

*Originalni rad/
Original article*

OSNOVNE KARAKTERISTIKE TROVANJA
BENZODIAZEPINIMA – ANALIZA
HOSPITALNO LIJEČENIH BOLESNIKA
BASIC CHARACTERISTICS OF
BENZODIAZEPINE POISONING -
ANALYSIS OF HOSPITAL TREATED
PATIENTS

Miomir Šoškić¹, Jasmina Jović-Stošić²,
Tomislav Režić², Nataša Perković-Vukčević²,
Snežana Đorđević²

Correspondence to:

Miomir Šoškić,
e-mail: miomir.soskic@kccg.me
Tel. +38269644229

¹ Clinical Center of Montenegro, Ljubljanska bb, 81000 Podgorica, Montenegro;

² University of Defence - Medical Faculty of Military Medical Academy, Crnotravska 17, 11000 Belgrade, Serbia

Key words

akutno trovanje, benzodiazepini, psihoaktivne supstance, Nacionalni centar za kontrolu trovanja.

Ključne reči

acute poisoning, benzodiazepines, psychoactive substances, National Poison Control Center.

Sažetak

Benzodiazepini se prema Nacionalnom centru za kontrolu trovanja (NCKT) VMA, evidentiraju kao najčešći uzrok samotrovanja. Cilj istraživanja bio je analizirati aktuelnu upotrebu, zloupotrebu i toksičnost ingestiranih benzodiazepina kod pacijenata hospitalno liječenih na Klinici za urgentnu i kliničku toksikologiju NCKTVMA, tokom 2018. godine. Istraživanje je dizajnirano kao retrospektivna studija. Analizirani su pacijenti liječeni isključivo zbog akutne intoksikacije benzodiazepinima, bez koingestije drugih lijekova ili psihoaktivnih supstanci. U posmatranom periodu, hospitalno je zbog trovanja psihotropnim lijekovima liječeno 377 bolesnika, pri čemu je kod 185 (49%) jedan od uzročnika bio neki od benzodiazepina, a kod 89 (23,6 %) benzodiazepini su bili jedini ingestirani agens. Prosječna starost analizirane populacije iznosila je 47,89 ± 20,94 godina (15-90 godina). Rezultati sprovedene analize ukazuju da je više od polovine pacijenata zloupotrijebilo lijek bromazepam (54,72%). Odmah iza bromazepama, po učestalosti nalaze se alprazolam (13,21%), klonazepam (12,26%) i lorazepam (11,32%). Takođe, utvrđeno je da su pacijenti benzodiazepine koristili i u međusobnoj kombinaciji (16,85%). Osobe srednje životne dobi, ženskog pola, bile su sklonije zloupotrebi benzodiazepina. Specifični antidot flumazenil, primjenjivan je kod 17,98% pacijenata. Najčešća upotreba flumazenila, bila je u grupi pacijenata starijih od 65 godina. Prema Glazgov koma skali, kod 70 pacijenata je došlo do poremećaja stanja svijesti nivoa somnolencije, kod 9 nivoa sopora, kod 7 nivoa kome, dok je normalno stanje svijesti registrovano kod 3 pacijenta. Letalni ishod, zabilježen je kod 1 pacijenta, starosti 89 godina. Praćenje aktuelnih trendova u upotrebi i zloupotrebi, može doprinijeti u racionalizaciji propisivanja benzodiazepina. Buduća istraživanja, sprovedena na većem uzorku, obuhvatiće pacijente, koji bi na prijemu imali potvrđeno prisustvo alkohola i drugih psihoaktivnih supstanci.

UVOD

Benzodiazepini predstavljaju jednu od najviše propisanih grupa lijekova, a u kliničkoj praksi se koriste još od 60-tih godina XX vijeka. Upotrebljavaju se u terapiji anksioznosti, agitacije, insomnije, konvulzija, sindroma obustave, kao i za izazivanje proceduralne sedacije. Danas ih na svjetskom tržištu ima oko pedeset⁽¹⁾.

Opšte je poznata činjenica da benzodiazepini spadaju u relativno bezbjednu i dobro podnošljivu grupu lijekova, kod kojih postoji povećan rizik od zloupotrebe. Prilikom dugo-

trajne primjene benzodiazepina dolazi do postepenog razvoja zavisnosti i tolerancije. Tolerancija na antikonvulzivno, sedativno i hipnotičko djelovanje benzodiazepina se relativno brzo javlja, dok se na amnestičke i anksiolitičke efekte, najvjerovatnije i ne pojavljuje. Nemogućnost smanjenja doze usled hronične primjene benzodiazepina pripisuje se razvoju fizičke zavisnosti, a ne razvoju tolerancije, što je značajno u kliničkoj praksi kako bi se izbjegla pojava sindroma obustave⁽²⁾. Sindrom obustave može se javiti kod svih onih pacijenata koji benzodiazepine koriste u

kontinuitetu od četiri mjeseca ili duže, a karakteriše se pojavom malaksalosti, disfazije, anksioznosti, depersonalizacije i perceptivnih promjena, kao što su nestabilnost i hiperakuzija. Zbog toga je propisivanje i upotreba benzodiazepina u mnogim razvijenim zemljama svijeta zakonski regulisan proces. Pojedine zemlje u razvoju i dalje koriscima omogućavaju preuzimanje ovih lijekova bez ljekarskog recepta⁽³⁾. Prema mnogim ranije sprovedenim studijama, unos visokih doza benzodiazepina jedan je od najčešćih uzroka trovanja prilikom pokušaja suicida. U razvijenim zemljama svijeta benzodiazepini predstavljaju uzrok 30-40% svih ozbiljnih trovanja, dok je u zemljama u razvoju taj procenat mnogo veći (Pakistan, 80%)⁽⁴⁾. U najvećem broju slučajeva, klinička slika trovanja benzodiazepinima manifestuje se u vidu blage do umjerene sedacije, koja nastaje kao rezultat depresije centralnog nervnog sistema (CNS). U praksi se veoma rijetko javlja duboka koma, praćena cirkulatornom ili respiratornom depresijom, dok sama aspiracija može biti uzrok smrti usled predoziranja benzodiazepinima. Takođe, zabilježeno je da egzogeni unos visokih doza benzodiazepina, veoma rijetko izazove smrt. U kliničkoj praksi postoji velika zabrinutost zbog potencijalnog razvoja neželjenih efekata, kao rezultat aditivnog djelovanja benzodiazepina sa alkoholom ili nekim drugim depresorima CNS-a. Evidentan je podatak da su osobe starije životne dobi pod povećanim rizikom, jer se kod njih javlja smanjenje metabolizma i povećana osjetljivost, dok farmakokinetičke studije ukazuju na postojanje značajne razlike u distribuciji i eliminaciji nekih do sada ispitivanih jedinjenja⁽⁵⁾.

Cilj ovog istraživanja bio je analizirati aktuelnu upotrebu, zloupotrebu i toksičnost ingestiranih benzodiazepina među populacijom hospitalizovanih pacijenata u Nacionalnom centru za kontrolu trovanja Vojnomedicinske akademije u Beogradu, kao institucije u kojoj se zbrinjava najveći broj akutnih trovanja u regionu, te bi se dobijeni rezultati mogli smatrati relevantnim i za susjedne zemlje.

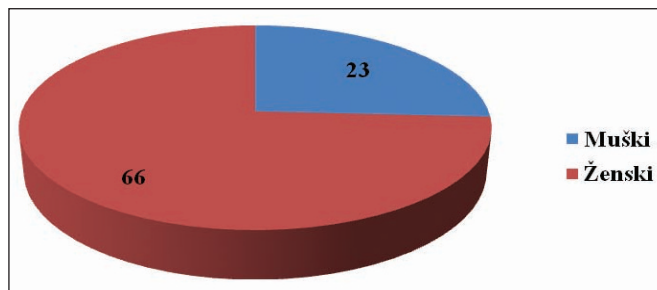
MATERIJAL I METODE

Istraživanje dizajnirano kao retrospektivna studija, obuhvatilo je analize prethodno popunjenih izvještaja, dostupnih u bazi podataka Klinike za urgentnu i kliničku toksikologiju Nacionalnog centra za kontrolu trovanja VMA. Prikupljeni podaci odnosili su se na pol, starosnu dob, postavljene dijagnoze, prirodu trovanja, prethodna psihijatrijska oboljenja, vrstu ingestiranog benzodiazepina, koncentracije benzodiazepina u krvi pri prijemu, kliničku sliku i ishode liječenja. Ovo istraživanje obuhvatilo je pacijente oba pola, starosne dobi od 15 do 90 godina. U odnosu na starosnu dob, pacijenti su grupisani u tri kategorije: mlađe osobe (15–40 godina), osobe srednje životne dobi (41–65 godina) i starije osobe (stariji od 65). U studiju su uključeni pacijenti koji su primljeni na kliniku isključivo zbog akutne intoksikacije benzodiazepinima. Pacijenti kojima je toksikološkom analizom uz benzodiazepine utvrđeno prisustvo alkohola i/ili drugih lijekova, nijesu uključeni. Procjena stanja svijesti izvršena je prema Glazgov koma skali (*Glasgow Coma Scale - GCS*). Za analizu potencijalnih interakcija korišćena je komercijalno dostupna *Lexicomp*[®] baza podataka. Dijagnostička kategorizacija poremećaja izvršena je prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, deseta revizija (MKB - 10). Dobijeni podaci

analizirani su metodom deskriptivne statistike, a isti potom predstavljeni tabelarno i grafički. Istraživanje je sprovedeno uvidom u medicinsku dokumentaciju iz 2018. godine.

REZULTATI

Od 377 pacijenata koji su hospitalizovani zbog trovanja psihaktivnim lijekovima, kod 185 (49%) pacijenata, jedan od uzročnika trovanja je bio lijek iz klase benzodiazepina. Kod 89 pacijenata (23,6%) radilo se isključivo o ingestiji benzodiazepina, od kojih je 66 (74,16%) bilo ženskog pola, a 23 (25,84%) muškog pola. Prosječna starost analizirane populacije iznosila je 47,89± 20,94 godina (15-90 godina). Odnos ženskih i muških pacijenata prikazan je na grafiku 1.



Grafika 1. Polna distribucija ispitanika u ispitivanom uzorku

Zapaženo je da su osobe srednje životne dobi, ženskog pola, sklonije zloupotrebi benzodiazepina. Pripadnici muškog pola, zloupotrebljavaju ovu grupu lijekova u mlađoj životnoj dobi. Distribucija polne i starosne strukture ispitanika, predstavljena je u tabeli 1.

Tabela 1. Distribucija polne i starosne strukture ispitanika

	Žene		Muškarci		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
I grupa (15-40)	25	71,43%	10	28,57%	35	100%
II grupa (41-65)	30	81,08%	7	18,92%	37	100%
III grupa (>65)	11	64,71%	6	35,29%	17	100%
Ukupno	66	74,16%	23	25,84%	89	100%

¹N – Ukupan broj hospitalizovanih pacijenata u analiziranom uzorku;

²% - Procenat od ukupnog broja hospitalizovanih pacijenata u analiziranom uzorku.

U daljem prikazu rezultata, dati su podaci koji se odnose na učestalost upotrebe različitih klasa benzodiazepina, dobijeni iz dostupne medicinske dokumentacije, a na osnovu anamnestičkih podataka i potvrđenih toksikoloških analiza. Rezultati sprovedene analize ukazuju da je više od polovine pacijenata zloupotrijebilo lijek bromazepam, i to 54,72%. Odmah iza bromazepama, po učestalosti upotrebe nalaze se alprazolam sa 13,21%, klonazepam sa 12,26% i lorazepam sa 11,32%. Prikaz najčešće zloupotrebljivanih benzodiazepina, njihovo poluvrijeme eliminacije i aproksimativni prikaz peroralnih doza ekvivalentnih diazepamu od 10 mg predstavljene u tabeli 2.

Tabela 2. Učestalost upotrebe različitih klasa benzodiazepina, poluvrijeme eliminacije i prikaz peroralnih doza ekvivalentnih diazepamu od 10 mg

nelijek-lijek interakcijeprema Lexicomp® bazi podataka (7)

Lijek, poluvrijeme eliminacije (t _{1/2}) ¹	Aktivni metaboliti, poluvrijeme eliminacije (t _{1/2}) ¹	Peroralna doza ekvivalentna diazepamu od 10 mg ¹	N ²	% ³
Bromazepam, 20 h	10-20 h	5-6 mg	58	54,72%
Alprazolam	Hidroksilovani derivati, 6-12 h	0,5 mg	14	13,21%
Klonazepam, 30-50 h	18-50 h	0,5 mg	13	12,26%
Lorazepam, 15 h	10-20 h	1 mg	12	11,32%
Diazepam, 20-100 h	Nordiazepam, 36-200 h	10 mg	7	6,60%
Midazolam	-	-	2	1,89%
Ukupno			106	100%

Svi pacijenti uključeni u ovo istraživanje su pored zabilježenih simptoma i znakova samotrovanja, imali su i potvrđene koncentracije benzodiazepina u krvi na prijemu. Toksikološkim analizama je utvrđeno, da su maksimalne koncentracije benzodiazepina na prijemu odgovarale toksičnim i/ili letalnim koncentracijama lijeka u krvi. Statistička analiza i poređenje koncentracije benzodiazepina sa podacima preuzetim iz literature predstavljani su u tabeli 4.

¹ Podaci preuzeti iz referencapod rednim br. 6;

² N – Ukupan broj lijekova u analiziranom uzorku ;

³% - Procenat od ukupnog broja lijekova u analiziranom uzorku.

Tabela 4. Koncentracije lijeka na prijemu, srednja vrijednost i standardna devijacija, opseg terapijskih i toksičnih koncentracija

Analizom raspoloživih podataka, utvrđeno je da su benzodiazepini, osim pojedinačne primjene, korišćeni i u međusobnoj kombinaciji. Kod 15 pacijenata (16,85%) je registrovana zloupotreba dva ili tri lijeka istovremeno. Ovo je bio razlog za analizu nastanka potencijalnih interakcija između primjenjivanih lijekova, a koje se mogu javiti isključivo pri uzimanju dva ili više lijekova istovremeno. Kod svih je zabilježena klasa interakcije C. Dobijeni podaci ukazuju da istovremena primjena dva ili više benzodiazepina, dovodi do aditivnih efekta upotrebljivanih lijekova, te sledstveno pogoduje razvoju depresije centralnog nervnog sistema (CNS). Rizik od nastanka neželjenih efekata u vezi je sa takvom upotrebom, pa se kod pacijenata može javiti ataksija, konfuzija, pospanost, respiratorna depresija i opšta slabost. Prikaz potencijalnih interakcija, razvrstanih prema tipu, klasi i predloženim intervencijama dobijenih uz pomoć Lexicomp® baze podataka prikazani su u tabeli 3.

Lijek	Min (mg/L) ¹	Max (mg/L) ²	Mean ± sd ³	Terapijska koncentracija (mg/L) ⁴	Toksična koncentracija (mg/L) ⁵
Alprazolam	0,01	1,27	0,33±0,36	0,02 – 0,04	0,075
Bromazepam	0,02	4,17	1,09±0,82	0,08 – 0,17	0,25 – 0,5
Diazepam	0,04	5,03	1,35±1,74	0,125 – 0,75	1,5
Klonazepam	0,03	0,65	0,22±0,23	0,03 – 0,06	0,1 – 0,12
Lorazepam	0,06	1,6	0,53±0,45	0,02 – 0,25	0,3 - 0,5
Midazolam	0,2	3,91	2,06±2,62	0,08 – 0,25	1 – 1,5

¹ Min – Minimalna koncentracija lijeka, detektovana pri prijemu u analiziranom uzorku;

² Max –Maksimalna koncentracija lijeka, detektovana pri prijemu u analiziranom uzorku;

³ Mean ± sd – Srednja vrijednost ± standardna devijacija;

^{4,5} Podaci preuzeti iz reference pod rednim br. 8.

Tabela 3. Klasifikacija primjenjivanih kombinacija i potencijal-

Kombinacije benzodiazepina	N ¹	Tip interakcije	Klasa interakcije	Predložene intervencije
Alprazolam + bromazepam	1	Umjerena	C	Monitoring
Alprazolam + diazepam	1	Umjerena	C	Monitoring
Bromazepam + diazepam	5	Umjerena	C	Monitoring
Bromazepam + klonazepam	2	Umjerena	C	Monitoring
Bromazepam + lorazepam	2	Umjerena	C	Monitoring
Klonazepam + lorazepam	1	Umjerena	C	Monitoring
Klonazepam + midazolam	1	Umjerena	C	Monitoring
Alprazolam + bromazepam + lorazepam	1	Umjerena	C	Monitoring
Bromazepam + klonazepam + lorazepam	1	Umjerena	C	Monitoring

Flumazenil kao specifični antidot se primjenjuje u diferencijalnoj dijagnostici poremećaja stanja svijesti, terapiji u slučajevima predoziranja i pri akutnoj intoksikaciji benzodiazepinima. U analiziranoj grupi, flumazenil je primjenjivan kod 16 (17,98%) pacijenata. Od toga je flumazenil u prvoj dobnoj grupi, ordiniran kod 1 (6,25%) pacijenta, u drugoj dobnoj grupi, kod 4 (25%) pacijenta i trećoj dobnoj grupi, kod 11 (68,75%) pacijenata. Pa je prema tome, upotreba flumazenila u grupi pacijenata starijih od 65 godina bila najčešća. U tabeli 5 prikazana je primjena flumazenila u analiziranoj populaciji pacijenata.

Tabela 5. Primjena flumazenila u ispitivanoj populaciji pacijenata

Starosna grupa	N ¹	% ²
I grupa (15-40)	1	6,25%
II grupa (41-65)	4	25%
III grupa (>65)	11	68,75%
Ukupno	16	100%

¹N – Ukupan broj pacijenata kojima je u terapiji ordiniran flumazenil;

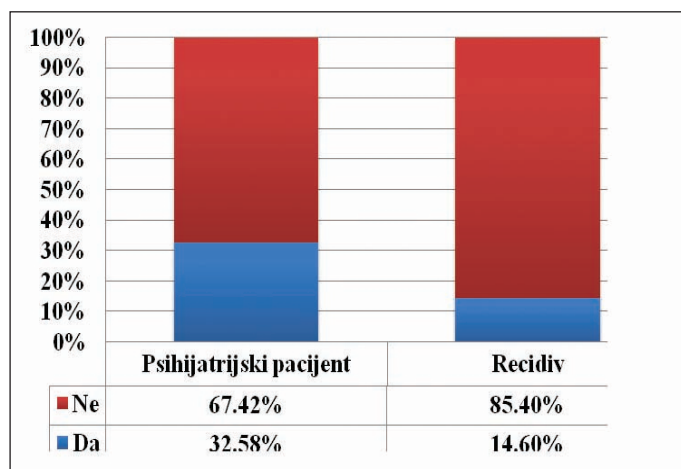
²% -Procenat od ukupnog broja pacijenata kojima je ordiniran flumazenil.

Procjena stanja svijesti izvršena je prema zabilježenoj kliničkoj slici, a na osnovu čega su rezultati kvantifikovani prema Glazgov koma skali (engl. *Glasgow Coma Scale - GCS*). Kod 70 pacijenata zapažen je poremećaj svijesti nivoa somnolencije, kod 9 pacijenata nivoa sopora i 7 pacijenata nivoa kome. Od ukupnog broja, tri pacijenta imala su zabilježeno normalno stanje svijesti, dok je letalni ishod zabilježen je kod 1 pacijenta, starosti 89 godina. U Tabeli 6 prikazani su poremećaji stanja svijesti kod hospitalizovanih pacijenata pri prijemu.

Tabela 6. Učestalost različitih poremećaja stanja svijesti pri prijemu, prema Glazgov koma skali

Stanje svijesti prema GCS	Broj pacijenata	Procentualna zastupljenost
GCS 15 puna svijest	3	3,37%
GCS ≥ 13 (somnia) 70	70	78,65%
GCS 9-12 (sopor)	9	10,11%
GCS ≤ 8 (koma)	7	7,87%
Ukupno	89	100%

Analizirajući sve starosne kategorije pacijenata, uočeno je da većina hospitalizovanih pacijenata nije ranije bila na pregledu kod psihijatra. Nešto više od trećine pacijenata ima psihijatrijsku dijagnozu (32,58%). Od ukupnog broja analiziranih pacijenata, oko 15% pacijenata imalo je recidiv pokušaja suicida u nekom ranijem periodu. Navedeni podaci mogu se vidjeti na Grafiku 2.

**Grafik 2.** Distribucija psihijatrijskih pacijenata i recidiva u pokušaju suicida

Psihijatrijska konzultacija (evaluacija) obavljena je za većinu pacijenata bez obzira na to da li su nekada ranije bili liječeni u psihijatrijskim ustanovama ili su bili na psihijatrijskom pregledu. Konzultacija je imala za cilj procjenu suicidalnog rizika, na osnovu čega je donesen psihijatrijski zaključak i postavljena dijagnoza. Prema pregledanoj medicinskoj dokumentaciji, u uzorku od 89 pacijenata, učestalost pojedinih psihijatrijskih poremećaja bila je sljedeća: 37,36% poremećaji raspoloženja – afektivni poremećaji (F30-F39), 28,57% neurotski, stresogeni i tjelesno manifestni poremećaji (F40-F48), 15,38% duševni poremećaji i poremećaji ponašanja (F00-F09), 7,69% poremećaji ličnosti i poremećaji ponašanja odraslih (F60-F69), 6,60% shizofrenija, shizotipski poremećaji i sumanutni poremećaji (F20-F29), 4,40% duševni poremećaji i poremećaji ponašanja uzrokovani upotrebom psihoaktivnih supstanci (F10-F19). U Tabeli 7 prikazani su psihijatrijski poremećaji klasifikovani prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, deseta revizija (MKB - 10).

Tabela 7. Dijagnostička kategorizacija duševnih poremećaja i poremećaja ponašanja, prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti 10 (MKB 10)

Dijagnostička kategorija			
Naziv	Šifra	N	%
Duševni poremećaji i poremećaji ponašanja	F00-F09	14	15,38%
Duševni poremećaji i poremećaji ponašanja uzrokovani upotrebom psihoaktivnih supstanci	F10-F19	4	4,40%
Shizofrenija, shizotipski poremećaji i sumanutni poremećaji	F20-F29	6	6,60%
Poremećaji raspoloženja, afektivni poremećaji	F30-F39	34	37,36%
Neurotski, stresogeni i tjelesno manifestni poremećaji	F40-F48	26	28,57%
Poremećaji ličnosti i poremećaji ponašanja odraslih	F60-F69	7	7,69%
Ukupno		91	100%

¹N –Ukupan broj postavljenih psihijatrijskih dijagnoza;

²% -Procenat od ukupnog broja postavljenih dijagnoza.

DISKUSIJA

Benzodiazepini predstavljaju farmakoterapijsku grupu lijekova, sa kojom se pokriva širok spektar indikacionog područja. Zbog svoje velike terapijske širine, efikasnosti i bezbjednosti, nerijetko se propisuju različitim kategorijama pacijenata, za različite simptome i znakove bolesti. U svijetu je zabilježen trend porasta zloupotrebe benzodiazepina, uključujući i veliku učestalost pokušaja suicida ovim lijekovima (9,10).

Podaci dobijeni iz Nacionalnog centra za kontrolu trovanja VMA u Republici Srbiji, ukazuju da su i dalje najučestalija trovanja psihoaktivnim supstancama. Kao lijekovi sa najvećom stopom zloupotrebe upravo javljaju benzodiazepini. Bilo da se koriste pojedinačno, ili u međusobnoj kombinaciji, kao i u kombinaciji sa alkoholom i drugim istovremeno primijenjenim lijekovima, benzodiazepini se nalaze na samom vrhu uzroka zloupotrebe⁽¹¹⁾. Akutna intoksikacija benzodiazepinima uglavnom se manifestuje u vidu blažih poremećaja svijesti, kao što su somnolencija i sopor, ali se mogu javiti i ataksija, hiporefleksija, arefleksija, nistagmus i midrijaza. Poremećaji ozbiljnijeg karaktera mogu se javiti kao poremećaji svijesti do nivoa kome, depresija disanja, poremećaji srčanog ritma, tecirkulatorni kolaps. Smrtni ishod može nastati kao posledica predoziranja benzodiazepinima, naročito u slučajevima primjene benzodiazepina kratkog dejstva⁽¹²⁾.

Benzodiazepini se veoma dobro resorbuju na nivou gastrointestinalnog trakta i vezuju za proteine plazme, a isto tako imaju tendenciju da se akumuliraju na nivou adipoznog tkiva i centralnog nervnog sistema (CNS). Lako prelaze kroz krvno-moždanu barijeru u CNS, prolaze placentarnu barijeru i izlučuju se u majčino mlijeko. Poluvrijeme eliminacije benzodiazepina, zavisi od starosti pacijenata i prisustva komorbiditeta. Kod pacijenta starije životne dobi i pacijenta sa oslabljenom jetrenom funkcijom, može se očekivati produženo poluvrijeme eliminacije samih benzodiazepina i/ili njihovih metabolita. Kao razlog za to, navodi se upravo metabolizam benzodiazepina na nivou mikrozomalnog enzimskog sistema ćelija jetre (CYP P450, prvenstveno CYP3A4 i CYP2C19). Stoga bi snažni induktori i/ili inhibitori enzima CYP3A4, mogli značajno da utiču na promijenu koncentracije lijeka u plazmi. Nakon reakcija druge faze metabolizma, benzodiazepini i/ili njihovi metaboliti, uglavnom se izlučuju putem urina⁽¹³⁾.

Rezultati istraživanja Američke akademije za kliničku toksikologiju (*AACT- American Academy of Clinical Toxicology*) ukazuju da je u Sjedinjenim Američkim Državama tokom 2012. godine, zabilježeno ukupno 29554 slučaja zloupotrebe benzodiazepina. Osim toga, 306 slučajeva imalo je status teškog trovanja, dok se 17 slučajeva završilo sa smrtnim ishodom. Benzodiazepini su kao uzrok trovanja bili zastupljeni i u mnogim evropskim zemljama⁽¹¹⁾. U Republici Srbiji, prema nedavno sprovedenim studijama Centra za kontrolu trovanja VMA, benzodiazepini se evidentiraju kao najčešći uzrok samotrovanja, sa više od 50% registrovanih slučajeva. U analiziranim uzorcima najviše su detektovani diazepam (35%), bromazepam (34%), lorazepam (14%), klonazepam (7%), alprazolam (6%) i midazolam (5%). Petogodišnjim istraživanjem, koje je obuhvatilo vremenski period od 2009 do 2013. godine, došlo se do zaključka da su diazepam i bromazepam bili glavni uzročnici samotrovanja lijekovima. Kao razlog za to, navodi se sve učestalije propisivanje benzodiazepina u skoro svim granama medicine. Tokom petogodišnjeg perioda, zabilježena su 32 smrtna slučaja, vezana sa ingestijom benzodiazepina. U posmatranom periodu, najmlađi pacijent imao je 27, a najstariji 89 godina⁽⁸⁾. Sličan trend zloupotrebe benzodiazepina, zabilježen je od strane drugih istraživača u prethodno pomenutom Centru⁽¹⁴⁾.

Benzodiazepini se znatno češće zloupotrebljavaju u ženskoj populaciji, a u poređenju sa muškom populacijom, 3 puta više. Slično kao u Srbiji, u Crnoj Gori, prema ranije sprovedenim istraživanjima, pripadnice ženskog pola u većem procentu koriste benzodiazepine⁽¹⁵⁾.

Kako su indikacije za primjenu benzodiazepina dosta široke, to ovu farmakoterapijsku grupu, čini lako dostupnom u svim populacionim kategorijama pacijenata. Prema sprovedenoj kategorizaciji, prva i druga kategorija broje 72 pacijenta (80,90%), koji bi trebali da predstavljaju radno sposobno stanovništvo.

U našem istraživanju, bromazepam se javlja kao najčešće korišćeni lijek u cilju samotrovanja u svim starosnim kategorijama pacijenata. S obzirom da je ovo istraživanje sprovedeno u novije vreme u odnosu na druge spomenute studije, učestalost samotrovanja bromazepamom ukazuje na sve veće propisivačke navike i veću dostupnost bromazepama u svim starosnim kategorijama pacijenata. Prema izmjenjenim koncentracijama lijeka u krvi na prijemu, koncentracije bromazepama se nalaze u opsegu od 0,02 mg/L do 4,17 mg/L, pa su u poređenju sa dostupnim literaturnim podacima, koncentracije bromazepama u okviru toksičnih i letalnih koncentracija⁽¹⁴⁾. Na drugom mjestu je alprazolam, a potom klonazepam, lorazepam, diazepam i midazolam.

U većini slučajeva, akutna trovanja su kategorisana blago do umjerena, tj. stanje svijesti do nivoa somnolencije (78,65%). Primjena flumazenila, zabilježena je kod 16 pacijenata (17,98%), i to kod starijih od 65 godina. Učestalost primjene flumazenila, kao specifičnog antidota kod trovanja benzodiazepinima, govori nam mnogo o težini samotrovanja, ali i o toksičnosti ingestiranog agensa, pa je učestalost primjene flumazenila u ranije sprovedenim studijama, a u populaciji starijih pacijenata i do 100% (osobe starije od 65 godina). Prema tome, flumazenil bi mogao da pronađe svoje mjesto kao dio obaveznog terapijskog protokola⁽¹⁴⁾. Psihatrijskom evaluacijom, poremećaji raspoloženja i afektivni poremećaji bili su najčešći u analiziranom uzorku (37,36%). Smrtni ishod, registrovan je kod 1 pacijenta, starosti 89 godina. Prema ranije sprovedenim studijama, stopa smrtnosti za osobe starije od 65 godina je dva puta veća u poređenju sa mlađom populacijom⁽¹⁴⁾. Međutim, značaj i uloga benzodiazepina u savremenoj kliničkoj praksi je neizmjenjena. Povećanjem trenda zloupotrebe lijekova, ukazuje se na sve veću potrebu za restriktivnijim načinom propisivanja i izdavanja ove grupe lijekova.

ZAKLJUČAK

Rezultati sprovedenog istraživanja ukazuju da trovanja benzodiazepinima čine oko 50% od svih hospitalno liječenih intoksikacija zbog pokušaja suicida psihotropnim lijekovima. U posmatranom periodu, najmlađi pacijent imao je 15, a najstariji 90 godina. Osobe srednje životne dobi, ženskog pola, bile su sklonije zloupotrebi benzodiazepina. Hospitalizovani pacijenti su tom prilikom u najvećem procentu koristili bromazepam (54,72%), alprazolam (13,21%) i klonazepam (12,26%). Klinička slika je u većini slučajeva bila laka, ali je zabilježen i jedan smrtni slučaj, kod osobe starije životne dobi. Najčešća upotreba flumazenila, bila je u grupi pacijenata starijih od 65 godina.

Rezultati istraživanja ukazuju na potrebu sprovođenja edukativnih mjera kako prema propisivačima, tako i prema korisnicima ove grupe lijekova. Praćenje aktualnih trendova u upotrebi i zloupotrebi, može doprinijeti u racionalizaciji propisivanja benzodiazepina. Buduća istraživanja, sprovedena na većem uzorku, mogla bi obuhvatiti pacijente koji su na prijemu u akutnoj intoksikaciji imali detektovano prisustvo alkohola i drugih lijekova u biološkom materijalu.

ZAHVALNICA

Ovo istraživanje je sprovedeno u okviru projekta Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja RS: "Integralna studija identifikacije regionalnih faktora rizika životne sredine za masovne nezarazne bolesti populacije u Srbiji – INGEMA S, ev. br. III 41028".

Abstract

Benzodiazepines are reported as the most common cause of poisoning according to the National Poison Control Center of MMA. The aim of this study was to analyze the current use, abuse and toxicity of ingested benzodiazepines at the Clinic for Emergency and Clinical Toxicology at the National Center for the Control of Poisoning of the MMA, during 2018. Research designed as a retrospective study included patients treated exclusively for acute intoxication with benzodiazepines. During the observational period, 377 patients were admitted due to poisonings by psychotropic medications, including 185 cases (49%) of benzodiazepines ingestion, among which there were 89 patients (23.6%) overdosed by benzodiazepines as the only agent. The average age of the analyzed population was 47.89 ± 20.94 years (15-90 years). The results of the conducted analysis indicate that more than half of the patients abused the drug bromazepam, 54.72%. Immediately after bromazepam, the frequency of abuse is followed by alprazolam with 13.21%, clonazepam with 12.26% and lorazepam with 11.32%. Analysis of the available data, it has been found that in addition to benzodiazepines are the individual application and used in combination (16.85%). Females of middle age are more likely to abuse benzodiazepines. A specific antidote flumazenil was applied at 17.98% of the patients. The most common use of flumazenil, was in the group of patients older than 65 years. According to the Glasgow Coma Score, state of awareness level of somnolence, had 70 patients, the level of somnolence, 9 patients, the level of coma, 7 patients and the normal state of consciousness, 3 patients. The lethal outcome was observed in 1 patient, aged 89 years. Psychiatric consultation (evaluation) was performed for most patients. Monitoring of current trends in use and abuse can contribute to the rationalization of prescribing benzodiazepines. Future research, conducted on a larger sample will include patients who would have confirmed the presence of alcohol and other psychoactive substances.

LITERATURA

- Kang M, Ghassemzadeh S. Benzodiazepine Toxicity. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018-2018 Jan 31. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482238/>. Datum pristupa: 18.03.2019.
- Vinkers C. H, Olivier B. Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABA(A) Receptor Modulators? Adv Pharmacol Sci. 2012; 416864.
- Kazim MN, Abrar A, Hani M, Mansoor S, Tahir S, Mehmood A, et al. Pattern of benzodiazepine prescription in internal medicine outpatients at a tertiary care hospital in Pakistan. J Postgrad Med Inst 2015; 29(1): 38-42.
- Saleem U, Mahmood S, Ahmad B, Erum A, Azhar S, Ahmad B. Benzodiazepine poisoning cases: A retrospective study from Faisalabad, Pakistan. Pak J Pharm 20-23(1-2):11-13, 2007-2010.
- Perković Vukčević N, Vuković Ercegović G, Šegrt Z, Djordjević S, Jović Stošić J. Benzodiazepine poisoning in elderly. Vojnosanit Pregl 2016; 73(3): 234-238.
- Miljković B, Vučičević K, Petronijević M. Farmaceut u zdravstvenom timu za terapiju depresija i anksioznosti. Arh. farm. 2007;57: 10 – 23.
- Interactions. Lexi-Drugs. Lexicomp. Wolters Kluwer Health, Inc. Riverwoods, IL. Dostupno na: <https://online.lexi.com/lco/action/interact>. Datum pristupa: 28.03.2019.
- Bošnjaković-Pavlović N, Stojković S, Perković-Vukčević N, Đorđević S. Statistički prikaz trovanja benzodiazepinima u Centru za kontrolu trovanja Srbije u periodu 2009-2013. MD-Medical Data 2015;7(2): 107-110.
- Votaw VR, Geyer R, Rieselbach MM, McHugh RK. The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review. Drug Alcohol Depend. 2019; 200:95-114.
- Cato V, Holländare F, Nordenskjöld A, Sellin T. Association between benzodiazepines and suicide risk: a matched case-control study. BMC Psychiatry. 2019;19(1):317.
- Perković-Vukčević N. 2017. Faktori koji utiču na proces eliminacije benzodiazepina, kliničku sliku i ishod akutne intoksikacije benzodiazepinima kod osoba starije životne dobi. Doktorska disertacija, Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka.
- Matović V, Buha A. Akutna trovanja lekovima. Arh. farm. 2012; 62: 83-91.
- Davis S. Benzodiazepines. S Afr Pharm J 2017; 84(4): 57-60.
- Rusić B, Denić K, Đorđević S, Kilibarda V, Jović-Stošić J, Vučinić S. Toksikološko-hemijske analize u Centru za kontrolu trovanja u periodu od 2010. do 2012. godine. MD-Medical Data 2013;5(3): 261-264.
- Šoškić M, Dabanović V, Čukić M, Mugoša S. Upotreba benzodiazepina u opštoj populaciji na teritoriji opštine Berane, Crna Gora. Racionalna terapija 2016;8(2):9-14.

■ The paper was received / Rad primljen: 10.05.2020. / Accepted / Rad prihvaćen: 15.05.2020.