

Особенности отравлений бензодиазепинами у лиц пожилого и старческого возраста

А.Ю. Симонова^{1,2,3} ✉, К.К. Ильяшенко^{1,2}, М.В. Белова^{1,3,4}, М.М. Поцхверия^{1,2,3}

Отделение острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

² ФГБОУ «Научно-практический токсикологический центр» ФМБА России,

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 7

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

Российская Федерация, 125993, Москва, ул. Баррикадная 2/1, стр. 1

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) МЗ РФ

Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

✉ Контактная информация: Симонова Анастасия Юрьевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Email: simonovaau@sklif.mos.ru

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности отравлений бензодиазепинами у гериатрических пациентов по сравнению с лицами трудоспособного возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 182 пациента с отравлением бензодиазепинами, госпитализированных в отделение острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в период 2020–2021 гг., которые были разделены на возрастные категории – молодого (18–44 года), среднего (45–59 лет) и старшего (старше 60 лет) возраста. Наличие бензодиазепинов в моче подтверждали методами иммунохроматографического анализа и газовой хроматографии–масс-спектрометрии (ГХ-МС). Концентрацию феназепама в крови и моче определяли у 45 пациентов методом ГХ-МС. Статистическая обработка материала выполнена с помощью программы *IBM SPSS Statistics 27.0*. Для данных определяли медиану (Me), 25-й и 75-й процентиля. Сравнение количественных данных проводили с использованием непараметрических критериев, за уровень значимости был принят $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что во всех возрастных группах преобладали острые отравления феназепамом (90% пациентов). Среди лиц молодого и среднего возраста преобладали больные в умеренном и глубоком оглушении (12–14 баллов по шкале комы Глазго – ШКГ), а в старшем возрасте – отравление средней и тяжелой степени (3–12 баллов по ШКГ), при этом статистически значимых различий концентраций феназепама в крови между группами не обнаружено. У пациентов старшей возрастной группы с отравлением бензодиазепинами по сравнению с лицами трудоспособного возраста статистически значимо чаще регистрировали развитие дыхательной недостаточности – в 13,8 раза, пневмонии – в 12,6 раза, тромбоза вен нижних конечностей – в 7,8 раза, трофических изменений кожных покровов – в 29 раз. Продолжительность лечения у пациентов старшего возраста с отравлением бензодиазепинами была выше в 3,5 раза по сравнению с лицами молодого и среднего возраста, летальность в старшей возрастной группе составила 41%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Течение острых отравлений бензодиазепинами, в том числе феназепамом, в пожилом и старческом возрасте отличается при сравнении с показателями у лиц трудоспособного возраста значительно более высокой частотой развития осложнений и, как правило, наличием неблагоприятных исходов.

Ключевые слова:

острые отравления, пожилые пациенты, гериатрические пациенты, бензодиазепины, феназепам

Ссылка для цитирования

Симонова А.Ю., Ильяшенко К.К., Белова М.В., Поцхверия М.М. Особенности отравлений бензодиазепинами у лиц пожилого и старческого возраста. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2023;12(1):37–44. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-1-37-44>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ГХ-МС — газовая хроматография–масс-спектрометрия
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ПФП — психофармакологическое действие

ХТИ — химико-токсикологическое исследование
ЦНС — центральная нервная система
ШКГ — шкала комы Глазго

ВВЕДЕНИЕ

Ведущее место в структуре острых экзотоксикозов в мире занимают отравления лекарственными препаратами (Т36-Т50 по МКБ-10), среди них лидируют отравления психофармакологическими препаратами (ПФП) [1–5]. Это связано с их накоплением в быту и широким употреблением среди населения. Согласно данным литературы, ПФП входят в пять классов препаратов, при отравлении которыми наблюдается наибольшее количество смертельных исходов от лекарственных средств [1].

Препараты группы бензодиазепинов, входящих в класс Т42 по МКБ-10 «Отравление противосудорожными, седативными, снотворными и противопаркинсоническими средствами», наиболее часто применяются в качестве анксиолитиков и снотворных средств [1, 5], в том числе у лиц гериатрического возраста [6–8]. Несмотря на результаты исследований, доказывающих возникновение серьезных побочных явлений при приеме бензодиазепинов у пожилых пациентов, они являются наиболее часто назначаемыми ПФП у данной категории больных [9–13]. В связи с этим ПФП, в том числе бензодиазепины, являются основной причиной отравления у лиц геронтологического возраста, в большинстве случаев принятые ими с целью суицида [14, 15]. Бензодиазепины действуют как на ГАМК-рецепторы в центральной нервной системе (ЦНС), так и на отдельные виды периферических бензодиазепиновых рецепторов. Симптомы отравления обусловлены угнетением ЦНС. Согласно данным литературы, у лиц трудоспособного возраста редко наблюдается угнетение сознания до комы с нарушением дыхания и кровообращения. Однако у гериатрических пациентов риск тяжелого течения и смертельного исхода при отравлении ПФП, в том числе бензодиазепинами, высокий. Это связано с возрастными изменениями фармакодинамики и фармакокинетики, возникающими на фоне снижения физиологических функций организма, наличия сопутствующих заболеваний, полипрагмазии, специфических гериатрических синдромов, таких как старческая астения, саркопения и хакексия. Острые отравления ПФП, в том числе бензодиазепинами, у больных пожилого и старческого возраста на современном этапе представляют актуальную медицинскую проблему в связи со значительной частотой возникновения и высокой летальностью [2, 3, 14]. Несмотря на то, что препараты группы бензодиазепинов наиболее часто принимают в пожилом возрасте, в настоящее время практически отсутствуют материалы по изучению их токсического действия у лиц данной категории.

Цель: изучить особенности отравлений бензодиазепинами у гериатрических пациентов по сравнению с их течением у лиц трудоспособного возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование у 182 пациентов с отравлением бензодиазепинами на базе отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в период 2020–2021 гг. Женщин было 124 (68,2%), мужчин — 58 (31,8%). Медиана возраста пациентов составила 37,0 (24,0–59,0) лет, *min* — 17 лет, *max* — 95 лет. Критериями включения в исследование явились: пациенты мужского и женского пола с острым отравлением бензодиазепинами, возраст от 18 лет и стар-

ше. Критерии исключения: сочетанное отравление с другими лекарственными препаратами, обнаружение этанола в крови и моче при химико-токсикологическом исследовании (ХТИ). Первичными конечными точками в этом исследовании были летальность и срок пребывания в стационаре. Также проводили оценку следующих показателей: характеристика пациентов (пол, возраст), уровень сознания по шкале комы Глазго (ШКГ) и степень тяжести отравления согласно классификации Е.А. Лужникова [5], частота и характеристика осложнений.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пациенты были разделены на следующие возрастные группы: молодой возраст (18–44 года), средний (45–59 лет), лица старше 60 лет, включающую пожилых (60–74 года), старческий возраст (75–89 лет), долгожителей (90 и более лет) [5].

При поступлении в стационар у всех пациентов было определено наличие бензодиазепинов в моче методами иммунохроматографического анализа и подтверждающим — хромато-масс-спектрометрии. Концентрацию феназепама в крови и моче определяли у 45 больных при поступлении в стационар методом газожидкостной хроматографии–масс-спектрометрии на приборе *Agilent 7890B* с масс-селективным детектором *5977B* после экстракционного выделения из крови. Терапевтический диапазон феназепама в крови, согласно данным ВОЗ, — от 20 до 80 нг/мл [16].

Статистическая обработка материала выполнена с помощью программы *IBM SPSS Statistics 27.0*. Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Шапиро–Уилка ($n \leq 50$). В связи с тем, что распределение данных было ненормальным, определяли медиану (*Me*), 25-й и 75-й процентиля в виде *Me* (Q_{25} – Q_{75}). Сравнение количественных данных между группами проводили с использованием критерия Манна–Уитни (кр. *M–W*) для двух независимых групп, критерия Краскела–Уолисса для трех независимых групп. Для сравнения категориальных данных между группами применяли точный критерий Фишера. За уровень значимости был принят $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно полученным данным, 75,9% пациентов составили лица молодого и среднего возраста, на долю больных геронтологического возраста приходилось 24,1% ($n=44$). На рисунке представлено распределение больных по возрастным группам.

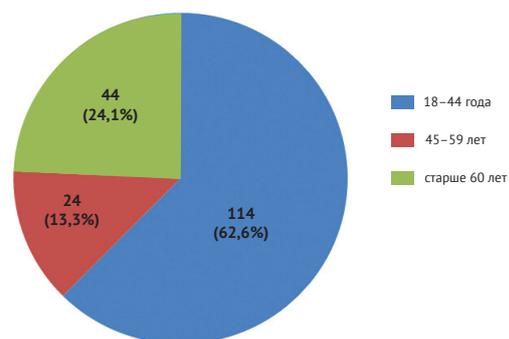


Рисунок. Распределение пациентов по возрастным группам
Figure. Distribution of patients by age groups

У всех пациентов был зарегистрирован прием одного препарата из группы бензодиазепинов.

В 2020 году зарегистрировано 102 случая отравлений бензодиазепинами, среди них 90 (88,2%) — феназепамом. В 2021 году общее число отравлений препаратами бензодиазепинового ряда сократилось до 80, а доля отравлений феназепамом выросла до 92,5%.

Из табл. 1 следует, что наиболее часто употребляемым препаратом во всех возрастных группах больных являлся феназепам — 164 пациента (90,2%), далее по нисходящей: клоназепам, алпразолам, диазепам, по одному случаю — тофизопам и бромазепам. Во всех возрастных группах более чем в 80% случаев феназепам стал этиологической причиной острого отравления.

Оценка уровня сознания у пациентов при поступлении в стационар показала, что в возрастных категориях 18–44 лет (молодой возраст) и 45–59 лет (средний возраст) преобладали больные в умеренном и глубоком оглушении (12–14 баллов по ШКГ) — 77,2% и 66,7% соответственно (табл. 2). В пожилом и старческом возрасте, напротив, при поступлении в стационар наблюдали в большинстве случаев отравление средней и тяжелой степени (3–12 баллов по ШКГ) — 63,6%. Статистический анализ выявил значимые различия показателей между возрастными группами.

Анализ данных показал, что развитие дыхательной недостаточности, в результате чего потребовалась интубация трахеи и проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), отмечали в 14,8% случаев ($n=27$) от общего количества пациентов (табл. 3).

Частота развития осложнений у пациентов старше 60 лет по сравнению с лицами трудоспособного возраста была статистически значимо выше: острая дыхательная недостаточность — в 13,9 раза, пневмония — в 12,6 раза, тромбоз вен нижних конечностей — в 7,8 раза, трофические расстройства кожных покровов — в 29,1 раза.

В связи с тем, что статистически значимое различие в степени тяжести отравления у пациентов 60 и более лет в отличие от лиц трудоспособного возраста могло быть следствием приема большей дозы препарата. Мы провели сравнительный анализ количественного определения феназепама в крови как часто употребляемого препарата между возрастными группами при поступлении в стационар. Концентрацию феназепама в крови определяли у 45 больных (в возрасте 18–44 лет — 8, 45–59 лет — 11, 60 и более лет — 26).

Результаты, представленные в табл. 4, показывают, что в молодом возрасте медиана концентрации феназепама в крови приближалась к терапевтическому уровню, у пациентов среднего возраста она в 1,5 раза превышала верхнюю границу терапевтического диапазона, а в старшей группе была всего на 10% выше него. Во всех исследуемых группах выявлен большой разброс концентраций от терапевтических до разных величин токсического уровня.

Из общего количества больных у 7 (15,5%) была обнаружена терапевтическая концентрация, у остальных 38 (84,4%) — различный уровень токсических концентраций. Следует отметить, что у 5 пациентов старшей возрастной группы (более 60 лет) с терапевтическим уровнем феназепама в крови отмечали угнетение сознания до 7–8 баллов по ШКГ. В возрастной категории до 60 лет, напротив, не было пациентов с терапевтической концентрацией феназепама, у кото-

Таблица 1

Распределение принятых препаратов в различных возрастных группах

Table 1

Distribution of drugs taken in different age groups

Препарат из группы бензодиазепинов	Возраст пациентов, лет			Всего, n (%)
	18–44	45–59	60 и более	
Феназепам, n (%)	102 (89,5)	20 (83,3)	42 (95,4)	164 (90,2)
Клоназепам, n (%)	4 (3,6)	2 (8,3)	1 (2,3)	7 (3,9)
Алпразолам, n (%)	5 (4,4)	1 (4,2)	–	6 (3,3)
Диазепам, n (%)	2 (1,7)	–	1 (2,3)	3 (1,6)
Тофизопам, n (%)	–	1 (4,2)	–	1 (0,5)
Бромазепам, n (%)	1 (0,8)	–	–	1 (0,5)
Всего пациентов, n	114	24	44	182

Таблица 2

Распределение пациентов при поступлении в стационар по уровню сознания и степени тяжести в различных возрастных группах

Table 2

Distribution of patients upon admission to the hospital according to the level of consciousness and severity in different age groups

Нарушение уровня сознания по шкале комы Глазго	Возраст пациентов, лет			Всего пациентов, n	p -value
	18–44	45–59	60 и более		
13–14 баллов, n (%)	88 (77,2)	16 (66,7)	16 (36,3)	120	<0,001*
9–12 баллов, n (%)	24 (21,1)	8 (33,3)	18 (41)	50	<0,001*
3–8 баллов, n (%)	2 (1,7)	–	10 (22,7)	12	<0,001*
Всего пациентов, n	114	24	44	182	

Примечание: * — различия между показателями статистически значимы
Note: * — differences between the indicators are statistically significant

Таблица 3

Характеристика и частота осложнений при острых отравлениях бензодиазепинами у пациентов разных возрастных групп

Table 3

Characteristics and incidence of complications in acute benzodiazepine poisoning in patients of different age groups

Осложнения	Возраст пациентов, лет		Всего пациентов, n	p -value
	До 60 ($n=138$)	Более 60 ($n=44$)		
Дыхательная недостаточность, n (%)	5 (3,6)	22 (50)	27	<0,001*
Пневмония, n (%)	5 (3,6)	20 (45,4)	25	<0,001*
Тромбоз вен нижних конечностей, n (%)	4 (2,9)	10 (22,7)	19	<0,001*
Трофические расстройства кожных покровов, n (%)	1 (0,7)	9 (20,4)	10	<0,001*

Примечание: * — различия между показателями статистически значимы
Note: * — differences between the indicators are statistically significant

Таблица 4

Распределение больных по возрасту и концентрации феназепама в крови

Table 4

Distribution of patients by age and concentration of phenazepam in the blood

	Возраст пациентов, лет			p -value
	18–44	45–59	60 и более	
Концентрация феназепама, ng/ml	88,3 (45,8–189)	126 (53,9–215)	92,2 (36,7–156,7)	0,356

рых бы наблюдали угнетение сознания до сопора и комы.

Всем пациентам проводили комплекс лечебных мероприятий, включающий инфузионную терапию и кишечный лаваж. Флумазенил назначали с диагностической целью в однократной дозе внутривенно болюсно 23 пациентам (12,6%) с угнетением сознания до сопора. С лечебной целью антидотную терапию флумазенилом проводили при тяжелой степени отравления бензодиазепинами (3–8 баллов по ШКГ) ($n=12$). Препарат при этом вводили внутривенно болюсно 0,1 мг/мин до 1 мг, при необходимости повторно.

Клинические показатели, связанные с отравлениями бензодиазепинами у лиц разных возрастных групп, отражены в табл. 5.

Как видно из таблицы, медиана срока пребывания в стационаре у пациентов старше 60 лет оказалась значительно, в 3,5 раза выше, чем у лиц молодого и среднего возраста.

Статистически значимых различий общего срока госпитализации между группами пациентов молодого и среднего возраста выявлено не было. Следует отметить, что в группе пациентов моложе 60 лет смертельный исход наступил у больного 59 лет с исходной концентрацией феназепама в крови 202 нг/мл и тяжелой степенью интоксикации. В группе лиц пожилого и старческого возраста летальность составила 41%, тогда как в группе молодых пациентов она отсутствовала, а в группе больных среднего возраста была почти в 10 раз меньше. Обращает на себя внимание, что в группе лиц старшей возрастной группы в 6 случаях смертельный исход наступил при исходной тяжести отравления средней степени с последующим ухудшением.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что в большинстве случаев (90%) среди отравлений бензодиазепинами зарегистрирован прием феназепама. Феназепам — первый отечественный анксиолитик, превосходящий по силе транквилизирующего, снотворного и противосудорожного действия известные препараты бензодиазепинового ряда. Феназепам был синтезирован в Одесском физико-химическом институте АН СССР и изучен в НИИФ АМН СССР в конце 1970-х годов [17, 18]. В настоящее время он производится в РФ и странах СНГ. С 22 марта 2021 года феназепам в РФ относится к сильнодействующим веществам, его можно приобрести только по рецептурному бланку № 148 [19]. Все остальные лекарственные препараты этой группы (лоразепам, диазепам, клоназепам) давно числятся в списке сильнодействующих веществ, а также психотропных, оборот которых ограничен и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля. В связи с этим их отпуск и назначение ограничены и сложны. Во многих европейских странах и США феназепам не одобрен FDA и EMA для продажи [17, 18].

Известно, что феназепам оказывает аналогичное лоразепаму терапевтическое действие, обладает наиболее выраженным анксиолитическим эффектом по сравнению с другими препаратами из группы бензодиазепинов. Структура феназепама близка к структуре клоназепама. Доза феназепама в 1 мг эквивалентна 5 мг диазепама [20]. Феназепам усиливает тормозные эффекты гамма-аминомасляной кислоты за счет взаимодействия с ГАМК-ергическими системами и, как

Таблица 5

Сравнительная оценка длительности нахождения в стационаре и летальности в зависимости от возраста пациентов

Table 5

Comparative assessment of the length of hospital stay and mortality depending on the age of patients

	Возраст пациентов, лет			p-value
	18–44 ($n=114$)	45–59 ($n=24$)	60 и более ($n=44$)	
Общий срок госпитализации, сут	3,0 (2,0–4,0)	3,0 (2,0–5,25)	10,5 (4,25–21,0)	<0,001*
Летальность, n (%)	0	1 (4,1)	18 (41)	<0,001*

Примечание: * — различие по данному показателю статистически значимо для совокупности представленных групп
Note: * — the difference in this indicator is statistically significant for the totality of the groups represented

следствие этого, угнетает адрено- и холинергические системы, изменяя активность норадреналина и 5-окситриптамина, играющих важную роль в регуляции стрессовых реакций [21]. Механизм антигипоксического эффекта феназепама пока неизвестен, но, вероятно, он поликомпонентный и включает в себя элиминацию свободных радикалов и усиление ГАМК-опосредованного торможения. Многочисленными исследованиями с использованием адекватных методов показано, что феназепам обладает транквилизирующим, седативным, противосудорожным, снотворным и миорелаксирующим действием [20].

Согласно данным литературы, в последние годы, несмотря на то, что во многих странах феназепам запрещен в качестве анксиолитического препарата из-за сильнодействующего эффекта, его стали использовать с рекреационной целью. В зарубежной литературе представлены клинические случаи отравления феназепамом, закончившиеся смертельным исходом [20]. Это вызывает обеспокоенность ряда стран, где феназепам стал широко применяться с целью наркотического опьянения. В настоящее время феназепам и другие препараты группы бензодиазепинов широко используются совместно с наркотическими и психоактивными веществами, а также в качестве дизайнерских наркотиков [22, 23].

Анализ полученных данных показывает, что за анализируемый период, несмотря на введение ограничений по отпуску феназепама, количество отравлений им в 2021 году оставалось высоким, и феназепам являлся ведущей этиологической причиной отравлений бензодиазепинами (90%). Вероятно, это связано с большим накоплением его в быту, особенно у лиц пожилого и старческого возраста и самостоятельным активным применением с целью купирования невротических состояний, панических атак, приступов тревожности и проблем с засыпанием.

Результаты исследований показывают, что отравления бензодиазепинами у лиц пожилого и старческого возраста отличаются более тяжелым течением, развитием осложнений в токсикогенной и соматогенной стадиях отравления, которые обуславливают продолжительное лечение и высокий уровень летальности по сравнению с ее уровнем у лиц молодого и среднего возраста.

В процессе исследования обнаружено, что у пациентов геронтологического возраста диапазон концен-

траций феназепама в крови ниже, чем в сравниваемых группах. Однако при этом отравления носили более тяжелый характер. Вероятно, это связано с возрастными изменениями фармакокинетики и фармакодинамики у гериатрических пациентов. Ранее было выявлено, что у данной категории пациентов имеет место резкое снижение значений критического и необратимого уровней токсичных веществ в крови по сравнению с таковыми у лиц молодого и среднего возраста [5]. Согласно данным М.В. Беловой и соавт., для гериатрических пациентов характерной особенностью течения острых отравлений психотропными препаратами также является длительное выведение токсиканта из организма (120–186 часов) [24]. Физиологическое снижение защитных сил организма у лиц старшей возрастной группы predisposes к частому возникновению инфекционных осложнений, тяжелому течению заболевания и неблагоприятному исходу [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что вследствие снижения физиологических резервов организма и связанных с этим возрастных изменений фармакокинетики и фармакодинамики, снижения концентрационных порогов токсикантов, вызывающих токсическое действие, до терапевтического уровня и более продолжительной токсикогенной стадией отравления в пожилом и старческом возрасте течения острых отравлений бензодиазепинами, в том числе феназепамом, в этой группе больных по сравнению с показателями у лиц трудоспособного возраста отличается значительно более высокой частотой развития осложнений и, как правило, наличием неблагоприятных исходов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Хоффман Р., Нельсон Л., Хауланд М.-Э., Льюин Н., Фломенбаум Н., Голдфранк Л. *Экстренная медицинская помощь при отравлениях*. Москва: Практика; 2010.
- Симонова А.Ю., Ильяшенко К.К., Курилкин Ю.А. Характеристика острых отравлений психофармакологическими препаратами у больных старше 60 лет. В сб.: *Оказание скорой медицинской и неотложной медицинской помощи раненым и пострадавшим при массовом поступлении: материалы Всероссийской конференции в рамках 5-го съезда врачей неотложной медицины (к 125-летию С.С. Юдина)*, Москва, 6–7 октября 2016 года. Москва: Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; 2016. с. 98. URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_28314202_87749917.pdf [Дата обращения 23 марта 2022 г.]
- Ильяшенко К.К., Лужников Е.А., Симонова А.Ю., Ельков А.Н., Капитанов Е.Н., Николаев Д.В. Оценка водного баланса у больных с острыми отравлениями психотропными препаратами. *Общая реаниматология*. 2010;6(6):34. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-6-34>
- Маткевич В.А., Поцхверия М.М., Гольдфарб Ю.С., Симонова А.Ю. Нарушения параметров гомеостаза при острых отравлениях и пути их коррекции. *Токсикологический вестник*. 2018;3(150):18–26. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2018-3-18-26>
- Лужников Е.А. (ред.) *Медицинская токсикология: национальное руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
- Huerta C, Abbing-Karahagopian V, Requena G, Oliva B, Alvarez Y, Gardarsdottir H, et al. Exposure to benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs) in seven European electronic healthcare databases: a cross-national descriptive study from the PROTECT-EU Project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(Suppl.1):56–65. PMID: 26149383 <https://doi.org/10.1002/pds.3825>
- Sonnenberg CM, Bierman EJM, Deeg DJH, Comijs HC, van Tilburg W, Beekman ATF. Ten-year trends in benzodiazepine use in the Dutch population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012;47(2):293–301. PMID: 21258999 <https://doi.org/10.1007/s00127-011-0344-1>
- Mathieu C, Joly P, Jacqmin-Gadda H, Wanneveich M, Bégaud B, Pariente A. Patterns of Benzodiazepine Use and Excess Risk of All-Cause Mortality in the Elderly: A Nationwide Cohort Study. *Drug Saf*. 2021;44(1):53–62. PMID: 33125663 <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00992-7>
- Picton JD, Marino AB, Nealy KL. Benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly. *Am J Health Syst Pharm*. 2018;75(1):e6–e12. PMID: 29273607 <https://doi.org/10.2146/ajhp160381>
- Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Weckbecker K, et al. Regular benzodiazepine and Z-substance use and risk of dementia: an analysis of German claims data. *J Alzheimers Dis*. 2016;54(2):801–808. PMID: 27567804 <https://doi.org/10.3233/JAD-151006>
- Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y. Association between benzodiazepine use and dementia: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0127836. PMID: 26016483 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127836>
- Patorno E, Glynn RJ, Levin R, Lee MP, Huybrechts KF. Benzodiazepines and risk of all cause mortality in adults: cohort study. *BMJ*. 2017;358:j2941. PMID: 28684397 <https://doi.org/10.1136/bmj.j2941>
- Vinkers DJ, Gussekloo J, van der Mast RC, Zitman FG, Westendorp RGJ. Benzodiazepine use and risk of mortality in individuals aged 85 years or older. *JAMA*. 2003;290(22):2942–2943. PMID: 14665654 <https://doi.org/10.1001/jama.290.22.2942>
- Ильяшенко К.К., Симонова А.Ю., Белова М.В. Структурный анализ острых экзотоксикозов в пожилом и старческом возрасте. *Токсикологический вестник*. 2017;1(142):10–14. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2017-1-10-14>
- Gavrielatos G, Komitopoulos N, Kanellos P, Varsamis E, Kogeorgos J. Suicidal attempts by prescription drug overdose in the elderly: a study of 44 cases. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2006;2(3):359–363. PMID: 19412483 <https://doi.org/10.2147/ndt.2006.2.3.359>
- Phenazepam. *Pre-Review Report*. Agenda item 5.8. 37th ECDD. Geneva, 16–20 Nov 2015. World Health Organization; 2015. URL: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.8_Phenazepam_PreRev.pdf [Дата обращения 23 марта 2022 г.]
- Corkery JM, Schifano F, Ghodse AH. Phenazepam abuse in the UK: an emerging problem causing serious adverse health problems, including death. *Hum Psychopharmacol*. 2012 May;27(3):254–261. PMID: 22407587 <https://doi.org/10.1002/hup.2222>
- Kriikku P, Wilhelm L, Rintatalo J, Hurme J, Kramer J, Ojanperä I. Phenazepam abuse in Finland: Findings from apprehended drivers, post-mortem cases and police confiscations. *Forensic Sci Int*. 2012;220(1):111–117. PMID: 22391477 <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2012.02.006>

19. Конакова А.В., Кушакова К.А. Основные особенности изменения отпуска феназепам в аптечных сетях. *Научный электронный журнал. Инновации. Наука. Образование.* 2021;(36):2533–2537.
20. Maskell PD, De Paoli G, Nitin Seetohul L, Pounder DJ. Phenazepam: The drug that came in from the cold. *J Forensic Leg Med.* 2012;19(3):122–125. PMID: 22390996 <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2011.12.014>
21. Сюняков С.А., Телешова Е.С. Феназепам – эффективный бензодиазепиновый анксиолитик при терапии психических нарушений пограничного уровня. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина.* 2013;15(6):42–47.
22. Bäckberg M, Pettersson Bergstrand M, Beck O, Helander A. Occurrence and time course of NPS benzodiazepines in Sweden – results from intoxication cases in the STRIDA project. *Clin Toxicol (Phila).* 2019;57(3):203–212. PMID: 30348014 <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1506130>
23. Carpenter JE, Murray BP, Dunkley C, Kazzi ZN, Gittinger MH. Designer benzodiazepines: a report of exposures recorded in the National Poison Data System, 2014–2017. *Clin Toxicol. (Phila).* 2019;57(4):282–286. PMID: 30430874 <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1510502>
24. Белова М.В., Ильяшенко К.К., Поцхверия М.М. Особенности токсикогенной стадии острых отравлений психофармакологическими препаратами у пациентов старше 60 лет с позиций токсикометрии. *Токсикологический вестник.* 2018;4(151):3–9. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2018-4-3-9>

REFERENCES

1. Hoffman RS, Nelson LS, Howland MA, Lewis NA, Flomenbaum NE, Goldfrank LR. (eds.) *Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies.* New York: McGraw-Hill Medical; 2007. (Russ. ed.: Khoffman R, Nel'son L, Khauland M-E, L'yuin N, Flomenbaum N., Goldfrank L. *Ekstrennaya meditsinskaya pomoshch' pri otravleniyakh.* Moscow: Praktika Publ.; 2010.)
2. Simonova AYU, Ilyashenko KK, Kurilkin YuA. Kharakteristika ostrykh otravleniy psikhofarmakologicheskimi preparatami u bol'nykh starshe 60 let. In: *Okazanie skoroy meditsinskoy i neotlozhnoy meditsinskoy pomoshchi ranenym i postradavshim pri massovom postuplenii: materialy Vserossiyskoy konferentsii v ramkakh 3-go s'ezda vrachey neotlozhnoy meditsiny (k 125-letiyu S.S. Yudina), Moskva, 6–7 oktyabrya 2016 goda.* Moscow: Nauchno-issledovatel'skiy institut skoroy pomoshchi im. N.V. Sklifosovskogo Publ.; 2016:98.
3. Ilyashenko KK, Luzhnikov YA, Simonova AYU, Elkov AN, Kapitanov EN, Nikolayev DV. Water Balance Estimation in Patients with Acute Poisonings due to Psychotropic Agents. *General Reanimatology.* 2010;6(6):34. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-6-34>
4. Matkevich VA, Potskhveriya MM, Goldfarb YU S, Simonova AYU. Violations of homeostasis parameters in acute poisonings and ways of their correction. *Toxicological Review.* 2018;3(150):18–26. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2018-3-18-26>
5. Luzhnikov EA. (ed.) *Meditsinskaya toksikologiya.* Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2012. (In Russ.)
6. Huerta C, Abbing-Karahagopian V, Requena G, Oliva B, Alvarez Y, Gardarsdottir H, et al. Exposure to benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs) in seven European electronic healthcare databases: a cross-national descriptive study from the PROTECT-EU Project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(Suppl.1):56–65. PMID: 26149383 <https://doi.org/10.1002/pds.3825>
7. Sonnenberg CM, Bierman EJM, Deeg DJH, Comijs HC, van Tilburg W, Beekman ATF. Ten-year trends in benzodiazepine use in the Dutch population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2012;47(2):293–301. PMID: 21258999 <https://doi.org/10.1007/s00127-011-0344-1>
8. Mathieu C, Joly P, Jacqmin-Gadda H, Wanneveich M, Bégaud B, Pariente A. Patterns of Benzodiazepine Use and Excess Risk of All-Cause Mortality in the Elderly: A Nationwide Cohort Study. *Drug Saf.* 2021;44(1):53–62. PMID: 33125663 <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00992-7>
9. Pictou JD, Marino AB, Nealy KL. Benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75(1):e6–e12. PMID: 29273607 <https://doi.org/10.2146/ajhp160381>
10. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Weckbecker K, et al. Regular benzodiazepine and Z-substance use and risk of dementia: an analysis of German claims data. *J Alzheimers Dis.* 2016;54(2):801–808. PMID: 27567804 <https://doi.org/10.3233/JAD-151006>
11. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y. Association between benzodiazepine use and dementia: a meta-analysis. *PLoS ONE.* 2015;10(5):e0127836. PMID: 26016483 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127836>
12. Patorno E, Glynn RJ, Levin R, Lee MP, Huybrechts KF. Benzodiazepines and risk of all cause mortality in adults: cohort study. *BMJ.* 2017;358:j2941. PMID: 28684397 <https://doi.org/10.1136/bmj.j2941>
13. Vinkers DJ, Gussekloo J, van der Mast RC, Zitman FG, Westendorp RGJ. Benzodiazepine use and risk of mortality in individuals aged 85 years or older. *JAMA.* 2003;290(22):2942–2943. PMID: 14665654 <https://doi.org/10.1001/jama.290.22.2942>
14. Ilyashenko KK, Simonova AYU, Belova MV. A structural analysis of acute exotoxicoses in people of elderly and senile age. *Toxicological Review.* 2017;1(142):10–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2017-1-10-14>
15. Gavrielatos G, Komitopoulos N, Kanellos P, Varsamis E, Kogeorgos J. Suicidal attempts by prescription drug overdose in the elderly: a study of 44 cases. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2006;2(3):359–363. PMID: 19412483 <https://doi.org/10.2147/ndt.2006.2.3.359>
16. *Phenazepam. Pre-Review Report.* Agenda item 5,8. 37th ECDD. Geneva, 16–20 Nov 2015. World Health Organization; 2015. Available at: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.8_Phenazepam_PreRev.pdf [Accessed Mar 23, 2022]
17. Corkery JM, Schifano F, Ghodse AH. Phenazepam abuse in the UK: an emerging problem causing serious adverse health problems, including death. *Hum Psychopharmacol.* 2012;27(3):254–261. PMID: 22407587 <https://doi.org/10.1002/hup.2222>
18. Kriikku P, Wilhelm L, Rintatalo J, Hurme J, Kramer J, Ojanperä I. Phenazepam abuse in Finland: Findings from apprehended drivers, post-mortem cases and police confiscations. *Forensic Sci Int.* 2012;220(1ss1-3):111–117. PMID: 22391477 <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2012.02.006>
19. Konakova AV, Kushakova KA. Osnovnye osobennosti izmeneniya otpuska fenzepama v aptechnykh setyakh. *Innovatsii. Nauka. Obrazovanie.* 2021;36:2533–2537. (In Russ.)
20. Maskell PD, De Paoli G, Nitin Seetohul L, Pounder DJ. Phenazepam: The drug that came in from the cold. *J Forensic Leg Med.* 2012;19(3):122–125. PMID: 22390996 <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2011.12.014>
21. Sunyakov SA, Teleshova ES. Phenazepam is the Effective Benzodiazepine Anxiolytic, Used in Therapy of Borderline Psychiatric Disorders. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy.* 2013;15(6):42–47. (In Russ.)
22. Bäckberg M, Pettersson Bergstrand M, Beck O, Helander A. Occurrence and time course of NPS benzodiazepines in Sweden – results from intoxication cases in the STRIDA project. *Clin Toxicol (Phila).* 2019;57(3):203–212. PMID: 30348014 <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1506130>
23. Carpenter JE, Murray BP, Dunkley C, Kazzi ZN, Gittinger MH. Designer benzodiazepines: a report of exposures recorded in the National Poison Data System, 2014–2017. *Clin Toxicol. (Phila).* 2019;57(4):282–286. PMID: 30430874 <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1510502>
24. Belova MV, Ilyashenko KK, Potskhveriya MM. Peculiarities of the toxicogenic stage of acute poisonings with psychopharmacological medicines in patients over 60 years of age from position of toxicometry. *Toxicological Review.* 2018;4(151):3–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2018-4-3-9>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Симонова Анастасия Юрьевна

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», старший научный сотрудник ФГБУ НПТЦ ФМБА России, ассистент кафедры клинической токсикологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ;

<https://orcid.org/0000-0003-4736-1068>, simonovaau@sklif.mos.ru;

35%: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных, написание статьи

Ильяшенко Капиталина Константиновна

доктор медицинских наук, профессор, научный консультант отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ведущий научный сотрудник ФГБУ НПТЦ ФМБА России;

<https://orcid.org/0000-0001-6137-8961>, toxikapa@mail.ru;

30%: разработка концепции и дизайна исследования, составление черновика рукописи, окончательное утверждение рукописи

Белова Мария Владимировна

доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», доцент кафедры клинической токсикологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии ФГАОУ ВО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) МЗ РФ;

<https://orcid.org/0000-0002-0861-5945>, manielabel@gmail.com;

20%: сбор и обработка материала в соответствии с дизайном исследования, анализ и интерпретация данных

Потшверия Михаил Михайлович

кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», доцент кафедры клинической токсикологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ;

<https://orcid.org/0000-0003-0117-8663>, potskhveriya@mail.ru;

15%: разработка концепции исследования, окончательное утверждение рукописи

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Features of Benzodiazepine Poisoning in the Elderly and Senile Patients

A.Yu. Simonova^{1,2,3}✉, K.K. Ilyashenko^{1,2}, M.V. Belova^{1,3,4}, M.M. Potshveria^{1,2,3}

Department of Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine

3, Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090, Russian Federation

² Scientific and Practical Toxicological Center

3, bldg. 7, Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow, 107045, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

2/1, bldg. 1, Barrikadnaya Str., 125993, Russian Federation

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

2, bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., 119991, Russian Federation

✉ **Contacts:** Anastasia Yu. Simonova, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Email: simonovaau@sklif.mos.ru

AIM OF THE STUDY To study benzodiazepine poisoning in geriatric patients compared to patients of working age.

MATERIAL AND METHODS We examined 82 patients with benzodiazepine poisoning, hospitalized in the Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine in 2020–2021, which were divided into age categories: young (18–44 years old), middle (45–59 years old) and older (over 60 years old) age. The presence of benzodiazepines in urine was confirmed by immunochromatographic analysis and gas chromatography–mass spectrometry (GC-MS). The concentration of phenazepam in the blood and urine was determined in 45 patients by GC-MS. Statistical processing of the material was performed using the IBM program SPSS Statistics 27.0. The median (Me), 25th and 75th percentiles were determined. The comparison of quantitative data was performed using non-parametric criteria, the level of significance was taken as $p < 0.05$.

RESULTS It was found that acute phenazepam poisoning prevailed in all age groups (90% of patients). Among young and middle-aged patients, moderate and deep stunning (GCS score 12–14) prevailed, and in older people moderate and severe poisoning prevailed (GCS score 3–12), with no statistically significant differences in blood concentrations of phenazepam between the groups. In patients of the older age group with benzodiazepine poisoning, compared to people of working age, the development of respiratory failure was statistically significantly more frequent – 13.8-fold, pneumonia – 12.6-fold, vein thrombosis of the lower extremities – 7.8-fold, trophic skin changes – 29-fold. The duration of treatment in older patients with benzodiazepine poisoning was 3.5-fold higher than in young and middle-aged patients, mortality in the older age group was 41%.

CONCLUSION The course of acute poisoning with benzodiazepines, including phenazepam, in the elderly and senile age differs in comparison with persons of working age with a high incidence of complications and adverse outcomes.

Keywords: acute poisoning, elderly patients, geriatric patients, benzodiazepines, phenazepam

For citation Simonova AY, Ilyashenko KK, Belova MV, Potshveria MM. Features of Benzodiazepine Poisoning in the Elderly and Senile Patients. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2023;12(1):37–44. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-1-37-44> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study has no sponsorship.

Affiliations

- Anastasia Yu. Simonova Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Senior Researcher of Scientific and Practical Toxicological Center, Assistant of the Department of Clinical Toxicology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;
<https://orcid.org/0000-0003-4736-1068>, simonovaa@sklif.mos.ru;
35%, development of the concept and design of the study, collection and processing of material, analysis and interpretation of data, writing the text of the article
- Kapitalina K. Ilyashenko Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Consultant of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Leading Researcher of Scientific and Practical Toxicological Center;
<https://orcid.org/0000-0001-6137-8961>, toxikapa@mail.ru;
30%, development of the concept and design of the study, drafting the manuscript, final approval of the manuscript
- Maria V. Belova Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Leading Researcher of the Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Associate Professor of the Department of Clinical Toxicology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Professor of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;
<https://orcid.org/0000-0002-0861-5945>, manibel@gmail.com;
20%, collection and processing of material, analysis and interpretation of data
- Mikhail M. Potkhveriya Candidate of Medical Sciences, Head of the Scientific Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Associate Professor of the Department of Clinical Toxicology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;
<https://orcid.org/0000-0003-0117-8663>, potkhveriya@mail.ru;
15%, development of the study concept, final approval of the manuscript

Received on 02.06.2022**Review completed on 11.08.2022****Accepted on 27.12.2022****Поступила в редакцию 02.06.2022****Рецензирование завершено 11.08.2022****Принята к печати 27.12.2022**