



# STEERING THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT ALONG DIFFERENT METABOLIC PATHWAYS IN RESPONSE TO OUTLYING COMPLICATED BENZODIAZEPINE WITHDRAWAL – A CASE STUDY

## PROWADZENIE FARMAKOTERAPII Z WYKORZYSTANIEM RÓŻNYCH SZLAKÓW METABOLICZNYCH W NIETYPOWYM PRZEBIEGU POWIKŁANEGO ZESPOŁU ODSTAWIENIA BENZODIAZEPIN – OPIS PRZYPADKU

Correspondence to/  
Adres do korespondencji:

Anna Basińska-Szafrańska  
Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień  
Instytut Psychiatrii i Neurologii  
ul. Sobieskiego 9  
02-957 Warszawa, Polska  
e-mail: basinska@ipin.edu.pl

Submitted/Otrzymano: 18.07.2019  
Accepted/Przyjęto do druku: 04.11.2019

Urszula Cieślak<sup>1</sup>, Anna Basińska-Szafrańska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Department of Prevention and Treatment of Addictions, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

<sup>1</sup>Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

<sup>2</sup>Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

### Abstract

**Purpose:** In benzodiazepine (BZD)-addicted patients, as in alcohol-dependent ones, the complicated withdrawal syndrome may be efficiently treated with accumulated long-acting benzodiazepine. The following work presents an alternative that can be used when the procedure fails.

**Case description:** A midazolam-dependent patient (1500 mg/d) was admitted to the hospital due to a withdrawal-induced status epilepticus. After treatment with barbiturates and megadoses of diazepam, the seizures subsided, but during the continuation of BZD (diazepam, clorazepate), consciousness disorders gradually developed culminating in a full loss of contact with the patient. The breakthrough occurred when lorazepam was used instead of previously administered substitute BZDs.

**Comment:** Extreme midazolam abuse (with a possible contribution of barbiturates at emergency admission) induced hydroxylating liver enzymes. This meant a rapid conversion of nominally long-acting substitutes, as those are similarly metabolized. This extremely facilitated elimination hindered their accumulation to the needed satiation level. Lorazepam, short-acting but bypassing the accelerated metabolic pathway, at sufficient doses provided the satiation necessary to stabilize the patient.

**Key words:** metabolism, midazolam, benzodiazepine, withdrawal syndrome, lorazepam.

### Streszczenie

**Cel:** U osób uzależnionych od benzodiazepin (BZD), podobnie jak u uzależnionych od alkoholu, objawy powikłanego zespołu odstawiennego mogą być skutecznie leczone za pomocą skumulowanej BZD długo działającej. Celem pracy jest prezentacja alternatywy, gdy ta procedura zawodzi.

**Opis przypadku:** Pacjent uzależniony od midazolamu (1500 mg/dobę) został przyjęty do szpitala w przebiegu odstawiennego stanu padaczkowego. Po leczeniu barbituranami i megadawkami diazepam napady ustąpiły, ale podczas kontynuacji leczenia BZD (dia-

zepam, klorazepat) stopniowo rozwinęły się zaburzenia świadomości, aż do pełnej utraty kontaktu z chorym. Przełom nastąpił, gdy zamiast wcześniej podawanych BZD zastosowano lorazepam.

**Komentarz:** Skrajne nadużywanie midazolamu (i możliwy udział użytych interwencyjnie barbituranów) było prawdopodobną przyczyną indukcji enzymów hydroksylujących wątroby. Tym samym znacznemu przyspieszeniu uległa przemiana substytutów nominalnie długo działających, metabolizowanych podobnie. Skrajnie szybka eliminacja uniemożliwiła kumulację ich stężeń do poziomu potrzebnego nasycenia. Lorazepam, choć krótko działający, ale metabolizowany z pominięciem przyspieszonego etapu hydroksylacji, w dostatecznej dawce umożliwił nasycenie niezbędne do ustabilizowania stanu pacjenta.

**Słowa kluczowe:** metabolizm, midazolam, benzodiazepiny, zespół odstawienny, lorazepam.

## PURPOSE

In view of the increasing prevalence of benzodiazepine (BZD) dependence [1], more and more patients, encouraged by doctors or forced by the harm they suffer, report to hospital for conclusive detoxification. Among them, however, there are many who were admitted while suffering from severe withdrawal syndrome, having run out of the drug.

It is generally accepted that acute symptoms of BZD withdrawal are best treated by administering BZD in a dose sufficient to supplement the deficiency (a loading dose), and it is only after the stabilization of the patient's condition that a BZD used for this purpose should be discontinued on a scheduled basis.

While the worldwide approach to BZD detoxification is eclectic [2], for the initial stabilization of the patient, especially suffering from withdrawal syndrome, transient substitution is quite commonly used [3]. This element, directly preceding the proper detoxification, consists in replacing the drug (or drugs) used so far with one long-acting BZD. The international literature indicates that diazepam has been favored in this role for years [4–8], although some authors propose clonazepam [9, 10] and sometimes other BZDs (e.g. chlordiazepoxide [11]).

There are several points justifying the substitution with a long-acting drug. Minimization of serum-BZD fluctuations between doses stabilizes the patients' condition, protecting them against often severe circadian changes in well-being [3]. Reactions to subsequent dose reduction also occur smoothly. An additional advantage is the possibility of converting to a less potent benzodiazepine, i.e. the one whose equivalent dose requires more milligrams of a drug. This allows for a finer, multi-stage gradation of doses during the tapering. Moreover, possible errors in estimating a proper tapering rate have less severe clinical downside. Also in patients taking several medications at once, switching to a single drug allows for a better control over the treatment and the course of subsequent detoxification [2].

However, for those patients who enter the detoxification ward presenting with acute withdrawal syndrome, most important is the fact that repeated doses of

## CEL

Wobec wzrastającego rozpowszechnienia uzależnienia od benzodiazepin (BZD) [1] coraz większa liczba pacjentów, zachęconych przez lekarzy lub zmuszonych przez doznane szkody, zgłasza się do szpitala w celu definitywnej detoksykacji. Wśród nich niemało jest jednak takich, którzy trafili do szpitala w okolicznościach nasilonego zespołu odstawiennego, po wyczerpaniu zasobów leków.

Powszechnie przyjmuje się, że ostre objawy braku BZD najlepiej jest leczyć przez podanie BZD w dawce potrzebnej do uzupełnienia braku (nasycającej), a dopiero po ustabilizowaniu stanu pacjenta zastosowaną w tym celu BZD odstawić planowo.

Mimo eklektycznego podejścia do detoksykacji BZD na świecie [2], w celu wyjściowego ustabilizowania pacjenta, zwłaszcza w zespole odstawiennym, dość powszechnie stosuje się przejściową substytucję [3]. Element ten, bezpośrednio poprzedzający właściwą detoksykację, polega na zamianie dotychczasowego leku bądź leków pacjenta na jedną BZD długo działającą. Piśmiennictwo światowe od lat faworyzuje w tej roli diazepam [4–8], choć niektórzy autorzy proponują klonazepam [9, 10], a czasami inne BZD (np. chlordiazepoksyd [11]).

Uzasadnień dla substytucji lekiem długo działającym jest kilka. Minimalizacja wahań stężenia BZD we krwi między dawkami stabilizuje stan pacjenta, zaoszczędzając mu, nieraz silnych, okołodobowych wahań samopoczucia [3]. Późniejsze reakcje na redukcję dawki również zachodzą płynnie. Dodatkowym walorem jest możliwość zamiany na BZD słabszą, czyli taką, której dawka równoważna będzie stanowić większą liczbę miligramów leku. Pozwala to na bardziej płynną, wielostopniową gradację dawek podczas odstawiania. Ponadto niesie ze sobą mniejsze skutki ewentualnego błędu w oszacowaniu tempa redukcji dawek. Przy okazji, u pacjentów przyjmujących kilka leków naraz, zamiana na jeden umożliwi lepszą kontrolę nad leczeniem i przebiegiem późniejszej detoksykacji [2].

Dla tych z pacjentów, którzy trafiają na oddział detoksykacyjny w ostrym zespole odstawiennym, najważniejsze jest jednak to, że powtarzane dawki leku długo działa-

a long-acting drug allow for its accumulation and thus facilitate a rapid clinical improvement. Satiation by repeated doses *quantum satis* (*q.s.*) is particularly expedient in the absence of reliable information about the doses used by the patient so far. A loading dose is achieved particularly efficiently by using BZD which is both long-acting and rapid in action onset. Long action is a necessary condition to achieve the required accumulation. The rapid onset of action allows for a faster assessment of the effect and faster decision about the next dose. In this respect, diazepam definitely outweighs clonazepam whose action is delayed. Fast loading with diazepam *q.s.* has long had its place in the treatment of severe alcohol withdrawal syndrome (e.g. when complicated by delirium), where it substitutes for the missing alcohol [12, 13].

For above-described reasons, the interventional loading procedure (and, at the same time, the pre-detox substitution) in principle does not use BZDs that are short-acting. The exception (similarly to the treatment of alcohol withdrawal syndrome) are situations of comorbidities significantly slowing BZD in the metabolism (e.g. hepatic insufficiency).

There are, however, exceptional situations where the loading procedure using a long-acting BZD fails and, despite the use of megadoses, a clinical satiation state cannot be achieved in the patient. The knowledge of pharmacokinetics facilitates finding a correct, though atypical, solution.

## CASE DESCRIPTION

A male, age 51, medical professional, who since his university years has been systematically using BZDs: diazepam, estazolam and recently midazolam (Dormicum). Due to permanent hand tremors he preferred counseling work, refraining from operating. A few months before the admission described here he reached the dose of 1,500 (in words: one thousand five hundred) milligrams of midazolam daily.

He was admitted to the regional hospital in the status epilepticus, after withdrawal of the drug caused by the exhaustion of the supply. *Grand mal* (GM) seizures and the underlying withdrawal syndrome were treated in the hospital for a few days with barbiturates and diazepam (a total dose 700 mg of the latter). Due to efforts to satiate the patient the GM seizures resolved, but anxiety, fear and the development of qualitative disturbances of consciousness were observed. For the fear of continuing the already very high doses of diazepam, the patient was transferred to a specialized detoxification ward.

At the stage of admission to the ward, the patient was conscious, with no seizures, but unaware of the date (he knew the year only), imprecisely oriented in the place and situation, in superficial, stereotypical and momentarily inadequate contact, anxious, agitated and with symptoms

jącego umożliwiają jego kumulację, a poprzez to – szybkie osiągnięcie stanu klinicznej poprawy. Nasycenie przez powtarzanie dawek „do skutku” (*quantum satis*, *q.s.*) jest szczególnie celowe przy braku wiarygodnej informacji o dotychczas stosowanych dawkach. Nasycenie osiąga się szczególnie sprawnie, stosując BZD jednocześnie długo działającą (warunek konieczny do osiągnięcia potrzebnej kumulacji stężenia) i o szybkim działaniu. Drugą właściwość umożliwia szybszą ocenę efektu dotychczasowej kumulacji i szybszą decyzję o ewentualnym podaniu kolejnej dawki (tu diazepam zdecydowanie przewyższa klonazepam włączający się do działania wolno). Szybkie nasycenie diazepamem *q.s.* od dawna ma swoje miejsce w leczeniu nasilonego alkoholowego zespołu odstawienia (np. powikłanego majaczeniem), gdzie substytuuje się nim brakujący alkohol [12, 13].

Z opisanych wyżej powodów do interwencyjnego nasycenia (a zarazem predetoksykacyjnej substytucji) z zasady nie stosuje się BZD krótko działających. Wyjątkiem (podobnie jak w leczeniu alkoholowego zespołu odstawienia) są sytuacje współistnienia zaburzeń znacząco spowalniających przemianę BZD (np. niewydolność wątroby).

Istnieją jednak nieliczne sytuacje, w których procedura substytucji BZD długo działającej zawodzi. Mimo stosowania megadawek leku nie udaje się uzyskać klinicznego stanu nasycenia pacjenta. Znajomość farmakokinetyki pozwala znaleźć właściwe, choć nietypowe rozwiązanie.

## OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna, 51 lat, z wyższym wykształceniem medycznym, od czasu studiów systematycznie stosujący BZD: diazepam, estazolam, w ostatnich latach – midazolam (Dormicum). W zawodzie medycznym wybrał pracę w poradni, wstrzymując się od wykonywania zabiegów z powodu permanentnego drżenia rąk. Na kilka miesięcy przed opisaną interwencją osiągnął dawkę 1500 mg (słownie: tysiąc pięćset) midazolamu na dobę. Do szpitala rejonowego został przyjęty w odstawiennym stanie padaczkowym, po wyczerpaniu zapasu leku.

W szpitalu przez kilka dni leczono zarówno napady *grand mal* (GM), jak i leżący u ich podłoża zespół odstawienny, stosując barbiturany i diazepam (ten ostatni w łącznej dawce 700 mg), dążąc do nasycenia chorego. Napady GM ustąpiły, mimo to obserwowano niepokój, lęk oraz rozwój jakościowych zaburzeń świadomości. Z obawy przed kontynuacją podawania już i tak wysokich dawek diazepam, pacjenta przekazano na wyspecjalizowany oddział detoksykacyjny.

Na etapie przyjęcia na oddział pacjent był przytomny, bez napadów GM, nieorientowany w czasie (prawidłowo podawał tylko rok), pobieżnie zorientowany w miejscu i sytuacji, w powierzchownym, stereotypowym i okresowo nieadekwatnym kontakcie, w niepoko-

of autonomic hyperactivity. After checking his BZD serum concentration (609 ng/ml, immunoassay [14]), on the 1<sup>st</sup> day the loading with diazepam was continued (another 85 mg). Despite this, the psychomotor agitation persisted in addition to disorganized behavior and hallucinations. On day 2 (serum-BZD 753 ng/ml), when no improvement was noted and the delirium persisted, diazepam 45 mg was continued and followed by clorazepate 80 mg. On day 3 (serum-BZD 496 ng/ml) there was a loss of contact with the patient who became motionless, negativistic (he closed his eyelids when the physician attempted to open them). For the following 3 days the patient was hospitalized in the intensive care unit where diazepam was continued but without improvement.

When analyzing the time-evolution of BZD concentration in the serum, attention was paid to the values which were nominally high but relatively low with respect to the doses of diazepam used. Assuming that the patient's rapid metabolism hindered the accumulation of both substitutes, lorazepam was tried as a drug bypassing typical metabolic pathways. During the day (following a total 24 mg of lorazepam, at serum-BZD concentration 157 ng/ml), the patient regained full, coherent contact.

After a significant reduction in withdrawal symptoms, the patient agreed to a planned, full detoxification, which ended successfully. The patient left the detoxification ward 8 weeks later in a stable good condition after the documented elimination of BZDs from his blood serum.

## COMMENT

In the case described, what stands out is the patient's spectacular tolerance as expressed in the megadoses of the midazolam he used, which was caused not only by receptor (pharmacodynamic) adaptation as it does not interfere with the accumulation process. In this case, a significant acceleration of the metabolism was shown to be the key, as a likely result of pharmacokinetic adaptation in the course of intensive drug abuse. Barbiturates given at an earlier stage of intervention could also have contributed to the induction of liver enzymes.

Midazolam, in the manner typical for most BZDs, is metabolized in the liver in two stages (Figure 1): first by hydroxylation (cytochromes, mainly CYP3A4), followed by the second, glucuronidation (glucuronidases, UGT), which definitively inactivates the metabolites eliminated in this form by the kidneys. Only few BZDs (lorazepam, temazepam, oxazepam) are mainly glucuronidated, omitting the first stage.

Considering the short half-life of midazolam, the use of a long-acting substitute seemed justified in this case. Nordiazepam, to which both diazepam and clorazepate are quickly converted (Figure 1), is usually such a substitute. However, it is metabolized typically which means

ju psychoruchowym, silnie pobudzony wegetatywnie. Po sprawdzeniu stężenia BZD w surowicy (609 ng/ml w teście immunologicznym [14]), w 1. dobie kontynuowano nasycanie diazepamem (kolejne 85 mg). Mimo to utrzymywało się pobudzenie psychoruchowe, wystąpiły zachowania zdeorganizowane i halucynacje. W 2. dobie (BZD w surowicy 753 ng/ml) bez poprawy, utrzymywały się objawy majaczenia. Podano kolejne 45 mg diazepamu, następnie zmieniono substytut na klorazepat 80 mg. W 3. dobie (BZD 496 ng/ml) nastąpiła utrata kontaktu z chorym, pozostawał nieruchomy, negatywistyczny (zaciskał powieki przy próbach otwierania). Przez kolejne 3 dni był hospitalizowany na sali intensywnej terapii, kontynuowano podawanie diazepamu – bez poprawy.

Analizując ewolucję stężenia BZD w surowicy, zwrócono uwagę na wartości nominalnie wysokie, ale zarazem niskie w odniesieniu do zastosowanych dawek diazepamu. Zakładając, że błyskawiczny metabolizm zastosowanych BZD uniemożliwił kumulację obu substytutów, podjęto próbę z lorazepamem, jako omijającym typowe szlaki metaboliczne. W ciągu doby (po podaniu łącznej dawki 24 mg lorazepamu, przy stężeniu BZD 157 ng/ml) pacjent odzyskał pełny, rzeczowy kontakt.

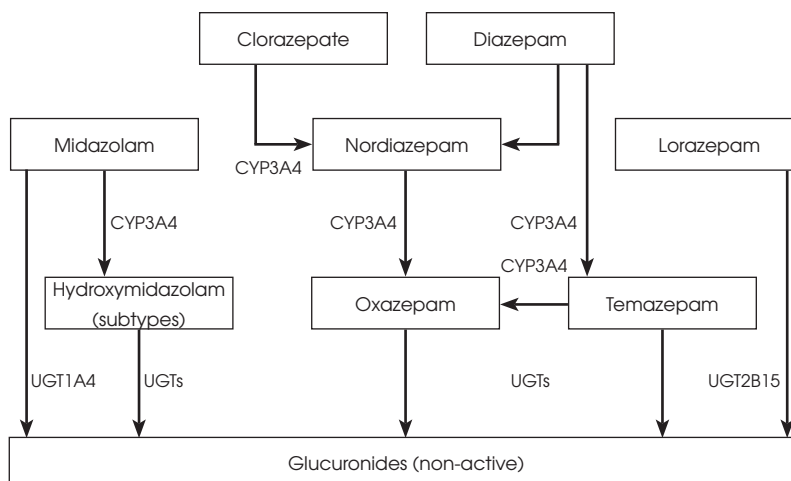
Po znaczącej redukcji objawów odstawiennych pacjent przystał na propozycję pełnej planowej detoksykacji, zakończonej powodzeniem. Oddział detoksykacyjny opuścił 8 tygodni później, po udokumentowanej laboratoryjnie eliminacji BZD z surowicy, w stanie stabilnie dobrego samopoczucia.

## KOMENTARZ

W opisanym przypadku uwagę zwraca spektakularna tolerancja pacjenta, wyrażona w megadawkach przyjmowanego midazolamu. Na tę tolerancję nie składa się wyłącznie adaptacja receptorów (farmakodynamiczna), gdyż ta nie zakłóca procesu kumulacji. W tym przypadku kluczowe okazało się znaczne przyspieszenie metabolizmu jako prawdopodobny wynik adaptacji farmakokinetycznej w przebiegu intensywnego używania substancji. Do indukcji enzymów wątrobowych mogły się też przyczynić barbiturany, podane na wcześniejszym etapie interwencji.

Midazolam, w sposób typowy dla większości BZD, jest metabolizowany w wątrobie dwuetapowo (ryc. 1): najpierw przez hydroksylację (cytochromy, w największym stopniu CYP3A4), a następnie – glukuronizację (glukuronidazy UGT), która inaktywuje metabolity eliminowane w tej postaci przez nerki. Tylko nieliczne BZD krótko działające (lorazepam, temazepam, oksazepam) ulegają głównie glukuronizacji, z pominięciem pierwszego etapu.

Biorąc pod uwagę krótki czas działania midazolamu, zastosowanie w tym przypadku substytutu długo działającego wydawało się uzasadnione. Takim substytutem jest zwykle nordiazepam, powstający dość szybko z przekształcenia zarówno diazepamu, jak i klorazepatu (ryc. 1).



**Figure 1.** Main metabolic pathways of BZDs discussed in the text. For clarity, only the most relevant enzymes have been included

**Rycina 1.** Główne szlaki metaboliczne benzodiazepin omówione w tekście. Dla przejrzystości uwzględniono tylko najważniejsze enzymy

it is hydroxylated first. The product is the short-acting oxazepam which undergoes glucuronidation [15]. The unexpected inability to obtain an effective accumulation of a long-acting BZD led to the hypothesis that the extremely induced metabolism involved a sped-up hydroxylation. This would intensify the metabolization of not only midazolam but other BZDs entering this transformation stage. The rapid elimination of nordiazepam, caused by microsomal hyper-induction, in this case would hinder the drug accumulation and satiation of the patient, as was observed despite the uncommonly high doses of diazepam followed by clorazepate. Lorazepam is not subject to typical hydroxylation so even with a short time of action, it was found in this case to be more effective than the nominally long-acting BZDs which were eliminated too quickly.

The hypothesis, when combined with the details of BZDs metabolism (Figure 1), may additionally explain why the patient's condition after conversion to diazepam was less severe (and serum-BZD was higher) than after the next change to clorazepate. Diazepam, in addition to the above-mentioned transformation to nordiazepam and oxazepam, is also, in part, metabolized to temazepam [15], which is not the case with the second substitute used. Temazepam, which undergoes only glucuronidation at 90% [16], could have maintained some (though insufficient) concentration in the patient's body.

The above analysis implies that it was only the first stage of transformation that was subjected to the spectacular induction. The stage of glucuronidation, although also occurring in the liver, seems to be less susceptible to modifying factors (age, liver damage, hormonal inducers [17, 18]), although the literature does not fully explain the mechanism of this phenomenon.

Jest on metabolizowany typowo, toteż ulega najpierw hydroksylacji. Jej produktem jest krótko działający oksazepam, który ulega glukuronizacji [15]. Nieoczekiwana niemożność uzyskania skutecznej kumulacji BZD długo działających pozwoliła na postawienie hipotezy, że wyjątkowo nasilona indukcja metabolizmu objęła etap hydroksylacji. Tym samym przyspieszyła metabolizm nie tylko midazolamu, ale i innych BZD wchodzących w ten etap przemiany. Spowodowany hiperindukcją mikrosomalną szybki rozpad nordiazepamu mógł uniemożliwić jego kumulację i nasycenie pacjenta, mimo że zastosowane dawki diazepamu, a potem klorazepatu były (w powszechnym pojęciu) duże. Lorazepam, który nie podlega hydroksylacji, mimo krótkiego czasu działania okazał się w tym przypadku skuteczniejszy niż zbyt szybko eliminowane BZD długo działające.

Przyjęta hipoteza, po uwzględnieniu szczegółów metabolizmu BZD (ryc. 1), może dodatkowo tłumaczyć, dlaczego stan pacjenta po zamianie na diazepam był mniej zły (a stężenie wyższe) niż po próbie kolejnej zamiany na klorazepat. Diazepam, poza opisaną wyżej przemianą do nordiazepamu i oksazepamu, w części jest metabolizowany także do temazepamu [15], co nie ma miejsca w przypadku drugiego zamiennika. Temazepam, w 90% ulegający tylko glukuronizacji [16], mógł utrzymywać określone, choć niewystarczające stężenie w organizmie pacjenta.

Z powyższej interpretacji wynikałoby, że spektakularnej indukcji uległ głównie pierwszy etap przemiany. Etap glukuronizacji, choć również zachodzący w wątrobie, wydaje się mniej podatny na czynniki modyfikujące (wiek, uszkodzenie wątroby, induktory hormonalne [17, 18]), choć piśmiennictwo nie wyjaśnia w pełni mechanizmu tego zjawiska.

It should be emphasized that the correct hypothesis and resolution was possible due to the observed evolution of serum-BZD concentrations. In a confusing situation, in which the patient's state was deteriorating with continued administration of BZDs, it was the lab tests that correctly indicated a drug deficiency, against an overdose hypothesis.

When analyzing concentrations in non-specific tests for "benzodiazepines" [14], some methodological remarks are due. It is necessary to take into account the cross-reactivity of BZDs analyzed with the test reagents, which are calibrated to a specific reference benzodiazepine (most often nordiazepam). Cross-reactivity for various BZDs is usually given in the test information leaflet. In this case, all BZDs coming into play in the samples analyzed when making the breakthrough decision (diazepam, clorazepate and their transformation products as listed) showed good cross-reactivity. Despite the ignorance of their mutual proportions (making quantitative assessments imprecise), the data readings were enough to identify the key qualitative phenomenon, i.e. difficulties in achieving concentration accumulation. This has prevented the suspicion of an overdose and the discontinuation of further administration of BZD.

Lorazepam, to which the test is much less sensitive (600 ng/ml threshold, order of magnitude higher than for nordiazepam) [14], had not yet been used at the time of decision-making. Hence, lorazepam's poor reactivity in the test used was not a source of any error. On the other hand, the inability to reliably read lorazepam concentration after the patient's recovery (also due to the residual presence of the BZDs previously used) does not invalidate the beneficial effects of its use.

However, we may wonder how do we know that it was lorazepam which finally satiated the patient (the improvement could only have a temporary relationship with its administration). Alternatively, with the rapid conversion of diazepam and clorazepate to (ultimately) oxazepam, the patient could benefit from the rapid accumulation of this metabolite (which, just like lorazepam, succumbs to glucuronidation only). However, this version is much less likely. First, oxazepam being half as strong as diazepam and nordiazepam (Table 1) [19] would have to accumulate at a concentration much higher than the levels observed after the administration of diazepam (which were, as we know, insufficient). Meanwhile, it is a short-acting BZD which is not conducive to accumulation. The BZD concentration that was read at the time of the clinical improvement would therefore be too low to explain the breakthrough, even if oxazepam was the entire content of the sample. Similar reasoning contradicts the possible accumulation of temazepam. On the other hand, lorazepam, although also short-acting, is many times (Table 1) stronger than oxazepam (20×) and diazepam (10×), hence the satiating concentration would be reached at a much lower level (with undeveloped

Należy podkreślić, że postawienie hipotezy i znalezienie rozwiązań było możliwe dzięki obserwowanej zmianie stężeń BZD. W mylącej sytuacji pogarszania się stanu pacjenta wraz z kontynuacją podawania BZD długo działających to właśnie pomiary pozwoliły rozstrzygnąć, że mamy do czynienia z niedoborem, a nie przedawkowaniem.

Analiza stężeń z użyciem niespecyficznego testu na „benzodiazepiny” [14] wymaga kilku uwag metodycznych. Należy uwzględnić reaktywność krzyżową badanych BZD ze składnikami testu utworzonymi dla BZD wzorcowej (zwykle nordiazepamu). Jest ona podawana w ulotce informacyjnej testu. W tym przypadku wszystkie BZD wchodzące w grę w próbkach analizowanych w momencie przełomowej decyzji (diazepam, klorazepat i wymienione produkty ich przemiany) były dobrze wykrywane przez test. Mimo nieznamości ich wzajemnych proporcji (a co za tym idzie – ograniczonej precyzji ocen ilościowych), analiza odczytów wystarczyła, by zidentyfikować kluczowe zjawisko jakościowe, czyli trudności w osiągnięciu kumulacji stężenia. Zapobiegło to podejrzeniu przedawkowania i odstawieniu od dalszego podawania BZD.

Lorazepam z kolei, trudniej wykrywalny w teście (o rząd wielkości, próg 600 ng/ml) [14], nie był jeszcze użyty w momencie podejmowania decyzji. Nie obciążał więc próbek błędem. Natomiast niemożność miarodajnego odczytu jego stężenia po uzyskaniu poprawy klinicznej (także z uwagi na resztkową obecność BZD zastosowanych wcześniej) nie przeczy pomyślnym skutkom jego zastosowania.

Można jednak zapytać, skąd zatem wiadomo, że to lorazepam ostatecznie nasycił pacjenta (poprawa mogła mieć tylko czasowy związek z jego podaniem). Alternatywnie, wobec szybkiej przemiany diazepamu i klorazepatu do (ostatecznie) oksazepamu, pacjent mógł skorzystać na nagromadzeniu się tego metabolitu (ulegającego, jak lorazepam, tylko glukuronizacji). Wersja ta jest jednak znacznie mniej prawdopodobna. Po pierwsze: oksazepam, jako dwukrotnie słabszy od diazepamu i nordiazepamu (tab. 1) [19], musiałby nagromadzić się w stężeniu dużo wyższym, niż stężenia obserwowane po podaniu diazepamu (i jak wiemy – niewystarczające). Tymczasem jest on BZD krótko działającą, co nie sprzyja kumulacji. Stężenie BZD, które odczytano w momencie poprawy klinicznej, było zbyt niskie dla wyjaśnienia przełomu, nawet gdyby oksazepam stanowił całą zawartość próbki. Podobne rozumowanie przeczy możliwej kumulacji temazepamu. Natomiast lorazepam, choć też krótko działający, jest wielokrotnie (tab. 1) silniejszy od oksazepamu (20×) i diazepamu (10×), dlatego stężenie nasycające mógł osiągnąć na zdecydowanie niższym poziomie (przy nierozwiniętej tolerancji jest ono rzędu dziesiątek ng/ml [20]). Po drugie: lorazepam charakteryzuje się

**Table 1.** Equivalent doses of the benzodiazepines (BZDs) discussed in the text. Based on Ashton (19) and Riss *et al.* (22)

**Tabela 1.** Równoważne dawki benzodiazepin (BZD) omawiane w tekście. Na podstawie Ashton (19) oraz Riss i wsp. (22)

BZD	Approx. equivalent oral dosages (mg)/ Przybliżone równoważne dawki (mg)	Half-life (hours) (incl. active metabolites)/ Czas półtrwania (godziny), w tym aktywne metabolity
Midazolam	7	1-4
Diazepam	10	36-200
Clorazepate/Klorazepat	15	36-200
Nordiazepam	10	36-200
Temazepam	20	8-22
Oxazepam/Oksazepam	20	4-15
Lorazepam	1	10-20

tolerance it is in the order of tens ng/ml [20]). Second, lorazepam is characterized by much lower lipophilicity in comparison to other BZDs. This means that lorazepam is not redistributed to, for example, adipose tissue, which is the case with other BZDs, so it stays longer in blood at a therapeutic concentration. For this reason (in intravenous administration) lorazepam replaced diazepam as an anticonvulsant intervention standard [21].

The presented use of a non-specific method for measuring BZD concentration shows that it can be helpful (in this case decisive) in solving clinical problems, provided that the conclusions formulated take into account its limitations. In this case, the key conclusions were of a qualitative nature and were valid despite the simplification of quantitative analysis. To be so, however, they had to take into account the properties of the BZDs studied (potency, applied doses, reactivity in the test). The present commentary to the case description does not exhaust the discussion of the issue.

The case described shows that, in rare cases, the established algorithms fail. Staying with them despite their evident ineffectiveness may lead to a dramatic deterioration of the patient's condition. Knowledge of drug pharmacokinetics allows us to make hypotheses and find solutions.

znacznie mniejszą lipofilnością w porównaniu z innymi BZD. Oznacza to, że nie ulega redystrybucji do np. tkanki tłuszczowej, co ma miejsce w przypadku innych BZD, toteż dłużej utrzymuje się we krwi w terapeutycznym stężeniu, oddziałując na komórki ośrodkowego układu nerwowego. Z tego powodu np. (w podaniu dożylnym) zastąpił on diazepam w standardzie interwencji przeciwdrgawkowej [21].

Przedstawione wykorzystanie niespecyficznego metody pomiaru stężenia BZD pokazuje, że może być ona pomocna (tu: decydująca) w rozwiązywaniu problemów klinicznych, o ile formułowane wnioski uwzględniają jej ograniczenia. W tym przypadku kluczowe wnioski miały charakter jakościowy i były uprawnione mimo uproszczeń analizy ilościowej. By takie były, musiały jednak uwzględniać właściwości badanych BZD (siłę działania, zastosowane dawki, reaktywność w teście). Obecny komentarz do opisu przypadku nie wyczerpuje dyskusji nad zagadnieniem.

Opisany przypadek pokazuje, że w rzadkich sytuacjach uznane algorytmy działania zawodzą. Trwanie przy nich, mimo ewidentnej nieskuteczności, może prowadzić do dramatycznego pogorszenia się stanu pacjenta. Znajomość farmakokinetyki leków pozwala na stawianie hipotez i znajdowanie rozwiązań.

#### Acknowledgements/Podziękowania

The authors extend special thanks to prof. Paweł Mierzejewski whose expertise in pharmacology started a way out of a life threatening situation./Specjalne podziękowania lekarzy praktyków dla pana profesora Pawła Mierzejewskiego, którego wiedza farmakologiczna pomogła w leczeniu pacjenta w stanie zagrożenia życia.

#### Conflict of interest/Konflikt interesu

Absent./Nie występuje.

#### Financial support/Finansowanie

Absent./Nie występuje.

## References/Piśmiennictwo

1. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report 2019: Trends and Developments, Publications Office of the European Union, Luxembourg. Available at: [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724\\_TDAT19001ENN\\_PDF.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724_TDAT19001ENN_PDF.pdf)
2. Soyka M. Treatment of benzodiazepine dependence. *N Engl J Med* 2017; 376: 1147-1157.
3. Guina J, Merrill B. Benzodiazepines II: waking up on sedatives: Providing optimal care when inheriting benzodiazepine prescriptions in transfer patients. *J Clin Med* 2018; 7: 20.
4. Perry PJ, Alexander B. Sedative/hypnotic dependence: patient stabilization, tolerance testing, and withdrawal. *Drug Intell Clin Pharm* 1986; 20: 532-537.
5. Miller NS, Gold MS. Management of withdrawal syndromes and relapse prevention in drug and alcohol dependence. *Am Fam Physician* 1998; 58: 139-146.
6. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry* 2005; 18: 249-255.
7. Pollmann AS, Murphy AL, Bergman JC, Gardner DM. Deprescribing the benzodiazepines and Z-drugs in community-dwelling adults: a scoping review. *BMC Pharmacol Toxicol* 2015; 16: 19.
8. Fluyau D, Revadigar N, Manobianco BE. Challenges of the pharmacological management of benzodiazepine withdrawal, dependence, and discontinuation. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018; 8: 147-168.
9. Albeck JH. Withdrawal and detoxification from benzodiazepine dependence: a potential role for clonazepam. *J Clin Psychiatry* 1987; 48 (Suppl): 43-49.
10. Patterson JF. Withdrawal from alprazolam dependency using clonazepam: clinical observations. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (Suppl): 47-49.
11. Closser MH, Brower KJ. Treatment of alprazolam withdrawal with chlordiazepoxide substitution and taper. *J Subst Abuse Treatment* 1994; 11: 319-323.
12. Sellers EM, Naranjo CA, Harrison M, Devenyi P, Roach C, Sykora K. Diazepam loading: simplified treatment of alcohol withdrawal. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34: 822-826.
13. Wasilewski D, Matsumoto H, Kur E, Dziklinska A, Woźny E, et al. Assessment of diazepam loading dose therapy of delirium tremens. *Alcohol Alcohol* 1996; 31: 273-278.
14. DRI® Benzodiazepine Serum Tox Assay [package insert]. Microgenics Corp; 2012, Fremont, CA.
15. Jung F, Richardson TH, Raucy JL, Johnson EF. Diazepam metabolism by CDNA-expressed human 2C P450S identification of P4502C18 and P4502C19 as low KM diazepam N-demethylases. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 133-139.
16. Schwarz HJ. Pharmacokinetics and metabolism of temazepam in man and several animal species. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 8: 23S-29S.
17. Greenblatt DJ. Clinical pharmacokinetics of oxazepam and lorazepam. *Clin Pharmacokinet* 1981; 6: 89-105.
18. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Ochs HR, Weyers D, Divoll M, Harmatz JS, et al. Lorazepam and oxazepam kinetics in women on low-dose oral contraceptives. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33: 628-632.
19. Ashton H. Benzodiazepine equivalence tables. In: *Benzodiazepines: how do they act and how to withdraw. The Ashton Manual 2002 (revised 2007)*. Available at: [www.benzo.org.uk/bzequiv.htm](http://www.benzo.org.uk/bzequiv.htm).
20. U.S. Department of Health and Human Services. Lorazepam – chemical countermeasures database. Chemical Hazards Emergency Medical Management. Available at: [chemm.nlm.nih.gov/countermeasure\\_lorazepam.htm](http://chemm.nlm.nih.gov/countermeasure_lorazepam.htm) (Updated: 27.06.2019).
21. Cock HR, Schapira AHV. A comparison of lorazepam and diazepam as initial therapy in convulsive status epilepticus. *QJM* 2002; 95: 225-231.
22. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand* 2008; 118: 69-86.