

KLINIČNO POMEMBNE RAZLIKE, PREPOZNAVANJE IN UKREPI PRI PREDOZIRANJU BENZODIAZEPINOV

CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BENZODIAZEPINE OVERDOSE

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Miran Brvar, dr. med.

*Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni
klinični center Ljubljana, Zaloška cEsa 7, 1525
Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: milan.brvar@kclj.si

POVZETEK

Zastrupitve (predoziranja) z benzodiazepini so najpogostejše namerne zastrupitve z zdravili v Sloveniji. Najpogostejše so zastrupitve z alprazolamom, diazepamom, bromazepamom, lorazepamom in flurazepamom. Znaki blage zastrupitve z benzodiazepini so zaspanost, nerazumljiv govor in zanašanje pri hoji, pri hudi zastrupitvi pa zastrupljenec izgubi zavest in prične plitko in počasi dihati ter na koncu preneha dihati. Pri nezavestnih zastrupljenih lahko zastrupitev z benzodiazepini najhitreje ugotovimo s flumazenilom, ki je kompetitivni antagonist za receptorje GABA. Zdravljenje zastrupitev z benzodiazepini je predvsem podporno, poleg tega pa lahko uporabimo tudi antidot flumazenil in aktivno oglje.

KLJUČNE BESEDE:

benzodiazepini, zastrupitve, predoziranja, nezavest, flumazenil

POVZETEK

Benzodiazepines are the most common group of drugs used in deliberate self-poisoning in Slovenia. The most frequently benzodiazepine poisoning include alprazolam, diazepam, bromazepam, lorazepam and flurazepam. Patients with a mild benzodiazepine overdose display drowsiness, dysarthria and ataxia. In large doses, benzodiazepine can cause coma and respiratory depression, and death. Flumazenil, which is a competitive antagonist of GABA receptors, can help to confirm a suspected diagnosis of benzodiazepine overdose in unconscious poisoned patients. The management of acute benzodiazepine poisoning is mainly supportive. In addition, flumazenil and activated charcoal could be used.

KEY WORDS:

benzodiazepine, poisoning, overdose, unconsciousness, flumazenil

1 UVOD

Predoziranja oziroma zastrupitve z zdravili v Sloveniji, podobno kot v drugih razvitih državah, predstavljajo dve tretjini vseh prijavljenih zastrupitev odraslih bolnikov (1). Velika večina zastrupitev z zdravili je posledica namernih zaužitij zdravil v samomorilne namene v domačem stanovanju (1). Zastrupitve z zdravili v samomorilne namene so pri nas najpogostejše spomladi, nekoliko manjši vrh v pogostosti pa je tudi jeseni (1).

Zastrupitve z zdravili v samomorilne namene so v Sloveniji najpogostejše z zdravili za živčevje, ki predstavljajo okoli 80 % vseh zdravil, zaužitih v samomorilne namene. Verjetno je to posledica velike dostopnosti teh zdravil, saj imajo bolniki, ki se zastrupijo z zdravili, pogosto duševne, predvsem anksiozne motnje (1-3). Približno 45 % zdravil, zaužitih v samomorilne namene, predstavljajo anksiolitiki, hipnotiki in sedativi, kjer prevladujejo benzodiazepini (1). Med desetimi najpogostejšimi posameznimi zdravili, ki jih bolniki zaužijejo v samomorilne namene, je šest benzodiazepinov in njim sorodnih zdravil (alprazolam, diazepam, bromazepam, lorazepam, flurazepam in zolpidem) (1). Na Internistični prvi pomoči Interne klinike UKC Ljubljana so benzodiazepini tako leta 2012 predstavljali 120 zaužitih zdravil od vseh 292 zaužitih zdravil v samomorilne namene (41%). Ob tem pa je bilo leta 2012 na Internistični prvi pomoči še 29 zastrupi-

tev z zolpidemom (10%). Zastrupitve z benzodiazepini so najpogostejše zastrupitve z zdravili tudi v drugih državah EU, na primer v Italiji (4), Nemčiji (5) in Belgiji (6), medtem ko so na primer v Grčiji in Veliki Britaniji zastrupitve z benzodiazepini redkejšje in v Veliki Britaniji predstavljajo le 18 % vseh namernih zastrupitev z zdravili (7). Pogoste zastrupitve z benzodiazepini v Sloveniji verjetno nakazujejo veliko predpisovanje, lahko dostopnost in verjetno pogosto zlorabljanje benzodiazepinov in njim sorodnih zdravil.

2 PRIKAZ PRIMERA

45-letno bolnico je mož našel zvečer pobruhana in negibno na tleh v stanovanju. Ob klicanju in tresenju se ni prebudila, dihala je plitko in počasno, imela je šibek utrip. Položil jo je v bočni položaj in po telefonu poklical pomoč (112). Očistil ji je usta in ob njej počakal reševalce. V bližnjem košu za smeti je našel prazne škatlice diazepam in na mizi poslovilno pismo. Dežurna zdravnica je bolnici zaradi suma na zastrupitev z diazepamom dala protistrup flumazenil 0,2 mg i.v. in po eni minuti še 0,3 mg i.v., po katerem se je pričela prebujati in globlje dihati. Z rešilnim vozilom so jo nato ležečo v bočnem položaju odpeljali v bolnišnico. S seboj so vzeli prazne škatlice zdravil in poslovilno pismo. V urgentni ambulanti so ji dali aktivno oglje ter odvajalo. Zaradi plitkega in prepočasnega dihanja je ponoči še nekajkrat

Tabela 1. Farmakokinetične lastnosti benzodiazepinov (8)

	Biološka uporabnost (%)	T _{maks} (h)	Vd (L/kg)	T _{1/2} (h)	Očistek (l/h/kg)	Vezava na proteine (%)	Aktivni presnovki (T _{1/2} , h)
alprazolam	92	1-2		11-15	0,05-0,07	70-80	1-hiroksialprazolam (kratek); 4-hidroksialprazolam (kratek)
bromazepam	84	1-4	1,4	12-32	0,04	70	-
klonazepam	80-90	4	2-4	20-40	0,05	47-82	7-aminoklonazepam
diazepam	98	0,5-1,5	1-2	24-48	0,02-0,03	98-99	N-desmetildiazepam; oksazepam; temazepam (120)
flurazepam	10-15	?	8	2-3	2,22	75-83	N-desalkilflurazepam (47-100); N-(2-hidroksietil)-flurazepam (10-20)
lorazepam	90-93	2	0,8-1,6	10-20	0,05-0,08	85	-
nitrazepam	53-94	1,5	1,5-2,8	24-30	0,07	85	-
midazolam	31-72	0,3-1	0,8-1,7	2	0,24-0,49	96	1-hidroksimidazolam (<1)
oksazepam	93	2-3	0,5-2,0	4-15	0,04-0,17	-	-



prejela protistrup flumazenil. Drugi dan je bila zbudjena. Pregledal jo je psihiater.

3 TOKSIKOKINETIKA IN TOKSIKODINAMIKA BENZODIAZEPINOV

Potek zastrupitev z benzodiazepini je odvisen od njihovih farmakokinetičnih lastnosti (Tabela 1) (8), pomembne so predvsem njihova hitrost absorpcije in izločanja oziroma razpolovni čas ter nastajanje aktivnih presnovkov. Razpolovni časi benzodiazepinov v krvi so od 2 do 48 ur, pri nekaterih presnovkih pa tudi do 120 ur (diazepam) (8-10). Glede na to benzodiazepine delimo na kratkodelujoče (npr. midazolam), srednje dolgodelujoče (npr. alprazolam) in dolgodelujoče (npr. diazepam).

Benzodiazepini se vežejo na benzodiazepinska vezavna mesta na receptorjih za gama-aminomasleno kislino (GABA) in okrepijo delovanje inhibitornega živčnega prenašalca GABA v možganih ter s tem povzročijo motnjo zavesti.

Razmerje med terapevtskim in toksičnim odmerkom benzodiazepinov je zelo veliko, saj celo 20-kratni priporočeni odmerek diazepam ne pozroči pomembnejše motnje zavesti (9). Poleg tega se pri dolgotrajnem uživanju benzodiazepinov razvije toleranca, ki pomembno vpliva na potek zastrupitve.

4 KLINIČNA SLIKA ZASTRUPITVE

Znaki blage zastrupitve z benzodiazepini so somnolenca, dizartrija, ataksija in nistagmus. Pri hudi zastrupitvi pa zastrupljenec izgubi zavest in prične plitko in počasi dihati ter na koncu preneha dihati. Ob tem so zastrupljeni tudi ohlapni in pogosto podhlajeni (9). Bolniki se zastrupitve običajno ne spominjajo zaradi retrogradne in anterogradne amnezije ob predoziranju benzodiazepinov. Smrti zaradi zastrupitev samo z benzodiazepini so zelo redke, pogostejše so smrti zaradi hkratnih zastrupitev z benzodiazepini in etanolom, drugimi zdravili ali prepovedanimi drogami.

Simptomi in znaki zastrupitev z različnimi benzodiazepini so podobni, različni klinični poteki zastrupitev pa so predvsem posledica njihovih različnih farmakokinetičnih lastnosti (Tabela 1) (8). Pri zastrupitvah s hitro delujočimi benzodiazepini, npr. midazolamom, bolniki hitro izgubijo zavest, pri zastrupitvah z benzodiazepini z dolgimi razpolovnimi časi izločanja in aktivnimi presnovki pa klinična slika zastrupitve vztraja več dni, npr. pri diazepamu. Zastoj dihanja je tako verjetnejši pri hitro delujočih benzodiazepinih, kot sta alprazolam in midazolam (9).

5 PREPOZNAVANJE ZASTRUPITVE

Na zastrupitev z zdravili največkrat pomislimo na osnovi anamnestičnih in heteroanamnestičnih podatkov o zaužitju zdravil, okoliščinah, najdenih poslovnih pismih, praznih ovojninah itn. Pri nezavestnih zastrupljenih lahko zastrupitev z benzodiazepini najhitreje potrdimo z uporabo flumazenila, ki je kompetitivni antagonist benzodiazepinov na receptorjih GABA, saj se nezavestni zastrupljeni z benzodiazepini po intravenski injekciji flumazenila takoj prebudijo (9).

V primeru suma na zastrupitev moramo vsem bolnikom čim hitreje vzeti in ustrezno shraniti biološke vzorce (pri temperaturi 4°C) zaradi morebitne kasnejše toksikološke analize, npr. v sodnomoedicinske namene. Izpostavo benzodiazepinom lahko sicer hitro potrdimo s hitrimi imunskimi testi urina na benzodiazepine, vendar se moramo ob tem zavedati, da nivo benzodiazepinov v urinu ne sovпада s težo zastrupitve in ne koristi pri nujnem zdravljenju bolnikov (10). V zadnjem času imamo na voljo tudi hitre imunske teste sline na benzodiazepine, ki so enostavni in prijazni do bolnikov in zdravstvenega osebja, saj ni potrebno rokovati z urinom. Pri tem pa moramo upoštevati, da imajo imunski testi različne senzitivnosti in specifičnosti za posamezne benzodiazepine, zato lahko s temi testiranjmi spregledamo nekatere novejšje benzodiazepine, posebno če so v urinu prisotni le v nizkih koncentracijah (npr. alprazolam), in dobimo lažno negativne rezultate testov (10). Po drugi strani pa lahko dobimo tudi lažno pozitivne rezultate imunskih testov na benzodiazepine.

V primeru, da želimo oziroma moramo nedvoumno potrditi zastrupitev z benzodiazepini, moramo vzorca urina in krvi

poslati v toksikološki laboratoriji Inštituta za sodno medicino Medicinske fakultete v Ljubljani, kjer lahko s plinsko ali tekočinsko kromatografijo in masno spektrometrijo potrdijo zastrupitev z benzodiazepini in hkrati določijo vrsto zdravil in njihove presnovke ter izmerijo koncentracije.

6 ZDRAVLJENJE

Prva pomoč in nujna medicinska pomoč pri zastrupitvah sta prikazani v tabeli 2. Nezavestnim bolnikom moramo takoj oskrbeti dihalno pot in jih pričeti zdraviti s kisikom ter z umetnim predihavanjem, če je le-to potrebno. Pri nezavestnih bolnikih z respiratorno insuficienco zaradi hipoventilacije moramo ob sumu na zastrupitev z benzodiazepini čim hitreje uporabiti antidot flumazenil, vendar moramo bolniku kljub temu pred tem oskrbeti dihalno pot in mu dati kisik (9). V primeru, da se bolnik po flumazenilu ne prebudi, lahko ob sumu na zastrupitev z opiodi bolniku damo še nalokson ter preverimo nivo glukoze v krvi oziroma jim damo intravenski odmerek 100 ml 25 % glukoze. Hipotenzijo pri zastrupitvah pričnemo zdraviti z infuzijo 500 ml 0,9 % natrijevega klorida ali koloidne raztopine. Hipotermija je pogost zaplet pri zastrupljenih z moteno zavestjo, zato

moramo vsem izmeriti temperaturo telesne sredice in jih po potrebi pričeti ogrevati.

Zastrupljenec z benzodiazepini damo aktivno oglje in odvajalo za dekontaminacijo prebavil. Izpiranje želodca pri zastrupitvah z benzodiazepini ni potrebno, razen pri zastrupljenih, ki so zaužili ogromno količino benzodiazepinov in so prišli v urgentno ambulanto v prvi uri po zastrupitvi (10). Hemodializa in podobne metode pri zdravljenju zastrupitev z benzodiazepini niso učinkovite zaradi njihovega velika porazdelitvenega volumna, poleg tega pa niso niti potrebne (9).

7 FLUMAZENIL

Flumazenil je antidot oziroma protistrup pri zastrupitvah z benzodiazepini. Flumazenil je kompetitivni antagonist na GABA-a receptorjih v možganih. Deluje zelo hitro, saj se stanje zavesti pri zastrupljenju z benzodiazepini izboljša že po 1-2 minutah, vrh delovanja flumazenila pa je dosežen 6-10 minut po intravenskem odmerku (11). Priporočeni prvi odmerek flumazenila je 0,2 mg, če se stanje zavesti in dihanja ne izboljšata damo bolniku po eni minuti še preostalih

Tabela 2. Prva in nujna medicinska pomoč pri zastrupitvah z benzodiazepini

Prva pomoč:

- preverimo, vzpostavimo in vzdržujemo osnovne življenjske funkcije s temeljnimi postopki oživljanja;
- nezavestnega položimo v bočni položaj in ga ves čas opazujemo;
- pokličemo pomoč;
- odstranimo zdravilo:
 - očistimo ustno votlino;
 - bruhanje izzovemo le po posvetu z zdravnikom;
 - aktivno oglje damo le po posvetu z zdravnikom;
- poiščemo in shranimo prazne škatlice zdravil, tablete in izbruhanino.

Nujna medicinska pomoč:

- preverimo in vzdržujemo osnovne življenjske funkcije ter pričnemo s podpornim zdravljenjem:
 - kisik,
 - infuzije tekočine;
- uporabimo antidot flumazenil:
 - 0,2 mg i.v. + 0,3 mg i.v., nato 0,5 mg i.v. na 1 minuto (do izboljšanja hipoventilacije oziroma do največ 3 mg);
- damo aktivno oglje in odvajalo;
- zberemo in shranimo ostanke zdravil in prazne embalaže;
- poskrbimo za prevoz v urgentno ambulanto v spremstvu zdravnika.

0,3 mg (v ampuli je 0,5 mg). V primeru, da se nezavest in respiratorna insuficienca še ne izboljšata po 0,5 mg flumazenila, nadaljujemo z odmerki po 0,5 mg flumazenila vsako minuto do največ 3 mg (11,12). Razpolovna doba flumazenila je 1 ura in njegov učinek običajno traja 1-5 ur, kar pa je odvisno od odmerka zaužitih benzodiazepinov in odmerka flumazenila (11). V primeru zaužitja velike količine benzodiazepinov in njihove visoke koncentracije je učinek flumazenila krajši. Zastrupljence z benzodiazepini, ki so prejeli flumazenil, moramo zato vedno opazovati zaradi možnosti ponovnega poslabšanja zavesti in dihanja ob izzvenetju učinka flumazenila. V primeru ponovitve hipoventilacije z respiratorno insuficienco po prenehanju delovanja flumazenila lahko nadaljujemo zdravljenje z infuzijo flumazenila s hitrostjo »2/3 odmerka flumazenila, s katerim smo bolnika prebudili« na uro (0,2 do 1 mg/h) (11). Zavedati pa se moramo, da je pri zastrupljenih z benzodiazepini lahko vztrajajoča respiratorna insuficienca tudi posledica aspiracijske pljučnice.

Pri bolnikih, ki so zasvojeni z benzodiazepini, lahko flumazenil sproži odtegnitveni sindrom (nemir, razdražljivost, nespečnost, znojenje, tahikardija, hipertenzija, tremor in krči), zato moramo pri takšnih bolnikih flumazenil uporabljati zelo previdno in v čim manjših odmerkih (9).

Previdni moramo biti tudi pri zastrupljenih, ki so hkrati zaužili zdravila ali droge, ki lahko povzročijo epileptične krče, saj lahko flumazenil pri teh sproži epileptične krče. Pri zastrupljenih s tricikličnimi antidepresivi pa je flumazenil kontraindiciran zaradi nevarnosti epileptičnih krčev in motenj srčnega ritma (9, 11).

8 POSEBNI PRIMERI ZASTRUPITEV Z BENZODIAZEPINI

8.1 ZASTRUPITVE OTROK Z BENZODIAZEPINI

Zastrupitve otrok so najpogostejše pri otrocih starih do šest let, ki med odkrivanjem okolice pogosto vse dajo v usta in okušajo. Otroci se najpogosteje zastrupijo s sredstvi za osebno nego in gospodinjstvo, zlasti čistili. Redkejšje so zastrupitve z zdravili, ki jih otroci najdejo v stanovanju in jih iz radovednosti zaužijejo, lahko pa jih tudi zamenjajo z bonboni. Otroci najpogosteje zaužijejo neustrezno spravljena zdravila, namenjena odraslim, na primer benzodiazepine

na nočni omarici. Pri majhnih otrocih lahko že ena tabletka benzodiazepinov povzroči zastrupitev, ki pa se običajno kaže z zaspanostjo, nerazumljivim govorom in zanašanjem pri hoji. Priporočamo zdravljenje z aktivnim ogljem in odvajalom ter opazovanje v bolnišnici.

8.2 ZASTRUPITVE STAROSTNIKOV Z BENZODIAZEPINI

Klinična slika zastrupitve z benzodiazepini pri starostnikih poteka hujše in daljši čas, saj se s starostjo poveča porazdelitveni prostor benzodiazepinov, podaljša njihov razpolovni čas in zmanjša izločanje skozi jetra.

8.3 BENZODIAZEPINI IN POSILSTVA

Benzodiazepine zlorablajo tudi za nehotene spolne odnose oziroma posilstva na zmenkih (date rape drugs). Posiljevalci najpogosteje omamijo žrtev z običajno alkoholno pijačo. V tujini je pogosta tudi zloraba hitro delujočega benzodiazepina flunitrazepama, ki prične delovati že 15 do 20 minut po zaužitju. Flunitrazepam pri nas ni registriran, vendar je zlahka dosegljiv v sosednjih državah oziroma preko svetovnega spleta. Nekateri proizvajalci so tabletam flunitrazepama dodali modro barvilo, da bi preprečili njegovo zlorabo, vendar so posiljevalci začeli dodajati flunitrazepam napitkom modre barve, na primer koktejlom. Posiljevalci zlorablajo tudi druge hitro delujoče benzodiazepine, na primer midazolam, alprazolam in klonazepam (13).

9 SKLEP

Zastrupitve z benzodiazepini so najpogostejše zastrupitve z zdravili v Sloveniji. Benzodiazepini so v primerjavi z drugimi zdravili za živčevje zelo varni, saj pri zastrupitvah povzročajo le nezavest in počasno ter plitko dihanje, ne pa nevarnih motenj srčnega ritma, epileptičnih krčev, ekstrapiramidnih znakov itn. Smrti zaradi zastrupitev z benzodiazepini tako skoraj ni. Poleg tega zastrupitve z benzodiazepini zelo učinkovito zdravimo z antidotom flumazenilom. Izpiranje želodca tako ni potrebno, zastrupljenec damo le aktivno oglje in odvajalo. Vse zastrupitve je potrebno prijaviti v Register zastrupitev Republike Slovenije.

