

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



Recognizing benzodiazepine poisonings and providing appropriate treatment

Viktorija Antonova-Šiaudvytė¹

¹Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania

Abstract

Benzodiazepines are psychotropic drugs whose indications for use include short-term anxiety or insomnia, withdrawal syndrome, etc. Benzodiazepines selectively act on the central nervous system by causing depression. Benzodiazepine intoxication is manifested by increased sedation, sluggishness, dysarthria, ataxia, diplopia, tachycardia, and at higher doses may cause coma, respiratory depression or death. Flumazenil is administered only in cases of accidental poisoning, otherwise life support is used. Gastric lavage should be performed no more than 1 hour after ingestion. Activated charcoal or haemodialysis shows no significant effect. Due to the frequent prescription of these drugs and the development of dependence, it is necessary to have a good knowledge of the clinical signs of poisoning caused by these drugs and to be able to administer treatment.

Aim: review the mechanisms of action, signs of intoxication and treatment tactics as described in the scientific literature.

Conclusions: Benzodiazepines have become one of the most commonly prescribed group of psychotropic drugs in recent years. Although the use of these drugs has significantly decreased in Lithuania, irrational prescribing and use of anxiolytics is still observed. The mechanism of action of benzodiazepines is CNS depression, and intoxication is manifested by increased sedation, sluggishness, dysarthria, ataxia, diplopia, tachycardia, and at higher doses can cause coma, respiratory depression or death. Flumazenil is administered only in cases of unintentional poisoning, otherwise life support is used. Gastric lavage is possible less than one hour after ingestion. Activated charcoal or haemodialysis is not significantly affected.

Methods: the international databases Pubmed and UpToDate were used for literature search. The following keywords or a combination of keywords were used in the search: benzodiazepines, indications for benzodiazepines, pharmacology of benzodiazepines, toxicity of benzodiazepines, benzodiazepine poisoning and treatment. Although every effort was made to analyse publications from the last 5 years, the citation period was not restricted. The results of the analysis of 19 articles out of 274 selected are presented in this article. **Keywords:** benzodiazepines, poisoning, flumazenil.

Apsinuodijimų benzodiazepiniais atpažinimas ir tinkamo gydymo taikymas

Viktorija Antonova-Šiaudvytė¹

¹*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva*

Santrauka

Benzodiazepinai yra psichotropiniai vaistai, kurių vartojimo indikacijos yra trumpalaikis nerimo ar nemigos sutrikimas, abstinencijos sindromas ir kt. Benzodiazepinai selektyviai veikia centrinę nervų sistemą sukeldami slopinimą. Apsinuodijimas benzodiazepiniais pasireiškia padidinta sedacija, vangumu, dizartrija, ataksija, diplopija, tachikardija, didesnės dozės gali sukelti komą, kvėpavimo funkcijos slopinimą ar mirtį. Flumazenilis skiriamas tik esant netyčiniam apsinuodijimui, kitais atvejais yra taikomas gyvybinių funkcijų palaikymas. Skrandžio plovimas atliekamas praėjus ne ilgiau, nei 1 valandai nuo medžiagų suvartojimo. Aktyvinta anglis ar hemodializės taikymas neturi reikšmingos įtakos. Dėl dažno šių vaistų paskyrimo ir priklausomybės išsivystymo būtina gerai išmanyti šių vaistų sukeltus apsinuodijimo klinikinius požymius bei mokėti taikyti gydymą.

Darbo tikslas: apžvelgti mokslinėje literatūroje aprašytus benzodiazepinų veikimo mechanizmus, apsinuodijimo požymius bei gydymo taktikas.

Darbo metodika: literatūros paieškai buvo naudojamos tarptautinės duomenų bazės Pubmed, UpToDate. Paieškos metu buvo naudojami raktažodžiai ar jų kombinacija: benzodiazepinai, benzodiazepinų indikacijos, benzodiazepinų farmakologija, benzodiazepinų toksiškas, benzodiazepinų apsinuodijimas ir gydymas. Nors stengtasi nagrinėti paskutinių 5 metų publikacijas, citavimo laikotarpis nebuvo ribojamas. Iš 274 atrinktų 19 straipsnių analizės rezultatai pateikiami šiame straipsnyje.

Išvados: Benzodiazepinai pastaraisiais metais tapo viena iš dažniausiai skiriamų psichotropinių vaistų grupė. Nors Lietuvoje šių vaistų vartojimas ženkliai sumažėjo vis tiek yra stebimas neracionalus anksiolitikų skyrimas ir vartojimas. Benzodiazepinų veikimo mechanizmas sukelia CNS slopinimą, o apsinuodijimas pasireiškia padidinta sedacija, vangumu, dizartrija, ataksija, diplopija, tachikardija, didesnės dozės gali sukelti komą, kvėpavimo funkcijos slopinimą ar mirtį. Flumazenilis skiriamas tik esant netyčiniam apsinuodijimui, kitais atvejais yra taikomas gyvybinių funkcijų palaikymas. Skrandžio plovimas galimas praėjus mažiau nei valandai nuo vaistų suvartojimo. Aktyvinta anglis ar hemodializės taikymas neturi reikšmingos įtakos.

Raktažodžiai: benzodiazepinai, apsinuodijimas, flumazenilis.

Ivadas

Benzodiazepinai (BZD) yra psichotropiniai vaistai, kurių vartojimo indikacijos yra trumpalaikis nerimo ar nemigos sutrikimas (1), depresiniai sutrikimai, adaptacijos sutrikimas, šizoafektiniai sutrikimai, traukuliai, epilepsinės būklės (2), abstinencijos sindromas (3) ir kt.

Lyginant su barbitūratais ir kitais, ne barbitūratiniais medikamentais, benzodiazepinai pasižymi savo saugumu, bet taip pat ir sukeliama griuvimų, demencijos, kognityvinių funkcijų sumažėjimo bei perdozavimo rizika. (4)

Benzodiazepinai pastaraisiais metais tapo viena iš dažniausiai skiriamų psichotropinių vaistų grupe ir neretai yra skiriami ir vartojami netinkamai. (5) JAV ligų kontrolės ir prevencijos centro duomenimis, 2020 metais dėl COVID-19 pandemijos socialinio gyvenimo pokyčių, depresinių sutrikimų ir nemigos atveju registruota tris kartus daugiau, nei 2019 metais, o Italijos duomenimis BZD paskyrimai išaugo 17-19% (11). Lietuvos duomenimis 2017 metais šalyje benzodiazepinų vartojimas buvo dvigubai didesnis, nei 2010-2015 metais Latvijoje ir Estijoje. Nors Lietuvoje BZD vartojimas nuo 2016 metų iki 2020 metų ženkliai sumažėjo (nuo 40,781 iki 29,610 vidutinių terapinių dienos (paros) dozių (*angl. defined daily dose, DDD*) 1000 gyventojų), vis tiek yra stebimas neracionalus anksiolitikų skyrimas ir vartojimas (12).

Šiaurės Europos duomenimis dažniausias BZD apsinuodijimų atvejų amžiaus vidurkis yra 30 metų moterų tarpe ir 26 metai vyrų tarpe. Netyčiniai apsinuodijimai dažniausiai pasitaiko vyresnių, nei 60 metų amžiaus žmonių grupėse, tuo tarpu tyčiniai apsinuodijimai

nustatomi paauglių ir darbingo amžiaus grupėse. Vadovaujantis Islandijos tyrimais, iš visų BZD apsinuodijimo atveju apie 60 proc. sudaro tyčiniai perdozavimai (13, 14).

Netyčiniai perdozavimai benzodiazepiniais, pvz.: bromazepamu, nitrazepamu ar triazolamu, gali atsitikti vartojant netinkamomis dozėmis, tačiau mirtinų atvejų pasitaiko retai. Sunkios komplikacijos, koma arba mirtis galima, kai didelės dozės BZD yra vartojamos kartu su alkoholiu, barbitūratais, opioidais ar tricikliais antidepresantais (4).

Dėl dažno šių vaistų paskyrimo ir priklausomybės išsivystymo būtina gerai išmanyti šių vaistų sukeltus apsinuodijimo klinišnius požymius bei mokėti taikyti tinkamą gydymą.

Darbo tikslas: apžvelgti mokslinėje literatūroje aprašytus benzodiazepinų veikimo mechanizmus, apsinuodijimo požymius bei gydymo taktiką.

Darbo metodika

Literatūros paieškai buvo naudojamos tarptautinės duomenų bazės Pubmed, UpToDate. Paieškos metu buvo naudojami raktažodžiai ar jų kombinacija: benzodiazepinai, benzodiazepinų indikacijos, benzodiazepinų farmakologija, benzodiazepinų toksiškumas, benzodiazepinų apsinuodijimas ir gydymas. Atrinktų mokslinių straipsnių analizės rezultatai pateikiami šiame straipsnyje.

Benzodiazepinų veikimo mechanizmas

Benzodiazepinai selektyviai veikia centrinę nervų sistemą sustiprindami neurotransmiterio A tipo gama-amino sviesto rūgšties (GASR_A) prisijungimą prie receptorių ir

tokiu būdu slopina neuronų aktyvumą smegenyse (6, 7). GASR yra pagrindinis centrinę nervų sistemą slopinantis mediatorius, kuris susijungęs su neurono receptoriais atveria ląstelės ligandų valdomus jonų kanalus ir skatina Cl^- judėjimą į ląstelę. Benzodiazepinai skatina $GASR_A$ susijungimą su receptoriais, įvyksta hiperpolarizacija, dėl ko neuronai yra slopinami (8). Šis veikimo mechanizmas sukelia sedaciją, mieguistumą, miorelaksaciją, ataksiją, bei anterogradinę amneziją (9, 10).

Apsinuodijimo benzodiazepiniais atpažinimas ir gydymas

Apsinuodijimas benzodiazepiniais gali būti tyčinis arba netyčinis, tačiau abiejų atvejų klinika yra panaši. Apsinuodijimas pasireiškia padidinta sedacija, vangumu, dizartrija, ataksija, diplopija, tachikardija, didesnės dozės gali sukelti komą, kvėpavimo funkcijos slopinimą ar mirtį (15).

Perdozavimas benzodiazepiniais yra vertinamas pagal klinikinę išraišką, dauguma pacientų yra sąmoningi ir gali suteikti pilną informaciją apie suvartotus vaistus. Kai pacientai yra nesąmoningi pirmiausiai dėmesys yra skiriamas kvėpavimo ir kitų būtinų gyvybinių funkcijų palaikymui. Hipoglikeminės būklės atmetimui atliekamas gliukozės koncentracijos nustatymas kraujo serume (plazmoje), o hemodinamikos stabilumui palaikyti rekomenduojama infuzine skysčių terapija. Paracetamolio, aspirino ir alkoholio kiekio kraujyje nustatymas rekomenduojamas įtariant tyčinį apsinuodijimą. EKG gali būti atliktas norint įvertinti ar suvartoti medikamentai nesukėlė aritmijų (4).

Dauguma autorių teigia, kad skrandžio plovimas ar zondavimas rutiniškai neturėtų būti

taikomas dėl didelės hipoksijos, laringospazmo ir aspiracinės pneumonijos rizikos. Tais atvejais, kai įtariamas mišrus perdozavimas skrandžio plovimą galima atlikti praėjus ne ilgiau, nei 1 valandai nuo medžiagų suvartojimo. Aktyvinta anglis ar hemodializės taikymas neturi reikšmingos įtakos (4, 17, 18).

Vaikų apsinuodijimų bei kitų netyčinių apsinuodijimų atveju galima skirti flumazenilio. Rekomenduojama suleisti 0.1 mg (arba 0.01 mg/kg) per minutę neviršijant 1 mg per parą, kol nesumažės perdozavimo simptomai arba kol neatsiras flumazenilio toksiškumo požymiai. Maždaug po valandos nuo terapijos pradžios BZD apsinuodijimo požymiai gali pakartotinai išryškėti dėl trumpo flumazenilio pusperiodžio (50 minučių), o daugumos benzodiazepinų pusperiodis yra nuo 2 iki 24 valandų. Tokiu atveju infuzoterapiją flumazeniliu reikėtų kartoti (17, 18, 19).

Flumazenilis yra kontraindikuotinas esant aukštai benzodiazepinų tolerancijai, mišriam apsinuodijimui, traukuliams ir prailgintam QRS intervalui (16).

Išvados

Benzodiazepinai pastaraisiais metais tapo viena iš dažniausiai skiriamų psichotropinių vaistų grupe ir neretai yra skiriami ir vartojami netinkamai. Nors Lietuvoje BZD vartojimas nuo 2016 metų iki 2020 metų ženkliai sumažėjo, vis tiek yra stebimas neracionalus anksiolitikų skyrimas ir vartojimas. Benzodiazepinų veikimo mechanizmas sukelia sedaciją, mieguistumą, miorelaksaciją, ataksiją bei anterogradinę amneziją, o apsinuodijimas pasireiškia padidinta sedacija, vangumu, dizartrija, ataksija, diplopija, tachikardija, didesnės dozės gali sukelti komą, kvėpavimo funkcijos slopinimą ar mirtį.

Benzodiazepinų antidotas yra flumazenilis, tačiau jis yra skiriamas tik esant netyčiniam apsinuodijimui vienos rūšies benzodiazepiniais, kitais atvejais yra taikomas gyvybinių funkcijų palaikymas. Jei pagalba suteikiama ne vėliau, nei praėjus valandai nuo vaistų suvartojimo galimas skrandžio plovimas. Aktyvinta anglis ar hemodializės taikymas neturi reikšmingos įtakos.

Literatūra

1. Hayhoe B, Lee-Davey J. Tackling benzodiazepine misuse. *BMJ*. 2018;:k3208.
2. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018 Oct;17(3):341–56.
3. Sachdeva A. Alcohol Withdrawal Syndrome: Benzodiazepines and Beyond. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2015.
4. Kang M, Galuska MA, Ghassemzadeh S. Benzodiazepine Toxicity. 2021 Jul 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
5. Votaw V, Geyer R, Rieselbach M, McHugh R. The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review. *Drug and Alcohol Dependence*. 2019;200:95-114.
6. Brown M, Bellone C, Mameli M, Labouèbe G, Bocklisch C, Balland B et al. Drug-Driven AMPA Receptor Redistribution Mimicked by Selective Dopamine Neuron Stimulation. *PLoS ONE*. 2010;5(12):e15870.
7. Kim J, Gharpure A, Teng J, Zhuang Y, Howard R, Zhu S et al. Shared structural mechanisms of general anaesthetics and benzodiazepines. *Nature*. 2020;585(7824):303-308.
8. Gielen M, Lumb M, Smart T. Benzodiazepines Modulate GABAA Receptors by Regulating the Preactivation Step after GABA Binding. *Journal of Neuroscience*. 2012;32(17):5707-5715.
9. 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.
10. Nilsson A. Pharmacokinetics of benzodiazepines and their antagonists. *Baillière's Clin Anaesthesiol* 1991;5(3):615-34.
11. Sarangi A, McMahon T, Gude J. Benzodiazepine Misuse: An Epidemic Within a Pandemic. *Cureus*. 2021.
12. Valauskaite G, Repšytė G, Andriuškevičiūtė D, Eitmontaitė D. FIGHTING THE BENZODIAZEPINES MISUSE IN LITHUANIA: HOW DO DETOXIFICATION TREATMENT RESULTS DIFFER BETWEEN MEN AND WOMEN? 2022 (*Ruošiamas publikacijai*).
13. Lund, C., Teige, B., Drottning, P. et al. A one-year observational study of all hospitalized and fatal acute poisonings in Oslo: Epidemiology, intention and follow-up. *BMC Public Health* **12**, 858 (2012).
14. Kristinsson J, Palsson R, Gudjonsdottir G, Blondal M, Gudmundsson S, Snook C. Acute poisonings in Iceland: A prospective nationwide study. *Clinical Toxicology*. 2008;46(2):126-132.
15. Gaudreault P, Guay J, Thivierge R, Verdy I. Benzodiazepine Poisoning Clinical and

- Pharmacological Considerations and Treatment. *Drug Safety*. 1991;6(4):247-265.
16. Sivilotti M. Flumazenil, naloxone and the 'coma cocktail'. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;81(3):428-436.
 17. Pajoumand A, Hassanian-Moghaddam H, Zamani N. Response to: Adverse Events Associated with Flumazenil Treatment for the Management of Suspected Benzodiazepine Intoxication - A Systematic Review with Meta-Analyses of Randomised Trials. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2015;118(5):323-324.
 18. An H, Godwin J. Flumazenil in benzodiazepine overdose. *Canadian Medical Association Journal*. 2016;188(17-18):E537-E537.
 19. de Vries O, Peeters G, Elders P, Sonnenberg C, Muller M, Deeg D et al. The elimination half-life of benzodiazepines and fall risk: two prospective observational studies. *Age and Ageing*. 2013;42(6):764-770.