir/ar nemigos gydymui (7). Yra keturios tipinis benzodiazepinų vartotojų grupės: vyresnio amžiaus asmenys, kurie vartoja daug vaistų, įskaitant benzodiazepinus, kuriuos paskyrė ne psichiatras, panikos sutrikimą ar agorafobiją turintys pacientai, pacientai su pasikartojančia disforija ir neaiškiais, chroniškais simptomais ir pacientai su lėtiniais miego sutrikimais. Paskutinės dvi grupės yra labiausiai linkusios netinkamai naudoti benzodiazepinus (pvz.: su kitomis psichoaktyviomis medžiagomis, alkoholiu) (8).

Priklausomybė benzodiazepinams

2017 m. duomenimis benzodiazepinų grupės vaistai buvo vieni iš dažniausiai neteisingai vartojamų vaistų. Maždaug 2.2% JAV populiacijos, vartoja benzodiazepinus netinkamai. Panašus skaičius nustatytas ir kituose regionuose. Didelis ir netinkamas benzodiazepinų vartojimas susijęs ne tik su pacientų savavališku vaistų vartojimu, bet ir per mažu problemos įgarsinimu tarp gydytojų (9). Priklausomybė vystosi bet kuriam asmeniui, kuris vartoja priklausomybę sukeltantį medikamentą ir yra apibūdinama dviem pagrindiniais simptomais: tolerancija ir nutraukimo sindromu (10). Tolerancijos benzodiazepinams mechanizmas vis dar nėra pilnai

suvokiamas, tačiau atlikti tyrimai ir jų interpretacijos rodo, kad tai kompleksinis procesas apimantis daug tarpusavyje susijusių mechanizmų (11). Tolerancija įvairiam benzodiazepinų poveikiui vystosi nevienodai. Greitai tolerancija vystosi sedatyviniams, hipnotiniams, bei antitraukuliniams poveikiui, tuo tarpu tolerancijos išsivystymas amnestiniam ir anksiolitiniams poveikiui abejotinas (12). Priklausomybė benzodiazepinams dažniausiai prasideda dėl užsitęsusio nerimo ar miego sutrikimų gydymo (13). Priklausomybės raida yra panaši į kitų priklausomybę sukeltančių vaistų, benzodiazepinų atveju sukeltant dopamino antplūdį ventralinėje tegmintalinėje srityje, ko pasekoje sukeliama pokyčiai glutamaterginuose receptoriuose, dėl slopinimo sutrikimo iš dopaminerginių neuronų (14). Net palyginti trumpas 3-6 savaičių benzodiazepinų kursas terapinėmis dozėmis, 15-44% vartojančių po staigaus nutraukimo sukelia nutraukimo sindromą, kuris varijuoja nuo vidutinio iki sunkaus (15). Tarp pacientų vartojančių benzodiazepinus ilgiau nei 6 mėnesius, apie 40% patiria vidutinį ir sunkų nutraukimo sindromą, o likę 60% jaučia lengvus nutraukimo sindromo simptomus, jei vaistai nutraukti staiga (14). Nutraukimo sindromo simptomus bendrais bruožais galima suskirstyti į 3 pagrindines grupes: nerimo ir su nerimu susiję simptomai, suvokimo iškreipimai, bei didieji įvykiai (traukuliai ir psichozės) (16). Klinikinėje praktikoje nutraukimo sindromo simptomai skirstomi pagal sindromo sunkumą. Lengvam nutraukimo sindromui būdinga nemiga ir nerimas, trunkantis 2-3 dienas. Vidutinio stiprumo nutraukimo sindromui būdingi miego sutrikimai, irzlumas, nerimas, panikos atakos,

drebulys, pykinimas, vėmimas, svorio kritimas, galvos ir raumenų skausmai trunkantys iki 2 savaitių. Sunkiam nutraukimo sindromui būdingi traukuliai, bei psichozė trunkanti iki 14 dienų (17). Staigus ir visiškas vaisto nutraukimas po reguliaraus vartojimo, ilgesnis vartojimas prieš nutraukimą, didesnės suvartotos dozės bei vartoti benzodiazepinai su trumpu pusiniu eliminacijos periodu yra pagrindiniai veiksniai lemiantys nutraukimo simptomų stiprumą (18).

Benzodiazepinų perdozavimas

2013 metais JAV mirė 22767 žmonės dėl apsinuodijimo vaistais. Iš jų 31% priklauso benzodiazepinams (19). Benzodiazepinai tapo didžiausia grupe vaistų, kuriais pacientai bando patys sau pakenkti. Grynas benzodiazepinų apsinuodijimas dažnai laikomas nepavoju, ypač lyginant su kitais vaistais, tačiau yra atvejų, kai atsiranda kvėpavimo sutrikimai, hipotenzija ir koma, ypač vyresniems žmonėms, ar jau turintiems kvėpavimo sistemos ligų (20). Dažniausiai apsinuodijimas benzodiazepiniais pasireiškia CNS slopinimo su normaliais gyvybiniais rodikliais. Dauguma pacientų bus net pakankamai sąmoningi surinkti anamnezei. Klasikiniai simptomai apima: sutrikusi kalba ir sąmonė, ataksija. Kvėpavimo sutrikimai reti, bet atvejų skaičius dažnėja, jei kartu vartojamas alkoholis ar kiti vaistai. Svarbu atkreipti dėmesį, kad didžioji dalis apsinuodijimu suicidiniais tikslais yra kartu su alkoholiu, ko pasekoje gali būti ryškus kvėpavimo slopinimas ir kvėpavimo takų sutrikimas. Pacientams su sunkiu apsinuodijimu gali būti stuporas ar koma ir reikalinga mechaninė ventiliacija (21).

Priklausomybės ir perdozavimo gydymas

Pagrindinis ūmaus benzodiazepinų perdozavimo gydymas yra simptominis, kaip atvirų kvėpavimo takų palaikymas (pvz.: endotrachėjinė intubacija). Skrandžio plovimas, aktyvinta anglis, hemodializė neturi įrodytos naudos. Nors dažniausiai simptominio gydymo pilnai užtenka, kartais vartojamas priešnuodis flumazenilis. Flumazenilis yra nespecifinis konkuruojantis antagonistas, kuris gali nutraukti benzodiazepinų sukeltą sedaciją. Tačiau flumazenilio nauda ne visada nusveria riziką. Ne vienas atvejis baigėsi mirtimi, dėl flumazenilio sukeltų aritmijų, paroksizminio skilvelių virpėjimo, traukulių. Todėl flumazenilis naudojamas tik atsitiktinių apsinuodijimų atvejais, kai pacientas nėra ilgai vartojęs benzodiazepinų (22,23).

Nutraukimo sindromo pagrindiniu gydymu išlieka laipsniškas benzodiazepinų dozės mažinimas (24). Pradedant intraveniniu diazepamu titruojant iki nutraukimo sindromo simptomų išnykimo. Stengiantis visiškai nutraukti benzodiazepinus per 4-8 savaites, bet ne ilgiau kaip 6 mėnesius. Vis daugėja įrodymų, kad kartu pritaikant grupinę terapiją, kognityvine elgesio terapija ar psichoterapija galima pasiekti geresnių rezultatų (25,26).

Išvados

1. Benzodiazepinai išlieka viena iš dažniausiai vartojamų vaistų grupių, kurių neteisingas naudojimas ir perdozavimas didėja kiekvienais metais.

2. Ilgalaikis benzodiazepinų vartojimas siejamas su didele priklausomybės ir perdozavimo rizika, stipriai bloginančią pacientų sveikatą ir gyvenimo kokybę.
3. Benzodiazepinai dažnai naudojami suicidiniiais tikslais, kartu su alkoholiu ar kitais medikamentais.
4. Pagrindinis benzodiazepinų priklausomybės gydymas išlieka lėtas jų nutraukimas bei nutraukimo sindromo simptomų korekcija, o perdozavimas gydymas simptomiškai, užtikrinant gyvybines funkcijas. Retais atvejais apsinuodijimas benzodiazepiniais gydomas naudojant flumazenilį, dėl kurio naudos ir žalos santykio nėra vieningos nuomonės.
5. Svarbus gydytojų ir pacientų švietimas apie tinkamą ir atsakingą benzodiazepinų skyrimą ir vartojimą, siekiant išvengti perteklinių mirčių perdozavus ir sumažinti pacientų kenčiančių nuo priklausomybės šiems medikamentams.

Literatūros sąrašas

1. Wick JY. The history of benzodiazepines. *Consult Pharm.* 2013 Sep;28(9):538-48.
2. WHO Review Group. Use and abuse of benzodiazepines. *Bull World Health Organ.* 1983;61(4):551-62.
3. Guina J, Merrill B. Benzodiazepines I: Upping the Care on Downers: The Evidence of Risks, Benefits and Alternatives. *J Clin Med.* 2018 Jan 30;7(2):17.
4. Griffin CE 3rd, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J.* 2013 Summer;13(2):214-23.
5. Soyka M. Treatment of Benzodiazepine Dependence. *N Engl J Med.* 2017 Mar 23;376(12):1147-1157.
6. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol.* 2008;(182):335-60.
7. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry.* 2015 Feb;72(2):136-42.
8. Salzman C. The APA Task Force report on benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse. *Am J Psychiatry.* 1991 Feb;148(2):151-2.
9. Votaw VR, Geyer R, Rieselbach MM, McHugh RK. The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 2019 Jul 1;200:95-114.
10. Lalive AL, Rudolph U, Lüscher C, Tan KR. Is there a way to curb benzodiazepine addiction? *Swiss Med Wkly.* 2011 Oct 19;141:w13277.
11. Hood SD, Norman A, Hince DA, Melichar JK, Hulse GK. Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Feb;77(2):285-94.
12. Vinkers CH, Olivier B. Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use: a future for subtype-selective GABA(A) receptor modulators? *Adv Pharm Sci.* 2012 . epub ahead of print.
13. Khong E, Sim MG, Hulse G. Benzodiazepine dependence. *Aust Fam Physician.* 2004 Nov;33(11):923-6.

14. NIDA Notes Staff. Well-known mechanism underlies benzodiazepines' addictive properties. *NIDA Notes*. 2012;24:7–11.
15. de las Cuevas C, Sanz EJ, de la Fuente JA, Padilla J, Berenguer JC. The Severity of Dependence Scale (SDS) as screening test for benzodiazepine dependence: SDS validation study. *Addiction*. 2000;95:245–250.
16. File SE, Andrews N. Benzodiazepine withdrawal: behavioural pharmacology and neurochemical changes. *Biochem Soc Symp*. 1993;59:97–106
17. Pétursson H. The benzodiazepine withdrawal syndrome. *Addiction*. 1994 Nov;89(11):1455-9.
18. Roy-Byrne PP, Hommer D. Benzodiazepine withdrawal: overview and implications for the treatment of anxiety. *Am J Med*. 1988 Jun;84(6):1041-52.
19. Bachhuber MA, Hennessy S, Cunningham CO, Starrels JL. Increasing Benzodiazepine Prescriptions and Overdose Mortality in the United States, 1996-2013. *Am J Public Health*. 2016 Apr;106(4):686-8.
20. Höjer J, Baehrendtz S, Gustafsson L. Benzodiazepine poisoning: experience of 702 admissions to an intensive care unit during a 14-year period. *J Intern Med*. 1989 Aug;226(2):117-22.
21. Kang M, Galuska MA, Ghassemzadeh S. Benzodiazepine Toxicity. 2020 Nov 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
22. Schneider F, Weber-Papen S. Notfälle aufgrund psychischer Störungen [Psychiatric emergencies]. *Nervenarzt*. 2017 Jul;88(7):819-833. German.
23. Wallace IR, Campbell EC, Trimble M. Use of a flumazenil infusion to treat chlordiazepoxide toxicity. *Acute Med*. 2017;16(1):30-34.
24. Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, Mitchell G, McD Young R. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. *Addiction*. 2009 Jan;104(1):13-24.
25. Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs*. 2009;23(1):19-34.
26. Voshaar RC, Couvée JE, van Balkom AJ, Mulder PG, Zitman FG. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2006 Sep;189:213-20.