

*Originalni članci/
Original articles*

STATISTIČKI PRIKAZ TROVANJA BENZODIAZEPINIMA U CENTRU ZA KONTROLU TROVANJA SRBIJE U PERIODU OD 2009-2013.

STATISTICAL OVERVIEW OF BENZODIAZEPINE POISONINGS IN SERBIAN POISON CONTROL CENTRE IN THE PERIOD FROM 2009-2013.

Correspondence to:

Doc.dr.sc.farm. **Snežana Đorđević**,
Centar za kontrolu trovanja
Vojnomedicinska akademija
Crnotravska 17, Beograd
Tel. 011/36-09-481
Mob.tel. 060-336-70-38
E-mail: ivezicnela@yahoo.com

Nada Bošnjaković-Pavlović¹, Snežana Stojković²,
Nataša Perković-Vukčević³, Snežana Đorđević³

¹ Fakultet za fizičku hemiju, Univerzitet u Beogradu, Srbija

² Specijalizant na Fakultetu za fizičku hemiju, Univerzitet u Beogradu, Srbija

³ Centar za kontrolu trovanja, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija

Ključne reči

akutna trovanja, benzodiazepini,
učestalost trovanja, statistički podaci

Key words

acute poisonings, benzodiazepines, fre-
quency of poisonings, statistical data

Sažetak

Trovanja benzodiazepinima, kako pojedinačna tako i u kombinacijama sa drugim lekovima i/ili alkoholom, već dugi niz godina se nalaze na vrhu učestalosti trovanja lekovima. Razlozi leže u činjenici da se benzodiazepini primenjuju u gotovo svim granama medicine, te da je u mnogim zemljama, pa tako i u našoj zemlji, evidentan porast anksioznih poremećaja i neadekvatna kontrola propisivanja i izdavanja ovih lekova. Cilj ovog rada je da prikaže statističke podatke Centra za kontrolu trovanja o učestalosti pojedinih benzodiazepina u akutnim trovanjima ovim lekovima, kao i njihova povezanost sa trovanjima sa letalnim ishodom kako bi se dobila jasnija slika o toksičnosti njihovih jedinjenja. Statistička obrada podataka podataka godišnjih izveštaja CKT VMA za period od 2009. do 2013. godine urađena je korišćenjem Excel Microsoft Office software-a. Rezultati statističke obrade prikazani su tabelarno i grafički. Na ovaj način dobijeni su rezultati koji ukazuju na visoku zastupljenost medikamentoznih trovanja. U poslednjih pet godina u preko 50% trovanja lekovima izazivači su bili lekovi iz grupe benzodiazepina. U analiziranim uzorcima biološkog materijala (krv, urin, post mortem tkiva organa) u najvećem procentu dokazani su diazepam (35%) i bromazepam (34%), zatim lorazepam (14%), a najmanje određivani su klonazepam (7%), alprazolam (6%) i midazolam (5%). Koncentracije analiziranih benzodiazepina uglavnom nisu bile u nivoima toksičnih, ali je analiza pokazala da poseban oprez treba obratiti na akutna trovanja benzodiazepinima kod starih osoba i onih sa oštećenjem jetre i bubrega, kod kojih je metabolizam značajno usporen. U takvim slučajevima, posebno ako su u pitanju akutna trovanja benzodiazepinima u kombinaciji sa drugim lekovima, alkoholom ili opijatima može doći i do letalnog ishoda.

UVOD

Zloupotreba lekova jedan je od najrasprostranjenijih problema u svetu. U prilog tome govore podaci svetske zdravstvene organizacije (SZO) po kojima su lekovi najčešći uzročnici akutnih trovanja. U Odeljenju za toksikološku hemiju, Centra za kontrolu trovanja Vojnomedicinske akademije, u skoro polovini analiziranih uzoraka akutno

otrovanih detektovano je prisustvo lekova¹. Najzastupljenija su trovanja lekovima koji se koriste za lečenje psihičkih i nervnih poremećaja. Među njima najčešći su lekovi iz grupe benzodiazepina. Trovanja benzodiazepinima, kako pojedinačna tako i u međusobnim kombinacijama i u kombinaciji sa alkoholom, već dugi niz godina se nalaze na vrhu učestalosti trovanja lekovima. Razlozi leže u činjenici da se benzodiazepini primenjuju u gotovo svim granama medi-

cine, te da je u mnogim zemljama, pa tako i u našoj zemlji, evidentan porast anksioznih poremećaja; kao i u neadekvatnoj kontroli propisivanja i izdavanja ovih lekova (tabela 1). Zbog toga je određivanje koncentracije ovih jedinjenja u biološkom materijalu od velikog značaja za procenu stanja i tok lečenja bolesnika. U tabeli 1. date su terapijske, toksične i letalne koncentracije najznačajnijih benzodiazepina².

Nakon oralne primene benzodiazepini se brzo resorbuju iz gastrointestinalnog trakta. Maksimalna koncentracija u plazmi postiže se posle 30 do 90 minuta od primene leka. U visokom procentu se vezuju za proteine plazme (85-95%). To značajno ograničava efikasnost dijalize u slučaju trovanja ovim lekovima.

Biotransformacija benzodiazepina se odvija u jetri, i to procesima dealkilacije, oksidacije, redukcije i glukuronidacije. Pri tome nastaju farmakološki aktivni metaboliti. Najvažniji među njima je nordiazepam (N-desmetildiazepam), koji nastaje kao zajednički metabolit većeg broja benzodiazepina. Lorazepam je jedini benzodiazepin koji se direktno konjuguje i ne stvara aktivne metabolite. Neki lekovi inhibišu metabolizam benzodiazepina (cimetidin, disulfiram, izoniazid, oralni kontraceptivi), dok ga drugi ubrza (rifampicin). Najvećim delom, benzodiazepini i njihovi metaboliti se izlučuju preko bubrega³⁻⁵. Poluvreme eliminacije je znatno produženo u starijih osoba, novorođenčadi i osoba sa oboljenjima jetre. Najvažnije indikacije za primenu benzodiazepinu su anksiozna stanja, panično fobični sindrom, nesаница, apstinencijalni sindrom koji se javlja u toku lečenja zavisnosti od etanola i lekova⁴⁻⁵.

Tabela 1. Terapijske, toksične i letalne koncentracije benzodiazepina u krvi (mg/L) prema podacima iz literature².

lek	terapijska koncentracija, mg/L	toksična koncentracija, mg/L	Letalna koncentracija, mg/L
bromazepam	0,08-0,17	0,25-0,5	
diazepam	0,125-0,75	1,5	
klonazepam	0,03-0,06	0,1-0,12	
lorazepam	0,02-0,25	0,3-0,5	
alprazolam	0,02-0,04	0,075	
midazolam	0,08-0,25	1-1,5	

Kao i kod svih peroralnih trovanja, ukoliko to opšte stanje bolesnika dozvoljava, potrebno je eliminisati sadržaj iz želudca, bilo izazivanjem povraćanja ili nazogastričnom sondom. Obavezno treba dati aktivan ugljik. U slučaju dubljeg poremećaja svesti (sopor, koma) i depresije disanja, primena flumazenila kao specifičnog antagonista benzodiazepinskih receptora predstavlja sredstvo izbora. Bolesnik se najčešće već posle jedne ampule (0,5 mg) budi iz kome, postaje svestan, odgovara adekvatno na postavljena pitanja, a disanje se normalizuje. Ukoliko na jednu ampulu od 0,5 mg nema efekta, doza se može ponoviti, jer je poluvreme eliminacije flumazenila oko 1 sat. Tokom primene ovog leka moguća komplikacija je epi-napad, koji se uglavnom javlja kod pacijenata koji boluju od epilepsije, ili se javljaju znaci apstinencijalnog sindroma ukoliko je bolesnik prethodno bio zavistan od benzodiazepina⁶.

Prema ispitivanjima sprovedenim na Klinici za urgentnu toksikologiju i farmakologiju Centra za kontrolu trovanja

Vojnomedicinske akademije trovanja diazepamom se uspešno mogu lečiti kombinacijom flumazenila i teofilina. Rezultati ovih ispitivanja potvrdili su da teofilin produžava poluvreme eliminacije flumazenila i na taj način produžava njegovo dejstvo. Osim toga sam teofilin deluje stimulatивно na CNS i na taj način potencira delovanje flumazenila^{4,5}.

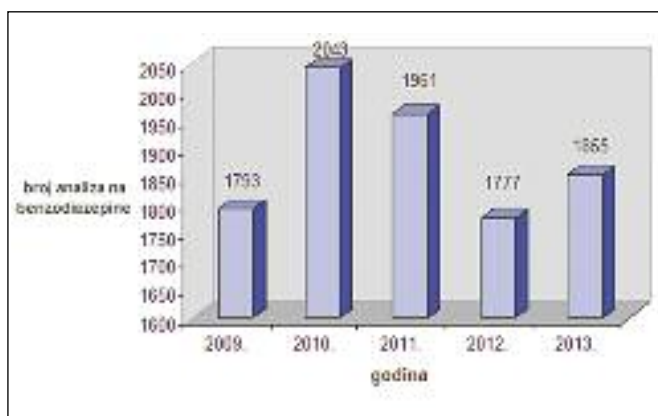
U radu su prikazani rezultati statističke analize podataka Centra za kontrolu trovanja VMA o učestalosti pojedinih benzodiazepina u akutnim trovanjima ovim lekovima, kao i njihova povezanost sa trovanjima sa letalnim ishodom kako bi se dobila jasnija slika o toksičnosti ovih jedinjenja. Cilj rada je da ukaže na ozbiljnost kliničke slike trovanja benzodiazepinima kao i na značaj blagovremene dijagnoze i lečenja.

METODA

Statistička obrada podataka godišnjih izveštaja za period od 2009. do 2013. godine CKT VMA, urađena je korišćenjem Excel Microsoft Office softwear-a. Rezultati statističke obrade prikazani su tabelarno i grafički.

REZULTATI

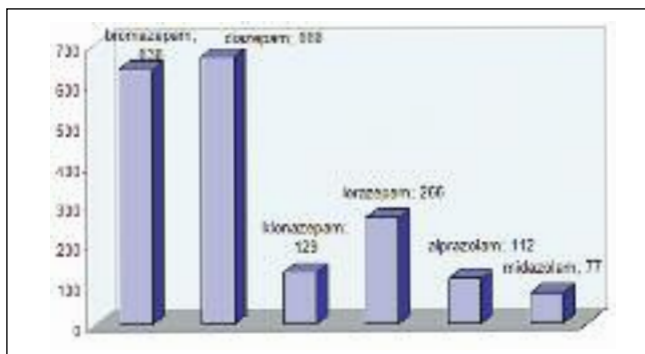
Statističkom obradom podataka godišnjih izveštaja analiza urađenih u Odeljenju za toksikološku hemiju Centra za kontrolu trovanja VMA za period od 2009. do 2013. godine⁷⁻¹¹ dobijeni su rezultati koji ukazuju na visoku zastupljenost medikamentoznih trovanja (grafikon 1 i 2). Broj uzoraka i učestalost analiza na benzodiazepine u poslednjih pet godina prikazani su na grafikonu 1. Što se tiče broja godišnjih zahteva za analizu benzodiazepina u biološkom materijalu, nije bilo značajnih odstupanja u poslednjih 5 godina. Najviše analiza u kojima su određivani benzodiazepini urađeno je 2010. godine (2043 analiza), a najmanje 2012. godine (1777 analiza), što je za 266 analiza manje.



Grafikon 1. Analize na benzodiazepine u poslednjih pet godina

Na grafikonu 2. prikazani su pojedinačno određivani benzodiazepini u proseku u poslednjih 5 godina.

U toku 2009-2013. godine bilo je 32 osoba sa letalnim ishodom kod kojih su izolovani benzodiazepini sami ili u kombinaciji sa drugim toksičnim agensima (Tabela 2).



Grafikon 2. Pojedinačno određivani benzodiazepini u proseku u poslednjih pet godina

Tabela 2. Smrtni ishodi povezani sa ingestijom benzodiazepina u periodu od 2009-2013 godine

Benzodiazepin	Koncentracija	Starost	Godina
Bromazepam	1,76	39	2012
	1,35	65	2009
	0,98	52	2009
	0,87	81	2009
	0,66	71	2010
	0,50	70	2009
	0,52	42	2012
Diazepam	2,08	58	2010
	1,88	79	2012
	1,26	86	2012
	1,25	89	2009
	0,75	87	2009
	0,62	54	2013
	0,53	74	2009
	0,45	78	2009
Bromazepam+Diazepam	2,60; 0,79	29	2012
	1,42; 0,84	41	2011
	0,50; 0,40	55	2013
	0,41; 1,4	59	2009
	0,29; 0,08	27	2010
	0,38; 0,91	50	2013
Bromazepam+Midazolam	0,01; 0,09	84	2011
Bromazepam+Klozapin	0,29;	46	2013
Bromazepam+Sirćetna kiselina	0,67	57	2013
Bromazepam+Diazepam+Heroin	1,63; 0,1	37	2012
Diazepam+Verapamil	4,92;	64	2010
Diazepam+Zolpidem	1,91; 5,70	54	2010
Lorazepam+Diazepam	0,47; 0,01	75	2011
Lorazepam+Diazepam+Metadon	0,25; 0,57	54	2010
Bromazepam+Diazepam+Heroin	1,63; 0,1	37	2012
Alprazolam+ Metotreksat	0,26	55	2013
Lorazepam +Bromazepam + Diazepam+ Presolol	0,07; 1,54; 0,16;	88	2013

DISKUSIJA

Trovanja benzodiazepinima, kako pojedinačna tako i u međusobnim kombinacijama i u kombinaciji sa alkoholom, već dugi niz godina se nalaze na vrhu učestalosti trovanja lekovima. Razlozi leže u činjenici da se benzodiazepini primenjuju u gotovo svim granama medicine, te da je u mno-

gim zemljama, pa tako i u našoj zemlji, evidentan porast anksioznih poremećaja; kao i u neadekvatna kontrola propisivanja i izdavanja ovih lekova.

Akutna trovanja benzodiazepinima su često lakog stepena i retko završavaju letalno. Međutim, poseban oprez treba obratiti na akutna trovanja benzodiazepinima kod starih osoba i onih sa oštećenjem jetre i bubrega, kod kojih je metabolizam značajno usporen. U takvim slučajevima, posebno ako su u pitanju akutna trovanja benzodiazepinima u kombinaciji sa drugim lekovima, alkoholom ili opijatima može doći i do letalnog ishoda.

Kada su u pitanju trovanja benzodiazepinima u Srbiji, prema podacima Centra za kontrolu trovanja ona su najučestalija. U poslednjih pet godina u preko 50% trovanja lekovima izazivači su bili lekovi iz grupe benzodiazepina. U analiziranim uzorcima biološkog materijala (krv, urin, post mortem tkiva organa) u najvećem procentu dokazani su diazepam (35%) i bromazepam (34%), zatim lorazepam (14%), a najmanje određivani su klonazepam (7%), alprazolam (6%) i midazolam (5%) (Grafikon 2). Podaci CKT pokazuju da su najčešći uzročnici trovanja bili diazepam i bromazepam. U 2009. godini je bilo 637 trovanja bromazepamom i 628 trovanja diazepamom (što je 71% od ukupnog broja analiza na benzodiazepine). U 2010. godini bilo je 710 trovanja diazepamom i 680 trovanja bromazepamom (68% od ukupnog broja analiza na benzodiazepine), a u 2011. godini 603 trovanja diazepamom i 729 trovanja bromazepamom (68% od ukupnog broja analiza na benzodiazepine). U 2012. godini je bilo 641 trovanje bromazepamom i 619 trovanja diazepamom (71% od ukupnog broja analiza na benzodiazepine). I u 2013. godini je bilo 655 trovanja diazepamom i 630 trovanja bromazepamom (68% od ukupnog broja analiza na benzodiazepine). Poređenjem analiziranih podataka može se zaključiti da su u poslednjih pet godina najčešći uzročnici trovanja među benzodiazepinima diazepam i bromazepam (oko 70%), što je u skladu sa činjenicom da su ovi benzodiazepini najčešće propisivani lekovi, jer se koriste u terapiji velikog broja ne samo psihijatrijskih, već i neuroloških, kardioloških i reumatoloških oboljenja. Podaci CKT-a pokazuju i da je u najmanjem broju analiza dokazano prisustvo midazolama. Ovaj podatak je u skladu sa činjenicom da se midazolam manje propisuje od ostalih benzodiazepina. Osim toga, midazolam se brzo metaboliše (poluvreme eliminacije je oko 3h), tako da ga je teško dokazati kod pacijenata kod kojih je prošlo više sati od ingestije.

Kod smrtnih slučajeva, nije bilo značajnijih odstupanja u poslednjih pet godina. Najčešća su trovanja bila benzodiazepinima u kombinaciji sa drugim lekovima, što je dovelo do ispoljavanja veoma loše kliničke slike, pogoršanja stanja bolesnika i do letalnog ishoda. U poslednjih 5 godina je bilo ukupno 32 slučaja letalnih ishoda povezanih sa ingestijom benzodiazepina. U 2009. i 2010. godini je bilo po 7 smrtnih slučajeva, a u 2011, 2012. i 2013. po 6 smrtnih slučajeva. Koncentracije benzodiazepina su se kretale u opsegu od 0,01 do 4,925 mg/L za diazepam i 0,01

do 2,60 mg/L za bromazepam. Ove koncentracije su uglavnom u opsegu terapijskih, ali uzimajući u obzir da su u pitanju bila kombinovana trovanja uglavnom sa etanolom, opijatima morfinске strukture i drugim psihotropnim lekovima, ova jedinjenja doprinela su pogoršanju stanja otrovanih i dovela do letalnog ishoda⁷⁻¹¹.

Posmatrano po starosnoj dobi, najmlađi pacijent je imao 27 godina, i prvo je pokušao da se otruje kombinacijom bromazepama i diazepama, uspešno je izvršena detoksikacija, međutim nakon toga je izvršio vešanje. Najstariji pacijent je imao 89 godina. U uzorku krvi nakon prijema na Kliniku za urgentnu toksikologiju i farmakologiju, detektovano je 1,25 mg/L diazepama. S obzirom na to da je bila u pitanju starija osoba, došlo je do pogoršanja već postojećeg lošeg opšteg stanja i do letalnog ishoda. Najveći broj letalnih ishoda povezanih sa ingestijom benzodiazepina zapaža se u starosnoj grupi od 50 do 60 godina (ukupno 10), što je 31,3 % od ukupnog broja slučajeva sa smrtnim ishodom u poslednjih pet godina. Međutim, u ovoj grupi su uglavnom bila trovanja ne benzodiazepinima samim, već u kombinaciji sa drugim lekovima.

Kod starih bolesnika preko 70 godina došlo je do pojave bronhopneumonije, urinarne infekcije i kome. Letalni ishod je nastao kao posledica kombinovanog trovanja više benzodiazepina ili benzodiazepina u kombinaciji sa kardiotropnim

lekovima. Kod starih bolesnika koncentracije nisu bile u nivou toksičnih, što potvrđuje činjenicu da je ova grupa osetljivija na delovanje toksičnih agenasa zbog njihovog usporenog metabolizma i eliminacije. U nekoliko slučajeva je letalni ishod nastao kod bolesnika sa uznapredovalom malignom bolešću što je verovatno doprinelo letalnom ishodu.

ZAKLJUČAK

Kod bolesnika otrovanih benzodiazepinima u najvećem procentu dokazani su diazepam (35%) i bromazepam (34%). Statističkom obradom podataka godišnjih izveštaja analiza za period od 2009. do 2013. godine dobijeni su rezultati koji ukazuju na visoku zastupljenost medikamentoznih trovanja. U poslednjih pet godina je bilo ukupno 32 slučaja sa letalnim ishodom u kojima je dokazano prisustvo benzodiazepina, i nije bilo značajnijih odstupanja gledajući po godinama. Posmatrajući po starosnoj dobi, najviše je bilo letalnih ishoda u grupi od 50 do 60 godina (31,3% od ukupnog broja). Rezultati ukazuju na ozbiljnost mogućih komplikacija akutnih trovanja lekovima u koja su uključeni benzodiazepini i da posebnu pažnju treba posvetiti blagovremenoj dijagnozi i lečenju.

Abstract

Benzodiazepines poisonings, both individually and in combination with other drugs and/or alcohol, for many years are at the top of the frequency of poisonings by drugs. The reasons lie in the fact that benzodiazepines are used in almost all branches of medicine, and that in many countries, including Serbia, is evident increase in anxiety disorders, and inadequate control of prescribing and dispensing of these drugs. The aim of this paper is to present statistics of Poison Control Center (PPC) about occurrence of benzodiazepines in acute poisoning with drugs, as well as their connection with poisoning with lethal outcome in order to obtain a clearer picture of the toxicity of these compounds. Statistical analysis of PPC's annual reports data for the period from 2009 to 2013 was performed using Microsoft Office Excel software. Results of statistical analysis are presented in tables and graphs. In this way, the obtained results indicate a high prevalence of drug-poisoning. In the last five years more than 50% of poisonings by drugs caused by benzodiazepines. In analyzed biological samples (blood, urine, post mortem tissues) in the highest percentage were identified diazepam (35%) and bromazepam (34%), followed by lorazepam (14%). Clonazepam (7%), alprazolam (6%) and midazolam (5%) were determined in the lowest percentage. The concentrations of the analyzed benzodiazepines mainly were not in toxic levels, but analysis has shown that special attention should be paid to acute poisonings by benzodiazepines in elderly people and those with liver and kidney damage, which metabolism is slowed significantly. In such cases, especially in acute poisonings by benzodiazepines in combination with other drugs, alcohol or opiates can lead to a lethal outcome.

LITERATURA

1. B. Rusić, K. Denić, S. Đorđević, V. Kilibarda, J. Jović-Stošić, S. Vučinić, Toksikološko hemijske analize u Centru za kontrolu trovanja u periodu od 2010. do 2012. godine, MD-Medical Data 2013;5(3): 261-264
2. S. Jickells, A. Negrusz, Clarke's analytical forensic toxicology, 2008, Pharmaceutical Press, London
3. V. Varagić; M. Milošević; Farmakologija, 23 izdanje, Beograd, Medica Graft, 2012.

4. S. Djordjević, Uticaj antidota na metabolismam diazepama, Beograd, Zadužbina Andrejević 2006.
5. V. Kilibarda; Akutna trovanja benzodiazepinima, Beograd, Zadužbina Andrejević 2011.
6. D. Joksović, Akutna trovanja lekovima, Beograd, Rivel, 1999.
7. Godišnjak Centra za kontrolu trovanja Vojnomedicinske akademije 2009.
8. Godišnjak Centra za kontrolu trovanja Vojnomedicinske akademije 2010.

9. Godišnjak Centra za kontrolu trovanja Vojnomedicinske akademije 2011.
10. Godišnjak Centra za kontrolu trovanja Vojnomedicinske akademije 2012.
11. Godišnjak Centra za kontrolu trovanja Vojnomedicinske akademije 2013. <http://www.vma.mod.gov.rs/sr/specijalnosti/centri/nacionalni-centar-za-kontrolu-trovanja/godisnjak-NCKT#.VUiD09Kqqkq>