

مسمومیت با بنزودیازپین‌ها



دانشگاه علوم پزشکی خدمات بهداشتی درمانی گیلان

مرکز اطلاع‌رسانی داروها و سموم

معاونت غذا و دارو دانشگاه علوم پزشکی گیلان

گردآوری و تنظیم:

دکتر صدیقه نقی پور، کارشناس مرکز اطلاع‌رسانی داروها و سموم

تیر ۱۴۰۱

فهرست مطالب

- مقدمه ۱
- فارماکوکینتیک بنزودیازپین‌ها ۳
- تظاهرات بالینی در پی مسمومیت با بنزودیازپین‌ها ۵
- بررسی‌های آزمایشگاهی ۷
- آزمایش سمیت بنزودیازپین ۷
- آزمایشات تشخیصی عمومی ۸
- راهکار درمانی ۹
- درمان اولیه ۹
- سمیت‌زدایی ۱۰
- فلومازنیل ۱۱
- بستری و ترخیص ۱۴
- منابع ۱۵

بنزودیازپین‌ها (BZDs) داروهای آرام‌بخش - خواب‌آوری هستند که از دهه ۱۹۶۰ مورد استفاده بالینی قرار گرفته‌اند. این داروها برای ایجاد آرام‌بخشی، درمان اضطراب، تشنج، سندرم ترک، بی‌خوابی و بی‌قراری استفاده می‌شوند.



تعداد موارد مصرف بیش از حد بنزودیازپین‌ها نشانگر استفاده گسترده از این دسته دارویی و سهولت دسترسی به آنها است.

هنگامی که دوزهای بالای بنزودیازپین‌ها همراه با الکل، باربیتورات‌ها، مواد مخدر یا داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای استفاده می‌شوند، احتمال رخداد عوارض شدید، کما یا مرگ وجود دارد.

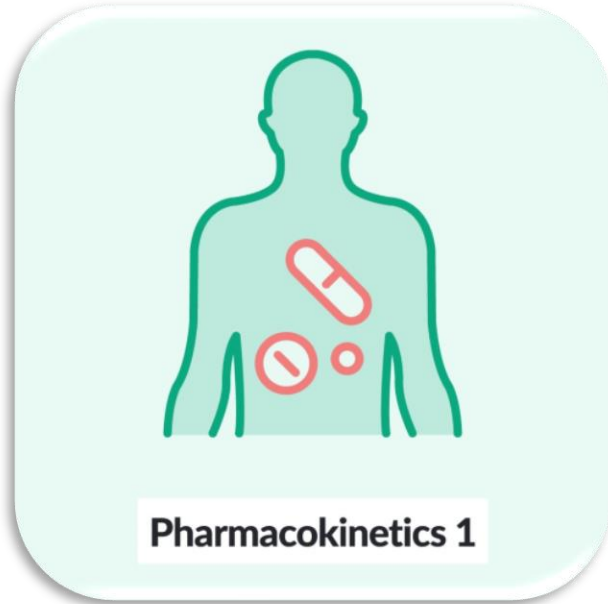
با توجه به تجویز مکرر این داروها و احتمال ایجاد وابستگی، شناخت علائم بالینی مسمومیت ناشی از این داروها و اعمال درمان مناسب ضروری است.

بنزودیازپین‌ها به یکی از رایج‌ترین داروهای مورد استفاده در سال‌های اخیر تبدیل شده‌اند و در بسیاری از موارد، به شیوه نادرست تجویز و مصرف می‌شوند.

- بر اساس گزارش مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌های ایالات متحده آمریکا، تعداد موارد ابتلا به اختلالات افسردگی، بی‌خوابی و تغییر در زندگی اجتماعی، به دنبال همه‌گیری کووید-۱۹ در سال ۲۰۲۰ نسبت به سال ۲۰۱۹ سه برابر شد.
- طبق مطالعاتی در ایتالیا، مصرف بنزودیازپین‌ها در سال ۲۰۲۰ نسبت به سال ۲۰۱۹ بین ۱۷ تا ۱۹٪ افزایش یافت.
- بر اساس داده‌های مطالعاتی که در لیتوانی صورت گرفت، مصرف بنزودیازپین‌ها در این کشور در سال ۲۰۱۷ دو برابر بیشتر از سال‌های ۲۰۱۰-۲۰۱۵ در لیتوانی و استونی بوده‌است. اگرچه مصرف بنزودیازپین‌ها در لیتوانی از سال ۲۰۱۶ تا ۲۰۲۰ به طور قابل توجهی کاهش یافت، با این وجود، تجویز و استفاده غیرمنطقی از داروهای ضداضطراب همچنان مشاهده می‌شود.
- طبق داده‌های مطالعاتی که در اروپای شمالی انجام شد، شایع‌ترین میانگین سنی مسمومیت با بنزودیازپین‌ها در زنان ۳۰ سال و در مردان ۲۶ سال است. مسمومیت‌های غیرعمدی در افراد بالای ۶۰ سال بیشتر دیده می‌شود، در حالی که مسمومیت‌های عمدی در گروه‌های سنی نوجوان و جوان دیده می‌شود.
- طبق مطالعاتی در ایسلند، حدود ۶۰ درصد از کل مسمومیت‌های بنزودیازپین‌ها، ناشی از مصرف بیش از حد این دسته دارویی به صورت عمدی است.



فارماکوکینتیک بنزودیازپین ها



معمولاً متابولیت‌های فعال کمی دارند
به دنبال دوزهای مکرر تجمع نمی‌یابند
کلیرانس تا حد زیادی تحت تأثیر سن و بیماری کبدی قرار
نمی‌گیرد

اگزازپام

کوتاه‌اثر

لورازپام

متوسط‌اثر

دiazepam

طولانی‌اثر

تقسیم‌بندی
بنزودیازپین‌ها بر
اساس نیمه‌عمر

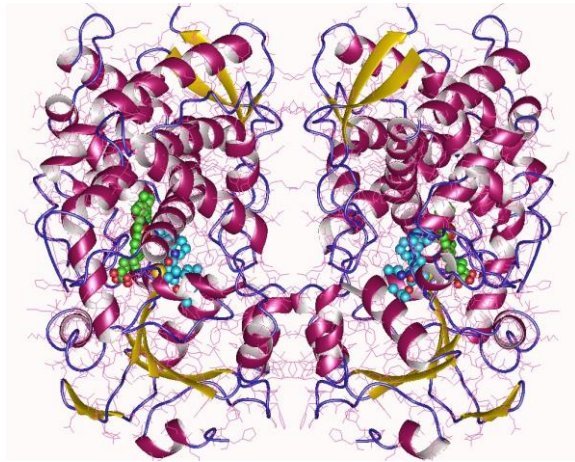
عموماً دارای متابولیت‌های فعال دارویی هستند
پس از دریافت دوزهای متعدد در بافت‌ها تجمع می‌یابند
در بیماران مسن‌تر و مبتلایان به بیماری کبدی کلیرانس
کاهش می‌یابد

فارماکوکینتیک

- به سرعت در دستگاه گوارش جذب می‌شوند.
- بیشتر آن‌ها به شدت چربی‌دوست هستند.
- ظرفیت اتصال به پروتئین بالایی دارند.
- متابولیسم این دسته عمدتاً کبدی است و
بیشتر آن‌ها به میزان قابل توجهی توسط
آنزیم‌های CYP2C19 و CYP3A4
متابولیزه می‌شوند.



تداخل با سایر داروهایی که توسط سیتوکروم P450 متابولیزه می‌شوند ممکن است نیمه‌عمر تعدادی از بنزودیازپین‌ها را طولانی‌تر کند و منجر به اثرات بالینی طولانی‌مدت و مشکلات درمانی شود.
از این بین، میدازولام و آلپرازولام نسبت به CYP3A4، و دیازپام نسبت به CYP2C19 بیشترین حساسیت را دارند.

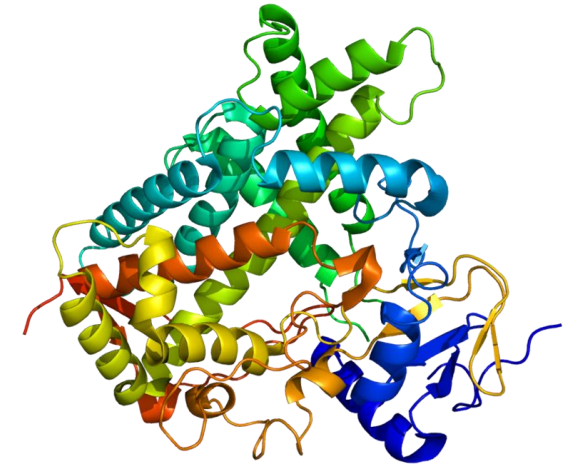


CYP3A4

مهارکننده قوی CYP3A4
Atazanavir
Clarithromycin
Cobicistat and Cobicistat containing coformulations
Darunavir
Itraconazole
Ketoconazole
Lopinavir
Nelfinavir
Posaconazole
Ritonavir and Ritonavir containing coformulations
Voriconazole

مهارکننده متوسط CYP3A4
Amiodarone
Aprepitant
Cimetidine
Cyclosporine
Diltiazem
Erythromycin
Fluconazole
Grapefruit juice
Imatinib
Nilotinib
Verapamil

مهارکننده قوی CYP2C19
Fluconazole
Fluoxetine
Fluvoxamine
Ticlopidine



CYP2C19

تظاهرات بالینی در پی مسمومیت با بنزودیازپین ها



مسمومیت حاد

خواب آلودگی
آتاکسی
بی حالی

مشخصه اصلی: سرکوب سیستم عصبی مرکزی

کمای خفیف و بدون ناهنجاری عصبی کانونی که با تحریک دردناک یا کلامی قابل بازگشت است.

در مصرف بیش از حد بنزودیازپین ها به تنهایی و بدون مصرف همزمان سایر داروها، آرامبخشی خفیف تا متوسط، اغلب همراه با دیزآرتری و آتاکسی، بدون اختلالات عصبی، قلبی عروقی یا تنفسی جدی مشاهده می شود. گاهی اوقات، هایپوناترمی، برادی کاردی و افت فشار خون خفیف رخ می دهد. کمای عمیق و قابل توجه، افت فشار خون، دپرسیون تنفسی یا هایپوترمی در مصرف بیش از حد بنزودیازپین ها به صورت خوراکی بسیار نادر است، مگر اینکه همزمان داروهای دیگری نیز مصرف شده باشند.

اکثر بیماران مسمومیت حاد در عرض ۱۲ تا ۳۶ ساعت به راحتی تحریک شده یا بیدار می‌شوند. با این حال، مدت کما ممکن است در بیماران مسن و غیرعادی طولانی شود.



پس از بازگشت هوشیاری، احساس سرگیجه، افسردگی و بی‌تفاوتی برای مدت طولانی محتمل است. خطر سمیت در هنگام مصرف همزمان بنزودیازپین‌ها با سایر داروهای سرکوب‌کننده سیستم عصبی مرکزی به ویژه باریتورات‌ها و اتانول به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد.

مسمومیت مزمن

تحقیقات در مورد اثرات مصرف مزمن بنزودیازپین‌ها نشان‌دهنده امکان اثر بر عملکرد شناختی و حافظه است. برگشت‌پذیری این اثرات نامشخص است.

بررسی های آزمایشگاهی



آزمایش سمیت بنزودیازپین

ارزیابی کیفی ادرار، اطلاعات سریع و مفیدی را در خصوص وجود بنزودیازپین ها یا متابولیت های آنها ارائه می دهد. رایج ترین آزمایش ادراری برای تشخیص بنزودیازپین ها، متابولیت های ۱،۴-بنزودیازپین ها، مانند اگزاپام را شناسایی می کند. اما ممکن است کلونازپام، لورازپام، میدازولام یا آلپرازولام را تشخیص ندهد. تکنیک های غربالگری کیفی خطاپذیر هستند و نباید به طور مجزا جهت تصمیم گیری مورد استفاده قرار گیرند.



غلظت پلاسمایی بنزودیازپین ها در شرایط اضطراری قابل دستیابی نیست و از سوی دیگر، با شدت اثرات سمی از جمله سرکوب سیستم عصبی مرکزی یا مرگ و میر ارتباط بسیار ضعیفی دارد. از این رو، اندازه گیری های کمی پلازما هیچ رویکرد درمانی قابل توجهی به پزشک معالج ارائه نمی دهد.

تعدادی از عوامل مانند مقدار داروی مصرفی، مصرف همزمان سایر داروها، سن و وزن بیمار، می توانند فارماکوکینتیک بنزودیازپین ها را تغییر داده و بر آزمایش های ادراری تأثیر بگذارند. به طور کلی، متابولیت های بنزودیازپین ها را می توان سه ساعت پس از مصرف تشخیص داد و ممکن است تا دو هفته قابل تشخیص باقی بمانند. شایان ذکر است، افایرنز، یک مهارکننده گیرنده کلتوزیدی ترانس کریپتاز معکوس که در درمان عفونت HIV استفاده می شود، می تواند منجر به نتیجه مثبت کاذب در بررسی بنزودیازپین ها شود.

آزمایشات تشخیصی عمومی

- بررسی گلوکز خون، برای رد هایپوگلیسمی به عنوان علت تغییر در وضعیت هشیاری
- بررسی سطوح استامینوفن و سالیسیلات، جهت رد مصرف همزمان
- الکتروکاردیوگرام (ECG)، جهت غربالگری اختلال سیستم هدایتی توسط داروهایی که بر فواصل QRS یا QTc تأثیر می گذارند.
- تست بارداری در زنان در سنین باروری
- بررسی غلظت اتانول سرم با توجه به دشواری تمایز بین علائم بالینی در پی مصرف بیش از حد بنزودیازپین ها و اتانول



آزمایش‌های بیشتر بر اساس یافته‌های بالینی درخواست می‌شوند:

- تغییر هوشیاری به دنبال تب می‌تواند نشانگر مننژیت یا سایر عفونت‌ها باشد و نیازمند ارزیابی کامل، از جمله ارزیابی مایع مغزی-نخاعی است.
- در صورت وجود شواهد آسیب داخل جمجمه یا تروما، لازم است CT scan سر انجام شود.

راهکار درمانی

درمان اولیه

همچون هر مسمومیت دیگری، مدیریت مصرف بیش از حد بنزودیازپین‌ها با ارزیابی سریع راه هوایی، تنفس و گردش خون بیمار آغاز می‌شود.



➤ در صورت لزوم، لوله‌گذاری داخل تراشه به سرعت انجام شود.

➤ در صورت نیاز، اکسیژن تجویز شود.

➤ دسترسی داخل وریدی (IV line) ایجاد شود.

➤ نظارت مداوم بر قلب انجام شود.

➤ بررسی قند خون از نوک انگشت انجام شود.

➤ کاپنوگرافی می‌تواند برای نظارت بر بیماران در معرض خطر هیپوونتیلیاسیون مفید باشد.

در موارد مصرف بیش از حد بنزودیازپین‌ها به تنهایی، شرح‌حال‌گیری، معاینه فیزیکی (با توجه خاص به علائم اختلال عملکرد تنفسی، تروما، و مسمومیت ناشی از مصرف همزمان) و پایش منظم کارساز خواهد بود.

مصرف بیش از حد بنزودیازپین‌ها در همراهی با سایر عوامل، مانند مواد مخدر یا اتانول، خطر بروز عوارض را افزایش می‌دهد.

در موارد مصرف بیش از حد بنزودیازپین‌ها که با دپرسیون یا نارسایی تنفسی همراه است، احتمال مصرف بیش از حد مواد مخدر به صورت همزمان وجود داشته و تجویز دوزهای مناسب نالوکسان منطقی است. نالوکسان از نظر عدم ایجاد عارضه تشنج بسیار ایمن‌تر از فلومازنیل است.

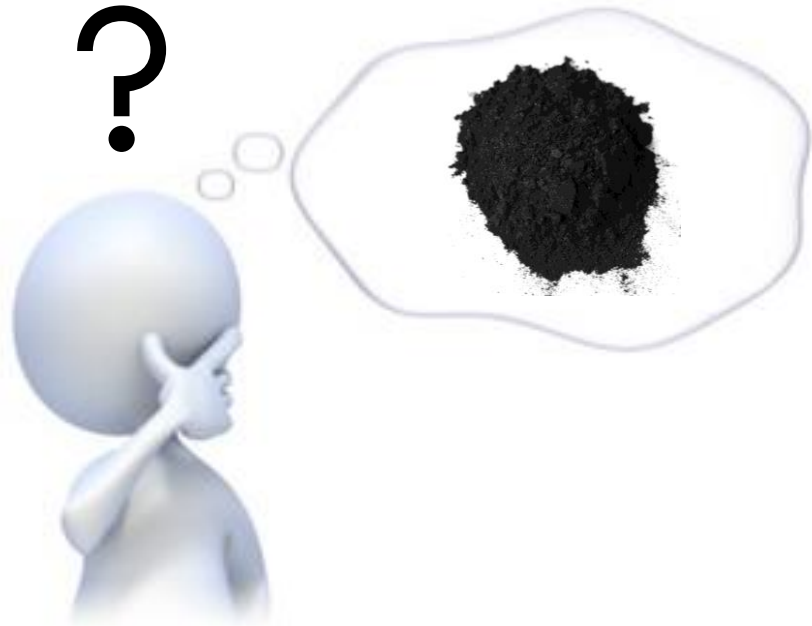
سمیت‌زدایی

سمیت‌زدایی دستگاه گوارش با زغال فعال معمولاً در موارد مصرف بیش از حد بنزودیازپین‌ها به تنهایی، فایده‌ای نداشته و خطر آسپیراسیون را افزایش می‌دهد. بهتر است این بیماران، با زغال فعال تحت درمان قرار نگیرند؛ مگر اینکه احتمال مصرف داروی دیگری که با زغال فعال قابل درمان است وجود داشته و راه هوایی بیمار محافظت شود (به طور طبیعی یا با یک لوله تراشه کاف‌دار).

در صورت نیاز، زغال فعال به صورت تک‌دوز (1g/kg) به صورت خوراکی یا از طریق ng tube تجویز می‌شود. در صورت تجویز پس از یک ساعت از مصرف بنزودیازپین‌ها، کارایی آن بسیار پایین خواهد بود.

شستشوی کامل روده به دلیل نادر بودن اشکال پیوسته‌رهش این دسته دارویی و دشواری روند اجرا، عموماً غیرضروری است.

به‌کارگیری زغال فعال چند دوز یا همودیالیز در خصوص این بیماران موثر نیست.



آنتی‌دوت؛ فلومازنیل



فلومازنیل یک آنتاگونیست رقابتی غیراختصاصی گیرنده بنزودیازپین است که برای معکوس کردن آرام‌بخشی ناشی از بنزودیازپین‌ها به دنبال بیهوشی عمومی، آرام‌بخشی حین جراحی و یا مصرف بیش از حد مورد استفاده قرار می‌گیرد.

تجویز فلومازنیل می‌تواند تشنج‌های ناشی از قطع مصرف را در بیمارانی که دچار سوء مصرف بنزودیازپین‌ها بوده یا به مدت طولانی این دست دارویی را مصرف کرده‌اند، تسریع کند. اگر بیمار به صورت همزمان داروهایی با خاصیت تشنج مصرف کرده‌باشد، احتمال بروز چنین خطراتی بیشتر خواهد بود.

نیاز به فلومازنیل به دنبال عوارض ایاتروژنیک، مانند مصرف بیش از حد در طی یک فرایند درمانی، شایع‌تر است.

لازم به ذکر است، فلومازنیل همواره دپرسیون تنفسی ناشی از مصرف بیش از حد بنزودیازپین‌ها را معکوس نمی‌کند.

مزیت فلومازنیل

عدم نیاز به اقداماتی مانند لوله‌گذاری داخل نای، CT scan و LP، و بهبود وضعیت روانی بیمار به دنبال معکوس‌شدن اثرات آرام‌بخشی بنزودیازپین‌ها. به نظر می‌رسد فلومازنیل زمانی که برای برگرداندن اثرات آرام‌بخشی بنزودیازپین‌ها طی فرایندهای پزشکی در بیمارانی که به طور مزمن از این داروها استفاده نمی‌کنند، به کار می‌رود، بی‌خطر و موثر باشد.

کودکان خردسال بیشتر مستعد ابتلا به دپرسیون تنفسی ناشی از بنزودیازپین‌ها هستند و تحمل کمتری نسبت به مصرف این داروها دارند. بنابراین، موارد منع مصرف فلومازنیل در جمعیت اطفال کمتر مورد توجه قرار گرفته و در صورت لزوم می‌توان از فلومازنیل استفاده کرد. با این وجود، در موارد مصرف بیش از حد بنزودیازپین‌ها به تنهایی و به صورت خوراکی عموماً نیازی به تجویز آنتی‌دوت وجود ندارد.



عوارض جانبی فلومازنیل

استفراغ، تپش قلب، آتاکسی، سرگیجه، بی‌قراری، اضطراب، بی‌خوابی، درد در محل تزریق، تاری دید، دیس پنه، هایپرونتیلیاسیون

از آنجایی که در مصرف بیش از حد بنزودیازپین‌ها به صورت خوراکی مرگ و میر نادر است، خطرات درمان با فلومازنیل در این موارد اغلب بیشتر از مزایای آن خواهد بود.



دوز مورد استفاده در نوزادگان

دوز اولیه توصیه شده: ۰/۲ میلی گرم به صورت انفوزیون داخل وریدی آهسته طی یک تا دو دقیقه

دوزهای مکرر ۰/۲ میلی گرم، تا حداکثر دوز ۱ میلی گرم، تا زمان حصول اثر مورد نظر قابل تجویز است.

در صورت بازگشت مجدد اثر آرام بخشی، رژیم دوز شرح داده شده را می توان تکرار کرد، اما نباید بیش از ۳ میلی گرم فلومازنیل در مدت یک ساعت تجویز شود.

دوز مورد استفاده در کودکان

دوز اولیه: ۰/۰۱ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت انفوزیون داخل وریدی آهسته طی یک تا دو دقیقه (حداکثر دوز ۰/۲ میلی گرم)

دوز اولیه ممکن است در فواصل یک دقیقه ای (یا بیشتر) با حداکثر چهار دوز تکراری ۰/۰۰۵ تا ۰/۰۱ میلی گرم بر کیلوگرم (حداکثر ۰/۲ میلی گرم) در هر دوز دنبال شود.

✓ حداکثر دوز نباید از ۰/۰۰۵ میلی گرم بر کیلوگرم (مجموعاً ۱ میلی گرم) تجاوز کند؛ دوز کمتر ارجح است.

✓ حداکثر اثر یک تک دوز فلومازنیل تقریباً ۶ تا ۱۰ دقیقه پس از تجویز داخل وریدی ایجاد می شود.

✓ در بیمارانی که در معرض خطر بیشتر تشنج یا بی قراری به دنبال بازگشت اثرات بنزودیازپین ها قرار دارند، لازم است فواصل زمانی تا تجویز دوزهای بعدی رعایت شود.

✓ دوره اثر فلومازنیل کوتاه است (۰/۷ تا ۱/۳ ساعت) و ممکن است مدت اثر بنزودیازپین های طولانی اثر یا دوزهای بالای بنزودیازپین ها بیشتر از فلومازنیل باشد. در این حالت، تجویز دوزهای ۰/۲ میلی گرم (حداکثر دوز کل ۱ میلی گرم) تا زمان حصول اثر مطلوب، امکان پذیر است.

✓ در بیمارانی که با بنزودیازپین های طولانی اثر مورد مسمومیت قرار گرفته اند و یا در افراد دچار نارسایی کبدی، ممکن است به انفوزیون مداوم فلومازنیل (۰/۲۵ تا ۱ میلی گرم در ساعت) نیاز باشد.

بستری و ترخیص

بیمارانی که نیاز به تهویه مکانیکی دارند یا همزمان عوامل دیگری با اثرات مشابه مصرف کرده‌اند، اندیکاسیون بستری در بخش مراقبت‌های ویژه را دارند.

در خصوص اکثر بیمارانی که دچار سو مصرف بنزودیازپین‌ها به تنهایی می‌باشند، امکان ترخیص پس از این که به مدت ۴ تا ۶ ساعت جهت ارزیابی روانپزشکی تحت نظر قرار گرفتند، وجود دارد؛ مشروط بر اینکه علائم مربوطه مانند سرکوب سیستم عصبی مرکزی برطرف شده باشد و بیمار بتواند پس از این مدت، به راحتی راه برود.



بیمارانی که بیش از شش ساعت درگیر علائم مستمر مسمومیت هستند، لازم است تا زمان برطرف شدن علائم، تحت نظارت، بستری شوند.

1. Greller, H., & Gupta, A. (2017). Benzodiazepine poisoning and withdrawal. *Traub SJ, Grayzel (Eds.)*.
2. Antonova-Šiaudvytė, V. (2022) Recognizing benzodiazepine poisonings and providing appropriate treatment.
3. Shannon, M. W., Borron, S. W., Burns, M. J., Haddad, L. M., & Winchester, J. F. (2007). *Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose* (4th ed). Saunders/Elsevier. 671-86
4. U.S. Food and Drug Administration. (2020, September 3). *Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers*. <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>