

Trovanje sedativima – osmogodišnje retrospektivno istraživanje u Centru za hitnu medicinu – središnji hitni prijam KB „Sveti Duh“

Sedative poisoning – eight-year retrospective study in the Centre of Emergency Medicine Clinical Hospital „Sveti Duh“

Višnja Nesek Adam, Natalija Mijatović, Ivana Kahlina, Ivana Srzić, Anika Galunić Stepić, Ivan Jurić*

Sažetak

U radu je retrospektivno analizirana učestalost bolesnika zaprimljenih u Centar za hitnu medicinu – Središnji hitni prijam KB „Sveti Duh“ zbog trovanja sedativima u razdoblju od siječnja 2008. do rujna 2015. godine. Analizirani su demografski podaci bolesnika, vrste sedativa kojima je izvršeno trovanje, te klinička simptomatologija, terapijski postupci i ishod liječenja. Podaci su prikupljeni iz baze podataka informatičkog bolničkoga sustava, te arhive medicinske dokumentacije. Istraživanje je obuhvatilo 444 bolesnika. Najveći broj bolesnika zaprimljenih zbog trovanja bio je u dobnoj skupini od 36 do 55 godina (50%). S obzirom na spol, veći je udio žena (64%), a najčešći uzročnik trovanja bio je diazepam (67,1%). Kod najvećeg broja otrovanih bolesnika nije bilo značajnih kliničkih simptoma (31%) ili je bila izražena blaga somnolencija, sedacija ili pospanost (45%). U 87% bolesnika primijenjena je infuzijska terapija kristaloidnim otopinama, a u 55% njih antidot flumazenil. Najveći broj bolesnika (81%) bio je zadržan na promatranju do nestanka simptoma, te nakon toga upućen u nadležnu psihijatrijsku ustanovu. Smrtni ishod zabilježen je kod 8 bolesnika. U zaključku možemo naglasiti da trovanja sedativima predstavljaju značajan problem za sve liječnike koji rade u hitnoj medicinskoj službi. Iako većina bolesnika ne zahtijeva hospitalizaciju i nema izraženu težu kliničku simptomatologiju, 8 umrlih bolesnika ukazuje na široku dostupnost sedativa, a time i potrebu za boljom regulacijom propisivanja, kao i potrebu za stalnom edukacijom u zbrinjavanju istih.

Ključne riječi: sedativi, trovanje

Summary

The study retrospectively analyzed sedative poisoning among patients admitted to the Centre of Emergency Medicine of Clinical Hospital “Sveti Duh” from January 2008 to September 2015.

Patients' demographic, sedative medication type, clinical symptoms, therapeutic procedures and outcomes were analysed. Data were collected from the hospital medical information system, and from the patients' medical records. The study included 444 patients. The majority of patients were between 36 to 55 years of age (50%). In relation to gender, a greater number of cases occurred in female patients (64%) and the most frequently ingested drug was diazepam (67.1%). Most patients had no clinical manifestation of poisoning (31%) or just relatively mild symptoms included sedation, drowsiness and mild somnolence (45%). For the treatment, 87% of patients received IV solution and 55% received antidote flumazenil. The majority of patients were kept under observation until signs and symptoms of poisoning had been resolved, and then sent to psychiatric hospitals. Deaths were recorded in 8 patients.

In conclusion, we need to emphasize that the acutely poisoned patient remains a common problem facing doctors working in the Emergency Department. Although, most poisoned patients do not require

* KB „Sveti Duh“, Zagreb, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje (doc. dr. sc. Višnja Nesek Adam, dr. med.); Sveučilište J. J. Strossmayer, Medicinski fakultet Osijek (doc. dr. sc. Višnja Nesek Adam, dr. med., Natalija Mijatović, bacc. med.techn., Ivana Kahlina, bacc. med. techn.); KB „Sveti Duh“, Centar za hitnu medicinu – Središnji hitni prijam (Ivana Srzić, dr. med. Anika Galunić Stepić, dr. med., Ivan Jurić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / Correspondence address: Višnja Nesek Adam, Žerjavićeva 12, 10000 Zagreb; E-mail: visnja.nesek@hotmail.com

Primljeno/Received 2016-12-28; Ispravljeno/Revised 2017-01-23; Prihvaćeno/Accepted 2017-02-16

hospitalization and do not have significant clinical symptoms, the widespread use and availability of sedatives resulted in 8 deaths. This high rate of mortality indicated the need for better control and more restrictions on prescribing sedatives and continuing education in the management of these patients.

Key words: sedative, poisoning

Med Jad 2017;47(3-4):153-161

Uvod

Trovanja su patološka stanja nastala unosom otrova ili tvari koje, s obzirom na način djelovanja na ljudski organizam i količinu djeluju na poremećaj funkcije i strukture organa, kao i cijelog organizma. Mogu biti slučajna, namjerna ili kriminalna, te predstavljaju značajan javnozdravstveni problem.¹ Učestalost trovanja u razvijenim zemljama kreće se između 0,076% do 0,7%.^{2,3} Najzastupljenije tvari koje uzrokuju trovanja su lijekovi, a od lijekova najzastupljeniji su psihoaktivni lijekovi u koje ubrajamo i sedative. Usprkos činjenici da se sedativi u Hrvatskoj mogu dobiti isključivo na liječnički recept, učestalost trovanja raste, kako u svijetu, tako i u našoj zemlji.⁴ U odrasloj populaciji, prema podacima Američkog udruženja centara za kontrolu trovanja (American Association of Poison Control Centers – AAPCC), najčešći lijekovi koji se koriste u svrhu trovanja, te pokušaja samoubojstva su analgetici (11,3%), na drugom su mjestu sedativi i antipsihotici (5,9%), te antidepresivi (4,4%).⁵ Slični podaci karakteristični su i za druge razvijene zemlje,^{6,7} a prema Izvešću Centra za kontrolu otrovanja u Hrvatskoj za razdoblje od 1. siječnja do 31. prosinca 2015. najzastupljenije tvari koje su uzrokovale otrovanja bili su također lijekovi, (37% od ukupnoga broja slučajeva s poznatim uzrokom otrovanja), od kojih su najzastupljeniji bili psihoaktivni lijekovi (34% od ukupnog broja slučajeva otrovanja lijekovima), uključujući neuroleptike, benzo-diazepine, antidepresive i hipnotike.⁸

Cilj ovoga istraživanja bio je utvrditi učestalost akutnoga trovanja sedativima u bolesnika zaprimljenih u Centar za hitnu medicinu – SHP KB „Sveti Duh“ ovisno o dobi i spolu, vrstama sedativa kojima je izvršeno trovanje, te kliničkim simptomima i ishodu liječenja.

Metode i ispitanici

Istraživanje je provedeno kao retrospektivna opažajna istraživačka studija koja je uključivala učestalost bolesnika zaprimljenih u hitnu internističku ambulantu Centra za hitnu medicinu – Središnji hitni prijam KB „Sveti Duh“ zbog akutnog trovanja sedativima u razdoblju od 1. siječnja 2008. godine do 1. rujna 2015. godine. Identitet bolesnika u cijelosti je anonimna i zaštićena, a istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva KB „Sveti Duh“ pod brojem 01-

4157. Podaci su prikupljeni dijelom iz baze podataka informatičkog bolničkog sustava a dijelom iz arhive medicinske dokumentacije bolesnika.

Analizirana je učestalost bolesnika zaprimljenih zbog trovanja, te vrsti sedativa kojima je trovanje izvršeno. Također su analizirani podaci o dobi i spolu bolesnika, najčešćim simptomima trovanja, terapijskim postupcima, načinu trovanja (slučajno, namjerno ili kriminalno), unosu (intravenski, peroralno), kao i ishodu liječenja.

Rezultati su prikazani pokazateljima deskriptivne statistike: kvalitativne varijable kao apsolutni brojevi i postoci, a kvantitativne varijable aritmetičkom sredinom, i standardnom devijacijom u slučaju normalne raspodjele. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Razlike kategorijskih varijabli testirane su χ^2 testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli Studentovim t testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom. Razina značajnosti postavljena je na $p = 0,05$. Dobiveni podaci statistički su obrađeni računalnim programom STATISTICA for Windows, Release 10.0.

Rezultati

U istraživanje je uključeno 444 bolesnika zaprimljenih u hitnu internističku ambulantu KB „Sveti Duh“ u razdoblju od 1. siječnja 2008. godine do 1. rujna 2015. godine zbog akutnog trovanja sedativima od ukupno 140.786 pregledanih bolesnika što iznosi 0,32% (Tablica 1). Kod svih bolesnika sedativi su uneseni peroralno i većina 441/444 (99,3%) trovanja su bila namjerna, uz izuzetak dva slučajna i jednog kriminalnog. Prosječna dob bolesnika iznosila je $53 \pm 14,9$ godine. Najmlađi bolesnik imao je 15 godina, a najstariji 91 godinu. Najveći broj bolesnika bio je u dobnoj skupini od 36 do 45 godina, 124/444 (28%), te od 46 do 55 godina, 99/444 (22%), dok je najmanji broj bolesnika zabilježen u skupini bolesnika iznad 67 godina, 32/444 samo 7% (Tablica 2).

Prateći distribuciju bolesnika s obzirom na spol, vidljivo je, da je tijekom promatranog razdoblja zabilježen statistički značajno veći broj žena, 282/444 (64%) u odnosu na muškarce, 162/444 (36%) ($p < 0,001$). Međutim, iako je pojavnost trovanja sedativima češća u žena, nema statistički značajne razlike između muškaraca i žena vezano uz dob ($p = 0,740$) (Tablica 3).

Tablica 1. Broj (%) bolesnika zaprimljenih od siječnja 2008. do rujna 2015. god. u internističku ambulantu Centra za hitnu medicinu – SHP zbog trovanja sedativima

Table 1 Number (%) of patients admitted from January 2008 to September 2015 in the Internist Surgery of the Emergency Medicine Centre – EMC due to sedative poisoning

Broj bolesnika primljenih u hitnu internističku ambulantu Centra za hitnu medicine Number of patients admitted in the Emergency Internist Surgery of the Emergency Medicine Centre		
Godina Year	Ukupan broj bolesnika Total number of patients	Bolesnici otrovani sedativima n (%) Patients poisoned with sedatives (%)
2008.	15 127	74 (0,49)
2009.	17 577	55 (0,31)
2010.	17 744	60 (0,34)
2011.	18 129	50 (0,28)
2012.	18 853	52 (0,28)
2013.	18 579	54 (0,29)
2014.	20 646	52 (0,25)
2015.*	14 131	47 (0,33)
Ukupno / Total	140 786	444 (0,32)

*do 1. rujna / until September 1st

2. Razdioba bolesnika prema dobi u razdoblju od siječnja 2008. do rujna 2015.

Table 2 Distribution of patients according to age in the period from January 2008 to September 2015

Dob/Age	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.	2015.*	Ukupno / Total (%)
15-25	13	4	11	8	4	9	6	8	63 (14)
26-35	15	15	8	9	11	7	3	3	71 (16)
36-45	19	16	22	12	11	13	19	12	124 (28)
46-55	18	12	12	10	14	12	8	13	99 (22)
56-66	5	3	4	9	10	9	5	10	55 (12)
67-	4	5	3	2	2	4	11	1	32 (7)
Ukupno (%) / Total (%)									444 (100)

*do 1. rujna / until September 1st

Tablica 3. Utjecaj dobi i spola na pojavnost bolesnika sa simptomima trovanja sedativima u razdoblju od siječnja 2008. do rujna 2015.

Table 3 Influence of age and gender in the appearance of patients with sedative poisoning symptoms in the period from January 2008 to September 2015

Godina Year	Muškarci /Men				Žene/Women			
	Statistički pokazatelji za dob Statistic indicators of age				Statistički pokazatelji za dob Statistic indicators of age			
	n (%)	X ± SD	X _{min}	X _{maks.}	n (%)	X ± SD	X _{min.}	X _{maks.}
2008.	21 (28)	39,5 ± 9,6	24	58	53 (72)	41,8 ± 17,6	15	91
2009.	24 (44)	45,3 ± 12,9	27	78	31 (56)	39,6 ± 15,2	15	74
2010.	24 (40)	36,0 ± 12,9	16	56	36 (60)	36,0 ± 15,2	16	80
2011.	15 (30)	47,0 ± 14,6	29	72	35 (70)	41,2 ± 14,2	18	64
2012.	17 (33)	44,9 ± 11,1	24	60	35 (67)	45,6 ± 13,2	17	78
2013.	22 (41)	37,4 ± 15,7	19	62	32 (59)	49,8 ± 15,7	19	86
2014.	20 (38)	46,3 ± 11,7	18	71	32 (62)	48,6 ± 19,0	18	89
2015.*	19 (40)	43,9 ± 16,1	19	75	28 (60)	45,4 ± 13,4	20	67
Ukupno/Total	162 (36)	42,2 ± 12,4	16	78	282 (64)	44,5 ± 15,6	15	91

*do 1. rujna; n = broj bolesnika; X ± SD = aritmetička sredina ± standardna devijacija; X_{min.} = najniža dob; X_{maks.} = najviša dob

*until September 1st; n = number of patients; X ± SD = arithmetic medium ± standard deviation; X_{min} = youngest age; X_{max} = highest age

Iz Tablice 4, s obzirom na ukupan broj uzetih različitih vrsta sedativa koji iznosi 538, vidljivo je da je određen broj bolesnika uzimao kombinaciju istih. Najčešći uzročnik trovanja bio je diazepam 274/444 (61,7%), zatim zolpidem 92/444 (20,7%), te alprazolam 83/444 (18,7%). U značajno manjoj mjeri kao uzročnici trovanja bili su zastupljeni olanzapin 3/444 (0,7%) i flurazepam 2/444 (0,5%) (Tablica 4). Vezano uz kliničku simptomatologiju također je važno naglasiti da su se pojedini bolesnici prezentirali istodobno s više različitih simptoma (Tablica 5). U 137/444 (31%) otrovanih bolesnika nije bilo značajnih poremećaja u kliničkom statusu, u 111/444 (25%) slučajeva bolesnici su bili somnolentni, a u 89/444 (20%) slučajeva samo sedirani i pospani. Ozbiljniji

simptomi, poput respiracijske insuficijencije pojavili su se u samo 12/444 (3%) slučajeva. Terapijski postupci su također kombinirani (Tablica 6). Najčešće primijenjeni terapijski postupci su infuzijska terapija kristaloidnim otopinama u 386/444 (87%) zaprimljenih bolesnika, te primjena antidota flumazenila u 242/444 (55%) bolesnika. U 12/444 (3%) bolesnika primijenjeno je samo ispiranje želuca. U 58/444 (13%) bolesnika nije primijenjena terapija (Tablica 6). Najveći broj bolesnika 360/441 (81%) bio je zadržan na promatranju do prestanka kliničkih simptoma, te nakon toga upućen u nadležnu psihijatrijsku ustanovu. Samo 62/444 (14%) bolesnika zahtijevalo je hospitalizaciju, dok je smrtni ishod zabilježen u 8/444 (2%) bolesnika (Tablica 7).

Tablica 4. Razdioba vrste sedativa kao uzročnika trovanja
Table 4 Distribution according to type of sedative as poisoning causer

Godina / Year	Broj bolesnika / Number of patients								Ukupno (%) Total (%)
	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.	2015.*	
Vrsta sedativa Type of sedative									
Benzodiazepinski sedativi / Benzodiazepine sedatives									
Diazepam	42	34	28	30	36	32	38	34	274 (61,7)
Alprazolam	14	12	9	9	9	14	9	7	83 (18,7)
Oksazepam	4	3	7	5	2	2	2	1	26 (5,9)
Nitrazepam	12	1	2	2	0	1	1	2	21 (4,7)
Lorazepam	4	3	2	1	1	4	1	3	19 (4,3)
Midazolam	0	1	3	2	1	1	0	2	10 (2,3)
Bromazepam	0	0	3	1	2	1	1	0	8 (1,8)
Olanzapin	0	0	0	0	0	0	0	3	3 (0,7)
Flurazepam	0	0	0	0	0	1	1	0	2 (0,5)
Nebenzodiazepinski sedativi / Nonbenzodiazepine sedatives									
Zolpidem	20	9	14	13	7	13	8	8	92 (20,7)
Ukupno / Total									538 (121)

*do 1. rujna/until September 1st

Tablica 5. Učestalost kliničkih simptoma trovanja
Table 5 Frequency of clinical poisoning symptoms

Godina / Year	Broj bolesnika / Number of patients								Ukupno (%) Total (%)
	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.	2015.*	
Simptomi / Symptoms									
Hipotenzija Hypotension	12	5	13	5	2	7	8	4	56 (13)
Tahikardija Tachycardia	8	5	11	3	1	4	3	1	36 (8)
Sedacija i pospanost Sedation and sleepiness	8	6	15	16	8	11	12	13	89 (20)
Somnolencija Somnolence	11	15	20	5	9	19	23	9	111 (25)

Godina/ Year	Broj bolesnika / Number of patients								Ukupno (%) Total (%)
	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.	2015.*	
Simptomi / Symptoms									
Dezorijentiranost <i>Disorientation</i>	1	2	6	3	2	2	2	2	20 (5)
Bez svijesti <i>Unconscious</i>	12	6	5	3	2	4	4	7	43 (10)
Povraćanje <i>Vomiting</i>	6	2	0	0	0	1	1	1	11 (2)
Respiracijska insuficijencija <i>Respiration insufficiency</i>	2	2	1	0	1	1	3	2	12 (3)
Sužene zjenice <i>Constricted pupils</i>	2	4	0	2	2	2	3	2	17 (4)
Ostalo (tresavica, nemir) <i>Other (shivering, restlessness)</i>	2	1	2	3	3	4	4	5	24 (5)
Bez poremećaja <i>Without symptoms</i>	40	21	18	12	8	13	12	13	137 (31)

*do 1. rujna/ until September 1st

Tablica 6. Terapijski postupci
Table 6 Therapeutic procedures

Godina / Year	Broj bolesnika / Number of patients								Ukupno (%) Total (%)
	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.	2015.*	
Terapija / Therapy									
Flumazenil	38	26	35	29	27	28	36	23	242 (55)
Ispiranje želuca <i>Gastric lavage</i>	8	2	3	1	0	0	0	0	14 (3)
Infuzijska terapija <i>Infusion therapy</i>	64	50	50	44	46	47	45	40	386 (87)
Intubacija <i>Intubation</i>	2	2	1	0	0	1	4	2	12 (3)
Bez specifične terapije <i>Without specific therapy</i>	10	5	10	6	6	7	7	7	58 (13)

*do 1. rujna / until September 1st

Tablica 7. Ishodi liječenja
Table 7 Treatment results

Godina Year	Broj bolesnika / Number of patients								Ukupno (%) Total (%)
	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.	2015.*	
Ishod liječenja / Treatment result									
Hospitalizacija <i>Hospitalization</i>	19	9	5	2	3	6	8	10	62 (14)
Promatranje <i>Observation</i>	55	46	52	48	46	42	42	29	360 (81)

Godina <i>Year</i>	Broj bolesnika / <i>Number of patients</i>								Ukupno (%) <i>Total (%)</i>
	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.	2015.*	
Psihijatrijska ustanova <i>Psychiatric institute</i>	69	53	56	48	49	43	42	36	396 (89)
Napustio svojevoljno hitnu službu <i>Voluntarily left Emergency Service</i>	2	1	3	4	3	4	4	5	26 (6)
Smrtni ishod <i>Death result</i>	3	1	1	0	0	0	2	1	8 (2)

* do 1. rujna // until September 1st

Rasprava

Iako se sedativi u većini razvijenih zemalja, uključujući i Hrvatsku, mogu dobiti samo na liječnički recept, vrlo često se propisuju, te uz lijekove koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav predstavljaju grupu najčešće korištenih lijekova.⁹ Upravo velika učestalost propisivanja, a samim time i njihova laka dostupnost doprinosi izboru i čestoj primjeni pri pokušaju namjernog predoziranja, odnosno samo-ozljeđivanja.¹⁰ Učestalost trovanja u svrhu samo-ozljeđivanja kreće se između 46 do 97,2%.^{11,12} U našem istraživanju 99% trovanja bila su namjerna s ciljem oduzimanja života, što upućuje na zlouporabu sedativa i njihovu uporabu izvan indikacijskog područja. Najveća učestalost intoksikacije zabilježena je u dobnoj skupini od 36 do 45 godina, što je u skladu s epidemiološkim podacima drugih istraživanja.^{11,13,14} Naime, osobe mlađe i srednje životne dobi sklonije su zlouporabi sedativa zbog brojnih problema s kojim se susreću, od egzistencijalnih do obiteljskih, te ih lako i legitimno nabavljaju od svojih liječnika obiteljske medicine pod izgovorom da su im neophodni za liječenje nesanicice ili anksioznosti.¹⁰ Spolne razlike kod pokušaja samoubojstva, kao i metode izvršenja, u velikoj mjeri ovise o sociodemografskim karakteristikama populacije u određenom području, te ukupnom psihičkom i socioekonomskom stanju stanovništva.¹⁵ Iako muškarci češće dovršavaju samoubojstva, žene se četiri puta češće odlučuju na taj akt.¹⁵ Europski podaci ukazuju da su trovanja lijekovima češća u žena, dok su samoozljeđivanja vatrenim oružjem češća u muškaraca.¹¹ I brojna druga istraživanja ukazuju na veću učestalost trovanja u skupini mlađih žena.^{12,16,17} Razlog je dijelom i psihološka struktura žena i jači senzibilitet na stresne situacije. U našem istraživanju odnos trovanja žena prema muškarcima iznosi 1,7:1.

Također, sva trovanja su bila izvršena peroralnim unosom, što je u skladu s ranijim istraživanjem.^{17,18} Kao najčešći uzročnik trovanja sedativima u našem

istraživanju izdvojili su se benzodiazepini, odnosno, u više od 60% bolesnika, diazepam. Diazepam je jedan od najčešće korištenih benzodiazepina općenito, što potvrđuje i izvješće Agencije za lijekove i medicinske proizvode u kojem se diazepam nalazi na 3. mjestu od 10 najviše propisivanih lijekova.⁹ Naime, učestalost primjene diazepamima vezana je uz široko indikacijsko područje koje obuhvaća ne samo psihijatrijske, nego i kardijalne, neurološke i reumatske bolesnike.

Poznato je da benzodiazepini zbog svoje velike terapijske širine (širok raspon između minimalne terapijske doze i minimalne toksične doze) imaju nizak potencijal akutne toksičnosti. Najizraženiji farmakološki učinak benzodiazepina je anksiolitički, dok je depresivni učinak na kardiovaskularni i respiracijski sustav, te središnji živčani sustav (SŽS), izražen u značajno manjoj mjeri. Međutim, kod trovanja dominantan simptom je upravo posljedica sedacijskog djelovanja na SŽS. Iz tog razloga najizraženiji simptomi trovanja su blaži poremećaji svijesti (pospanost, somnolencija), ataksija i oslabljeni refleksi. Međutim, postoji mogućnost pojave i težih poremećaja svijesti sve do nastanka kome praćene respiracijskom insuficijencijom i poremećajima srčanoga ritma. Takve poremećaje najčešće susrećemo u bolesnika koji u svrhu samoozljeđivanja primjenjuju kombinacije benzodiazepina s nekim drugim sedativima, opioidima i/ili alkoholom. Doze benzodiazepina koje su potrebne da bi dovele do respiracijske insuficijencije i kome, teško je kvantificirati, jer ovise o brojnim čimbenicima kao što su dob, tjelesna težina i genetski čimbenici, te već ranije spomenuta primjena s nekim drugim sedativima i/ili alkoholom. U slučaju primjene benzodiazepina u kombinaciji s alkoholom, alkohol, ne samo što povećava učinak benzodiazepina, već povećava i njihov afinitet vezivanja na vezna mjesta na GABA receptorima, a time i značajno povećava depresivski učinak na respiraciju i SŽS.¹⁹ Rezultati našega istraživanja pokazuju da se najveći broj bolesnika prezentirao bez značajnih simptoma ili samo

blažim poremećajima svijesti u smislu sedacije pospanosti, somnolencije i dezorjentiranosti. No, važno je naglasiti da su 43 bolesnika zaprimljena bez svijesti, od kojih je 12 zahtijevalo intubaciju i uspostavljanje dišnoga puta zbog respiracijske insuficijencije. Kod tih bolesnika benzodiazepini su najčešće kombinirani s alkoholom, kombinacijama sedativa i/ili analgeticima.

Iako vrlo rijetko, benzodiazepini mogu izazvati i hemodinamske poremećaje koji su posljedica depresivnog djelovanja na kardiocirkulacijski sustav. Klinički se očituju bradikardijom, hipotenzijom ili poremećajima srčanoga ritma. U našem istraživanju, samo u manjeg broja bolesnika zabilježena je hipotenzija i tahikardija. Iako se tahikardija ne veže uz trovanje benzodiazepinima, zabilježena je u istraživanju koje su proveli Eizadi-Mood N i sur.²⁰ prateći kardiovaskularne promjene kod bolesnika otrovanih benzodiazepinima. U njihovom istraživanju zabilježena je tahikardija u 5,25% bolesnika, a hipotenzija u 2,99% bolesnika. Također, istraživanje provedeno na životinjskom modelu ukazivalo je na mogućnost razvoja refleksne tahikardije.²¹

Od terapijskih postupaka u liječenju trovanja benzodiazepinima, najčešće se primjenjuju potporne mjere, te primjena specifičnog antidota flumazenila. Flumazenil je nespecifični kompetitivni antagonist benzodiazepinskih receptora koji se primarno koristi za reverziju sedacije a time posredno i za poboljšanje respiracijske funkcije.²² U samom početku smatrao se sigurnim lijekom, te se njegova primjena preporučala i u dijagnostičke svrhe u bolesnika zaprimljenih u hitnu medicinsku službu u komatoznom stanju.²³ Međutim, tijekom godina zabilježeni su ozbiljni neželjeni učinci, kao što su konvulzije i srčane aritmije. Iako, mnoge studije ukazuju da je primjena flumazenila sigurna i učinkovita, te dovodi do brze reverzije sedacije, bez veće učestalosti konvulzija,^{24,25} meta-analiza objavljena 2016. god. ukazuje na statistički značajno veći rizik konvulzija i supraventrikularne tahikardije u bolesnika kod kojih je primjenjivan flumazenil u odnosu na grupu bolesnika koji su primali placebo.²⁶ Budući da se većina bolesnika otrovanih benzodiazepinima oporavi bez specifične terapije, danas se smatra da rutinska primjena flumazenila nije preporučljiva, a u bolesnika koji su osim benzodiazepina uzeli i lijekove koji mogu izazvati konvulzije kao što su triciklički antidepresivi, u bolesnika na dugotrajnoj benzodiazepinskoj terapiji, te u bolesnika s proširenim QRS kompleksom ili tahikardijom, primjena flumazenila smatra se kontraindiciranom. Prema podacima Nelsona i sur.²⁷ samo 10% bolesnika se smatra pogodnim za primjenu flumazenila. U našoj retrospektivnoj analizi flumazenil je primijenjen u više od 50% bolesnika, no

u samo jedne bolesnice koja je zaprimljena u komatoznom stanju zbog trovanja kombinacijom diazepamom, zolpidenom i kvetiapienom zabilježen je poremećaj srčanoga ritma i generalizirane konvulzije. Bolesnica je u stanju kome na strojnoj ventilaciji preminula šestoga dana boravka u bolnici.

Predoziranje benzodiazepinima najčešće ne izaziva težu kliničku simptomatologiju i simptomi se razvijaju postepeno unutar 4 sata, te stoga većina bolesnika ne zahtijeva bolničko liječenje, što je vidljivo i iz našega istraživanja. Naime, od ukupnoga broja bolesnika samo je 14% bolesnika zaprimljeno u bolnicu, dok je većina bolesnika nakon promatranja upućena u nadležnu psihijatrijsku ustanovu. Prema podacima Američkog udruženja centara za kontrolu trovanja u razdoblju od 2008. do 2011. godine, 24,5% bolesnika zahtijevalo je bolničko liječenje.²⁸ S obzirom da se u izvješću ne navode razlozi zbog kojih je bilo potrebno kod određenih bolesnika provesti bolničko liječenje, teško je objasniti navedenu razliku. Kao neizravan pokazatelj povećane potrebe za bolničkim liječenjem, zasigurno je i porast trovanja sedativima i opijatima koji se bilježi tijekom proteklih desetljeća. Coben i suradnici analizirajući nacionalnu bazu podataka hospitaliziranih bolesnika u razdoblju od 1999. do 2006. god. zabilježili su porast bolničkoga liječenja zbog trovanja sedativima od 130%. Najveći porast u broju hospitaliziranih bolesnika tijekom 7 godina zabilježen je upravo u slučaju trovanja benzodiazepinima.²⁹

Budući da svi bolesnici sa simptomima trovanja moraju biti određeno vrijeme pod liječničkim nadzorom, do otvaranja Centra za hitnu medicinu KB „Sveti Duh“, svi bolesnici zahtijevali su bolničko liječenje. Otvaranjem Centra za hitnu medicinu koji u svom sastavu ima i opservaciju, bolesnici s blažom kliničkom slikom, pod nadzorom liječnika, mogu se zadržati do normalizacije općega stanja, te u tom slučaju ne zahtijevaju bolničko liječenje. Takvom organizacijom rada postotak hospitaliziranih bolesnika u KB Sveti Duh značajno se smanjio.

Trajanje simptoma obično je između 12 - 36 sati, te su i bolesnici koji su zahtijevali prijam u bolnicu zbog respiracijske insuficijencije, često otpušteni nakon 24 sata. No, usprkos niske toksičnosti, 8 umrlih bolesnika ukazuju na opasnost primjene benzodiazepina. U svih preminulih bolesnika zabilježena je primjena veće količine različitih kombinacija lijekova od sedativa, analgetika i/ili alkohola, za koje je već naglašeno da potencira učinak benzodiazepina. Uzrok smrti najčešće je bila respiracijska insuficijencija uslijed aspiracijske pneumonije, kao i posljedice dugotrajne strojne ventilacije, poput pneumonije uzrokovane ventilatorom, hipotenzije, aritmije, te poremećaja

gastrointestinalnog sustava (hipomotilitet, stres ulkus i sl).

Provedeno retrospektivno istraživanje ukazuje na to da trovanje sedativima predstavlja značajan problem prvenstveno u mlađoj i srednjoj životnoj dobi radno sposobnih žena. Kao najčešće sredstvo trovanja izdvajaju se benzodiazepini koji usprkos dobrom sigurnosnom profilu, zbog velike dostupnosti, osobito u kombinaciji s drugim lijekovima i opojnim sredstvima poput alkohola mogu izazvati ozbiljnu kliničku simptomatologiju i smrt. Bolja regulacija i kontrola u propisivanju sedativa, kao i provođenje kontinuirane edukacije vezane uz zbrinjavanje spomenutih bolesnika mjere su smanjenja lošega ishoda liječenja.

Literatura

- Mathers C, Boerma D, Ma Fat D. The global burden of disease: 2004 update. World Health Organisation, Geneva (2008), raspoloživo na: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf. [21. prosinca 2016.]
- Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Caravati EM, Youniss J, Crouch B, Lee S. 1998 annual report of the American association of poison control centers toxic exposure surveillance system. *Am J Emerg Med.* 1999;17:435-87.
- Thomas SH, Bevan L, Bhattacharyya S, et al. Presentation of poisoned patients to accident and emergency departments in the north of England. *Hum Exp Toxicol.* 1996;15:466-70.
- Macan J, Turk R, Plavec D, Bošan - Kilibarda I. The changing pattern of poisoning with psychoactive drugs in Croatia. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2001;51:381-7.
- Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, McMillan N, Schauben JL. 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd. Annual Report, *Clin Toxicol (Phila).* 2015;53:962-1147.
- Burillo-Putze G, Munne P, Dueñas A, et al. Clinical Toxicology Working Group, Spanish Society of Emergency Medicine (SEMESTOX) National multicentre study of acute intoxication in emergency departments of Spain. *Eur J Emerg Med.* 2003;10:101-4.
- Camidge DR, Wood RJ, Bateman DN. The epidemiology of self-poisoning in the UK *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56:613-9.
- Babić Ž, Kovačić J, Turk R. Izvješće Centra za kontrolu otrovanja za razdoblje od 1. siječnja do 31. prosinca 2015. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2016;67:77-82.
- HALMED. Izvještaj o potrošnji lijekova od 2009. do 2013. godine. Dostupno na: www.halmed.hr. [21. prosinca 2016.]
- Mimica N, Folnegović – Šmalc V, Uzun S, Rušinić M. Benzodiazepini – za i protiv. *Medicus.* 2002;11:183-8.
- Ajdacic-Gross V, Weiss MG, Ring M, et al. Methods of suicide: international suicide patterns derived from the WHO mortality database. *Bull World Health Organ.* 2008;86:726-32.
- Avsarogullari L, Senol V, Akdur O, Akin A, Durukan P, Ozkan S. Characteristics of acute adult poisonings in a university hospital emergency department in central Turkey: a three-year analysis. *J Pak Med Assoc.* 2012;62:129 – 33.
- Eizadi-Mood N, Gheshlaghi F, Sharafi E. Fatal poisoning cases admitted to the poisoning emergency department of Noor Hospital, Isfahan, Iran. *Sci J Forensic Med.* 2003;9(31) 122-127.
- Hameed FA, Ansari HK, Al-Najjar FJ. Prevalent poisonings in adults and adolescents in Dubai: A compendium from Rashid Hospital. *Asia Pac J Med Toxicol.* 2014;3:115-9.
- Folnegović – Šmalc V, Kocijan – Hercigonja D, Barac B. Prevencija suicida. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju pod pokroviteljstvom Ministarstva hrvatskih branitelja iz Domovinskog rata; 2001.
- Chowdhury FR, Rahman AU, Mohammed FR, Chowdhury A, Ahasan HA, Bakar MA. Acute poisoning in southern part of Bangladesh - The case load is decreasing. *Bangladesh Med Res Coun Bull.* 2011;37:61-5.
- Sorodoc V, Jaba IM, Lionte C, Mungiu OC, Sorodoc L. Epidemiology of acute drug poisoning in a tertiary center from Iasi County, Romania. *Hum Exp Toxicol.* 2011;30:1896-1903.
- Singh O, Javeri Y, Juneja D, Gupta M, Singh G, Dang R. Profile and outcome of patients with acute toxicity admitted in intensive care unit: Experiences from a major corporate hospital in urban India. *Indian J Anaesth.* 2011;55:370-4.
- Kudo K, Imamura T, Jitsufuchi N, Zhang XX, Tokunaga H, Nagata T. Death attributed to the toxic interaction of triazolam, amitriptyline and other psychotropic drugs. *Forensic Sci Int.* 1997;86:35-41.
- Eizadi-Mood N, Montazeri K, Dastjerdi MD. Evaluation of cardiovascular manifestations in benzodiazepine poisoning. *Iranian J Toxicol.* 2011;4:373-6.
- Acosta D, Chappell R: Cardiotoxicity of diazepam in cultured heart cells. *Toxicology.* 1977;8:311-7.
- Votey SR, Bosse GM, Bayer MJ, Hoffman JR. Flumazenil: a new benzodiazepine antagonist. *Ann Emerg Med.* 1991;20:181-8.
- Sprenger H, Sharpe MD, McLachlan RS. Flumazenil as a diagnostic tool in the differential diagnosis of coma in a critically ill patient. *Can J Anaesth.* 1994;41:52-5.
- Nguyen TT, Troendle M, Cumpston K, Rose SR, Wills BK. Lack of adverse effects from flumazenil administration: an ED observational study *Am J Emerg Med.* 2015;33:1677-9.

25. Kreshak AA , Cantrell FL, Clark RF, Tomaszewski CA. A poison center's ten-year experience with flumazenil administration to acutely poisoned adults. *J Emerg Med.* 2012;43:677-82.
26. Penninga EI, Graudal N, Ladekarl MB, Jürgens G. Adverse events associated with flumazenil treatment for the management of suspected benzodiazepine intoxication – A systematic review with meta-analyses of randomised trials. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;118:37-44.
27. Nelson, LH, Flomenbaum N, Goldfrank LR, Hoffman RL, Howland MD, Neal AL. Antidotes in depth: Flumazenil. U: Robert S. Hoffman, Mary Ann Howland, Neal A. Lewin, Lewis S. Nelson, Lewis R, ur. Goldfrank Goldfrank's toxicologic emergencies (8th ed.). New York: McGraw-Hill; 2006, str. 1112–7.
28. Albert M, McCaig LF, Uddin S. Emergency department visits for drug poisoning: United States, 2008-2011. NCHS Data Brief, no. 196. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2015.
29. Coben JH, Davis SM, Furbee PM, Sikora RD, Tillotson RD, Bossarte RM. Hospitalizations for poisoning by prescription opioids, sedatives, and tranquilizers. *Am J Prev Med.* 2010;38:517-24.

