

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

RADIJA NANEH

**ANKSIOLITIKI – POGOSTNOST ZASTRUPITEV IN
INTERAKCIJE Z DRUGIMI UČINKOVINAMI**

**ANXIOLYTICS – PREVALENCE OF POISONINGS AND
INTERACTIONS WITH OTHER ACTIVE SUBSTANCES**

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2008

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Marije Sollner Dolenc.

Mentorici se najlepše zahvaljujem za usmerjanje, nasvete in vso strokovno pomoč pri nastajanju diplomske naloge. Zahvalila bi se tudi asistentu dr. Tomažu Vovku za predstavitev in dostop do podatkovnih zbirk.

Iskrena hvala dragi mamici Desi, pa tudi Samiri, Omarju in Nenu, ki so mi ves čas študija stali ob strani. In hvala malemu Galu, ki me je spodbujal z nasmehi. Diplomsko nalogo posvečam njemu.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Marije Sollner Dolenc.

Radija Naneh

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Borut Štrukelj

Članica diplomske komisije:izr. prof. dr. Janja Marc

Ljubljana, 2008

KAZALO

I. POVZETEK	6
I. ABSTRACT	7
II. UVOD	8
2.1 ANKSIOZNE MOTNJE IN ANKSIOLITIKI	8
2.1.1 BENZODIAZEPINI	9
2.1.2 DERIVATI AZASPIRODEKANDIONA	20
2.1.3 OSTALI ANKSIOLITIKI	20
2.2 VRSTE INTERAKCIJ MED UČINKOVINAMI	22
2.2.1 FARMAKODINAMIČNE INTERAKCIJE	22
2.2.2 FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE	22
III. NAMEN DELA	26
IV. VIR PODATKOV IN METODE	27
4.1 BAZE PODATKOV	27
4.2 PODATKI IZ INŠTITUTA ZA VAROVANJE ZDRAVJA (IVZ)	29
V. REZULTATI IN RAZPRAVA	30
5.1 INTERAKCIJE UČINKOVIN Z ANKSIOLITIKI	30
5.1.1 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ŽIVČEVJE	30
5.1.2 ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE INFEKCIJ	37
5.1.3 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE GASTROINTESTINALNIH BOLEZNI	39
5.1.4 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE BOLEZNI SRCA IN OŽILJA	39
5.1.5 HORMONSKI SISTEMSKI KONTRACEPTIVI	40
5.1.6 FURANOKUMARINI V SOKU GRENVIVKE	41
5.1.7 HIPERFORIN IN SNOVI V EKSTRAKTU ŠENTJANŽEVKE	42
5.1.8 ETANOL	43
5.1.9 NIKOTIN IN SNOVI V CIGARETNEM DIMU	44
5.1.10 OSTALO	46
5.2 POGOSTNOST ZASTRUPITEV Z BZ V SLOVENIJI	48
5.2.1 POGOSTNOST ZASTRUPITEV Z BZ GLEDE NA SPOL	48
5.2.2 POGOSTNOST ZASTRUPITEV Z BZ V LETIH OD 1997 DO 2006	49
5.2.3 POGOSTNOST ZASTRUPITEV Z BZ GLEDE NA STAROST IN SPOL	50
5.2.4 POGOSTNOST ZASTRUPITEV Z BZ GLEDE NA STATISTIČNE REGIJE	51

5.2.5 POGOSTNOST ZASTRUPITEV Z BZ GLEDE NA ZDRAVSTVENE REGIJE	54
5.2.6 UMRLJIVOST V SLOVENIJI KOT POSLEDICA ZASTRUPITVE Z BZ	55
5.2.7 PRIMERJAVA PORABE ANKSIOLITIKOV V SLOVENIJI S SKANDINAVSKIMI DRŽAVAMI	56
VI. SKLEP	60
VII. LITERATURA	61

SEZNAM OKRAJŠAV

BZ – benzodiazepini

GABA – γ -aminomaslena kislina

CŽS – centralni živčni sistem

CYP – citokrom P450

ATC – anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija zdravil. Po tej klasifikaciji so zdravila razvrščena glede na mesto uporabe, način delovanja oz. področje indikacije ter glede na kemizem učinkovin.

AUC – površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa

SSRI – selektivni inhibitorji prevzema serotonina (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)

MAOI – zaviralci monoaminooksidaz

cAMP – ciklični adenzin monofosfat

PDE – ciklična nukleotid fosfodiesteraza

PAH – policiklični aromatski ogljikovodiki

SPC – povzetek glavnih značilnosti zdravila (Summary of Product Characteristics)

IVZ – Inštitut za varovanje zdravja RS

I. POVZETEK

Število izdanih receptov za različne psihične bolezni, tudi anksiozne motnje, se nahaja v samem vrhu lestvice predpisanih zdravil tako v Sloveniji kot v svetu, zato je poznavanje interakcij med njimi in drugimi učinkovinami ključnega pomena.

Naš namen je bil tako ugotoviti pogoste in klinično pomembne interakcije, ki so značilne za anksiolitike. Pri tem smo kot vir informacij uporabili podatke iz raznih strokovnih člankov pa tudi podatkovnih zbirk, kot so npr. Stockley's Drug Interactions, Lexi-Comp Online in druge. Poleg tega smo s pomočjo podatkov iz Inštituta za varovanje zdravja želeli ugotoviti, koliko oseb se je v obdobju desetih let z benzodiazepini zastrupilo in koliko jih je zaradi tega umrlo ter kakšne so razlike med regijami v Sloveniji.

Medsebojno delovanje zdravil se pojavi ob sočasnem jemanju anksiolitikov z učinkovinami, ki delujejo na osrednje živčevje, pa tudi z etanolom. Tako torej terapija anksiolitikov z antidepresivi, opioidi, ostalimi analgetiki, anestetiki, antiepileptiki, barbiturati, antipsihotiki in antihistaminiki ni ustrezna, saj pride do motenj kognitivnih in motoričnih funkcij ter zaviranja vitalnih centrov v možganih.

Nekatere centralno delujoče učinkovine vplivajo še na presnovo oz. izločanje anksiolitikov, s čimer plazemske koncentracije slednjih dosežejo vrednosti izven terapevtskega območja (tako npr. antidepresiv fluvoksamin močno zviša plazemske koncentracije alprazolama, nasprotno pa jih npr. antiepileptik karbamazepin zniža). Zato strokovnjaki kombinacije teh zdravil odsvetujejo. Farmakokinetične interakcije z anksiolitiki so značilne tudi za določene makrolidne antibiotike, antimikotike, protivirusne učinkovine, hormonske sistemske kontraceptive, cimetidin, ranitidin, propranolol in druge. Od rastlinskih pripravkov pa izkazujejo takšne lastnosti furanokumarini v soku grenivke in hiperforin v ekstraktu šentjanževke.

Čeprav je umrljivost zaradi zastrupitve z benzodiazepini precej nizka (umre 1,9 % zastrupljenih), so le-ti tako rekoč učinkovina izbora pri poskusu samomora oz. samomoru z zastrupitvijo. Ženske so zaradi zastrupitve z benzodiazepini več kot 2-krat pogosteje hospitalizirane kot moški. Takšne vrste hospitalizacij so najštevilčnejše v severovzhodnem delu Slovenije, kar je verjetno posledica slabših socialno-ekonomskih razmer na tem območju. Po letu 1999 je število tovrstnih zastrupitev v Sloveniji upadlo, verjetno zaradi zmanjšane porabe anksiolitikov, ki pa je še vedno visoka. Zelo zaskrbljujoče je tudi dejstvo, da se vsako leto s temi zdravili zastrupi veliko število otrok in mladostnikov.

I. ABSTRACT

The number of prescribed psychiatric drugs, part of which also are anxiolytics, is high not only in Slovenia but world in general. Therefore understanding of complex mechanisms involving drug-drug interactions is crucial.

In this work we presented most frequent and clinically important interactions between anxiolytics and other active substances. As an information source we used different professional articles and databases, for example Stockley's Drug Interactions, Lexi-Comp Online and others. We have also gathered additional information from Inštitut za varovanje zdravja to find out number of benzodiazepine poisonings in a ten-year period (1997-2006), regional distribution of these cases in Slovenia and number of deaths as a consequence of benzodiazepine poisonings.

When anxiolytics are simultaneously used with other centrally acting active substances interactions can occur. So the concomitant use of anxiolytics with, for example antidepressants, opioids and other analgesics, anaesthetics, antiepileptics, barbiturates, antipsychotics, antihistamines and also ethanol is unsuitable because of possible impairing effects on psychomotor performance and inhibition of some vital centers in brain.

Some centrally acting medications influence metabolism or excretion of anxiolytics which results in changes of their plasma concentrations to toxic levels (for example plasma concentrations of alprazolam are significantly increased by antidepressant fluvoxamine but antiepileptic carbamazepine has been reported to decrease alprazolam plasma concentrations). That is why combination of these active substances is not recommended. Some pharmacokinetic properties also possess some macrolide antibiotics, antifungals, antivirals, oral contraceptives, gastrointestinal drugs, propranolol and furanocoumarins in grapefruit juice and hyperforin in St. John's wort extract.

Although mortality due to benzodiazepine poisoning is low, individuals still use them as a drug of choice for suicidal attempts or to actually commit suicide. When it comes to benzodiazepine poisoning, women are those who are hospitalized two times more often than men. These hospitalizations are the most frequent in north-eastern part of Slovenia which is a likely consequence of worse social and economic status of this region. After 1999 the number of poisonings in Slovenia has dropped due to lowered use of anxiolytics which is still worryingly high. The fact that should be taken into consideration is the high number of children and adolescents intoxicated with benzodiazepines.

II. UVOD

2.1 ANKSIOZNE MOTNJE IN ANKSIOLITIKI

Vsakodnevno se ljudje znajdemo v stresnih situacijah, na katere telo odreagira z določeno stopnjo strahu, tesnobe oz. anksioznosti. Takšni občutki so del normalnega čustvovanja in so v za človeka »ogrožajočih« okoliščinah neke vrste obrambni mehanizem. Tesnoba postane patološka takrat, ko je čustven odgovor na nek dražljaj neustrezen v intenziteti in trajanju. Občutki, kot so strah, napetost, živčnost, zaskrbljenost, nemir, se stopnjujejo. Tesnobne osebe so razdražljive, zmedene, imajo moteno koncentracijo in sposobnost presojanja. Ob tem se lahko razvijejo tudi vegetativni simptomi, kot so potenje, pospešen utrip srca, omotičnost, tresenje. Takšna stanja psihične napetosti se imenujejo anksiozne motnje in se pojavijo postopoma ali nenadno, so komaj zaznavne ali pa se kažejo v obliki paničnih napadov. Obstaja več različnih oblik motenj, od katerih najbolj izstopata prvi dve:

- generalizirana anksiozna motnja – prevladujoči občutki so neprestana zaskrbljenost, napetost in nelagodje. Oseba se ukvarja predvsem s telesnimi simptomi ali negativnimi mislimi;
- panična motnja – pri teh bolnikih se kot posledica hude stresne obremenitve pojavljajo nenadni, nepričakovani napadi, za katere je značilen izrazit strah;
- posttravmatska stresna motnja,
- obsesivno-kompulzivna motnja in
- fobične motnje – agorafobija, socialna fobija in specifične (izolirane) fobije (1).

Anksiozne motnje so v današnjem času ene najpogostejših psihičnih bolezni. Raziskava iz leta 2004, ki je potekala v 14-ih različnih državah po vsem svetu, je pokazala, da je delež populacije, ki trpi za anksioznostjo, v območju od 5,8 do 8,8 %, kar je zelo zaskrbljujoče (1).

Anksioznost se učinkovito in hitro odpravlja z anksiolitiki, med katere uvrščamo benzodiazepine (BZ), karbamate, derivate difenilmetana, dibenzobiciklooktadiena, azaspirodekandiona (buspiron) in druge anksiolitike. Ker lahko BZ povzročajo odvisnost in je možen razvoj tolerance, se kot alternativa uporabljajo tudi druga zdravila, katerih

prvotni namen ni zdravljenje teh psihičnih motenj (npr. antidepresivi, antiepileptiki – pregabalin, tiagabin, nekateri antihipertenzivi – za zdravljenje telesnih znakov anksioznosti, antihistaminiki in novejši nevroleptiki) (2, 3).

2.1.1 BENZODIAZEPINI

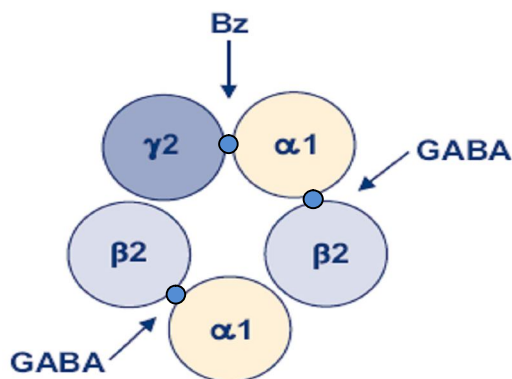
Najpogosteje predpisovane učinkovine za zdravljenje anksioznosti so BZ. Po nekaterih raziskavah naj bi jih enkrat ali večkrat letno uživalo 11-15 % odrasle populacije, medtem ko naj bi 1-2 % odraslih te učinkovine jemalo vsakodnevno 12 mesecev in še dlje (2).

BZ so zdravila, ki se sicer izdajajo na recept. Vendar imajo visok potencial za zlorabo in jih je mogoče dobiti tudi na črnem trgu, zaradi česar so uvrščeni med prepovedane droge oz. psihoaktivne snovi. Pogosto jih zlorablajo odvisniki od opiatov, nemalokrat pa so uporabljeni kot sredstvo za izvršitev samomora. Leta 2004 so bili v Sloveniji BZ uvrščeni takoj za morfijem in heroinom kot ena najpogostejših drog, ki so v tem letu povzročile smrt. In vsi samomori z zastrupitvijo, ki so se zgodili tega leta, so bili posledica previsokega odmerka BZ (4).

Farmakodinamika BZ

Najpogosteje zastopani zaviralni živčni prenašalec v osrednjem živčevju je γ -aminomaslena kislina oz. GABA. Vezavno mesto zanjo je locirano na kloridnih ionskih kanalih, na katerih se nahajajo med drugim še receptorji za BZ (njihov vpliv je omejen na ionske kanale z GABA_A tipom receptorjev). Z vezavo na te pa BZ izkazujejo anksiolitične lastnosti.

GABA receptor je vezavno mesto na transmembranskem, iz petih podenot (največkrat dveh α , dveh β in ene γ) sestavljenem proteinu – ionskem kanalu za kloridne ione. Poznani so GABA_A, GABA_B in GABA_C tipi receptorjev. Posamezne podenote lahko obstajajo v več izoformah (α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3}), vendar se v sesalskih možganih ta protein najbolj pogosto nahaja v obliki s po dvema kopijama α_1 in β_2 podenot ter eno γ_2 podenoto ($\alpha_1\beta_2\gamma_2$ proteini). Vezavno mesto za BZ pa naj bi se po novejših raziskavah nahajalo med podenotama α in γ (Slika 1) (5).

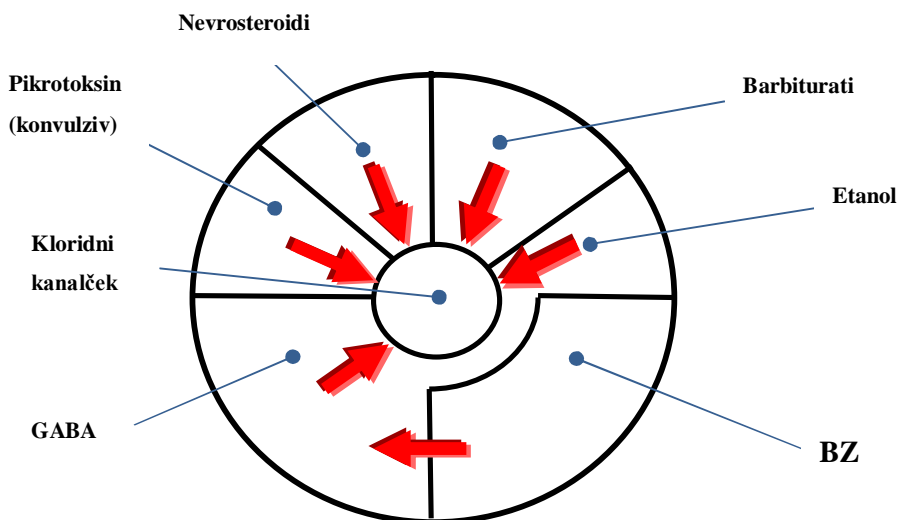


Slika 1: Shematski prikaz razporeditve petih podenot proteina $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ in vezavnih mest za BZ in GABA (pogled iz ekstracelularne smeri) (5)

BZ se v največji meri vežejo na mesta na tistih ionskih kanalih, ki imajo v svoji strukturi v kombinaciji z β in γ še dve α_1 ali dve α_2 podenoti. Proteina s podenotama α_4 ali α_6 pa BZ ne prepoznajo. Dokazano je tudi, da modulatorji kloridnih kanalov, ki se vežejo na protein z α_1 podenoto, povzročijo sedacijo, medtem ko imajo anksiolitični učinek tiste snovi, ki se vežejo na protein s podenoto α_2 , α_3 ali α_5 . Tako diazepam z vezavo na receptorje, ki se nahajajo na α_1 vsebujočih proteinih, izzove predvsem pomiritev, anterogradno amnezijo in antiepileptični učinek, z vezavo na receptorsko mesto na proteinu z α_2 podenotama pa nastopita anksiolitični in mišično-relaksantni učinek (6). S selektivnostjo učinkovin za slednje receptorje bi se lahko zmanjšali nekateri neprijetni stranski učinki, ki jih imajo klasični BZ.

γ -Aminomaslena kislina z vezavo na GABA receptor povzroči konformacijsko spremembo proteina, posledica tega je odprtje kloridnega kanala, kar sproži pretok ionov v postsinaptično živčno celico in zaviranje prenosa živčnega impulza (hiperpolarizacija). BZ pa z vezavo na receptor alosterično modulirajo vezavo GABA – poveča se afiniteta GABA receptorja za γ -aminomaslenu kislino, posledica tega pa je zopet zaviralni učinek (na kloridni kanal ne vplivajo direktno, pač pa za svoje delovanje potrebujejo prisotnost γ -aminomaslene kisline). BZ delujejo tako, da povečajo frekvenco odpiranja kloridnega kanala (6).

Na kloridnem kanalu se nahajajo ločena vezavna mesta tudi za nekatere druge ligande oz. skupine učinkovin (npr. za barbiturate, ki za razliko od BZ podaljšajo čas odprtja tega ionskega kanala) in etanol (Slika 2), zato se med temi spojinami lahko pojavijo farmakodinamične interakcije. Posledica je sinergistično delovanje in navzkrižna toleranca (2).



Slika 2: Shematski prikaz receptorskih mest na GABA_A receptor vsebujočem kloridnem kanalu. Označena so pomembnejša vezavna mesta, s puščicami pa je nakazan način delovanja (agonisti, ki delujejo direktno na kloridni kanal in povzročijo njegovo odprtje so GABA, barbiturati, neurosteroidi in etanol; z vezavo agonistov na vezavno mesto za pikrotoksin povzročijo ligandi zaprtje kloridnega kanala in depolarizacijo živčne celice; BZ pa povečajo občutljivost GABA receptorja do GABA) (7).

Na BZ receptorska mesta se lahko vežejo:

- agonisti (pozitivni alosterični modulatorji; poleg BZ so to še npr. imidazopiridini – zolpidem, ki deluje sedativno in se veže predvsem na α_1 vsebujoče proteine, odvisnost pa se razvije v manjši meri),
- inverzni agonisti (negativni alosterični modulatorji; npr. β -karbolini, ki zavrejo učinke BZ in povzročajo tesnoba in krče),
- antagonisti (z vezavo preprečijo ali odstranijo učinke agonistov; npr. flumazenil, ki kompetitivno zavre delovanje BZ in se uporablja kot antidot pri zastrupitvah) (6).

Neželeni učinki

BZ so relativno varne učinkovine z malo stranskimi učinki, v kolikor se uporabljajo v predpisanih odmerkih. Pri zlorabi in kombiniranju z nekaterimi snovmi (npr. z barbiturati, etanolom, drogami) pa lahko pride do za življenje ogrožajočih posledic.

Neželeni učinki BZ nastopijo zaradi njihovega depresivnega delovanja na CZS. Največkrat se pojavi utrujenost, dremavost ter včasih omotica in mišična slabost, redkeje (pri 1 % bolnikov) tudi vedenjske motnje, zmedenost, pozabljenost, depresija, nočne more, motnje v koncentraciji, zapletajoč govor, glavobol, tremor, zadrževanje urina, gastrointestinalne motnje, zmanjšanje libida, motnje menstrualnega cikla, suha usta, amnezija. Izjemoma se pojavi tudi paradokсна reakcija (agitacija, povečana mišična spastičnost, halucinacije), pri tem je potrebno zdravljenje takoj prekiniti (8).

Toleranca in odvisnost

Po daljšem jemanju BZ (dlje kot štiri tedne) lahko bolnik razvije toleranco zanje, tako za isti učinek potrebuje višji odmerek. Predvidevajo, da se to zgodi zaradi prilagoditvenih mehanizmov, kot so zmanjšanje števila kloridnih kanalov z BZ receptorji na sinaptični membrani, zmanjšanje občutljivosti receptorjev za ligande, zmanjšanje števila mRNA za nekatere podenote kloridnega kanala, inaktivacija nekaterih podenot tega proteina s posttranslacijskimi mehanizmi regulacije (npr. s fosforilacijo) in sekvestracija (prenos proteinov s površja membran v notranjost celice z vezikli) (9).

Pojavita pa se še psihična in fizična odvisnost, saj lahko ob zmanjšanju odmerka ali prenehanju jemanja nastopijo odtegnitveni simptomi (tesnoba, razdražljivost, nespečnost, mišični krči, vrtoglavica, potenje, tudi intenzivna povratna anksioznost oz. vrnitev prvotnih znakov motnje v resnejši obliki) in želja po nadaljevanju jemanja BZ (8).

Toksičnost BZ

Prekomerni odmerki povzročajo živčno-mišično blokado in podaljšajo spanje brez resnega zaviranja respiratornega ali kardiovaskularnega centra. Zastrupitev je nevarna ob kombinaciji BZ z drugimi učinkovinami, predvsem z zaviralci CZS.

Kot protistrup pri zastrupitvah z BZ se uporablja flumazenil, ki je specifični kompetitivni antagonist BZ. Ob namerni ali slučajni zastrupitvi z BZ ublaži ali popolnoma odpravi z

njimi povzročeno sedacijo, amnezijo in psihomotorične motnje. Ker traja učinek nekaterih BZ dlje kot učinek flumazenila, so ob morebitnem ponovnem poslabšanju stanja zavesti potrebni dodatni odmerki flumazenila. Za zdravljenje odvisnosti od BZ pa flumazenil ni primeren, ker lahko sproži odtegnitveni sindrom (8).

Farmakokinetika BZ

Ali bodo BZ delovali anksiolitično ali pa bodo kazali druge, za njih značilne učinke (npr. hipnotično, sedativno, mišično relaksantno, antiepileptično), je odvisno tudi od njihovega razpolovnega časa ($t_{1/2}$). Glede na $t_{1/2}$ se BZ delijo na:

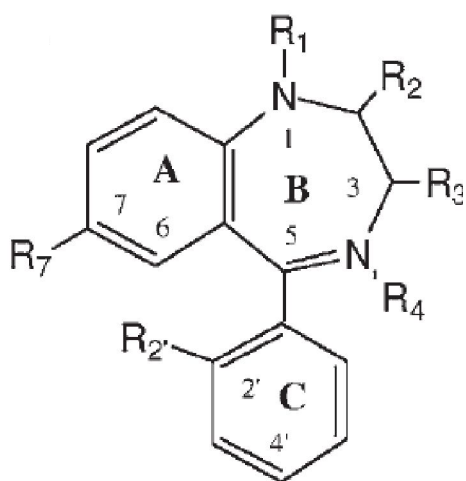
- kratko delujoče ($t_{1/2} = 5-24\text{h}$) – N-dealkilirani in 3-hidroksilirani derivati
- dolgo delujoče ($t_{1/2} > 24\text{ ur}$) – N-alkilirani BZ

Anksiolitični učinek bomo dosegli z izbiro dolgo delujočega ali z več odmerki kratko delujočega BZ (10). Vendar je znano, da nekateri kratko delujoči, močni BZ (alprazolam, lorazepam) hitreje povzročajo odvisnost kot dolgo delujoči (klordiazepoksid, diazepam), ki imajo tako manj odtegnitvni reakcij po končanem zdravljenju (2). Prednost le-teh je tudi enostavnejše odmerjanje zaradi dolgega razpolovnega časa (npr. samo enkrat dnevno) in stabilna plazemska koncentracija. Vendar je njihova slabost ta, da se v telesu zaradi lipofilnosti kopičijo (akumulirajo), pojavi se dnevna sedacija in psihomotorična upočasnjenost (8).

BZ se v veliki meri vežejo na plazemske proteine (70-99 %). So večinoma lipofilne spojine, zato hitro prehajajo skozi krvno-možgansko pregrado v CŽS in v druge neplazemske (predvsem maščobne) dele telesa. Tako se npr. diazepam, dolgo delujoči BZ, po enkratnem odmerku hitro porazdeli po telesu, potem pa se iz maščevja počasi sprošča nazaj v plazmo v subterapevtskih koncentracijah in se nato počasi izloča iz telesa (10).

Da se lahko lipofilni BZ izločijo iz telesa, se morajo metabolizirati do bolj vodotopnih produktov (Slika 4). Oksidativni metabolizem BZ poteka v jetrih s citokromi P450 (CYP), predvsem z izoformama CYP3A4, CYP2C19, v manjši meri tudi s CYP3A5 in CYP2B6. Pri tem največkrat potečeta N-dealkilacija na mestu N-1, pri čemer nastane aktivni metabolični produkt, ki ima daljši razpolovni čas kot izhodna spojina (ponavadi je to nordazepam), in hidroksilacija na mestu 3, s katero prav tako nastane aktivni presnovek.

Na 3-hidroksilni skupini nato poteče konjugacija, ponavadi z glukuronsko kislino do glukuronida, in spojina se v bolj vodotopni obliki izloči iz telesa. Pri BZ, ki že imajo v svoji strukturi 3-hidroksilno skupino, poteče konjugacija takoj, tudi če so možne še kakšne druge metabolične poti (na tak način se presnavljata lorazepam in oksazepam) (10, 11).



Obroč A:

- R₇ – elektron privlačna skupina (NO₂, halogen) poveča anksiolitično aktivnost

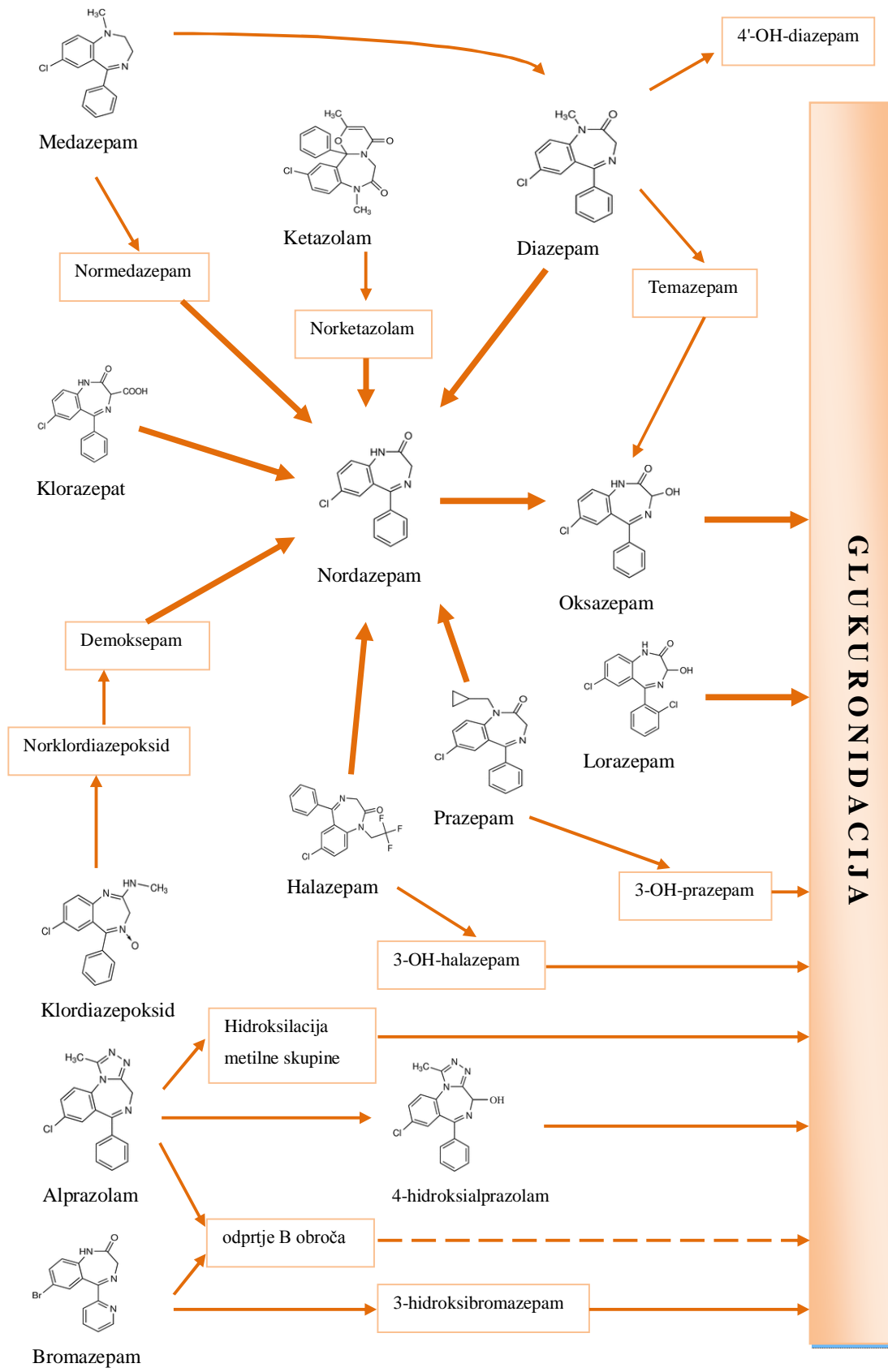
Obroč B:

- R₁ – N-alkilirani derivati se dlje časa zadržujejo v telesu
- R₂ – proton akceptorska skupina (karbonilna skupina)
- R₃ – hidroksi derivati se hitreje izločajo
- R₄ – substitucija na tem mestu povzroči antagonistično delovanje

Obroč C:

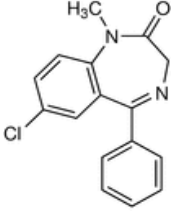
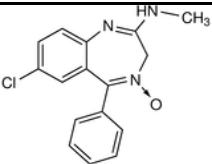
- R_{2'} – elektron privlačna skupina na tem mestu poveča jakost delovanja in zmanjša t_{1/2} (Cl, F)

Slika 3: Splošna kemijska struktura in SAR (povezava med strukturo in aktivnostjo) 5-fenil-1,4-benzodiazepinov (10)

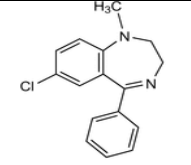
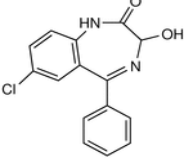
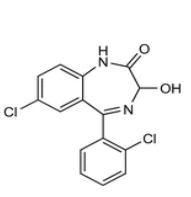
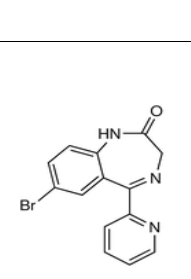


Slika 4: Metabolične poti BZ (10)

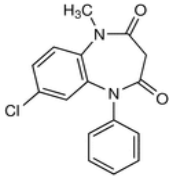
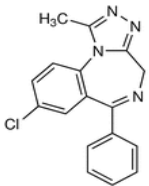
Preglednica I: Pomembnejši BZ in njihove lastnosti (3, 8, 10, 13)

ATC	Anksiolitik	Kemijska struktura	t _{1/2} (h)	Običajni dnevni odmerek (mg)	Metabolizem (CYP)**	Lastnosti (v smislu zdravljenja anksioznosti)
N05BA01	Diazepam		24-48, 48-120*	4-30	Oksidacija (3-hidroksilacija: 3A4, 3A5 >> 2C19; N-demetilacija: 2C19, 3A4, 3A5 >> 2B6)	-za kratkotrajno zdravljenje (najdlje 4 tedne) hujših oblik anksioznosti, paničnih napadov, anksioznosti, povezanih z odtegnitvenim sindromom (3) -hitra absorpcija iz prebavil in porazdelitev po telesu. Iz telesa se izloča še po 1-2 dneh (3). -aktivni metaboliti diazepama: nordazepam, oksazepam in temazepam (10) -odsvetovano je dajanje diazepama bolnikom, ki so nagnjeni k odvisnosti od alkohola, psihofarmakov in drog (8) -je eno najbolj pogosto predpisanih zdravil v svetu v zadnjih 40-tih letih (12)
N05BA02	Klordiazepoksid		5-30, 48-120*	25-100	Oksidacija (3A4)	-uporaba: enako kot diazepam -aktivni metaboliti: nordazepam, oksazepam -v Sloveniji trenutno nima dovoljenja za promet (13)

Preglednica I: nadaljevanje

N05BA03	Medazepam		Dolg	10-60	Oksidacija	-kratkotrajno (nekaj dni) simptomatsko zdravljenje akutnih in kroničnih stanj tesnobe (8) -aktivni metaboliti: diazepam, nordazepam, oksazepam, temazepam (10)
N05BA04	Oksazepam		4-15	30-120	Glukuronidacija	-uporaba: enako kot diazepam -ker je oksazepam takoj podvržen metabolizmu faze II (glukuronidacija), je manjša verjetnost njegovega kopičenja v telesu in poškodb jeter (12)
N05BA06	Lorazepam		10-20	1-6	Glukuronidacija	-ima oksazepamu podobne lastnosti -zaradi kratkega delovanja se lahko prej pojavijo odtegnitvene reakcije kot pri dolgo delujočih BZ, tudi postopno zmanjševanje dnevnega odmerka je oteženo zaradi nizkih količin lorazepama v tabletah (v Sloveniji so na tržišču 1- in 2,5-miligramske tablete) (8)
N05BA08	Bromazepam		12-32	3-18(24)	Oksidacija (odprtje B obroča in 3-hidroksilacija: 3A4)	-uporaba: enako kot diazepam -zaradi hitre absorpcije in hitrega nastopa učinka je bromazepam velikokrat predmet zlorabe (12) -zaradi kratkotrajnega delovanja se lahko prej pojavijo odtegnitvene reakcije kot pri dolgo delujočih BZ -v letu 2005 je spadal med 20 najpogosteje predpisovanih zdravil v Sloveniji (14)

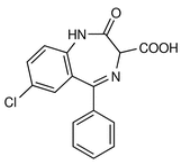
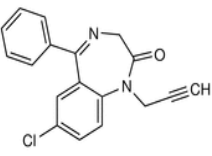
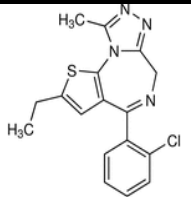
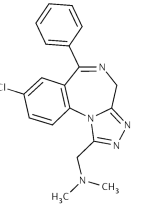
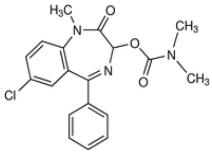
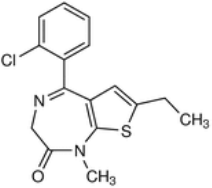
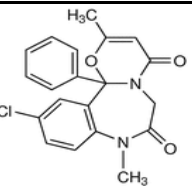
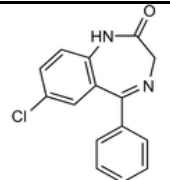
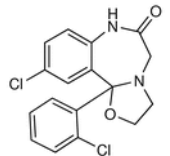
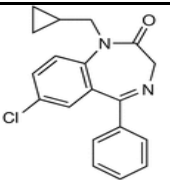
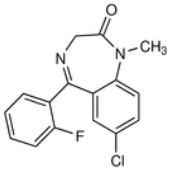
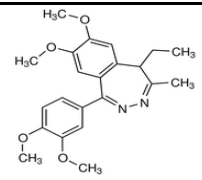
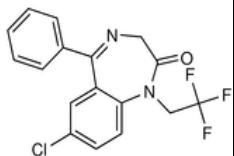
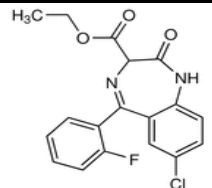
Preglednica I: nadaljevanje

N05BA09	Klobazam		18, 42*	10-30	Oksidacija (N-demetilacija: 2C19, 3A4, 2B6; 4'-hidroksilacija – na C obroču: 2C18, 2C19)	-5-fenil-1,5-benzodiazepin-2,4-dion -aktivni metabolit je N-demetilklobazam (12)
N05BA12	Alprazolam		11-15	0,75-1,5	Oksidacija (1'-hidroksilacija: 3A5 > 3A4; 4-hidroksilacija: 3A5, 3A4)	-alprazolam se zlorablja v manjši meri kot nekateri drugi BZ, vendar povzroča v nasprotju z npr. diazepamom in oksazepamom veliko hujše odtegnitvene simptome (12) - v letu 2005 je spadal med 20 najpogosteje predpisovanih zdravil v Sloveniji (14)

*Razpolovni čas za aktivni metabolični produkt.

**Pri tistih spojinah, kjer ni podatkov o ustreznem izoencimu, CYP niso navedeni.

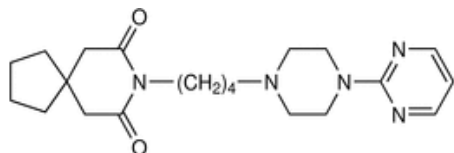
Preglednica II: Ostali BZ in njihovi derivati (3, 8, 13)

N05BA05	Klorazepat		N05BA14	Pinazepam		N05BA19	Etizolam	
N05BA07	Adinazolam		N05BA15	Kamazepam		N05BA21	Klotiazepam	
N05BA10	Ketazolam		N05BA16	Nordazepam		N05BA22	Kloksazolam	
N05BA11	Prazepam		N05BA17	Fludiazepam		N05BA23	Tofisopam	
N05BA13	Halazepam		N05BA18	Etilloflazepat				

2.1.2 DERIVATI AZASPIRODEKANDIONA

Učinkovine iz te skupine delujejo anksiolitično, vendar ne preko $GABA_A$ receptor vsehbujočega kloridnega kanala, pač pa so ligandi za serotonin ske receptorje $5-HT_{1A}$. Glavni predstavnik te skupine je **buspiron** (z ATC kodo N05BE01), ki deluje delno agonistično (s stimulacijo presinaptičnih $5-HT_{1A}$ receptorjev zavira prenos serotonina, kot agonist na postsinaptičnih $5-HT_{1A}$ receptorjih pa ta proces aktivira). Točen mehanizem anksiolitičnega delovanja še ni pojasnjen tudi zato, ker ima buspiron še dopaminergične in noradrenergične lastnosti (3).

Kljub temu da se buspiron strukturno popolnoma razlikuje od BZ (Slika 5), je pri zdravljenju generalizirane anksiozne motnje zelo primerljiv z diazepamom, vendar je manj učinkovit pri zdravljenju drugih motenj (3).



Slika 5: Kemijska struktura buspirona (3)

Njegova slaba lastnost je ta, da želeni učinek nastopi šele po nekaj dneh oz. tednih zdravljenja, zato je ponavadi potrebno vsaj v začetni fazi sočasno jemanje BZ. Vendar je pri terapiji z buspironom zelo majhna verjetnost za razvoj odvisnosti, pa tudi sedativni učinki so manj izraženi kot pri BZ. S slednjimi ter s hipnotiki in sedativi ne povzročajo navzkrižne tolerance in ne preprečuje od njih povzročenih odtegnitvenih reakcij (3).

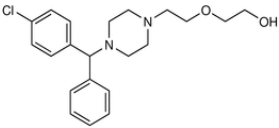
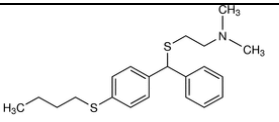
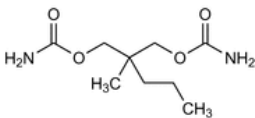
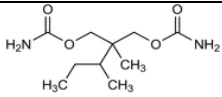
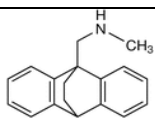
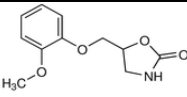
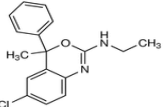
Priporočen dnevni odmerek buspirona je 5 mg 2- do 3-krat na dan (priporočen maksimalni dnevni odmerek pa je 45 mg v Veliki Britaniji in 60 mg v ZDA). Kljub kratkemu razpolovnemu času ($t_{1/2} = 2-3$ h) njegov učinek traja veliko dlje zaradi aktivnega metabolita, ki nastane s presnovo, ta pa poteka s pomočjo izoencima CYP3A4. Buspiron se tudi v veliki meri veže na plazemske proteine (95 %) (3).

Ta anksiolitik v Sloveniji trenutno nima dovoljenja za promet (13).

2.1.3 OSTALI ANKSIOLITIKI

V to podpoglavje so uvrščene učinkovine z anksiolitičnimi lastnostmi, ki se uporabljajo v veliko manjši meri in v Sloveniji nimajo dovoljenja za promet (13) (Preglednica III).

Preglednica III: Ostali anksiolitiki (3)

ATC	Anksiolitik	Kemijska struktura	Lastnosti
N05BB	Derivati difenilmetana		
N05BB01	Hidroksizin		-učinkovitost hidroksizina (antihistamina) kot anksiolitika je vprašljiva. Vprašljiva pa je tudi primernost uporabe antihistaminikov v anksiolitične namene samo zaradi njihovega sedativnega učinka (3)
N05BB02	Kaptodiam		---
N05BC	Karbamati		
N05BC01	Meprobamat		-anksiolitik, hipnotik, mišični relaksant in antiepileptik -zavira ponovni privzem endogeno sproščenega adenzina, ki deluje sedativno -povzroča razvoj tolerance v večji meri kot BZ in fizično odvisnost s hudimi odtegnitvenimi reakcijami (12)
N05BC03	Emilkamat	---	---
N05BC04	Mebutamat		---
N05BD	Derivati dibenzo-biciklooktadiena		
N05BD01	Benzoktamin		---
N05BX	Drugi anksiolitiki		
N05BX01	Mefenoksalon		-uporablja se predvsem kot mišični relaksant (12)
N05BX02	Gedokarnil	---	---
N05BX03	Etifoksin		---

2.2 VRSTE INTERAKCIJ MED UČINKOVINAMI

Visok odstotek pacientov, predvsem starejših, prejema hkrati za različne kronične bolezni cel spekter učinkovin (npr. učinkovine z delovanjem na kardiovaskularni sistem, psihotropne učinkovine), ki se ob pojavu morebitne akutne bolezni, kot so npr. razne infekcije, miokardni infarkt, lahko še dodatno razširi. V takih primerih obstaja velika verjetnost, da bo med zdravljenjem prišlo do interakcij.

V letu 2004 je bil v Sloveniji 99 % ljudi, starim nad 65 let, predpisan vsaj en recept (kar je glede na mlajšo populacijo (40-64 let) okoli 2,4-krat večje število receptov), med bolniki te starosti jih je kar 13 333 prejelo sočasno 10 ali več različnih učinkovin, 989 oseb pa je prejelo 15 učinkovin in več (15).

Do interakcij pa nemalokrat pride tudi s sestavinami v hrani (npr. s furanokumarini iz soka grenivke), z rastlinskimi pripravki (s snovmi v ekstraktu šentjanževke), z etanolom itd.

2.2.1 FARMAKODINAMIČNE INTERAKCIJE

Farmakodinamične interakcije se pojavljajo na aktivnih mestih za učinkovine (npr. na receptorjih). Pri čemer učinkovina A vpliva na učinkovino B, tako da se pri tem koncentracija B v telesnih tekočinah ne spremeni, spremeni pa se farmakološki učinek B. Rezultat je lahko aditiven (delovanje posameznih snovi se sešteje), sinergističen (skupni učinek medsebojno delujočih snovi je večji kot le seštevek) ali antagonističen učinek (z vezavo na receptorsko mesto se izniči vpliv agonista) (11, 16).

Spremembe v fiziološkem odgovoru so težko merljive, zato so farmakodinamične interakcije preučevane v manjši meri kot naslednje.

2.2.2 FARMAKOKINETIČNE INTERAKCIJE

Te interakcije so povezane s samo kinetiko učinkovine, kjer gre za vmešavanje v procese absorpcije, distribucije, metabolizma in eliminacije. Učinkovina A, ki vpliva na enega ali več teh procesov, tako povzroči spremembo koncentracije B, kar ima za posledico ojačan ali oslavljen učinek B. To pa je razlog, da začne zdravilo izkazovati neželene lastnosti.

CITOKROMI P450

Najbolj pogoste farmakokinetične interakcije se pojavljajo na stopnji metabolizma učinkovin. Oksidativna biotransformacija le-teh poteka v največjem obsegu v hepatocitih (jetrnih celicah) in enterocitih (epitelijskih celicah tankega črevesa) z monooksigenazami – citokromi P450 (CYP) (hemoproteini, saj imajo v strukturi prostetično skupino hem) (Enačba 1).



Enačba 1: Oksidacija učinkovine ali druge snovi (RH) s citokromi, pri čemer je NADPH donor elektronov.

To so encimi, ki se v evkariontskih celicah nahajajo na notranji membrani mitohondrijev ali pa so ugnježeni v lipidni dvosloj endoplazemskega retikuluma. Geni za CYP se v manjši meri izražajo še v drugih tkivih: v pljučih, ledvicah, možganih itd. Pri človeku katalizirajo metabolične reakcije tri družine teh encimov: CYP1, CYP2 in CYP3. Med njimi pa je za 90 % vseh oksidativnih pretvorb učinkovin v telesu najbolj odgovornih šest izoform: CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4, ki so tudi največji »krivci« nastanka neželenih učinkov kot posledice farmakokinetičnih interakcij (16, 17).

Genski polimorfizem citokromov

Kompleksnost napovedovanja interakcij, povezanih s CYP, je še večja zaradi individualnih razlik v kapaciteti metabolizma učinkovin, ki obstajajo med ljudmi. Zaradi genskega polimorfizma se pri posameznikih lahko pojavijo izpad, manjše ali večje število izoform ter manjša ali večja aktivnost določene izoforme encima. V populaciji tako obstajajo slabši metabolizatorji, ki učinkovine metabolizirajo počasneje. Zato je možno, da pri njih plazemske koncentracije učinkovin porastejo na toksični nivo, posledično pa se pojavijo neželeni učinki ali celo zastrupitve. Po drugi strani pa so pri t.i. hitrih metabolizatorjih prisotne izoforme, ki snovi metabolizirajo v večjem obsegu. Pri teh zato obstaja verjetnost, da se terapevtskih plazemskih koncentracij sploh ne doseže. Od že zgoraj naštetih encimov prevladuje genski polimorfizem predvsem pri CYP2C19 in CYP2D6 (16, 18).

Lahko torej trdimo, da je sicer možno za določeno učinkovino popolnoma napovedati vse metabolične poti tako faze I kot faze II, vendar so zaradi genskega polimorfizma pri CYP dejanski terapevtski in neželeni učinki včasih težko predvidljivi. To je pomembno

predvsem pri spojinah z nizkim terapevtskim indeksom, saj že minimalno povišanje plazemskih koncentracij povzroči toksične neželene učinke.

Inhibitorji citokromov

Inhibitorji encimov (učinkovine oz. njihovi presnovki) zavrejo delovanje CYP in s tem zmanjšajo obseg metabolizma druge snovi, kar povzroči povišanje plazemskih koncentracij. Gre za neposredno delovanje treh tipov inhibitorjev na encim:

- **KOMPETITIVNI INHIBITORJI**

S kompetitivno vezavo na receptorsko mesto na encimu zavrejo njegovo delovanje. Pojav je reverzibilen, saj se ob pomanjkanju kompetitivnega inhibitorja aktivnost encima obnovi.

- **NEKOMPETITIVNI KOMPLEKSIRAJOČI INHIBITORJI**

Nastali metabolični produkti s strukturnim delom encima tvorijo zelo stabilne komplekse oz. intermedie, kar ireverzibilno zavre delovanje proteina. Zato se mora le-ta ponovno sintetizirati, da se povrne njegovo normalno delovanje.

- **SAMOMORILSKI SUBSTRATI**

Encim katalizira nastanek reaktivnega presnovka, ki se kovalentno veže na aktivno mesto proteina. Proces je ireverzibilen, zato je tudi v tem primeru za povrnitev normalnega delovanja potrebna ponovna sinteza encima (18).

Induktorji citokromov

Za razliko od prejšnjih delujejo ti ponavadi posredno – ne vežejo se direktno na CYP, pač pa na znotrajcelične receptorje (ki so večinoma specifični za določeno izoformo CYP), da nastanejo kompleksi. Ti pa se v jedru vežejo na promotorska mesta na DNA. Tako delujejo na nivoju transkripcije oz. translacije, s čimer se pospeši biosinteza proteinov. Metabolična aktivnost encimov se s tem poveča, kar povzroči padec plazemskih koncentracij učinkovin. Med najbolj znane receptorje spadajo:

- AhR (Aryl hydrocarbon receptor), ki regulira sintezo družine encimov CYP1,
- CAR (Constitutive androstane receptor), odgovoren za indukcijo poddružine CYP2B in
- PXR (Pregnane X receptor), vezava eksogenih ali endogenih ligandov na tega pa inducira CYP3A. (19)

Pogosto je značilno, da neka snov ob vstopu v telo inducira lastni metabolizem (avtoindukcija), ko pa dani substrat v telesu ni prisoten, se ekspresija gena za CYP zmanjša (19, 20, 21).

Z indukcijo CYP lahko nastanejo po eni strani manj aktivni oz. neaktivni presnovki, po drugi strani pa je možen nastanek metaboličnih produktov z večjo jakostjo delovanja oz. večjo toksičnostjo od primarnega substrata, mogoča pa je celo tvorba karcinogenov (19).

Preglednica IV povzema nekatere učinkovine, ki delujejo inhibitorno oz. induktivno na izoencima CYP3A4 in CYP2C19, ki sta v največji meri udeležena v metabolizmu BZ.

Preglednica IV: Tipični inhibitorji in induktorji izoencimov CYP3A4 in 2C19 (16, 22)

Izoencim	Inhibitor	Induktor	Izoencim	Inhibitor	Induktor
CYP3A	Antidepresivi*		CYP2C19		
	Antimikotiki**				
	Cimetidin, Ranitidin				
	Omeprazol				
	Makrol. antibiotiki***	Barbiturati		Antidepresivi*	
	Inhibitorji proteaze	Deksametazon		Ritonavir	
	Etinilestradiol	Karbamazepin		Omeprazol	Rifampicin
	Propoksifen	Fenitoin		Flukonazol	Fenobarbital
	Statini****	Rifampicin		Ketokonazol	Fenitoin
	Ciklosporin	Omeprazol		Lovastatin	
	Diltiazem	Hiperforin		S-mefenitoin	
	Verapamil			Tolbutamid	
	Venlafaksin				
	Klomipramin				
	Kanabinoidi				
Furanokumarini (bergamotin)					

*fluvoksamin, fluoksetin, sertralin, paroksetin

**ketokonazol, itraconazol, flukonazol, klotrimazol, mikonazol

***klaritromicin, eritromicin, troleandomicin

****atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rivastatin, simvastatin

III. NAMEN DELA

V pričujoči diplomski nalogi bomo obravnavali problematiko terapije z anksiolitiki z dveh vidikov. V prvem delu bomo s pomočjo podatkov iz opravljenih študij pripravili pregled pogostih in za pacienta pomembnih toksičnih interakcij, ki se lahko pojavijo ob hkratnem vnosu anksiolitikov in drugih učinkovin oz. ksenobiotikov v telo. Tako bomo podrobneje pregledali interakcije anksiolitikov z drugimi zdravili z delovanjem na živčevje, za sistemsko zdravljenje infekcij, za zdravljenje gastrointestinalnih bolezni, bolezni srca in ožilja ter s hormonskimi sistemskimi kontraceptivi. Poleg naštetih skupin zdravilnih učinkovin bomo izpostavili še vplive etanola, cigaretne dima in za interakcije potencialnih snovi v soku grenivke ter izvlečku šentjanževke.

V drugem delu diplomske naloge pa bomo statistično ovrednotili podatke o pogostnosti bolnišničnih hospitalizacij in smrtnosti v Sloveniji, ki so posledica zastrupitve z benzodiazepini, v obdobju od 1997 do 2006. Podatke bomo medsebojno primerjali glede na spol in starostne skupine zastrupljenih. Naredili bomo pregled pogostnosti zastrupitev po posameznih letih v opazovanem obdobju in pogledali, kakšno je stanje po statističnih oz. zdravstvenih regijah v državi. Na koncu bomo glede na rezultate raziskav povzeli primerjavo porabe anksiolitikov v Sloveniji glede na skandinavske države.

IV. VIR PODATKOV IN METODE

4.1 BAZE PODATKOV

Kot vir informacij o interakcijah med učinkovinami smo uporabili pregledne članke, pridobljene iz raznih baz podatkov, med katerimi sta najpomembnejši MEDLINE (PubMed) in ScienceDirect. Prva zajema približno dve tretjini vseh objavljenih člankov, druga pa okoli 25 % le-teh. SPC navodila iz Baze podatkov o zdravilih so nam služila kot osnova za nadaljnje iskanje interakcij. V njih so zbrani podatki, ki so rezultat predkliničnih in kliničnih študij in zajemajo kontraindikacije, neželene učinke in ugotovljene interakcije zdravila. Po sprostitvi zdravila na trg se v obdobju farmakovigilance še vedno zbirajo informacije o njegovih lastnostih, ki jih preučujejo s kontroliranimi študijami pa tudi na podlagi kliničnih primerov. Rezultate tako enim kot drugim pa povzemajo razni strokovni članki in publikacije, ki smo jih preučevali. Pri tem je potrebno poudariti, da so vsa dognanja v teh delih značilna le za določene segmente populacije in imajo kar nekaj pomanjkljivosti:

- Posledice interakcij je včasih težko interpretirati in jih pripisati določeni učinkovini, predvsem če bolniki uživajo hkrati več zdravil (in ne samo dve). To postane še bolj kompleksno zaradi potencialnih interakcij s hrano in rastlinskimi pripravki.
- Velikokrat študije preučujejo spremembe farmakokinetičnih parametrov na podlagi enkratnega odmerka dveh učinkovin, ki naj bi med seboj interagirali, kar ne omogoča predvidevanja posledic med kroničnim jemanjem obeh.
- Rezultate kliničnih primerov je pogosto težko posplošiti na širši krog populacije, pri tem obstaja tudi velika verjetnost pristranske obravnave vzorcev.
- V primeru bolezni, oslabljenih funkcij nekaterih organov, starosti in drugih faktorjev se spekter interakcij še dodatno razširi, to pa je v strokovnih publikacijah redko obravnavano.
- Če je terapija z obema učinkovinama, ki medsebojno interagirata, nujno potrebna, navajajo članki ponavadi priporočila o znižanju odmerka, vendar so ti podatki velikokrat precej nespecifični.

Za hitro in bolj priročno iskanje podatkov o interakcijah so primernejše podatkovne zbirke v elektronski obliki, ki omogočajo poljubno iskanje in takojšen prikaz interakcij med dvema ali celo večimi učinkovinami. Pri iskanju interakcij smo podrobno pregledali naslednje »on-line« oblike baz podatkov:

Stockley's Drug Interactions

- Omogoča iskanje interakcij med terapevtskimi učinkovinami, zdravili, rastlinskimi pripravki, hrano, pijačo, pesticidi in drogami.
- Sestavljena je iz posameznih monografij. V naslovu je navedena iskana interakcija, sledi povzetek, opis kliničnih primerov, mehanizem interakcij, njihova klinična pomembnost in priporočila v primeru sočasne terapije. Na koncu vsaka monografija navaja ustrezno literaturo.

Martindale: The Complete Drug Reference

- Zelo podobna je zgoraj opisani podatkovni zbirki, vendar gre tu bolj za opis vseh značilnosti posamezne učinkovine, v sklopu katerega so navedene še interakcije z drugimi snovmi. Način iskanja interakcij pa je enak.

Lexi-Comp Online

- Ta baza podatkov omogoča vpogled v interakcije med vsemi učinkovinami v trenutnem terapevtskem režimu bolnika in ne samo med dvema učinkovinama.
- Tukaj je takoj za naslovom interakcije navedena stopnja tveganja. Temu sledijo povzetek, priporočila v primeru sočasne terapije, klinični primeri in literatura, vse v nekoliko skrajšani in preglednejši obliki v primerjavi z zgoraj opisanima bazama.
- Takojšen pokazatelj resnosti interakcije v tej bazi je stopnja tveganja, pri čemer oznaka A pomeni, da med učinkovinami ni znanih interakcij, pri B se interakcije sicer lahko pojavijo, vendar niso klinično pomembne in ukrepanje ni potrebno. Oznaka C pomeni, da mora biti terapija nadzorovana in odmerki ustrezno prilagojeni. Na modifikacijo terapije nakazuje oznaka D, torej sočasno jemanje teh učinkovin lahko povzroči resne zaplete. Da se je potrebno kombinaciji popolnoma izogniti, pa opozarja oznaka X.

Podobni bazi sta še **Epocrates Online** in **Drugs.com**, ki omogočata tudi brezplačen dostop do informacij o interakcijah. Vendar je slaba stran vseh podatkovnih zbirk ta, da se velikokrat v njih pridobljeni podatki medsebojno ne ujemajo.

4.2 PODATKI IZ INŠTITUTA ZA VAROVANJE ZDRAVJA (IVZ)

IVZ je ustanova, ki s svojimi dejavnostmi na področju zdravja in z analitiko podatkov predstavlja osnovo za preventivno zdravstveno varstvo v Sloveniji. Javnozdravstveni podatki za statistične namene so razvrščeni v skladu z deseto revizijo Mednarodne klasifikacije bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov, ki za njihovo enostavnejšo in natančnejšo interpretacijo ter obdelavo uporablja 4-znakovni šifrirni sistem (s črko na prvem mestu in številko na ostalih treh). Tako smo v našem primeru intoksikacije z BZ iskali s pomočjo šifre **T424**.

Iz IVZ smo pridobili število umrlih in število hospitaliziranih oseb, ki so se zastrupile z BZ v obdobju desetih let, in sicer od 1997 – 2006. Podatki so urejeni po spolu, starostnih skupinah in po posameznih letih. Za njihovo obdelavo smo uporabili enostavne statistične metode in računalniški program Microsoft[®] Excel, s čimer smo jih prikazali grafično in tabelarično.

Iz podatkov, ki so nam jih priskrbeli iz IVZ, ni razvidno, ali je šlo za zastrupitve samo z BZ ali pa so bili le-ti zaužiti v kombinaciji s katero drugo učinkovino. Zato se na podlagi teh ne da sklepati, ali je šlo tudi za zastrupitve, ki so posledice interakcij. Po drugi strani pa prav tako obstaja verjetnost, da v ta razred niso uvrščeni tisti primeri, pri katerih je šlo za kombinirane zastrupitve z več učinkovinami, a ob hkratni prisotnosti nižjih koncentracij BZ, ki niso imele odločilnega toksičnega vpliva.

V. REZULTATI IN RAZPRAVA

5.1 INTERAKCIJE UČINKOVIN Z ANKSIOLITIKI

Visoke plazemske koncentracije BZ lahko povzročijo toksične učinke. Ti se še dodatno stopnjujejo, če se te učinkovine uživa z drugimi snovmi, kar lahko pripelje celo do letalnih izidov. Tako se pri preučevanju smrti, povezanih z BZ, pogosto izkaže prisotnost drugih učinkovin, prepovedanih drog in/ali etanola.

Študija, ki je bila izvedena v ZDA in Kanadi, je preučila 914 smrtnih primerov, kjer je bil prisoten diazepam. Pri tem se je izkazalo, da je bil v kar 912-tih (99,8 %) diazepam zaužit v kombinaciji z drugimi učinkovinami. Na Švedskem je podobna raziskava ugotovila 79,5 % takih primerov (od 702 z BZ povezanih smrti je imelo v krvi samo diazepam 144 ljudi) (10).

5.1.1 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ŽIVČEVJE

Hkratna uporaba anksiolitikov, predvsem BZ, z učinkovinami, ki na CŽS tudi delujejo depresivno, poveča verjetnost nastanka nevarnih neželenih učinkov. Ne samo da nekatere učinkovine, ki spadajo v to skupino, močno posegajo v metabolične procese anksiolitikov in s tem nevarno vplivajo na njihove plazemske koncentracije, ampak obstaja tudi možnost predoziranja zaradi aditivnega ali celo sinergističnega delovanja. Rezultat tega je pojav neželenih učinkov zdravila. Z zaviranjem centra za dihanje ter kardiovaskularnega centra pa lahko nastopi koma in smrt.

Antidepresivi

Depresija je druga najbolj pogosta bolezen v razvitem svetu (nahaja se takoj za srčno-žilnimi boleznimi) (23, 24). Kar 5 % moških in 10 % žensk trpi za depresijo, od teh pa jih 15 % naredi samomor (25). Velikokrat depresijo kot osnovno bolezen spremljajo anksiozne motnje (26), zdravljenje obeh hkrati z BZ in antidepresivi (s selektivnimi inhibitorji prevzema serotonina (SSRI), neselektivnimi zaviralci prevzema monoaminov in zaviralci monoaminoooksidaz (MAOI)) pa zahteva posebno pazljivost. Zavedati se je

potrebno tudi tega, da so depresivni bolniki zelo nagnjeni k samomorom, pri čemer posegajo prav po kombinacijah dveh ali več zdravilnih učinkovin, kar poveča verjetnost smrtnega izida.

Zaradi potencialnih interakcij med antidepresivi in BZ ter neželenih učinkov slednjih svetujejo psihiatrične smernice za zdravljenje anksioznosti izključno uporabo antidepresivov, kljub temu da njihov anksiolitični učinek nastopi šele po določenem času. Kombinacija teh dveh skupin učinkovin je priporočljiva le v dveh primerih. In sicer v akutnih stanjih anksioznosti (npr. pri izjemno hudi in onesposablajoči anksioznosti oz. pri izpostavljenosti posameznika zelo hudemu stresu) ter pri pretežki anksiozni simptomatiki, ko je nesmiselno čakati na nastop anksiolitičnega učinka antidepresiva (27).

Interakcije, ki nastanejo, so predvsem farmakokinetičnega značaja in se pojavljajo na nivoju metabolizma. SSRI se presnavljajo s pomočjo jetrnih mikrosomalnih encimov (CYP), pri tem pa z inhibicijo CYP3A in CYP2C19 povzročijo povišanje plazemskih koncentracij BZ. Odmerek alprazolama se mora tako ustrezno znižati, če se bolniku da hkrati še *fluvoksamin*, saj le-ta lahko povzroči zvišanje plazemskih koncentracij alprazolama za kar 100 % in podaljšanje razpolovnega časa ($t_{1/2}$) za 14 h (3, 11). Glede na raziskave fluvoksamin zavira tudi biotransformacijo tako diazepamoma kot njegovega aktivnega metabolita nordazepamoma in s tem povzroči povišanje plazemskih koncentracij obeh, znatno podaljšanje $t_{1/2}$ (iz 51 h na 118 h) in zmanjšanje očistka (28). Če je potrebno fluvoksamin dajati hkrati z BZ, potem je bolj priporočljivo, če se namesto alprazolama, diazepamoma, bromzepamoma, s katerimi fluvoksamin interagira, uporabijo raje BZ, ki se metabolizirajo po drugačni metabolični poti (npr. lorazepam, oksazepam). Tudi *fluoksetin* vpliva na zvišanje plazemskih koncentracij alprazolama (za približno 30 %). Podobno interagira še z diazepamom, vendar se plazemske koncentracije njegovega aktivnega metaboličnega produkta nordazepamoma znižajo, zato je končni učinek interakcije zanemarljiv (3).

Nefazodon je močan inhibitor encima CYP3A4, zato zaradi vpliva na oksidativni metabolizem prav tako poviša plazemske koncentracije alprazolama, posledica je sedacija in psihomotorične motnje. Ob hkratnem dajanju teh dveh učinkovin je potrebno odmerke

alprazolama znižati za 50 %. Nefazodon vpliva tudi na povišanje plazemskih koncentracij buspirona. Z lorazepamom ne interagira (3, 25).

Neselektivni zaviralci prevzema monoaminov, kot sta npr. *imipramin* in *dezipramin*, močno zvišajo koncentracijo alprazolama v krvi (8). Pri preučevanju antidepresivnih terapij, ki so povzročile jetrno okvaro, pa so ugotovili, da BZ spodbudijo oksidacijo *amineptina* do toksičnega produkta, ki je bil odgovoren za nastanek hepatitisa (3).

V primeru, ko je bila sočasno s *fenelzinom* ali *tranilciprominom*, neselektivnima zaviralcema monoaminooksidaz, uvedena še terapija z buspironom, je le-ta ojačal neželene učinke navedenih antidepresivov, zaradi česar se je pri bolnikih pojavil povišan krvni pritisk. Interakcije med fenelzinom in klordiazepoksidom pa povzročijo nastanek hudih glavobolov in edemov ter rdečice na obrazu. Zato se je kombinacijam teh učinkovin potrebno povsem izogniti (28).

Obstajajo dokumentacije o posledicah hkratnega jemanja buspirona s *fluoksetinom*, kar je izzvalo nastanek t.i. serotoninskega sindroma (29). To je huda farmakodinamična interakcija, povzročena z eno ali kombinacijo serotoninergičnih učinkovin, ki prekomerno zvišajo količino serotonina v sinapsah. Takšno akutno stanje je moč prepoznati po znakih, kot so huda tesnoba (agitacija), sprememba duševnega stanja, motena usklajenost mišičnih gibov (ataksija) in sposobnost gibanja (diskinezija), prekomerno znojenje (diaforeza), driska, vročina, tresenje, nemirnost, stanje čezmerne refleksne odzivnosti (hiperrefleksija), sunkoviti in asinhroni zgibi udov ali celega telesa zaradi krčenja ene ali več mišic (mioklonus), avtonomne disfunkcije (npr. razširjene zenice). Serotoninski sindrom ponavadi mine po prekinitvi terapije s serotoninergičnimi učinkovinami in z zdravljenjem (ponavadi s ciproheptadinom, metisergidom ali propranololom). Če pa ne pride do pravočasne zdravniške oskrbe, se lahko pojavijo hudi zapleti, kot so konvulzije in odpoved dihanja, kar se lahko konča s smrtnim izidom (3, 10).

Opioidni analgetiki in prepovedane droge

V splošnem se pri kombinirani uporabi BZ in opioidnih analgetikov v anestetične ali analgetične namene pa tudi pri nadomestni terapiji odvisnosti od drog depresivni učinki posameznih učinkovin na CZS povečajo. V primeru lorazepama je tako v SPC

dokumentaciji priporočeno, da je potrebno odmerke opioidnih analgetikov pri sočasni uporabi z lorazepamom zmanjšati vsaj za eno tretjino (8).

Različne študije navajajo zelo pogost pojav zlorabe BZ med odvisniki od opioidov prav z namenom, da se doseže večji učinek drog. Tako je za enak evforični učinek opioidne droge potreben manjši odmerek, če odvisnik jemlje še BZ. Raziskave med zdravljenimi odvisniki so pokazale, da je zloraba BZ z opiodi zelo pogosta, saj naj bi tudi do 90 % odvisnikov uživalo to kombinacijo učinkovin (30). V te namene se najbolj pogosto uporabljajo bolj lipofilni BZ, ki hitreje prehajajo krvno-možgansko pregrado, npr. diazepam, in BZ s kratkim razpolovnim časom ter večjo jakostjo, npr. alprazolam in lorazepam. Medtem ko se klordiazepoksid in oksazepam uporabljata v manjši meri, ker naj ne bi toliko ojačala občutkov evforije (2, 32).

Opioidni sistem v možganih je tesno povezan z mezolimbicnim dopaminskim sistemom v ventralnem tegmentalnem področju (VTA) v mezencefalonu (srednjih možganih), ki je središče sistema za nagrajevanje. μ -Opioidni receptorji so lokalizirani na inhibitornih internevronih, katerih aktivacija povzroča zaviranje inhibicije dopaminskega živčevja in posledično poveča sproščanje dopamina v sinapse, kar izzove občutek ugodja. GABA sistem naj bi bil tudi povezan z opioidnim. Zato se predvideva, da prav zaradi tega prihaja do aditivnih oz. sinergističnih učinkov med BZ in opiodi. GABA-ergični inhibitorni internevroni se namreč tudi nahajajo v VTA, agonisti na teh receptorjih pa prav tako povzročijo povečanje koncentracij dopamina v sinapsah (33).

V nekaterih primerih, ko je bil hkrati z diazepamom oz. lorazepamom uporabljen *buprenorfin*, je bilo potrebno bolnike oskrbeti z umetnim dihanjem (10). Buprenorfin je sicer šibki inhibitor CYP3A izoencima, vendar se mnenja o tem, ali res prihaja do interakcij zaradi inhibicije metabolizma BZ, razlikujejo (10, 33).

Tudi kombinacija *tramadola* z BZ privede do povečanega zaviralnega učinka na CŽS, ki se lahko konča s smrtnim izidom. Predvidevajo, da prihaja v tem primeru do podobnih farmakokinetičnih interakcij kot pri buprenorfinu (33).

Študija na Švedskem, objavljena leta 2004, je pokazala, da se je število voznikov, ki vozijo pod vplivom drog v obdobju petih let povečalo kar za 8-krat. S krvnimi analizami je bilo ugotovljeno, da se kombinacija diazepama oz. nordazepama z morfinom pojavi pri celo 13-tih odstotkih preiskovancev (34).

Vse pre pogosto pa je mogoče zaslediti BZ v vzorcih telesnih tekočin udeležencev v prometu tudi v Sloveniji, čeprav je vožnja med zdravljenjem odsvetovana zaradi vpliva BZ na psihofizične sposobnosti. Za obdobje 1991-2000 je bila v Sloveniji narejena raziskava pogostnosti vožnje pod vplivom drog po podatkih nadzora cestnega prometa. Pri približno polovici tistih, ki so jim dokazali prisotnost psihoaktivnih snovi v krvi, je bilo prisotnih hkrati dve, tri ali več vrst drog. BZ se kot psihoaktivne substance v primeru prometnih nesreč z 31,6 % pojavljajo na drugem mestu (tako je za kanabinoide), sledita pa jima metadon in opiat (35).

Kar do 90 % z *metadonom* zdravljenih odvisnikov redno jemlje hkrati tudi BZ (2). Tablete s temi učinkovinami je mogoče dobiti na črnem trgu. Nekaterim odvisnikom pa ta zdravila predpiše psihoterapevt z namenom zdravljenja anksioznih pa tudi depresivnih motenj, ki se lahko pojavijo v času metadonske terapije. Ustreznost sočasnega predpisovanja metadona in BZ osebam, ki so nagnjene k odvisnostim, je vprašljiva. Ne samo da se pri tem lahko razvije nova odvisnost, pač pa v večjih odmerkih ta kombinacija učinkovin predstavlja nevarnost predoziranja. Po enih raziskavah naj bi diazepam kompetitivno inhibiral N-demetilacijo metadona, ki poteka z encimi CYP3A. Tako naj bi se ob sočasni administraciji obeh učinkovin obseg metabolizma metadona zmanjšal za 10-20 %. Pri tem se ne spremenijo značilno njegove plazemske koncentracije ali AUC. A vendar so s poskusi na živalih dokazali, da se kljub temu povečajo koncentracije metadona v možganih in jetrih. S tem naj bi se ojačali njegovi fiziološki učinki in povečali subjektivni občutki ugodja. Vendar si raziskave o farmakokinetičnih in farmakodinamičnih vplivih diazepama na učinke metadona nasprotujejo (36). Znano je namreč, da diazepam nima signifikantnega vpliva na inhibicijo ali indukcijo encimov CYP3A (10).

Čeprav je odvisnikom, zdravljenim z metadonom, vožnja prepovedana, pa le malokdo upošteva to prepoved. Zaskrbljujoče je dejstvo, da ti vozniki poleg metadona uživajo hkrati

še eno, dve ali celo tri prepovedane droge in/ali etanol, od teh jih je v Sloveniji približno 30 % takih, ki hkrati jemljejo BZ (37).

Psihostimulansi

Novejše raziskave so pokazale, da lahko diazepam vpliva na krčenje srčne mišice neodvisno od njegove vezave na receptorje v možganih. Diazepam naj bi selektivno zaviral delovanje encima ciklične nukleotid fosfodiesteraze (PDE) tipa 4 (38), ki se še poleg tipov 1, 2 in 3 nahaja v srčni mišici in je odgovorna za hidrolizo cAMP. S tem poraste koncentracija cAMP, posledično pa se poveča krčljivost miokarda. Z vplivom na koncentracijo cAMP diazepam potencira tudi pozitivni inotropni učinek kateholaminov, zato se lahko pojavijo učinki podobni simpatikomimetikom. *Amfetamini*, ki so pogosto predmet zlorabe med mladimi, spodbujajo izločanje kateholaminov in tako aktivirajo simpatično živčevje. Zato predvidevajo, da obstaja ob hkratnem jemanju diazepamoma možnost pojava poškodbe srčne mišice in posledično odpoved srca. V vsakodnevni klinični praksi se namreč za odpravljanje hude tesnobe (agitacije), povezane z zlorabo amfetaminov, uporablja ravno diazepam (39).

Strokovnjaki prav tako odsvetujejo sočasno uporabo amfetaminov z buspironom, saj lahko kombinacija modulatorjev serotonina privede do nastanka serotoninskega sindroma (40).

Antiepileptiki

Antiepileptiki spodbujajo biotransformacijo BZ z indukcijo encimov CYP3A4, zato se velikokrat pri bolnikih z dolgotrajno antiepileptično terapijo ob hkratnem jemanju BZ pojavi padec plazemske koncentracije anksiolitika, skrajša se njegov razpolovni čas in poveča se ledvični očistek. Takšen vpliv imajo predvsem *fenobarbital*, *fenitoin* in *karbamazepin* (3). Glede na izsledke študij spodbuja slednji pretvorbo klobazama in diazepamoma do njunih aktivnih metabolitov (norklobazama in nordazepamoma), kar pomeni, da ostane fiziološki odgovor še vedno prisoten. Zato je klinična pomembnost teh interakcij vprašljiva. Vendar se v primeru, kjer je bil v kombinaciji s karbamazepinom prisoten alprazolam, pojavi padec plazemske koncentracije BZ, kar je povzročilo, da so se klinični znaki anksioznosti začeli znova pojavljati (41).

Dokumentirane so tudi interakcije med lorazepamom in *valprojsko kislino*, pri čemer slednja zviša plazemske koncentracije anksiolitika najverjetneje z vplivom na jetrno glukuronidacijo lorazepama (11). Poleg tega obstaja možnost, da se pri jemanju BZ z valprojsko kislino poveča tveganje za razvoj psihoze (8). Klobazam pa naj bi ravno nasprotno zvišal plazemske koncentracije valprojske kisline, kar je pokazala študija na otrocih. Pri tem pride do 11-odstotnega povišanja koncentracije v plazmi tega antiepileptika, kljub temu da so njegov odmerek predhodno znižali za 10 % (28).

Barbiturati

Zaradi depresivnih učinkov, ki jih imajo barbiturati na CŽS, je možnost pojava sinergističnih interakcij z BZ zelo verjetna, kar ima za posledico zaviranje centra za dihanje in hemodinamično depresijo. Nanašajoč se na študije, barbiturati olajšajo vezavo BZ na njihovo vezavno mesto na receptorju (povečajo afiniteto BZ do vezavnega mesta, ne povečajo pa števila vezavnih mest), kar ojača postsinaptične zaviralne učinke živčnega prenašalca GABA-e (42).

Antipsihotiki

Agitiranim in/ali agresivnim bolnikom, ki že prejemajo terapijo z BZ, je potrebno predpisati antipsihotik *klozapin* s posebno previdnostjo, saj obstajajo poročila o kardiorespiratornem kolapsu pri osebah, ki so jemale ti dve zdravili (3). Neželeni učinek klozapina je blokada α_1 in α_2 adrenoreceptorjev. BZ naj bi zvišali plazemske koncentracije klozapina, zato se pojavi večja verjetnost za nastanek tahikardije, ortostatske hipotenzije in drugih kardiovaskularnih zapletov, kar izzove tudi respiratorne motnje, prišlo pa je celo že do pojava nenadne smrti (43).

Potencialno nevarna je prav tako kombinacija klozapina z buspironom. Na to kaže primer pacienta, ki je po enem letu jemanja tega antipsihotika začel še s terapijo buspirona. Pri njem so se pojavile življenjsko nevarne gastrointestinalne krvavitve, spremljane s hudo acidozo in hiperglikemijo (3).

Posledice interakcij lahko pričakujemo tudi ob hkratni terapiji BZ z drugimi antipsihotiki. Obstajajo poročila o močni respiratorni depresiji pri bolnikih, ki so sočasno jemali

lorazepam in *loksapin*. Pri osebah, katerim so intramuskularno aplicirali *levomepromazin* in intravenozno benzodiazepin, se je pojavila obstrukcija dihalnih poti (28).

Če terapijo s fenotiazini (predvsem s *tioridazinom*) kombiniramo s hidroksizinom, anksiolitično delujočim antihistaminikom, slednji ojača neželene učinke antipsihotika, kar povzroči pojav ventrikularne aritmije, ki je lahko tudi življenjsko nevarna (40).

5.1.2 ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE INFEKCIJ

Makrolidni antibiotiki

Makrolidni antibiotiki spadajo med kompleksirajoče inhibitorje CYP. Zavirajo razgradnjo učinkovin, ki se v jetrih in enterocitih metabolizirajo s CYP3A4. V začetni fazi v jetrnih hepatocitih inducirajo lastno oksidacijo do nitrozoalkanov ($-N(CH_3)_2 \rightarrow -NO$), nato pa le-ti tvorijo kompleks z železom v hemu encima CYP3A4. Posledica je zavrta katalitična aktivnost tega proteina (17).

Makrolidni antibiotiki izkazujejo vplive tudi na absorpcijo učinkovin, saj zaradi antibiotičnega delovanja porušijo ravnovesje črevesne flore, kar poveča praznjenje črevesa in s tem izločanje neabsorbirane učinkovine iz telesa (44, 45).

Komplekse s CYP3A4 tvorijo v največji meri *troleandomicin* (umaknjen s tržišča) in *eritromicin* ter njegova predzdravila. Manjšo afiniteto do CYP3A4 pa izkazuje *klaritromicin* (17).

Makrolidni antibiotiki torej vplivajo na metabolizem BZ, ki se presnavljajo s CYP3A4. Tako je pokazala raziskava na zdravih prostovoljcih, ki so trikrat dnevno tekom 10-dnevne terapije prejeli 400 mg eritromicina, nato pa so prejeli en odmerek (0,8 mg) alprazolama. Pri tem so ugotovili 62 % povečanje AUC, 60 % zmanjšanje očistka in več kot dvakratno podaljšanje $t_{1/2}$, kar je posledica zaviralnega učinka eritromicina na metabolizem alprazolama (17, 46).

Tudi študija farmakokinetične interakcije *eritromicina* in buspirona je pokazala, da hkratio jemanje obeh učinkovin povzroči šestkratno povečanje AUC in petkratno povečanje

plazemske koncentracije buspirona, kar je povzročilo poslabšanje psihomotoričnih sposobnosti in pojav drugih stranskih učinkov tega anksiolitika (47).

Antimikotiki

Za *ketokonazol* in *itrakonazol* (slednji je pogosto predpisovan antimikotik (48)), je značilna močna kompetitivna inhibicija izoencima CYP3A4. Oba zmanjšata očistek alprazolama, ketokonazol pa nekoliko manj vpliva tudi na očistek klordiazepoksida. Metabolizem diazepama poteka tako s CYP3A kot tudi s CYP2C19, zato itrakonazol ne vpliva toliko na očistek diazepama. Nasprotno pa lahko *flukonazol*, ki je inhibitor obeh izoencimov, močno podaljša zadrževanje diazepama v telesu, kot rezultat tega pa nastopijo neželeni učinki diazepama (49, 50).

Itrakonazol vpliva še na farmakokinetiko buspirona, saj kar 19-krat poveča AUC buspirona, njegovo plazemsko koncentracijo pa zviša 13-krat, zaradi česar nastopijo toksični stranski učinki te spojine. Če je hkratno jemanje teh dveh učinkovin potrebno, potem je priporočljiva ustrezna prilagoditev odmerka buspirona (47, 50).

Zdravila za zdravljenje virusnih okužb

Zaviralcev proteaz (*indinavir*, *nelfinavir*, *ritonavir* in *sakvinavir*) ni priporočljivo jemati z BZ, predvsem z alprazolamom, klorazepatom in diazepamom. Lastnost teh protivirusnih učinkovin je ta, da v začetni fazi kompetitivno zavirajo delovanje jetrnih encimov (CYP3A4), po daljšem jemanju pa lahko nastopi indukcija. Klinične študije so pokazale, da ritonavir kot zaviralec hidroksilacije alprazolama zmanjša očistek le-tega za 41 % glede na kontrolne vrednosti, značilno podaljša eliminacijo in ojača njegove agonistične učinke (opazna je povečana zaspanost in zmanjšana psihomotorična sposobnost) (51). Zaradi kompleksnega in težko predvidljivega delovanja se zato sočasna uporaba odsvetuje.

Terapija ritonavira, indinavira in buspirona je v enem primeru povzročila razvoj znakov, značilnih za Parkinsonovo bolezen. Ritonavir zaradi inhibicije CYP3A4, ki metabolizira buspiron, zviša plazemske koncentracije anksiolitika. Enak vpliv, čeprav nekoliko blažji, ima tudi indinavir (3, 28).

Rifampicin in izoniazid

Antibiotik *rifampicin* inducira metabolizem BZ, katerih oksidacijo katalizira izoforma CYP3A4. Pri bolnikih s tuberkulozo, ki se zdravijo z rifampicinom in diazepamom hkrati, se lahko poveča očistek anksiolitika za več kot 300 %, $t_{1/2}$ pa se zmanjša za 75 %. Takšne spremembe se pojavijo, tudi če je hkrati prisoten še *izoniazid*, ki je v nasprotju s prejšnjim antituberkulotikom inhibitor CYP3A4 (40).

Rifampicin močno vpliva na plazemske koncentracije buspirona, saj z indukcijo njegovega metabolizma tako v črevesju kot v jetrih zniža AUC tega anksiolitika za okoli 90 %, s čimer se značilno oslabi njegov učinek (28).

5.1.3 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE GASTROINTESTINALNIH BOLEZNI

Od antagonistov histaminskih receptorjev H₂ sta *cimetidin* in *rانيتidin* tista, ki z zaviranjem delovanja jetrnih encimov (CYP3A) vplivata na metabolizem BZ. Od zaviralcev protonске črpalke deluje tako *omeprazol*. Ker pa so raziskave pokazale, da pri teh interakcijah ne gre za večje učinke na kognitivne funkcije ali sedacijo, je njihova klinična pomembnost vprašljiva (3).

Bila pa je izvedena farmakogenetska študija učinka omeprazola na metabolizem diazepam pri hitrih in slabih metabolizatorjih, torej pri osebah z normalno encimsko aktivnostjo oz. tistih, pri katerih je encimska aktivnost zmanjšana. Ugotovili so, da je učinek omeprazola, ki zmanjša očistek in podaljša izločanje diazepam iz telesa ter hkrati upočasnjuje nastajanje in izločanje nordazepam, pri hitrih metabolizatorjih močnejši. Zato je pri teh večja verjetnost nastanka stranskih učinkov. Medtem ko se pri ostalih interakcijah niso pojavile (3, 11).

5.1.4 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE BOLEZNI SRCA IN OŽILJA

Pri bolnikih, ki so z *digoksinom* jemali alprazolam ali diazepam, se zvišajo plazemske koncentracije tega kardiotioničnega glikozida (11), kar lahko že pri minimalnih spremembah povzroči motnje srčnega ritma, saj je razlika med terapevtsko in toksično koncentracijo digoksina majhna.

Propranolol, adrenergični zaviralec beta, vpliva na oksidativni metabolizem diazepama z zaviranjem N-demetilacije in s tem podaljša $t_{1/2}$ anksiolitika ter zmanjša njegov očistek. Po drugi strani pa nima nobenega vpliva na konjugacijo lorazepama oz. hidrosilacijo alprazolama (52). Sicer obstajajo podatki o zmanjšanju stopnje absorpcije slednjega (3), vendar je o resnih posledicah teh interakcij v tem primeru težko govoriti.

Zaviralca kalcijevih kanalčkov *verapamil* in *diltiazem* inhibirata delovanje encima CYP3A4, vendar so študije pokazale, da to ne vpliva signifikantno na plazemske koncentracije BZ z anksiolitičnim učinkom. Po drugi strani pa se lahko ob kombinaciji s katero od teh na srce delujočih učinkovin zavre metabolizem buspirona, zaradi česar se značilno zviša njegova koncentracija v plazmi in ojačajo njegovi učinki (28).

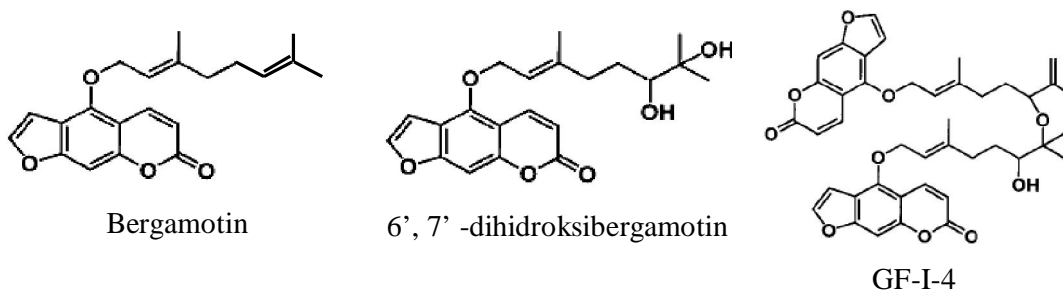
5.1.5 HORMONSKI SISTEMSKI KONTRACEPTIVI

Na milijone žensk po svetu uporablja hormonske kontraceptive, ki imajo visok potencial za nastanek interakcij. Učinkovine, prisotne v teh zdravilih, so sintezni analogi obeh naravnih hormonov, estrogena in progestina. Gre bodisi za kombinacijo obeh oz. samo za progestinske pripravke. Najpogosteje prisoten sintezni analog estrogena je *etinilestradiol*, ki zavira delovanje encima CYP3A4 s samomorilsko inhibicijo. Tako deluje tudi nekateri progestinski sintezni analogi (npr. *gestoden*, *noretisteron*, *desogestrel*), ki so samomorilni substrati med drugim tudi za encima CYP3A4 in 2C19. Po drugi strani pa hormonski kontraceptivi glukuronidacijo učinkovin inducirajo (10, 18). To so pokazale študije, ki so preučevale ženske, zdravljene samo z BZ, in tiste, ki so hkrati jemale tudi pripravke s hormonskimi kontraceptivi. Tako so pri slednjih opazne značilno zvišane plazemske koncentracije alprazolama (53) in klordiazepoksida (54), pa tudi zmanjšan očistek diazepama (55), torej tistih BZ, ki se presnavljajo z oksidacijo. Medtem ko se lorazepam (53, 55), izločan s pomočjo konjugacije, pri teh ženskah hitreje odstrani iz telesa. Za točnejšo opredelitev klinične pomembnosti teh sprememb plazemskih koncentracij so potrebne še dodatne raziskave. Ugotovljeno pa je bilo, da so bile ženske, ki so jemale nekatere BZ in hormonske kontraceptive, bolj dovzetne za nastanek psihomotoričnih stranskih učinkov anksiolitikov. Presenetljivo tudi tiste, ki so jemale lorazepam (56).

Študije so pokazale, da pri določenih spojinah v hormonskih pripravkih ne gre samo za farmakokinetične interakcije z nekaterimi BZ. Znano je namreč, da se na ionskem kanalu z GABA_A receptorjem nahaja vezavno mesto tudi za endogene steroide, kamor se lahko vežejo strukturni analogi progestina, ki modulirajo ta protein (10).

5.1.6 FURANOKUMARINI V SOKU GRENIVKE

Konec 80-tih let prejšnjega stoletja so zaviralni učinek soka grenivke naključno opazili tekom raziskave popolnoma drugih interakcij med etanolom in felodipinom (zaviralcem kalcijevih kanalčkov). Pri tem so za prikritje okusa alkohola kot aditiv uporabili sok grenivke, kar je imelo za posledico neprimerljivo visoke plazemske koncentracije felodipina glede na rezultate dotedanjih študij. Kasnejši izsledki raziskav so pokazali, da imajo snovi v soku grenivke, t.i. furanokumarini, tako reverzibilni kot ireverzibilni inhibitorni učinek na tiste CYP3A4, ki se nahajajo v enterocitih tankega črevesa. Rezultat tega je zmanjšan predsistemski metabolizem ksenobiotikov, zato se le-ti v večji meri absorbirajo v telo, kar ima za posledico večjo biološko uporabnost snovi. Na višje plazemske koncentracije naj bi prav tako vplivala predpostavka, da učinkovine v soku grenivke zavirajo še delovanje P-glikoproteina, ki kot transporter prenaša učinkovino iz enterocita nazaj v lumen tankega črevesa. Vendar so za potrditev tega potrebne nadaljnje raziskave. Takšno delovanje je lastno predvsem geraniloksi derivatoma furanokumarinov, bergamotinu in njegovemu metaboličnemu produktu 6', 7' -dihidroksibergamotinu (DHB), ter dimeroma furanokumarinov, GF-I-1 in GF-I-4 (Slika 6) (18, 57).



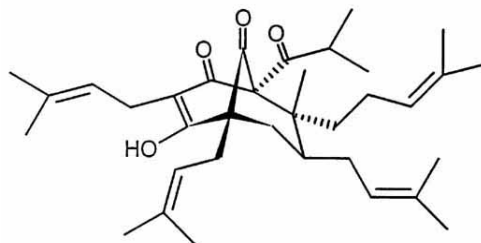
Slika 6: Kemijske strukture nekaterih derivatov furanokumarinov (dimer GF-I-1 se od GF-I-4, ki je na sliki, razlikuje v tem, da je 1-metilenetilna skupina hidroksilirana na mestu 1) (58)

Za maksimalni učinek je dovolj enkratni vnos standardnega odmerka (250 ml) soka grenivke v telo, lahko tudi popolnoma neodvisno od časa aplikacije učinkovine. Razlog je ireverzibilna inhibicija CYP3A4, kar pomeni, da je za ponovno biosintezo encima potreben določen čas. Nevarnost interakcij naj bi se zmanjšala 24 h po vnosu soka v telo, vendar so opazili učinkovanje na encime še tri dni po njegovem užitju (57).

Pri osebah, ki so hkrati z BZ pile sok grenivke, se pojavijo znaki povečanega zaviralnega učinka anksiolitikov na CŽS. En kozarec soka naj bi povzročil trikratno zvišanje biološke razpoložljivosti diazepama, kar je posebej nevarno pri starejših osebah, pri tistih s poškodbo jeter in tistih, ki jemljejo še druge zaviralce CYP (57, 59). Medtem ko na plazemske koncentracije alprazolama nima vpliva. Verjetno je razlog v tem, da je zanj značilna visoka biološka uporabnost, saj se le v manjši meri presnavlja z encimi v prebavnem traktu (57, 60). Odsvetovano pa je uživanje soka tega citrusa, če se pacient zdravi z buspironom, saj se lahko njegove koncentracije v plazmi nevarno zvišajo (*in vivo* študija je pokazala 4,3-kratno zvišanje maksimalne plazemske koncentracije c_{max}) (61). V splošnem je biološka uporabnost buspirona dokaj nizka, saj se v velikem obsegu presnavlja s CYP3A4 v črevesnih celicah (57). Ravno zato pa je za izognitev njegovim stranskim učinkom zelo pomembno, da se delovanja teh encimov ne zavre.

5.1.7 HIPERFORIN IN SNOVI V EKSTRAKTU ŠENTJANŽEVKE

Izвлеčki iz šentjanževke (*Hypericum perforatum* L.) so v obliki rastlinskih pripravkov eni najbolj pogosto uporabljanih v svetu. V ekstraktu je prisoten naftohidantoin hipericin, za katerega so prvotno napačno mislili, da izkazuje antidepresivno delovanje. Danes služi kot standard za ovrednotenje ustreznosti rastlinskega pripravka šentjanževke. Spojina, ki deluje kot močan inhibitor prevzema serotonina, noradrenalina in dopamina pa je fluoroglucinol hiperforin (Slika 7) (62).



Slika 7: Kemijska struktura hiperforina (63)

Študije so pokazale, da je le-ta močan aktivator PXR (Pregnane X receptorja), ki je odgovoren za regulacijo ekspresije tako CYP3A kot glikoproteina P. Ligand se na PXR receptor veže v citosolu, nato se nastali kompleks premesti v notranjost jedra, kjer poteče vezava na *CYP3A4* promotor, kar poveča ekspresijo mRNA za jetrne in črevesne CYP3A4 ter intestinalni glikoprotein P. Indukcija encimov postane opazna šele po dolgoročnem jemanju pripravkov iz šentjanževke. Ker pa le-ta močno inducira encim CYP3A4, lahko vpliva na metabolizem vseh učinkovin, ki so substrati tega encima, tudi na BZ in buspiron (28, 62).

5.1.8 ETANOL

Po podatkih s Finske, ki so bili zbrani od leta 1995-2000, je bilo preučenih 1006 smrti, povezanih z zastrupitvijo z etanolom. Od teh je bilo 53 % primerov takšnih, kjer so bili v kombinaciji z etanolom zaužiti še BZ (64).

Interakcije, ki se lahko pojavijo med to socialno najbolj razširjeno psihoaktivno drogo in BZ, so tako farmakokinetičnega kot tudi farmakodinamičnega značaja. Zaradi njihove kompleksnosti je končni rezultat težko napovedati. Prav tako so nekateri rezultati študij, ki preučujejo te interakcije, kontradiktorni.

Encim, ki je v največji meri odgovoren za metabolizem etanola, je jetrna alkohol dehidrogenaza, ki pretvori etanol do njegovega prvega presnovnega produkta acetaldehida. Ta se s pomočjo encima aldehid dehidrogenaze razgradi do acetata, ki nato vstopi v Krebsov cikel, kjer se pretvori v ogljikov dioksid in vodo. Prekomerno in dolgotrajno uživanje alkoholnih pijač aktivira metabolične poti, ki so neodvisne od tega encima (mikrosomalni etanol oksidirajoči sistem). Tako se okoli 10 % etanola razgrajuje še s CYP2E1 (v manjši meri s CYP1A2 in 3A), pri čemer tudi nastane acetaldehid. Po akutnem vnosu v telo etanol kompetitivno zavira delovanje encimov za lastno razgradnjo. Ravno nasprotno pa se zgodi med kroničnim uživanjem, ko se njihovo delovanje močno inducira (65, 66).

Čeprav se BZ ne razgrajujejo s CYP2E1 kot etanol, pa so dokazali, da že en odmerek etanola v kombinaciji z BZ, ki se razgradijo z oksidacijo, povzroči povišanje plazemskih

koncentracij anksiolitika, zakasnen pa je metabolizem obeh (66). Posledično nastopijo tako neželeni učinki BZ kot etanola, pri čemer nevarno zvišanje koncentracij slednjega povzroči motorične, senzorične, psihične motnje ter zavrtje centra za dihanje zaradi zmanjšane odzivnosti le-tega na spremembe pCO₂ v krvi. Depresija dihanja je ponavadi glavni razlog za letalni izid po zastrupitvi z etanolom.

S farmakodinamičnega stališča je etanol učinkovina s centralnim delovanjem, ki izkazuje različne vplive na mnoge živčne prenašalce: na monoamine, adenzin, glicin, neuropeptide, acetilholin. Interakcije z BZ nastanejo na nivoju sistema GABA. V CZŠ se na kloridnem ionskem kanalu z GABA_A receptorjem med drugim nahaja tudi vezavno mesto za etanol (Slika 2), ki povzroči aktivacijo proteina, vdor kloridnih ionov v notranjost živčne celice in hiperpolarizacijo membrane. Posledično se ojačajo učinki prenašalca GABA-e, torej zaviralni učinki na CZŠ. Če so v telesu prisotni še BZ, ki prav tako spodbudijo učinke tega živčnega prenašalca, pa se lahko pojavi sinergizem (7).

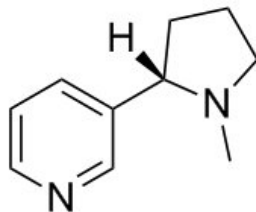
5.1.9 NIKOTIN IN SNOVI V CIGARETNEM DIMU

V zadnjih dveh letih je v Sloveniji število odraslih kadilcev sicer upadlo s 23 na 17 % (67), vendar je odvisnost od kajenja še vedno pereč problem tako pri nas kot v svetu. Poleg tega je med kadilci večji delež tistih oseb, ki so bolj nagnjene k psihičnim motnjam. Mnoge študije so pokazale, da je tem potrebno predpisati višje odmerke psihotropnih zdravil kot bolnikom, ki niso odvisni od kajenja (68), kar nakazuje na pojav interakcij, ki jih snovi v cigaretnem dimu povzročajo.

Nikotin

Za farmakološki učinek, ki nastopi med kajenjem, je odgovoren alkaloid nikotin. Ta povzroči stimulacijo simpatičnega živčevja tako na centralnem kot na perifernem nivoju. Deluje kot agonist na nikotinskih acetilholinskih receptorjih, ki so locirani na iz petih podenot sestavljenih kationskih kanalih. Največjo afiniteto izkazuje do receptorjev tipa $\alpha_4\beta_2$, ki so v možganih široko zastopani (69). Nikotin z aktivacijo kationskih kanalov vzdraži nevrone in s tem povzroči sproščanje živčnih prenašalcev v CZŠ, med drugim tudi dopamina v nucleusu accumbensu, kar je povezano z občutkom ugodja. Zato nikotin povzroča tako fizično kot tudi psihično zasvojenost. Centralni učinki nikotina so

kompleksni in jih je težko opredeliti kot samo stimulativne oz. zaviralne. Periferni učinki pa so v glavnem rezultat stimulacije ganglijev, zaradi česar se pojavijo tahikardija, povišan krvni pritisk in upočasnjena motiliteta prebavnega trakta.



Slika 8: Kemijska struktura nikotina (12)

Metabolizem nikotina poteka v glavnem v jetrih s CYP2A6 do kotinina, ki je njegov neaktivni metabolični produkt in ki dokazano ne vpliva ne na lastni in ne na nikotinski očistek oz. $t_{1/2}$. Medtem ko naj bi po nekaterih dognanjih nikotin induciral lastni očistek, pa je pri kadilcih ugotovljeno, da imajo očistek nikotina nižji kot nekadilci. Induktivne lastnosti nikotina na encime niso toliko izražene v jetrih, kot so v možganih, kjer inducira predvsem CYP2E1, 2A1/2A2 in 2B1/2B2. Kakšne pa so posledice tega, pa še ni povsem pojasnjeno (70).

Farmakodinamične interakcije nikotina z BZ (npr. z diazepamom in klordiazepoksidom) se kažejo predvsem v zmanjšanju sedativnih in hipnotičnih učinkov zdravila. Zato bo verjetno potrebno kadilcem predpisati višji odmerek, da bi se dosegel želeni učinek (68).

Policiklični aromatski ogljikovodiki (PAH)

Pomemben vpliv na indukcijo jetrnih encimov imajo PAH, ki nastajajo med kajenjem zaradi nepopolnega izgorevanja tobaka. Ti povečajo aktivnost v glavnem CYP1A1 in 1A2, v manjši meri verjetno še CYP2A6, 2B6, 2D6 in 2E1 (68, 70). Kajenje naj bi tako vplivalo na plazemske koncentracije alprazolama, ki naj bi se znižale tudi do 50 %, $t_{1/2}$ pa za 35 %. Vendar je klinična pomembnost teh farmakokinetičnih interakcij vprašljiva (70).

Zaradi indukcije encimov se ne samo poveča stopnja razgradnje drugih učinkovin, pač pa je tudi večja verjetnost, da z oksidativnim metabolizmom nastanejo kancerogeni produkti. CYP1A1 se nahaja predvsem v pljučih in placenti in je odgovoren za nastanek

prokancerogenov. Indukcija te izoforme poteka preko vezave PAH na AhR (receptor za aromatske ogljikovodike), s čimer se aktivira transkripcija in poveča ekspresija *CYP1A1*. Za ta encim je značilen genetski polimorfizem, zaradi česar je pri nekaterih kadilcih indukcija v večji meri izražena. Zato je pri teh obolevnost za rakom bolj verjetna (70).

Količino izoforme CYP1A2 pa PAH iz cigaretnega dima povečajo tudi do 3-krat, s čimer se spodbudi metabolizem substratov za ta encim (med njimi nekaterih BZ) in poveča njihov očistek (19).

5.1.10 OSTALO

Strokovnjaki odsvetujejo uživanje BZ še z antihistaminiki, anestetiki, antiparkinsoniki, zdravili za zdravljenje demence (8) in učinkovinami, ki so povzete v Preglednici V. Klinična pomembnost sledečih interakcij pogosto ni signifikantna, zato sočasna uporaba ne zahteva večjih ukrepov glede spremembe terapije.

Preglednica V: Ostale učinkovine, ki vstopajo v interakcije z anksiolitiki (28, 40)

Učinkovine	Posledice interakcij
Amiodaron	- ojača neželene učinke BZ, ki se presnavljajo z oksidacijo
Antacidi	- nekoliko znižajo plazemske koncentracije BZ, saj podaljšajo čas praznjenja želodca, kar povzroči zakasnjeno absorpcijo BZ
Aprepitant	- ↑ plazemske koncentracije BZ, ki se presnavljajo z oksidacijo
Ciprofloksacin	- ↓ metabolizem diazepama
Disulfiram	- ↓ metabolizem BZ, ki se presnavljajo z oksidacijo
Levodopa	- BZ oslabijo delovanje levodope
Litij	- možnost ojačanja neželenih učinkov diazepama, lahko se pojavi hipotermija
Metoklopramid	- po I.V. aplikaciji tega propulziva se poveča absorpcija BZ

Preglednica V: nadaljevanje

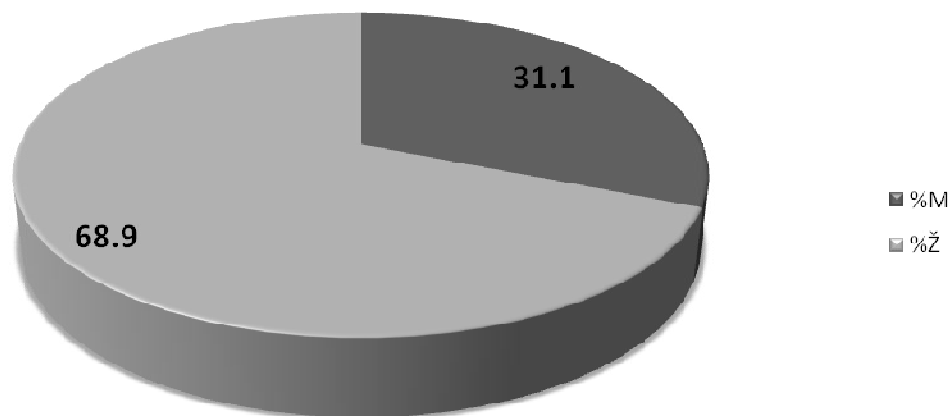
Ksantini	- oslabijo terapevtski učinek BZ zaradi stimulativnega učinka na CŽS in indukcije nekaterih jetrnih encimov
Holestiramin	- ↓ plazemske koncentracije lorazepama
Sibutramin	- z buspironom lahko izzoveta serotoniniski sindrom
Probenecid	- kompetitivno zavira glukuronidacijo lorazepama in oksazepama, s čimer se podaljša njun $t_{1/2}$ in izločanje iz telesa
Betahistin	- hidrokiszin oslabi terapevtske učinke tega zdravila proti vrtoglavici
Papaverin	- med raziskavo zdravljenja impotence s papaverinom sočasna uporaba diazepama podaljša erekcijo
Mišični relaksanti	- mefenoksalon ojača učinek drugih mišičnih relaksantov
Kumarinska antikoagulacijska zdravila	- mefenoksalon povečuje učinek teh zdravil

5.2 POGOSTNOST ZASTRUPITEV Z BZ V SLOVENIJI

61 % tistih, ki zbolijo za generalizirano anksiozno motnjo, predstavljajo ženske (71). V današnji družbi so ravno ženske tiste, ki bolj zbolevajo za duševnim motnjam kot moški, kar je posledica njihove sposobnosti za močnejše čustvovanje ter rezultat mnogih stresnih obremenitev, ki so jim izpostavljene. Poleg neprestanega uveljavljanja na poslovnem področju so nemalokrat primorane k reševanju tako finančnih kot materialnih težav cele družine. Psihični pritisk je tudi nenehna skrb za otroke, v kasnejšem obdobju življenja za vnuke ali celo za bolnega partnerja, saj ženske živijo dlje kot moški. Slednje je tudi razlog, da je veliko starejših žensk osamljenih. Ženske so pogosto žrtve psihične in/ali fizične zlorabe, kar prav tako vodi v razvoj duševnih bolezni. Glede na opravljene raziskave pa lahko trdimo, da ženske v duševni stiski prej poiščejo strokovno pomoč kot moški in prejemajo več receptov za psihotropna zdravila (48, 72).

5.2.1 POGOSTNOST ZASTRUPITEV Z BZ GLEDE NA SPOL

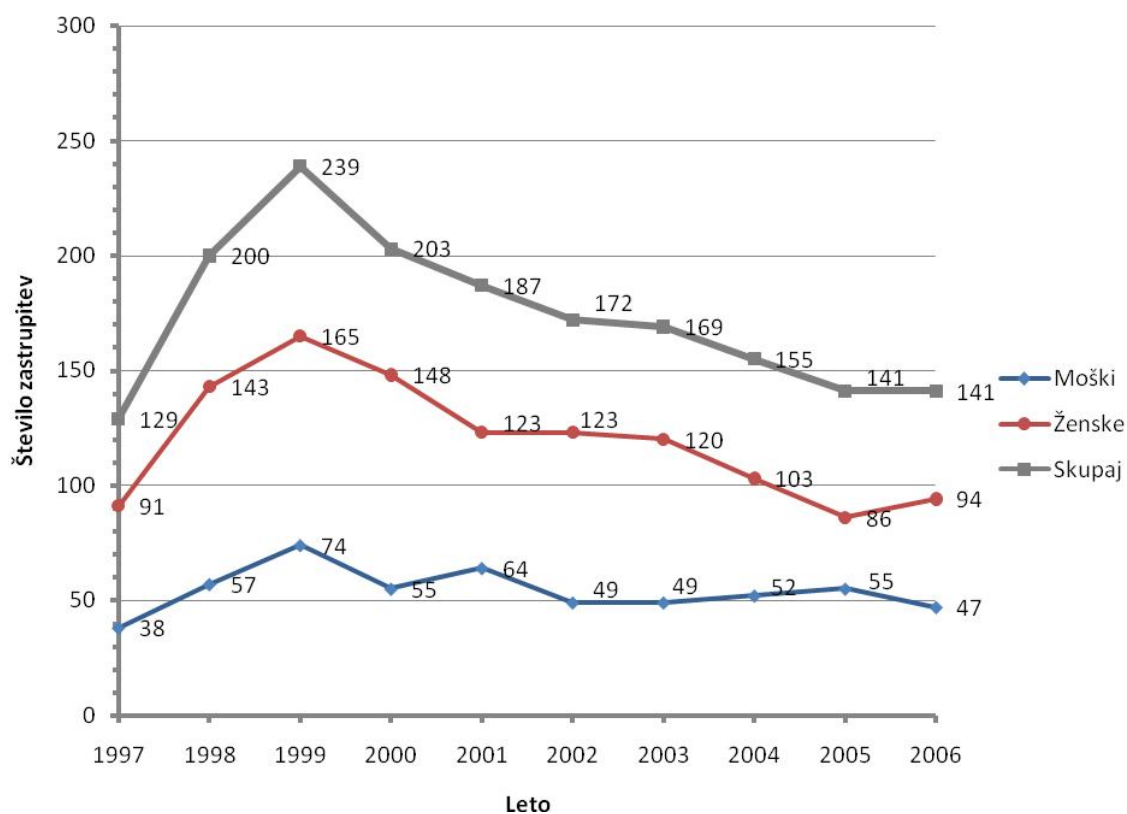
Zgoraj naštetá dejstva nam olajšajo interpretacijo iz IVZ pridobljenih podatkov o številu hospitaliziranih oseb zaradi zastrupitve z BZ v času od leta 1997 do 2006. S statistično obravnavo le-teh smo ugotovili, da 68,9 % zastrupljenih predstavljajo ženske, kar je več kot dve tretjini obravnavane populacije (Graf 1).



Graf 1: Deležá moških in žensk, ki so bili v obdobju od 1997-2006 hospitalizirani zaradi zastrupitve z BZ

5.2.2 POGOSTNOST ZAŠTRUPITEV Z BZ V LETIH OD 1997 DO 2006

V začetku obravnavanega desetletnega obdobja je na Grafu 2 opazen močan porast števila zastrupljenih z BZ, ki je dosegel vrhunec leta 1999. Takrat se zastrupi 239 ljudi, od tega 165 žensk in 74 moških. Po tem letu ni več vidnih večjih odstopanj. Občutna pa je tendenca krivulje k vedno nižjim številkam, nasploh v letih 2005 in 2006, kar je med drugim verjetno posledica vedno bolj racionalnega predpisovanja BZ duševnim bolnikom. Študije so pokazale, da je v obdobju od leta 2000 do 2004 poraba anksiolitikov v Sloveniji upadla za 8 % zaradi bolj zaostrenih predpisov pri dajanju teh zdravil na recept. Prej pogosto kombiniranje antidepresivov z anksiolitiki ni več zaželeno, razen v redkih primerih, ko je pri depresivnih osebah prevladujoči simptom strah (15).



Graf 2: Število zastrupitev z BZ po posameznih letih in glede na spol

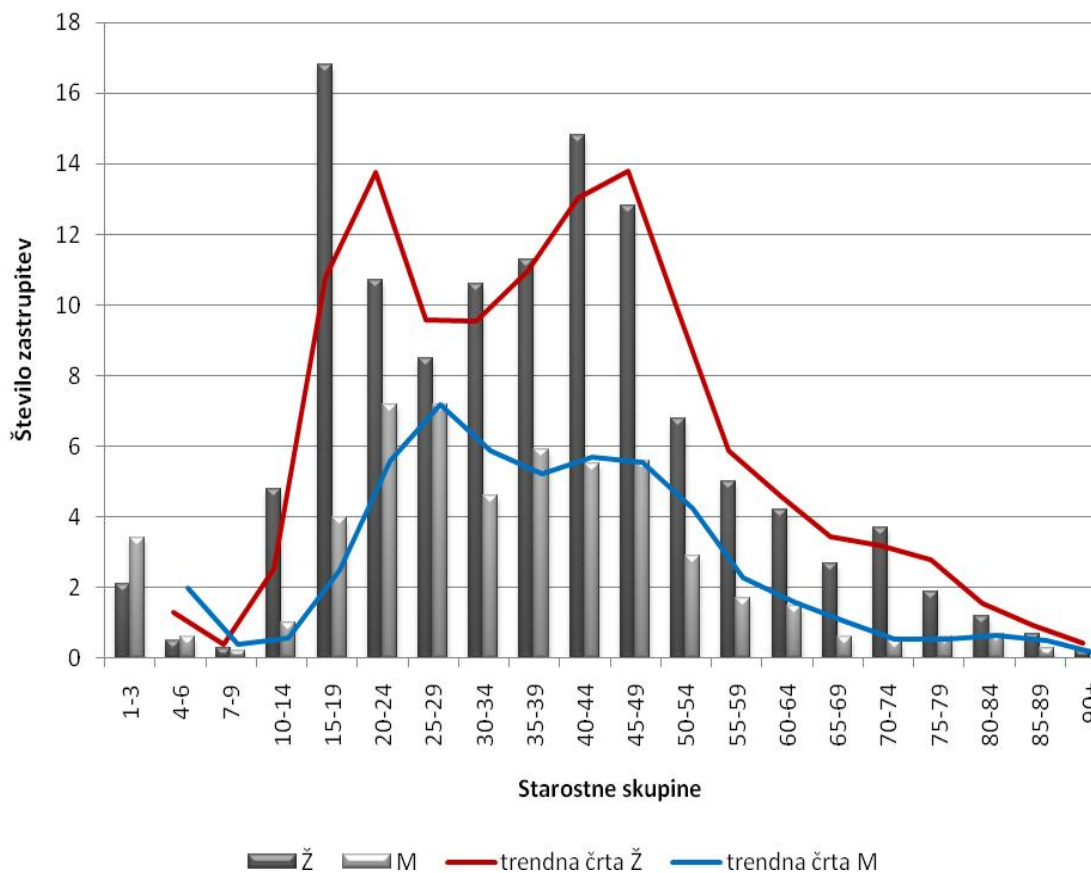
5.2.3 POGOSTNOST ZAŠTRUPITEV Z BZ GLEDE NA STAROST IN SPOL

Iz Preglednice VI in Grafa 3 je razvidno, da najbolj pogosto prihaja do zastrupitev z BZ pri tistih ženskah, ki so stare od 15 do 24 let in kasneje od 35 do 49 let (v teh starostnih obdobjih se zgodi 55,5 % vseh zastrupitev oseb ženskega spola). Starost moških, ki se najbolj pogosto zastrupijo z BZ, pa se giblje med 20 in 29 let (v tem obdobju je zajetih 26,7 % vseh moških, ki se zastrupijo z BZ).

Število zastrupljenih je izredno visoko med mladostniki. V preučevanem obdobju se je tako zastrupilo 15,3 % mladih v starosti od 10 do 19 let. Zaskrbljujoč pa je še podatek, da je v povprečju na leto zaradi zastrupitve z BZ hospitaliziranih več kot 5 otrok, starih od enega do treh let.

Preglednica VI: Povprečno število zastrupitev z BZ glede na starostne skupine in spol

Starostne skupine	Ženske	Moški
1-3	2.1	3.4
4-6	0.5	0.6
7-9	0.3	0.2
10-14	4.8	1
15-19	16.8	4
20-24	10.7	7.2
25-29	8.5	7.2
30-34	10.6	4.6
35-39	11.3	5.9
40-44	14.8	5.5
45-49	12.8	5.6
50-54	6.8	2.9
55-59	5	1.7
60-64	4.2	1.5
65-69	2.7	0.6
70-74	3.7	0.5
75-79	1.9	0.6
80-84	1.2	0.7
85-89	0.7	0.3
90+	0.2	0

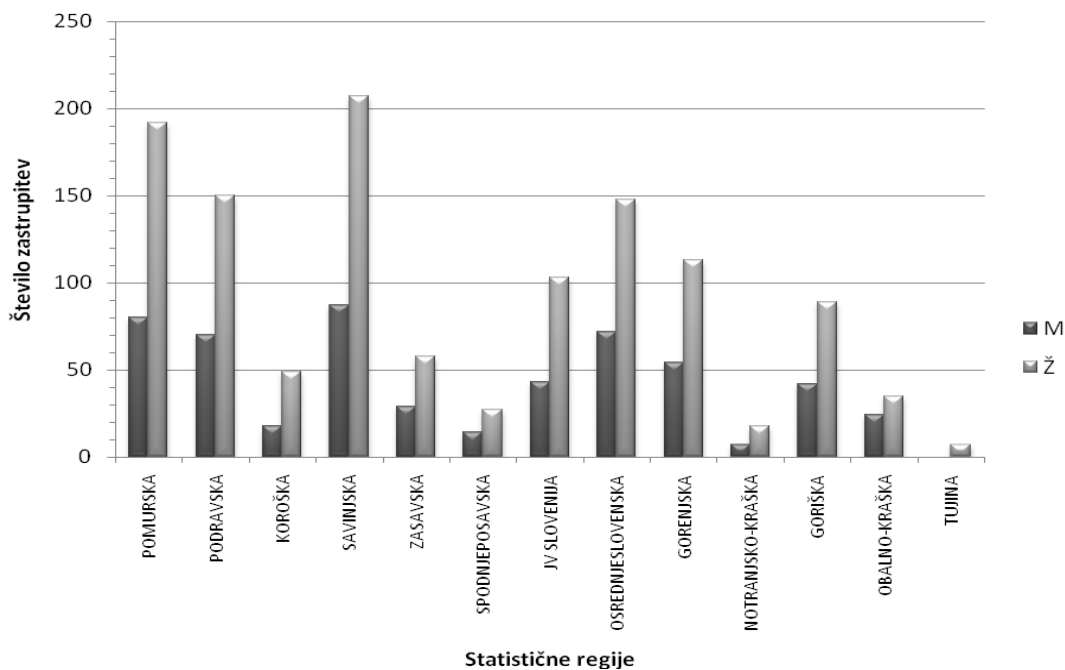


Graf 3: Povprečno število hospitalizacij na leto zaradi zastrupitve z BZ glede na starostne skupine in spol

5.2.4 POGOSTNOST ZAŠTRUPITEV Z BZ GLEDE NA STATISTIČNE REGIJE

Če s pomočjo Grafa 4 med seboj primerjamo posamezne statistične regije, lahko ugotovimo, da je bilo v desetih letih največ zastrupitev z BZ v Savinjski regiji. Tam so zabeležili skupno 294 tovrstnih hospitalizacij (od tega je bilo bolnišnično obravnavanih kar 207 žensk), to pa znaša 16,9 % vseh primerov zastrupitev z BZ od leta 1997 do 2006. Savinjski regiji so sledile Pomurska z 272-timi primeri oz. 15,7 % ter Podravska in Osrednjeslovenska, ki sta imeli vsaka po 220 primerov, kar znaša 12,7 % vseh zastrupitev z BZ v desetih letih. Najnižje število teh zastrupitev, in sicer 25 oseb oz. 1,4 %, se je pojavilo v Notranjsko-kraški regiji.

V povprečju je na leto zaradi zastruptve z BZ hospitaliziranih 54 moških in 119,6 žensk. V vseh regijah, razen v primeru Obalno-kraške, se letno z BZ zastrupe za 50 in več odstotkov žensk kot moških.

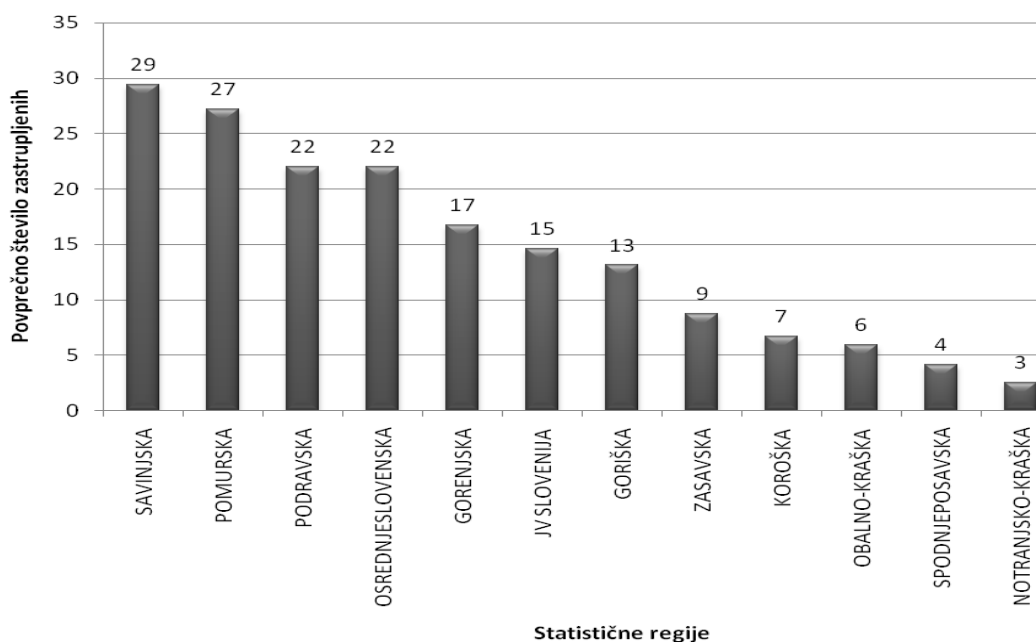


Graf 4: Število hospitalizacij moških in žensk zaradi zastruptve z BZ po statističnih regijah v obdobju desetih let (1997-2006)

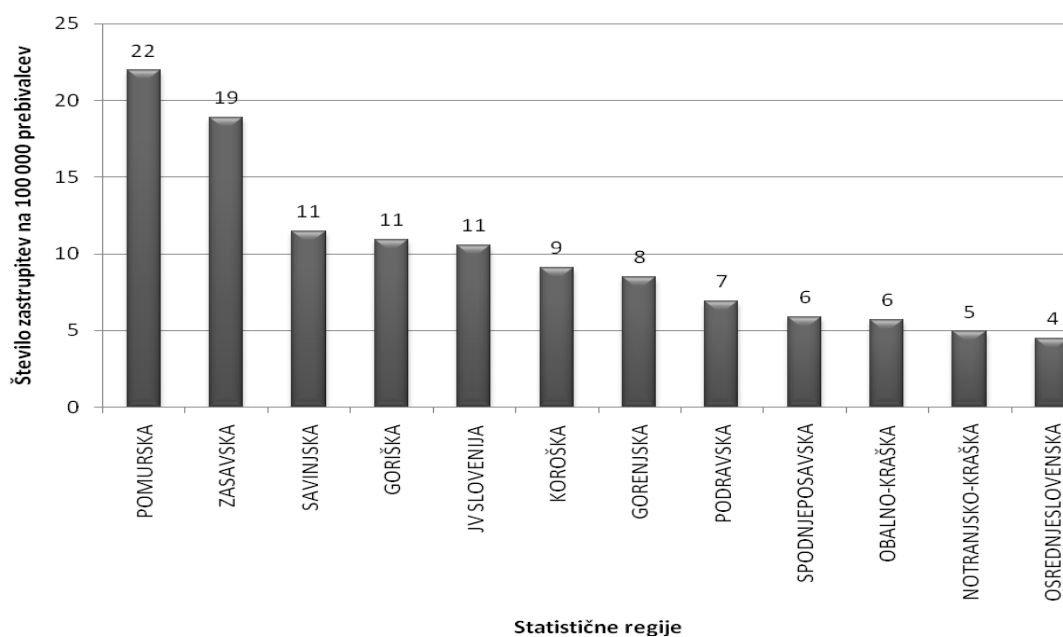
Posamezne statistične regije lahko med seboj primerjamo glede na to, koliko oseb se letno v vsaki regiji v povprečju zastrupe z BZ (Graf 5). Tako se na prvem mestu nahaja Savinjska regija z 29-timi osebami, sledijo ji Pomurska s 27-timi, Podravska z 22-timi in s prav tolikšnim številom še Osrednjeslovenska regija. V Notranjsko-kraški regiji se v povprečju z BZ zastrupejo 3 osebe na leto, zato se le-ta nahaja na zadnjem mestu.

Vendar se statistične regije med seboj razlikujejo v gostoti naseljenosti. Zato je za primerjavo bolj smiselno upoštevati incidenco oz. število zastrupljenih na 100 000 prebivalcev. Tako se podatki na Grafu 6 razlikujejo od tistih, ki so prikazani na Grafu 5. Na prvem mestu se v tem primeru nahaja Pomurska regija, kjer se letno z BZ zastrupe 22 oseb na 100 000 prebivalcev. Sledi ji Zasavska, kjer letno zaradi zastruptve z BZ hospitalizirajo 19 oseb na 100 000 prebivalcev. Če gledamo samo z vidika povprečnega števila zastrupljenih, se ta regija nahaja šele na osmem mestu. Savinjska regija je z 11-timi

zastrupljenimi na 100 000 prebivalcev uvrščena na tretje mesto, kjer se je v prejšnjem primeru nahajala Podravska. Ta pa je zdaj s sedmimi zastrupljenimi na 100 000 prebivalcev padla na osmo mesto. Značilno razliko pa je opaziti pri Osrednjeslovenski regiji, ki se s štirimi zastrupljenimi na 100 000 prebivalcev nahaja kar na zadnjem mestu.



Graf 5: Primerjava statističnih regij glede na povprečno število z BZ zastrupljenih oseb na leto



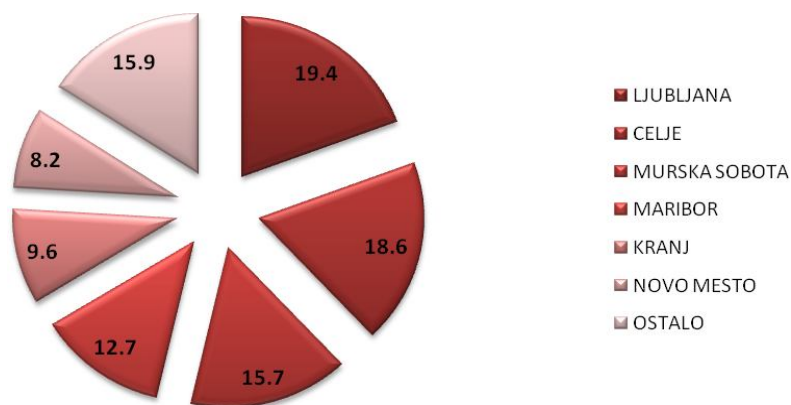
Graf 6: Primerjava statističnih regij glede na število z BZ zastrupljenih oseb letno na 100 000 prebivalcev

Do odstopanj v številu z BZ zastrupljenih oseb med posameznimi statističnimi regijami lahko prihaja zaradi mnogih faktorjev, zelo verjetno pa zaradi razlik v strukturi populacije med regijami, v stopnji izobrazbe prebivalstva, zaradi socialno-ekonomskih razlik ipd.

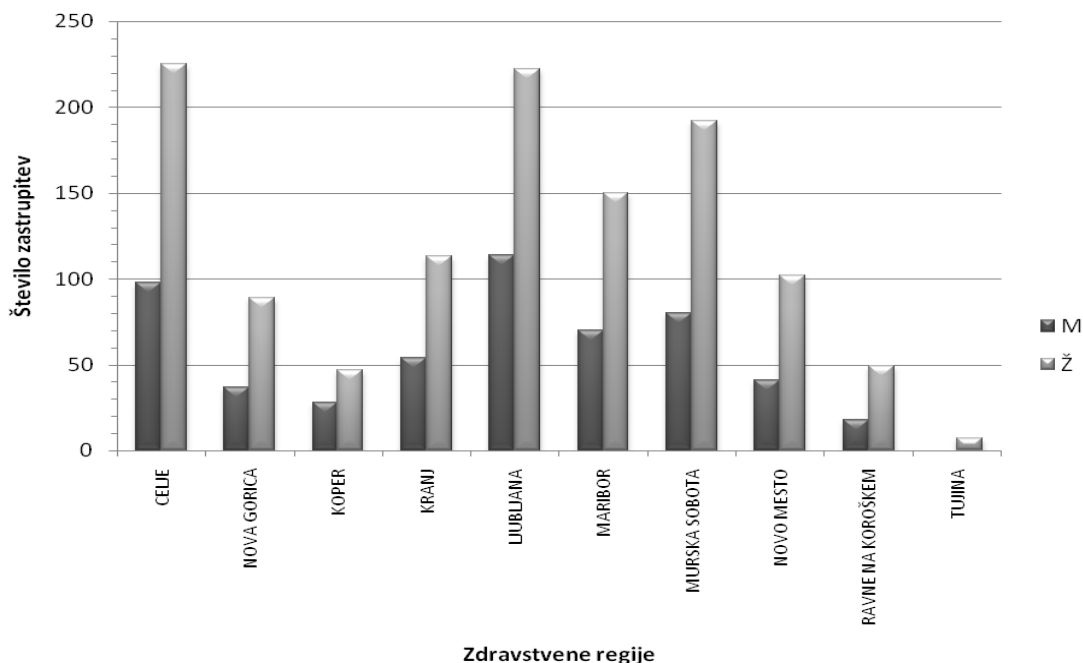
5.2.5 POGOSTNOST ZASTRUPITEV Z BZ GLEDE NA ZDRAVSTVENE REGIJE

Po pričakovanjih je največ hospitalizacij zaradi zastruptev z BZ zabeleženih v zdravstveni regiji Ljubljana. Od leta 1997 do 2006 je bilo tu obravnavanih 336 takšnih primerov (kar znaša 19,4 odstotni delež), od tega je bilo žensk 222 (Grafa 7 in 8). Ta zdravstvena regija je namreč od skupno devetih največja v Sloveniji (zajema 23 % površine države in okoli 30 % njenih prebivalcev). Vendar se je potrebno zavedati, da tu bolnišnično oskrbijo dokaj visok odstotek občanov drugih zdravstvenih regij, npr. leta 2000 je bilo teh kar 35 % (73). Zato podatki o zastruptvah niso nujno popolnoma značilni za to območje.

Naslednja po vrsti glede na število bolnišnično obravnavanih z BZ zastrupljenih oseb je zdravstvena regija Celje, ki se nanašajoč na podatke nahaja tesno za ljubljansko. Tu je bilo v preučevanem obdobju 323 tovrstnih zastruptev (kar je 18,6 % glede na ostale regije) od teh je bilo 225 žensk (Grafa 7 in 8). Celjska regija je samomorilno najbolj obremenjeno območje na slovenskem, kar kaže na resnost problematike duševnega zdravja tamkajšnjih prebivalcev. Po podatkih Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) je v letih 2002-2004 v območni enoti Celje zabeležena izredno visoka poraba največjega odmerka bromazepama (6 mg) in izrazito odstopa od slovenskega povprečja (15).



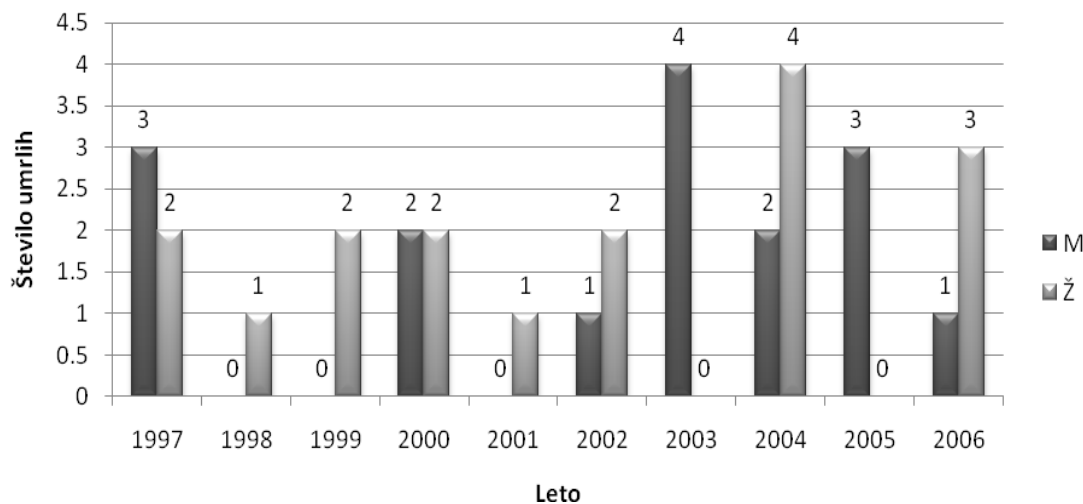
Graf 7: Delež hospitalizacij zaradi zastruptve z BZ po zdravstvenih regijah v obdobju desetih let (1997-2006)



Graf 8: Število hospitalizacij zaradi zastrupitve z BZ po zdravstvenih regijah v obdobju desetih let (1997-2006)

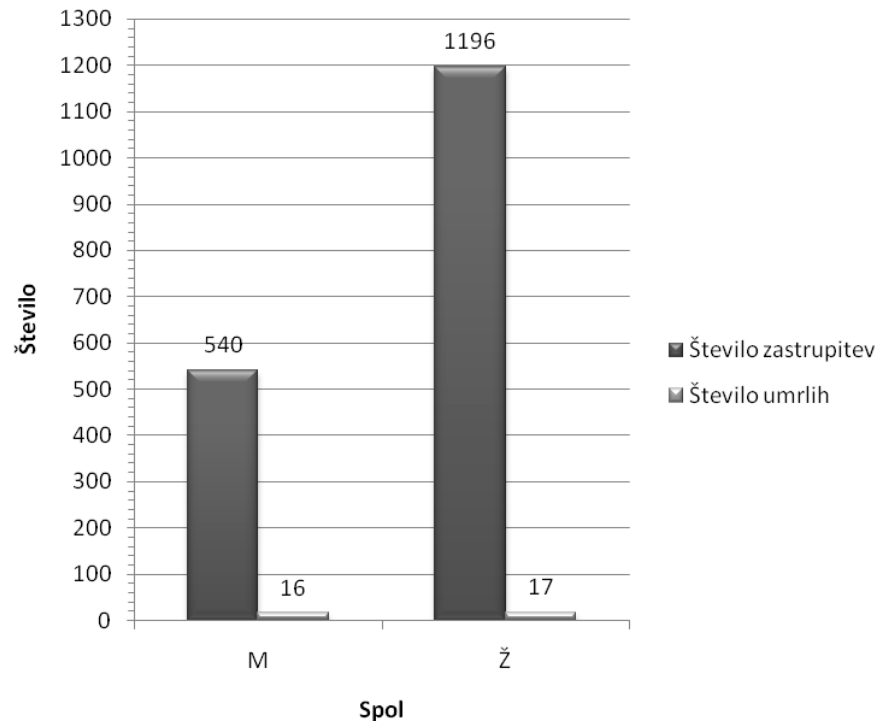
5.2.6 UMRLJIVOST V SLOVENIJI KOT POSLEDICA ZAŠTRUPITVE Z BZ

Na leto v Sloveniji umrejo v povprečju 3,3 osebe zaradi zastrupitve z BZ. Razlika med številom umrlih žensk in moških je zanemarljiva, kar glede na tako velike razlike v številu zastrupitev med spoloma ni povsem v skladu s pričakovanji (Graf 9).



Graf 9: Število umrlih zaradi zastrupitve z BZ v obdobju desetih let (1997-2006)

Podatki iz obdobja desetih let (1997-2006) o številu zastрупitev z BZ in o umrljivosti zaradi prekomernega zaužitja teh učinkovin kažejo na to, da na 100 zastрупljenih umre 1,9 oseb. Gre torej za precej nizko umrljivost, povzročeno s temi zdravili, kar je tudi razvidno iz Grafa 10. To glede na lastnosti BZ niti ni presenetljivo, saj so le-ti zaradi visokega terapevtskega indeksa relativno varna zdravila, seveda če niso zaužiti sočasno z drugimi učinkovinami, predvsem tistimi z zaviralnim učinkom na CZS.



Graf 10: Primerjava števila z BZ zastрупljenih oseb s številom umrlih zaradi zastрупitve z BZ glede na spol za obdobje desetih let (1997-2006)

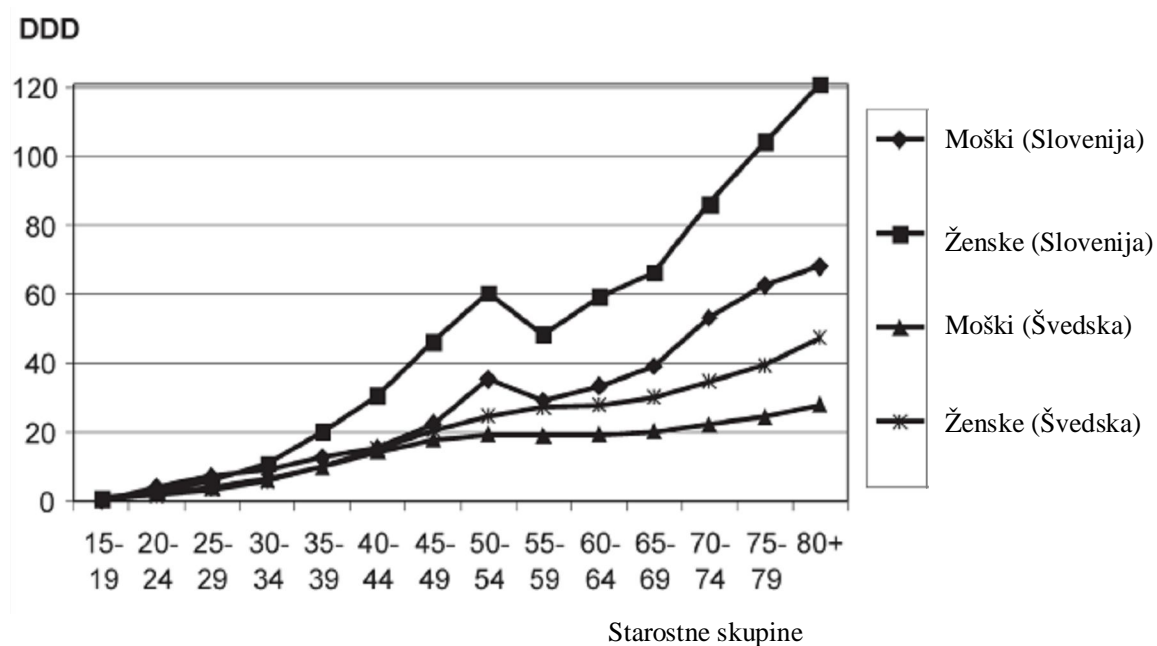
5.2.7 PRIMERJAVA PORABE ANKSIOLITIKOV V SLOVENIJI S SKANDINAVSKIMI DRŽAVAMI

Porabo anksiolitikov v Sloveniji je smiselno primerjati s stanjem v skandinavskih državah, za katere je značilna visoka pojavnost duševnih motenj. Raziskava v Oslu na Norveškem je npr. pokazala, da se kar 14-15 % prebivalstva tega mesta sooča z resnimi duševnimi motnjami (v Sloveniji je ta številka ocenjena na približno 6 % (74)), delež ljudi, ki celo

življenje trpi za generalizirano anksiozno motnjo, pa znaša 4,5 % (75). Žal podatki študij kažejo na to, da smo pri nas porabili več teh učinkovin kot na Danskem ali Norveškem, še zlasti opazna je razlika s Švedsko, kar je tudi prikazano v Preglednici VII in na Grafu 11.

Preglednica VII: Poraba anksiolitikov v definiranih dnevni odmerkih na 1000 prebivalcev na dan (DDD) v Sloveniji in skandinavskih državah v letu 2004 (15)

	Slovenija	Švedska	Danska	Norveška	Finska
DDD	23,3	13,0	20,1	21,0	28,3



Graf 11: Primerjava porabe anksiolitikov v Sloveniji in na Švedskem po spolu in starostnih skupinah v definiranih dnevni odmerkih na 1000 prebivalcev na dan (DDD) v letu 2002 (15)

Interakcije so nemalokrat kompleksni in težko predvidljivi procesi, ki se odvijajo v telesu ob vnosu dveh, treh ali celo več učinkovin hkrati, pa naj bo to naenkrat ali zaporedoma. Študije za morebitne interakcije se vedno pogosteje opravijo že v fazah preizkušanja zdravil. Vendar je prava slika znana šele potem, ko se zdravilo plasira na tržišče, v obdobju njegove farmakovigilance. S strani pacientov, farmacevtov, zdravnikov se zbirajo podatki o dodatnih stranskih učinkih zdravil in interakcijah, ki se ugotavljajo na podlagi kontroliranih študij ali z obravnavo kliničnih primerov, ki so nemalokrat posledica zastrupitev, nepredvidenih ali namernih.

V izogib temu bi bilo potrebno elektronsko evidentiranje vseh zdravil, ki jih oseba v danem obdobju uporablja, kar bi bilo na vpogled tako zdravnikom, ki jih pacient obiskuje, kot farmacevtu, ki mu zdravila izda. Pri tem bi se že v prvi fazi izognili predpisovanju neustreznih kombinacij zdravil, po drugi strani pa bi bolniku lahko o njihovi pravilni uporabi ustrezno svetoval farmacevt v lekarni.

Benzodiazepini so, ne glede na to da izkazujejo za človeka kar nekaj neugodnih lastnosti (npr. toleranca in odvisnost) in nevarno interagirajo z mnogimi ksenobiotiki, zelo pogosto predpisovane učinkovine za zdravljenje anksioznih motenj. Število izdanih receptov za anksiolitike (predvsem BZ) v Sloveniji sicer postopoma upada (v obdobju od 2002-2006 se je poraba teh zdravil zmanjšala za 18 %), vendar je še vedno visoka v primerjavi z drugimi evropskimi državami. Če torej porabo v Sloveniji primerjamo s skandinavsko, je ta pri nas nekoliko višja, medtem ko ima npr. Nizozemska le polovico slovenske porabe na prebivalca (76). Kljub temu so spremembe v naši državi občutne, saj se je od leta 1999 do 2006 število z BZ zastrupljenih oseb zmanjšalo za 41 %.

Izpostavili smo že, da predstavlja predpisovanje anksiolitikov problem pri starejših bolnikih, ki že tako prejemajo vrsto med seboj težko kompatibilnih zdravil, med katerimi so še druge na osrednje živčevje delujoče učinkovine. Zato je pri tej populaciji večja verjetnost nastanka oz. poslabšanja kognitivnih motenj ter poškodb zaradi padcev (15). Vendar statistični podatki kažejo na to, da je število hospitaliziranih oseb iz tega starostnega obdobja zaradi zastrupitve z BZ neprimerljivo nižje kot pri mlajši populaciji, ki je s tega vidika bolj problematična.

Po ocenah trpi okoli 15 % mladostnikov zaradi tako resnih čustvenih težav, da bi jih bilo potrebno strokovno obravnavati. V tem življenjskem obdobju prehoda iz otroštva v odraslost je psihična preobremenjenost posameznika pogosta, mladostniki so nezadovoljni sami s seboj, anksiozni in negotovi. Vse to se lahko stopnjuje do te mere, da se razvijejo duševne motnje. Pri zdravljenju le-teh z zdravili, ki povzročajo odvisnost, pa je potrebna previdnost, saj nekatere razvojne značilnosti tega obdobja odraščanja še povečajo nevarnost zlorabe različnih zdravil (77, 78).

Iz podatkov, ki smo jih pridobili iz IVZ, ni razvidno, ali je bila zastrupljena oseba samo pod vplivom BZ, ali so bile v krvi prisotne še druge učinkovine. Prav tako smo negotovi glede tega, ali so med temi podatki zajete tudi tiste osebe, ki so se zastrupile z dvema oz. več učinkovinami naenkrat, pri čemer so bili BZ prisotni samo v nizkih koncentracijah. S katerimi snovmi se v vsakdanjem življenju kombinirajo BZ in kakšne vidne psihofizične posledice ima to na človeka, je mogoče ugotoviti na podlagi epidemioloških študij o zdravilih v cestnem prometu, ki jih izvaja Inštitut za sodno medicino. Pri tem gre najbolj pogosto za obravnavo kliničnih vzorcev voznikov, ki so upravljali vozilo pod vplivom nedovoljenih drog in/ali alkohola v kombinaciji z BZ, torej v primeru, ko so bila ta zdravila zlorabljena.

Koliko pa je oseb iz celotne populacije, ki se dejansko zastrupijo zaradi interakcij BZ z drugimi učinkovinami, z razpoložljivimi podatki ni mogoče statistično opredeliti.

VI. SKLEP

Benzodiazepini so zelo pogosto predpisovane učinkovine za zdravljenje anksioznih motenj. Terapija teh bolnikov velikokrat ni omejena samo na eno bolezen, zato ti ponavadi prejemajo dodatno še eno ali več drugih zdravil, nemalokrat pa posegajo še po rastlinskih pripravkih za samozdravljenje. Zato lahko rečemo, da je število potencialnih interakcij, ki se pri tem pojavijo, visoko, nekatere celo ogrožajo človeško življenje, bodisi po akutnem jemanju ali po dolgotrajnem, kroničnem uživanju kombinacij zdravil.

V naši nalogi smo ugotovili, da prihaja do klinično pomembnih interakcij med anksiolitiki in učinkovinami, ki se nahajajo v nekaterih zdravilih z delovanjem na živčevje, zdravilih za sistemsko zdravljenje infekcij, zdravilih za zdravljenje gastrointestinalnih bolezni ter bolezni srca in ožilja, v hormonskih sistemskih kontraceptivih, pa tudi v soku grenivke, ekstraktu šentjanževke, cigaretne dimu, ter med anksiolitiki in etanolom. Pri tem gre velikokrat za kompleksne procese, ki jih je težko opredeliti kot samo farmakodinamične oz. farmakokinetične. Kljub temu da mnoge zdravstvene ustanove v Sloveniji dostopajo do podatkovnih zbirk s hitrim vpogledom v interakcije med predpisanimi zdravili, se zdi, da je pri nas na tem področju premalo poudarka. Zdravila se še vedno nenadzorovano predpisujejo in izdajajo. Zastrupitve, ki tako nastopijo zaradi nepravilne uporabe in celo zlorabe, pa so redko obravnavane kot posledica interakcij. V Sloveniji se na leto samo z BZ zastrupi okoli 170 oseb, pri čemer so osebe ženskega spola več kot 2-krat pogosteje hospitalizirane kot moški. Od vseh zastrupljenih jih 1,9 % tudi umre. Najvišje število zastrupitev beležijo v severovzhodnem delu Slovenije, kar je verjetno posledica slabših socialno-ekonomskih razmer na tem področju. In čeprav število zastrupljenih z BZ počasi upada, verjetno zaradi bolj racionalnega predpisovanja anksiolitikov, je v primerjavi s skandinavskimi državami pri nas poraba teh zdravil še vedno visoka.

Z uvedbo zdravila na trg postane bolnik neke vrste »poskusni zajček«, s pomočjo katerega se dopolni dokumentacija o neželenih lastnostih zdravila. Za ugotavljanje, ali so poročila in sistematične obravnave teh s strani strokovnjakov signifikantna, pa je potreben določen čas. Pri tem se postavljata vprašanji: O kolikih primerih dejansko obstajajo poročanja in so strokovno obravnavani? In koliko jih je takih, ki ostanejo neprijavljeni ali pa niso bili prepoznani?

VII. LITERATURA

1. The WHO World Mental Health Survey Consortium: Prevalence, Severity, and Unmet Need for Treatment of Mental Disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA* 2004; 291: 2581-2590
2. Longo LP, Johnson B: Addiction: Part I. Benzodiazepines--side effects, abuse risk and alternatives. *Am Fam Physician* 2000; 61 (7): 2121-8
3. Martindale: The Complete Drug Reference. MedicinesComplete® Pharmaceutical Press, 2008: <http://www.medicinescomplete.com> (28.1.2008)
4. Poročilo s področja prepovedanih drog v Republiki Sloveniji. Inštitut za varovanje zdravja RS, Ljubljana, 2007
5. Martin IL, Dunn SMJ: GABA receptors. *Tocris Rev* 2002; 20: 1-8; <http://www.tocris.com/pdfs/gabarev.pdf> (8.4.2008)
6. Bateson AN: The benzodiazepine site of the GABA_A receptor: an old target with new potential? *Sleep Med* 2004; 5 (1): S9-S15
7. Faingold CL, N'Gouemo P, Riaz A: Ethanol and neurotransmitter interactions – from molecular to integrative effects. *Prog Neurobiol* 1998; 55: 509-35
8. Baza podatkov o zdravilih: www.zdravila.net (2008)
9. Fujita M, Woods SW, Verhoeff NP, Abi-Dargham A, Baldwin RM, Zoghbi SS, Soares JC, Jatlow PA, Krystal JH, Rajeevan N, Charney DS, Seibyl JP, Innis RB: Changes of benzodiazepine receptors during chronic benzodiazepine administration in humans. *Eur J Pharmacol* 1999; 368 (2-3): 161-72
10. Mozayani A, Raymon LP: Handbook of drug interactions: a clinical and forensic guide. Humana Press, Totowa, New Jersey, 2004: 3-88
11. Tanaka E: Clinically significant pharmacokinetic drug interaction with benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24 (5): 347-55
12. <http://en.wikipedia.org> (2008)
13. Register zdravil RS: http://www.ivz.si/knjiznica/arhiv/reg_zdravil2/KAZALO.HTM (2008)
14. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v prvem polletju 2005: www.ivz.si/javne_datoteke/datoteke/777-polletjec2005.pdf (24.1.2008)
15. Fürst J, Peklar J, Samaluk V: Poraba anksiolitikov ter hipnotikov in sedativov v Sloveniji. *Zdrav Var* 2006; 45: 150-7
16. Tanaka E: Clinically important pharmacokinetic drug–drug interactions: role of cytochrome P450 enzymes. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23 (6): 403-16

17. Westphal JF: Macrolide - induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50 (4): 285-95
18. Frlan R, Sollner Dolenc M: Inhibitorji citokromov. *Farm vestn* 2006; 57 (2): 140-145
19. Frlan R, Sollner Dolenc M: Induktorji citokromov P450. *Farm vestn* 2007; 58 (3): 92-96
20. Thummel KE, Wilkinson GR: In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 389-430
21. Pelkonen O, Mäenpää J, Taavitsainen P, Rautio A, Raunio H: Inhibition and induction of human cytochrome P450 (CYP) enzymes. *Xenobiotica* 1998; 28 (12): 1203-53
22. Williams DA, Lemke TL: Foye's principles of medicinal chemistry 5th, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002
23. Nieuwstraten C, Labiris NR, Holbrook A: Systematic overview of drug interactions with antidepressant medications. *Can J Psychiatry* 2006; 51 (5): 300-16
24. Licinio J, Wong ML: Depression, antidepressants and suicidality: a critical appraisal. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4 (2): 165-71
25. Završnik D, Špirtović S, Bečić F: Antidepresivi i interakcije antidepresiva s drugim ljekovima. *Medarh* 2006; 60 (1): 63-67
26. Westenberg HGM: Facing the challenge of social anxiety disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9 (3): S93-9
27. Vovk T, Marušič A: Problematika napačne uporabe anksiolitikov pri motnjah razpoloženja – kritična populacija starostnikov. *Farmakon* 2007; 27: 3-4
28. Stockley's Drug Interaction. MedicinesComplete[®] Pharmaceutical Press, 2008: <http://www.medicinescomplete.com> (28.1.2008)
29. Perucca E, Gatti G, Cipolla G, Spina E, Barel S, Soback S, Gips M, Bialer M: Inhibition of diazepam metabolism by fluvoxamine: a pharmacokinetic study in normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56 (5): 471-6
30. Manos GH: Possible serotonin syndrome associated with buspirone added to fluoxetine. *Ann Pharmacother* 2000; 34 (7-8): 871-4
31. Walker BM, Ettenberg A: The effects of alprazolam on conditioned place preferences produced by intravenous heroin. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 75 (1): 75-80
32. Iguchi MY, Handelsman L, Bickel WK, Griffiths RR: Benzodiazepine and sedative use/abuse by methadone maintenance clients. *Drug Alcohol Depend* 1993; 32 (3): 257-66
33. Clarot F, Goullé JP, Vaz E, Proust B: Fatal overdoses of tramadol: is benzodiazepine a risk factor of lethality? *Forensic Sci Int* 2003; 134 (1): 57-61

34. Jones AW, Holmgren A, Holmgren P: High concentrations of diazepam and nordiazepam in blood of impaired drivers: association with age, gender and spectrum of other drugs present. *Forensic Sci Int* 2004; 146 (1): 1-7
35. Lovrečič M, Drobne M: Prepovedane droge in vožnja. *Zdrav Var* 2004; 43: 67-73
36. Eap CB, Buclin T, Baumann P: Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (14), 1153-93
37. Bilban M, Bilban Jakopin C: Methadone maintenance treatment and drugs. *Coll Antropol* 2002; 26 (1): 107-17
38. Collado MC, Beleta J, Martinez E, Miralpeix M, Domènech T, Palacios JM, Hernández J: Functional and biochemical evidence for diazepam as cyclic nucleotide phosphodiesterase type 4 inhibitor. *Br J Pharmacol* 1998; 123 (6): 1047-54
39. Starcevic B, Sicaja M: Dual intoxication with diazepam and amphetamine: this drug interaction probably potentiates myocardial ischemia. *Med Hypotheses* 2007; 69 (2): 377-80
40. <http://www.lexi-comp.com>
41. Spina E, Perucca E: Clinical significance of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and psychotropic drugs. *Epilepsia* 2002; 43 (2): 37-44
42. Leeb-Lundberg F, Snowman A, Olsen RW: Barbiturate receptor sites are coupled to benzodiazepine receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77 (12): 7468-72
43. Borentain S, Millet B, Olie JP: Cardiac risk at the onset of treatment in patients treated with benzodiazepines and clozapine. *Eur Psychiatry* 2002; 17 (7): 419-420
44. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A: Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23 (2): 106-31
45. von Rosensteil NA, Adam D: Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1995; 13 (2): 105-22
46. Yasui N, Otani K, Kaneko S, Ohkubo T, Osanai T, Sugawara K, Chiba K, Ishizaki T: A kinetic and dynamic study of oral alprazolam with and without erythromycin in humans: in vivo evidence for the involvement of CYP3A4 in alprazolam metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59 (5): 514-9
47. Kivistö KT, Lamberg TS, Kantola T, Neuvonen PJ: Plasma buspirone concentrations are greatly increased by erythromycin and itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62 (3): 348-54
48. Pečar-Čad S, Kasesnik K, Hribovšek T: Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2004. Inštitut za varovanje zdravja RS, Ljubljana, 2005
49. Yasui N, Kondo T, Otani K, Furukori H, Kaneko S, Ohkubo T, Nagasaki T, Sugawara K: Effect of itraconazole on the single oral dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 139 (3): 269-73

50. Venkatakrisnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ: Effects of the Antifungal Agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38 (2): 111-80
51. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Durol AL, Daily JP, Graf JA, Mertzanis P, Hoffman JL, Shader RI: Alprazolam-ritonavir interaction: Implications for product labeling. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67 (4): 335-41
52. Ochs HR, Greenblatt DJ, Verburg-Ochs B: Propranolol interactions with diazepam, lorazepam, and alprazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36 (4): 451-5
53. Stoehr GP, Kroboth PD, Juhl RP, Wender DB, Phillips JP, Smith RB: Effect of oral contraceptives on triazolam, temazepam, alprazolam, and lorazepam kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36 (5): 683-90
54. Patwardhan RV, Mitchell MC, Johnson RF, Schenker S: Differential effects of oral contraceptive steroids on the metabolism of benzodiazepines. *Hepatology* 1983; 3 (2): 248-53
55. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Ochs HR, Weyers D, Divoll M, Harmatz JS, Shader RI: Lorazepam and oxazepam kinetics in women on low-dose oral contraceptives. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33 (5): 628-32
56. Kroboth PD, Smith RB, Stoehr GP, Juhl RP: Pharmacodynamic evaluation of the benzodiazepine-oral contraceptive interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38 (5): 525-32
57. Dahan A, Altman H: Food–drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability--mechanism, extent and relevance. *Eur J Clin Nutr.* 2004; 58 (1): 1-9
58. Tassaneeyakul W, Guo LQ, Fukuda K, Ohta T, Yamazoe Y: Inhibition selectivity of grapefruit juice components on human cytochromes P450. *Arch Biochem Biophys* 2000; 378 (2): 356-63
59. Ozdemir M, Aktan Y, Boydag BS, Cingi MI, Musmul A: Interaction between grapefruit juice and diazepam in humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1998; 23 (1): 55-9
60. Yasui N, Kondo T, Furukori H, Kaneko S, Ohkubo T, Uno T, Osanai T, Sugawara K, Otani K: Effects of repeated ingestion of grapefruit juice on the single and multiple oral-dose pharmacokinetics and multiple oral-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 150 (2): 185-90
61. Lilja JJ, Kivistö KT, Backman JT, Lamberg TS, Neuvonen PJ: Grapefruit juice substantially increases plasma concentrations of buspirone. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64 (6): 655-60
62. Komoroski BJ, Zhang S, Cai H, Hutzler JM, Frye R, Tracy TS, Strom SC, Lehmann T, Ang CY, Cui YY, Venkataramanan R: Induction and inhibition of cytochromes P450 by the St. John's wort constituent hyperforin in human hepatocyte cultures. *Drug Metab Dispos* 2004; 32 (5): 512-8
63. www.hyperforin.com (2.5.2008)

64. Koski A, Ojanperä I, Vuori E: Interaction of alcohol and drugs in fatal poisonings. *Hum Exp Toxicol* 2003; 22 (5): 281-7
65. Tanaka E, Nakamura T, Terada T, Shinozuka T, Honda K: Preliminary study of the in vitro interaction between alcohol, high-dose flunitrazepam and its three metabolites using human liver microsomes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96 (1): 88-90
66. Tanaka E: Toxicological interactions between alcohol and benzodiazepines. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40 (1): 69-75
67. <http://www.dnevnik.si/novice/slovenija/323055>
68. The Medicines Information Team: Smoking and drug interactions. Medicines Information Centre, Pharmacy Department, Mersey Care NHS Trust. UKMi 2007
69. Wonnacott S, Sidhpura N, Balfour DJ: Nicotine: from molecular mechanisms to behavior. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5 (1): 53-9
70. Zevin S, Benowitz NL: Drug Interactions with Tobacco Smoking. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36 (6): 425-38
71. Dernovšek MZ, Gorenc M, Jeriček H: Ko te stresa stres: kako prepoznati in zdraviti stresne, anksiozne in depresivne motnje. Inštitut za varovanje zdravja RS, Ljubljana, 2006
72. www.ozara.org/upload/Image/SporociloZaMedije_8_marec.doc (21.4.2008)
73. Kofol Bric T, Jerman T: Zdravstveno stanje v zdravstveni regiji Ljubljana – izbrani kazalci. Zavod za zdravstveno varstvo, Ljubljana, 2003
74. http://www.nebojse.si/portal/index.php?option=com_content&task=view&id=384&Itemid=2 (2.5.2008)
75. Kringlen E, Torgersen S, Cramer V: A Norwegian Psychiatric Epidemiological Study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1091-8
76. Zorec Karlovšek M: Zdravila in prometna varnost. Združenje za razvoj forenzične toksikologije in drugih forenzičnih ved, Ljubljana, 2007
77. Kuhar I: Varno predpisovanje psihotropnih substanc v adolescenci. Raba, škodljiva raba in odvisnost od zdravil, Ur. M. Rus Makovec, Medicina odvisnosti, Psihiatrična klinika, 2004: 41-3
78. Sollner Dolenc M: Vloga farmacevta pri preprečevanju zlorabe zdravil = Pharmacist's role in prevention of drug abuse. Vloga farmacevta pri samokontroli in samozdravljenju: podiplomsko izobraževanje; Mrhar A (ur.), Božič B (ur.), Marc J (ur.), Obreza A (ur.), Ljubljana: Fakulteta za farmacijo, 2006: 88-92