

**UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO**

KARMEN URIGELJ

DIPLOMSKO DELO

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2014

Univerza v Ljubljani
Fakulteta *za farmacijo*



KARMEN URIGELJ

**PREGLED ZASTRUPITEV S SMRTNIM IZIDOM V
ZAHODNEM DELU SLOVENIJE V LETIH 2008-2012**

**FATAL POISONINGS IN WESTERN PART OF
SLOVENIA DURING THE YEARS 2008-2012**

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2014

Diplomsko nalogo sem opravljala na Inštitutu za sodno medicino v Ljubljani pod mentorstvom prof. dr. Mojce Kržan in somentorstvom doc. dr. Tomaža Zupanca.

Zahvala

Rada bi se zahvalila vsem, ki ste ves čas verjeli vame in mi stali ob strani. V prvi vrsti gre zahvala mami in partnerju Mitji za vso pomoč in razumevanje v času študija. Hvala tudi prijateljem in sošolcem za vse nepozabne trenutke. Posebna zahvala gre prof. dr. Mojci Kržan in doc. dr. Tomažu Zupancu za vso vzpodbudo, strokovno pomoč in usmerjanja, ki so pripomogla k nastanku moje diplomske naloge. Zahvala gre tudi predsedniku komisije prof. dr. Samu Kreftu in članici komisije asist. dr. Simoni Mencej Bedrač, ki sta s svojimi odličnimi nasveti pripomogla k estetsko in vsebinsko boljši diplomski nalogi.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo izdelala samostojno pod mentorstvom prof. dr. Mojce Kržan in somentorstvom doc. dr. Tomaža Zupanca.

Ljubljana, december 2014

Karmen Urigelj

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Samo Kreft

Članica komisije: asist. dr. Simona Mencej Bedrač

VSEBINA

UVOD	1
1. OPREDELITEV OSNOVNIH POJMOV	1
2. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI UČINKOVIN, KI SE POGOSTEJE POJAVLJAJO PRI ZASTRUPITVAH	2
2.1. ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA OSREDNJE ŽIVČEVJE	3
2.1.1. ANTIPSIHOTIKI	3
2.1.2. ANTIDEPRESIVI	4
2.1.3. ANTIEPILEPTIKI	5
2.1.4. OPIOIDNI ANALGETIKI	7
2.1.5. HIPNOTIKI IN ANKSIOLITIKI	8
2.2. OSTALE UČINKOVINE	9
2.2.1. ETANOL	9
2.2.2. HEROIN	10
2.2.3. KOKAIN	11
2.2.4. AMFETAMINI	11
3. ZASTRUPITVE S KOMBINACIJO ZDRAVIL, ETANOLA IN DROG	12
4. SAMOMORILNO VEDENJE	14
MATERIALI IN METODE	17
1. MATERIALI	17
2. METODE	17
2.1. ANALIZA BIOLOŠKIH VZORCEV NA INŠTITUTU ZA SODNO MEDICINO	17
2.2. STATISTIČNE METODE	18
REZULTATI	20
1. DEMOGRAFSKI PODATKI	20
2. REZULTATI ALKOHOLOMETRIČNIH IN TOKSIKOLOŠKIH PREISKAV ..	24
3. PREGLED ZASTRUPITEV	27
3.1. ZASTRUPITVE Z ZDRAVILI (IN KOMBINACIJAMI)	30
3.1.1. ZASTRUPITVE Z ZDRAVILI	32
3.1.2. ZASTRUPITVE S KOMBINACIJO ZDRAVIL IN ETANOLA	36
3.1.3. ZASTRUPITVE S KOMBINACIJO ZDRAVIL IN DROG	36

3.2.	ZASTRUPITVE Z ETANOLOM	37
3.3.	ZASTRUPITVE Z DROGAMI.....	38
RAZPRAVA		39
ZAKLJUČEK		46
LITERATURA		47

SEZNAM SLIK

SLIKA 1: SHEMA EKSCITATORNE IN INHIBITORNE SINAPSE IN PRIJEMALIŠČA ANTIEPILEPTIKOV	6
SLIKA 2: PRIKAZ ŽRTEV ZASTRUPITEV PO SPOLU IN OKOLIŠČINAH ZASTRUPITVE.....	21
SLIKA 3: PRIKAZ POVPREČNE STAROSTI ŽRTEV NEZGODNIH ZASTRUPITEV PO SPOLU.....	22
SLIKA 4: ŽRTVE NEZGODNIH ZASTRUPITEV RAZDELJENE PO SPOLU IN STAROSTI.	22
SLIKA 5: POVPREČNA STAROST ŽRTEV SAMOMORA Z ZASTRUPITVIJO PO SPOLU.	23
SLIKA 6: ŽRTVE ZASTRUPITEV S SAMOMORILNIM NAMENOM RAZDELJENE PO SPOLU IN STAROSTNIH OBDOBJIH.	23
SLIKA 7: DELEŽ ŽRTEV ZASTRUPITEV, KI SO BILE V ČASU SMRTI POD VPLIVOM ETANOLA, RAZDELJENE PO SPOLU.....	24
SLIKA 8: DELEŽ ŽRTEV ZASTRUPITEV, KI SO BILE V ČASU SMRTI POD VPLIVOM ETANOLA, GLEDE NA OKOLIŠČINE ZASTRUPITVE.....	25
SLIKA 9: ŽRTVE ZASTRUPITEV RAZDELJENE PO NAČINU ZASTRUPITVE.	28
SLIKA 10: DELEŽI ZASTRUPITEV PO SPOLU, NAČINU IN OKOLIŠČINAH ZASTRUPITVE.....	29
SLIKA 11: PRIKAZ NAČINA ZASTRUPITEV GLEDE NA STAROSTNA OBDOBJA ŽRTEV.	29
SLIKA 12: DELEŽ ŽRTEV ZASTRUPITEV Z ZDRAVILI TER KOMBINACIJO ZDRAVIL IN ETANOLA OZ. DROG GLEDE NA OKOLIŠČINE ZASTRUPITVE.....	30
SLIKA 13: DELEŽI ŽRTEV ZASTRUPITEV GLEDE NA ŠTEVILO ZAUŽITIH ZDRAVIL SAMOSTOJNO ALI Z ETANOLOM OZ. DROGAMI.....	31
SLIKA 14: DELEŽI POSAMEZNIH FARMAKODINAMSKIH SKUPIN ZDRAVIL, KI SO JIH ZAUŽILE ŽRTVE ZASTRUPITEV, RAZDELJENIH PO SPOLU IN SKUPAJ.....	33
SLIKA 15: DELEŽI POSAMEZNIH FARMAKODINAMSKIH SKUPIN ZDRAVIL RAZDELJENI PO OKOLIŠČINAH SMRTI ŽRTEV, KI SO SE ZASTRUPILE Z ZDRAVILI.....	34
SLIKA 16: PRIKAZ SAMOSTOJNO ZAUŽITIH ZDRAVIL MED ŽRTVAMI ZASTRUPITEV RAZDELJENIH PO SPOLU	34
SLIKA 17: ŽRTVE ZASTRUPITEV Z ETANOLOM RAZDELJENE PO SPOLU IN STAROSTNIH OBDOBJIH.....	38

SEZNAM PREGLEDNIC

PREGLEDNICA I: PREGLED INTERAKCIJ MED DROGAMI IN ZDRAVILI.....	13
PREGLEDNICA II: ŠTEVILO ŽRTEV ZASTRUPITVE GLEDE NA OKOLIŠČINE ZASTRUPITVE PO LETIH.	20
PREGLEDNICA III: ŠTEVILO ŽRTEV ZASTRUPITVE GLEDE NA OKOLIŠČINE ZASTRUPITVE PO REGIJAH.	20
PREGLEDNICA IV: REZULTATI ANALIZ TOKSIKOLOŠKO POMEMBNIH UČINKOVIN RAZDELJENIH PO SPOLU.	26
PREGLEDNICA V: PREGLEDNICA ZDRAVIL, KI SO BILA S TOKSIKOLOŠKO PREISKAVO DOKAZANA V BIOLOŠKEM MATERIALU ŽRTEV ZASTRUPITEV.	27
PREGLEDNICA VI: NAJPOGOSTEJŠA ZDRAVILA, KI SO BILA DOKAZANA V KRVI ŽRTEV NEZGODNIH ZASTRUPITEV IN ZASTRUPITEV S SAMOMORILNIM NAMENOM.	31
PREGLEDNICA VII: ZLOABA ENEGA ALI VEČ ZDRAVIL TER POGOSTEJŠE KOMBINACIJE ZAUŽITIH ZDRAVIL.....	35

POVZETEK

V Sloveniji beležimo v zadnjih letih povečano umrljivost zaradi zastrupitev. Mladi umirajo predvsem zaradi zastrupitev z etanolom in drogami, medtem ko je umrljivost med odraslimi v veliki meri posledica zastrupitev z zdravili z delovanjem na osrednje živčevje, žal, največkrat v samomorilne namene.

Namen diplomskega dela je bil preučiti zastrupitve s smrtnim izidom ter opredeliti razlike in podobnosti med nezgodnimi zastrupitvami in zastrupitvami s samomorilnim namenom po spolu in starostnih skupinah. Preučili smo rabo in zlorabo najpogostejših zdravil, zaužitih samostojno kot tudi v kombinaciji z etanolom in/ali drogami.

V retrospektivno raziskavo je bilo zajetih 209 žrtev zastrupitev iz zahodne kohezijske regije, ki so bile obducirane na Inštitutu za sodno medicino v Ljubljani v letih 2008-2012. Med obravnavanimi žrtvami zastrupitev je bilo 155 žrtev moškega (74,2 %) in 54 žrtev ženskega spola (25,8 %). Žrtve zastrupitev so bile v povprečju stare $47,2 \pm 15,90$ let, in sicer moški $44,5 \pm 14,63$ let in ženske $54,7 \pm 17,11$ let. Bilo je 122 nezgodnih zastrupitev (58,4 %) in 87 zastrupitev s samomorilnim namenom (41,6 %). Zastrupitev s samomorilnim namenom je bil pogostejši način smrti pri žrtvah ženskega spola (61,1 %) in nezgodna zastrupitev pri žrtvah moškega spola (65,2 %). Samomor z zastrupitvijo so ženske največkrat izvršile z zdravili (72,7 %) in moški z ogljikovim monoksidom (40,7 %). Smrt zaradi nezgodne zastrupitve pri žrtvah obeh spolov je bila največkrat posledica zaužitja prevelike količine alkoholnih pijač in zastrupitve z etanolom. Žrtve nezgodnih zastrupitev so bile v času smrti pogostejše pod vplivom etanola kot žrtve samomora. V odvzetih bioloških vzorcih žrtev zastrupitev so najpogostejše določili zdravila z delovanjem na osrednje živčevje, med njimi najpogostejše benzodiazepine in njim sorodna zdravila.

V Sloveniji, podobno kot v ostalih evropskih državah, prevladujejo zastrupitve z zdravili, etanolom in drogami. Med zastrupitvami z zdravili že vsa leta prevladujejo zastrupitve z benzodiazepini, kar nakazuje na relativno enostavno dostopnost, obsežno predpisovanje in pogosto zlorabo. Da bi zmanjšali obolevnost in umrljivost zaradi zastrupitev, je potrebno dosledno izvajati že sprejete strategije in razvijati nove, učinkovitejše pristope na področju krepitve duševnega zdravja in zmanjševanja škodljive rabe etanola in drog.

Ključne besede: zastrupitev, samomor z zastrupitvijo, zastrupitev z zdravili, zastrupitev z etanolom, zastrupitev z drogami

ABSTRACT

Mortality due to poisoning in Slovenia has increased in recent years. Young people are dying mainly due to ethanol and illegal drug poisoning, while the mortality rate among adults is mainly a result of centrally acting drug poisoning. Unfortunately, drugs are often abused in suicidal purposes.

The aim of the present study is to provide an overview of deaths caused by poisoning during the years 2008-2012. The study also presents main differences and similarities between accidental and suicidal poisonings among men and women and among different age groups. It also presents the most commonly used and abused drugs.

The data on poisoning deaths were collected from the autopsy reports of the Institute for Forensic Medicine Ljubljana. There were 209 deaths due to poisoning in western part of Slovenia in a 5-year period. The deaths were further classified as suicides (N=87, 41,6 %) and accidental (N=122, 58,4 %). The study included 155 male (74,2 %) and 54 female (25,8%). The average age of all victims was $47,2 \pm 15,90$ years and men $44,5 \pm 14,63$ were on average 10-year younger than women $54,7 \pm 17,11$. Women died mostly of self-poisoning while men died mostly of accidental overdose. Women were more likely to commit suicide by drug overdose (72,7%), while men were more likely to use carbon monoxide (40,7%). Centrally acting drugs represent the majority (95,5%) of consumed drugs. The most frequently used drug in suicides and accidental poisonings were benzodiazepines. Compared to suicide poisoning, accidental poisonings were more likely poly drug related. Ethanol intoxication was the most frequent cause of accidental poisonings among men and women and victims of accidental poisoning were more often under the influence of ethanol than suicide victims.

In Slovenia, like in other European countries, poisoning with drugs, ethanol and illegal drugs represent the majority of all poisoning cases. Benzodiazepine poisoning is the most common form of poisoning in Slovenia, which indicates relatively easy accessibility, over-prescribing and abuse. In order to reduce morbidity and mortality due to poisoning, it is necessary to introduce an effective strategy and develop new approaches to increase mental health and to reduce harmful use of ethanol and drugs.

Key words: fatal poisoning, suicide due to poisoning, drug poisoning, ethanol poisoning, illegal drug poisoning

SEZNAM OKRAJŠAV

ATC	Anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija zdravil
CO	Ogljikov monoksid
CYP	Citokrom P450
CZ	Center za zastrupitve
FET	Fisherjev eksaktni test
GABA	Gama-aminomaslena kislina
GABA-T	GABA- transaminaza
GC-MS	Plinska kromatografija v povezavi z masno spektrofotometrijo
HSS-GC-FID	Plinska kromatografija z vzorčevanjem plinske faze
ISM	Inštitut za sodno medicino
LC-MS	Tekočinska kromatografija v povezavi z masno spektrofotometrijo
LC-MS/MS	Tekočinska kromatografija s tandemskim masnim spektrom
MAO	Monoaminoksidaza
MAOI	Zaviralci monoaminoksidaze
NaSSA	Noradrenergični in selektivni serotonergični antidepresivi
NDRI	Neselektivni zaviralci privzema noradrenalina in dopamina
NIJZ	Nacionalni inštitut za javno zdravje
NRI	Selektivni zaviralci privzema noradrenalina
OTC	Zdravila, ki so na voljo brez recepta, ang. over the counter
OŽ	Osrednje živčevje
SNRI	Selektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina
SSRI	Selektivni zaviralci privzema serotonina
SZO	Svetovna zdravstvena organizacija
TCA	Triciklični antidepresivi

UKC	Univerzitetni klinični center
ZDA	Združene države Amerike

UVOD

1. OPREDELITEV OSNOVNIH POJMOV

Strupi so snovi, ki škodljivo vplivajo na organizme. Kadar povzročijo določeno okvaro, govorimo o zastrupitvi ali intoksikaciji. Ta je lahko nenamerna (nezgoda) ali namerna (samomor, umor). Zastrupitve lahko delimo tudi na akutne in kronične. Akutna zastrupitev je zastrupitev z enkratnim vnosom oz. enkratno epizodo v kratkem časovnem obdobju. Zastrupitve, ki nastopijo zaradi ponavljajočega odmerka v daljšem časovnem obdobju, so kronične zastrupitve. Že švicarski renesančni znanstvenik Paracelsus se je zavedal potencialne toksičnosti snovi, ki so del našega vsakdana. Znan je njegov izrek *“Vse je strup in nič ni neškodljivo, samo odmerek loči zdravilo od strupa,”* s katerim je postavil temelje toksikologije kot znanstvene vede (1).

Zdravilo je vsaka snov ali kombinacija snovi, ki se uporablja za zdravljenje, preprečevanje ali diagnosticiranje bolezni pri ljudeh in živalih. S svojim farmakološkim, imunološkim ali presnovnim delovanjem ponovno vzpostavi, spremeni ali izboljša fiziološke funkcije organizma (2). Ko govorimo o zdravilih, je potrebno opredeliti nekatere pojme, povezane z zdravili:

- **Odmerek** (doza) je količina zdravila, ki se bolniku aplicira naenkrat (enkratni odmerek) ali nepretrgoma v določenem časovnem obdobju (dnevni odmerek). Terapevtski odmerek je odmerek prilagojen povprečno težkemu (70 kg) odraslemu človeku (3).
- **Terapevtski indeks** je merilo varnosti zdravil. Opredeljen je kot razmerje med toksično in učinkovito dozo oz. kot razmerje med smrtno dozo, ki povzroči smrt pri 50 % izpostavljene populacije in učinkovito dozo, ki učinkuje pri 50 % izpostavljene populacije (1).
- **Neželeni učinki zdravil** so tisti učinki, ki se pojavijo pri pravilni uporabi zdravil, kar pomeni, da pacienti zdravila jemljejo v pravem odmerku, na pravilen način ter za ustrezno indikacijo (1).
- **Predoziranje z zdravili** označuje nenamerno, zmotno prekoračitev terapevtskega odmerka zdravil, ki se kaže s toksikološko simptomatiko (1).
- **Škodljiva raba zdravil** je uporaba zdravil, ki že ima telesne in duševne posledice za zdravje ljudi oz. je na meji zlorabe zdravil (4).

- **Zloraba zdravil** označuje rabo, ki ni skladna s sprejetimi indikacijami, navadno za izboljšanje počutja ali razpoloženja. Zloraba je lahko namerna ali nenamerna. Primer namerne zlorabe je uporaba psihoaktivnih učinkovin zaradi njihovega evforičnega učinka. Kadar bolniki jemljejo zdravila nevede v večjih odmerkih in dlje časa kot je bilo predpisano, govorimo o nenamerni zlorabi zdravil (5).

Droga je v farmacevtskem terminološkem slovarju opredeljena kot surovina rastlinskega, živalskega ali rudninskega izvora, ki se uporablja za pripravo zdravil (6). Po prvotni definiciji med droge uvrščamo snovi naravnega izvora, ki se uporabljajo kot začimbe (vanilija, cimet...), poživila (kava, čaj...) ali kot sestavina kozmetičnih izdelkov (eterična olja, voski...) (7). Danes izraz droga večinoma povezujemo z vrsto prepovedanih drog, ki so lahko naravnega ali sinteznega izvora, in jih ljudje zlorabljaajo zaradi njihovih psihoaktivnih učinkov (6,7). Med prepovedane droge uvrščamo mamila in psihotropne snovi. Mamila (opij in njegovi derivati) zavirajo delovanje osrednjega živčevja (OŽ) in omilijo neprijetne občutke in bolečino. Njihov učinek je opojni, človeka pa omamijo in uspavajo. Psihotropne snovi delujejo na človeka poživljajoče in halucinogeno, ravno nasprotno kot mamila. Delimo jih na stimulanse (kokain, amfetamini...) in halucinogene snovi (meskalin, psilocibin...), med psihotropne snovi pa uvrščamo tudi kanabis (7).

2. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI UČINKOVIN, KI SE POGOSTEJE POJAVLJAJO PRI ZASTRUPITVAH

Za pravilno ovrednotenje neposredne ogroženosti, resnosti klinične slike in smiselnih ukrepov ob zastrupitvi, je potrebno poznati vpliv strupa in njegovih presnovkov na telo (toksikodinamika) kot tudi sam vpliv telesa na strup (toksikokinetika) (8). Sama izpostavljenost strupu ni zadosten pogoj za nastop toksičnih učinkov, ampak se mora učinkovina v zadostni meri v telo absorbirati. Absorpcija večine učinkovin poteka iz tankega črevesja. V organizem pa lahko vstopajo tudi skozi kožo (organofosfatni insekticidi, organska topila), oči (mazila za oči) in dihala (plini, hlapi) kot tudi intramuskularno (zdravila, droge), intravensko in rektalno. Po absorpciji v kri lahko učinkovine preidejo v različne telesne predelke oz. kompartmente. V kolikšni meri se bo učinkovina porazedelila po zunajžilnem prostoru, nam pove volumen distribucije. Antidepresivi, fenotiazini, opioidi in digosksin imajo velik porazdelitven volumen, ker se kopičijo v zunajžilnem prostoru.

Etanol, litij, salicilati, karbamazepin, valprojska kislina zaradi majhnega porazdelitvenega volumna ostanejo pretežno v krvnem obtoku. Metabolizem večine učinkovin poteka v jetrih, prav tako pa v jetrih že poteka izločanje lipofilnih učinkovin (antagonisti adrenergični receptorjev β , paracetamol, pentazocin, triciklični antidepresivi (TCA), benzodiazepini, in fenotiazini). Na metabolizem učinkovin vpliva: starost, spol, genetika, višina, teža, prehranjenost (albumini), bolezni (hepatitis, ciroza...) in količina zaužite učinkovine. Pri večini učinkovin se pri visokih koncentracijah spremeni kinetika zaradi nasičenja encimskih sistemov. Učinkovine se iz telesa izločijo večinoma skozi ledvice, v manjši meri lahko tudi skozi pljuča (anestetiki, alkoholi, ogljikov monoksid (CO), cianidi) kožo (strupi, ki so topni v maščobah) in mleko (npr. diazepam, metadon, neionizirane v maščobah topne kemikalije). Skozi ledvice se lahko izločijo majhne molekule. Pri večini učinkovin, ki se izločijo pretežno skozi ledvice je eliminacijski razpolovni čas neodvisen od koncentracije zdravila v krvi (kinetika prvega reda). Z večanjem koncentracije učinkovine v krvi, se poveča tudi količina izločenega učinkovine v časovni enoti (8).

2.1. ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA OSREDNJE ŽIVČEVJE

2.1.1. ANTIPSIHOTIKI

Antipsihotiki so zdravila, ki se uporabljajo predvsem za zdravljenje shizofrenije, lahko pa tudi za zdravljenje drugih psihotičnih stanj: manije, psihotične depresije in organskih psihoz (9). Klasični antipsihotiki (haloperdol, promazin, flupentiksol...) so antagonisti dopaminskih D_2 receptorjev. Predstavniki atipičnih antipsihotikov (klozapin, olanzapin, kvetiapin...) imajo sicer večjo afiniteto do vezave na serotoninske $5-HT_{2A}$ receptorje, vendar so vsi, razen aripiprazola, ki je delni agonist D_2 , tudi antagonisti D_2 receptorjev. Klasični antipsihotiki v terapevtskih odmerkih zavirajo tudi α_1 adrenergične, serotoninske in muskarinske receptorje. Klozapin je antagonist različnih podtipov serotoninskih receptorjev $5-HT_2$ in dopaminskih receptorjev D_2 in D_4 . Atipični antipsihotiki zaradi večje afinitete do serotoninskih receptorjev $5-HT_{2A}$ izboljšajo tudi negativne simptome shizofrenije in imajo manj neželenih učinkov; predvsem povzročajo manj tardivne diskinezije (10).

Antipsihotiki se lahko jemljejo peroralno in intramuskularno (depo oblike). Po zaužitju so v veliki meri podvrženi predsistemskemu metabolizmu. Biološka uporabnost variira med 10- 87 %. Močno se vežejo na plazemske proteine, vendar ne izpodrivajo drugih zdravil s proteinov v plazmi. Presnavljajo se v jetrih z različnimi izoencimi citokroma P450 (CYP)

(CYP1A2, CYP2D6 in CYP3A4), kjer lahko nastajajo aktivni metaboliti, ki podaljšajo razpolovni čas v plazmi do 24 ur. Aktivne metabolite imajo: aripiprazol, klopazapin, kvetiapin, risperidon, haloperidol. Zdravilo in aktivni metaboliti se počasneje odstranjujejo iz telesnih predelov, ki vsebujejo maščobo. Metaboliti se lahko izločajo z urinom še nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja. Kajenje cigaret pospeši metabolizem nekaterih antipsihotikov (olanzapin) (11).

Klinična slika zastrupitve z antipsihotiki je raznolika, saj le-ti delujejo na številne receptorje (dopaminske, serotoninске, holinergične, gabaergične, histaminske, adrenergične receptorje α ter na hitre napetostno odvisne natrijeve in kalijeve kanalčke). Toksični učinki se v največji meri kažejo na OŽ in srčno-žilnem sistemu. Pri blagi zastrupitvi opazimo zaspanost, zožanje zenic in ortostatsko hipotenzijo. Zaviranje muskarinskih receptorjev povzroči odsotnost slinjenja in znojenja, tahikardijo ter zadrževanje urina in blata. Pojavijo se t.i. »ekstrapiramidni znaki« (distonija, tortikolitis, upočasnjenost gibov, spazem čeljusti, okorelost). Hude zastrupitve vodijo v nezavest, epileptične krče in zastoj dihanja. Pojavijo se lahko motnje v regulaciji telesne temperature (znižanje/zvišanje), podaljšanje dobe Q-T v elektrokardiogramu in motnje srčnega ritma (4).

2.1.2. ANTIDEPRESIVI

Antidepresivi so zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje depresivnih stanj, generalizirane anksioznosti, paničnih napadov, obsesivno kompulzivnih motenj, posttravmatske stresne motnje, fobij, motenj hranjenja in lajšanja odtegnitvenih sindromov (12). Glede na mehanizem delovanja antidepresive razvrstimo v naslednje skupine: selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI), neselektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), selektivni zaviralci privzema noradrenalina (NRI), neselektivni zaviralci privzema noradrenalina in dopamina (NDRI), noradrenergični in selektivni serotonergični antidepresivi (NaSSA), selektivni pospeševalci privzema serotonina (SSRE), inhibitorji monoaminoksidaz (MAOI), TCA, agonisti melatonina in ojačevalci antidepresivnega učinka. SSRI so najpogostejše predpisani antidepresivi in jih smatramo za zlati standard v terapiji depresije (13).

Antidepresivi se v terapevtskih odmerkih dobro absorbirajo. Citalopram doseže najvišjo plazemsko koncentracijo 2-4 ure po zaužitju in paroksetin 6-10 ur po zaužitju. Absorpcija TCA se v toksičnih odmerkih upočasni zaradi antimuskarinskega učinka in najvišjo

plazemsko koncentracijo dosežejo šele po 6-12 urah. TCA so podvrženi predsistemskemu metabolizmu, ki je individualno pogojen. Metabolizirajo se v jetih s CYP3A4 in CYP2D6. TCA, venlafaksin, duloksetin, nefazodon in buspiron se razgradijo v aktivne metabolite, ki podaljšujejo njihov čas delovanja. Fluoksetin in paroksetin inhibirata CYP2D6. Na plazemske proteine se vežejo od 27 % (venlafaksin) do 98 % (sertralin, imipramin, amitriptilin). Razpolovni čas variira od 4 (venlafaksin) do 525 ur (escitalopram). MAO I imajo najkrajši razpolovni čas (1-2 h), vendar je njihov učinek zaradi ireverzibilne zavore encima bistveno daljši (11).

Zastrupitve z antidepresivi so v razvitem svetu med najpogostejšimi vzroki hospitalizacije in najpogostejši vzrok smrti med zastrupitvami z zdravili (14). Novejši antidepresivi, predvsem SSRI, so veliko varnejši kot TCA. Medtem ko zaužitje 10 kratnega terapevtskega odmerka SSRI ne povzroči resne zastrupitve, pri TCA opazimo že zastrupitev. Odmerki TCA v velikosti 10-20mg/kg so lahko že življenjsko ogrožujoči (15). Pri zastrupitvi s SSRI pri zastrupljencu opazimo ataksijo, sedacijo in motnje zavesti do kome, depresijo dihanja, nemir, razdražljivost, tesnoba (8). Ob hkratnem zaužitju MAOI in SSRI ali kombinacije različnih predstavnikov SSRI lahko pride do serotonininskega sindroma, ki se kaže kot zmedenost, hipomanija, mioklonični zgibki, nemir, pretirani refleksni odgovori prekomerno potenje, izguba ravnotežja in povečana telesna temperatura (15). Pri zastrupitvi s TCA nastopi antimuskarinski učinek, ki se kaže kot sedacija, delirij, nezavest, razširjenost zenic, suha in vroča koža, rdečica obraza, zmanjšano potenje, slinjenje in zadrževanje urina. Zmanjšan ponovni privzem kateholaminov povzroči tahikardijo in blago hipertenzijo, zaviranje perifernih adrenergičnih receptorjev α vazodilatacijo in hipotenzijo. Antidepresivna zdravila učinkujejo na prevodni sistem in povzročajo aritmije. Povečana aktivnost OŽ se lahko odrazi z epileptoformnimi napadi in zelo visoko telesno temperaturo. Lahko nastopi šok, razkroj mišičnine, sekundarna možganska okvara, ledvična odpoved, odpoved več organov in smrt (14).

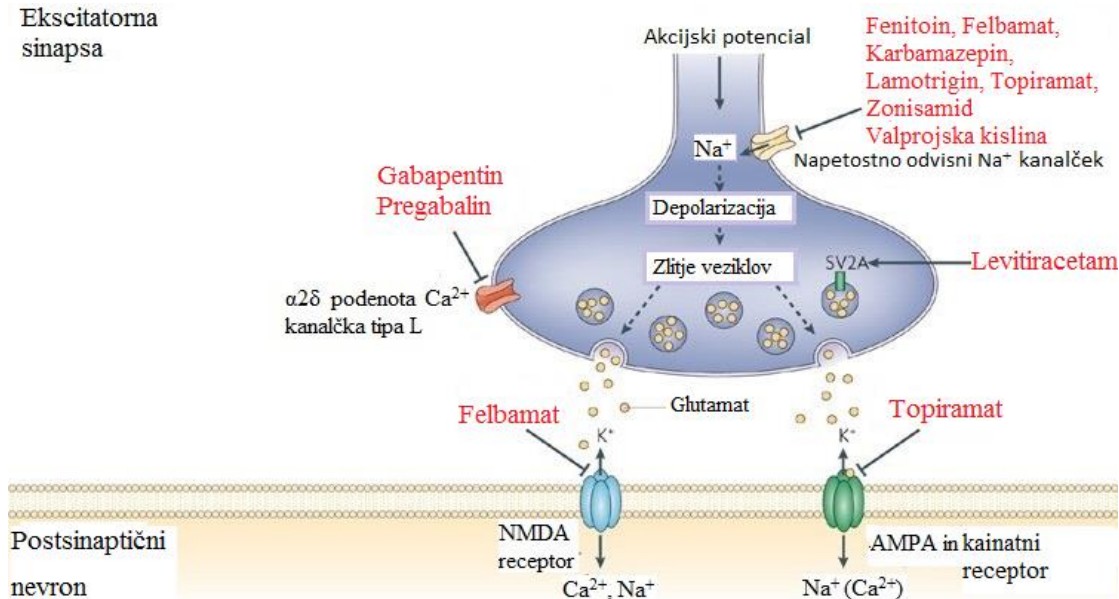
2.1.3. ANTIEPILEPTIKI

Antiepileptiki so heterogena skupina zdravil, ki se uporabljajo za preprečevanje epileptičnih napadov, pri zdravljenju bipolarni motnje, nevropatske bolečine in profilaksi migrene (16). Nekateri antiepileptiki (karbamazepin, lamotrigin, valproat) skupaj z atipičnim antipsihotikom (npr. olanzapinom) vzdržujejo razpoloženje in preprečujejo poslabšanje pri osebah z bipolarno motjo (prehod v depresijo ali manijo) (11).

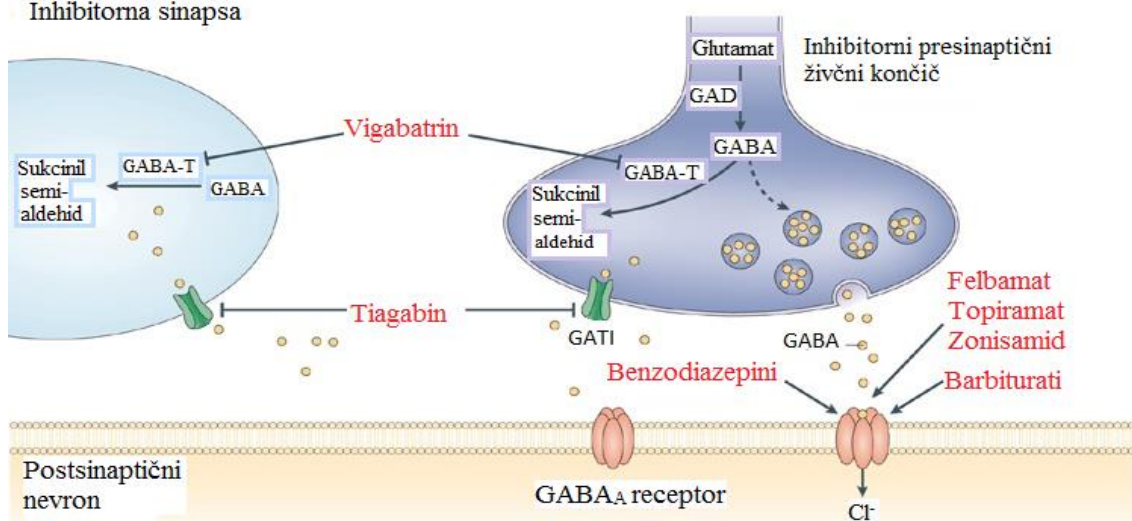
Večina antiepileptikov, z izjemo etosukcimida, tiagabina in vigabatrina, ima v terapevtskih koncentracijah več mehanizmov delovanja:

- povečanje gabaergičnega prenosa, preko modulacije receptorjev za gama aminomasleno kislino (GABA) $GABA_A$, zaviranja GABA transaminaze (GABA-T), ki inaktivira GABA ali zaviranja ponovnega privzema GABA,
- zmanjšanje glutaminergičnega prenosa, bodisi z zaviranjem sproščanja glutamata ali antagonizma na NMDA in AMPA glutamatnih receptorjih,
- zmanjšanje vzdražnosti celic preko zaviranja natrijevih kanalčkov in zaviranja kalcijevih kanalčkov tipa T (Slika 1) (10).

Ekscitatorna
sinapsa



Inhibitorna sinapsa



Slika 1: Shema ekscitatorne in inhibitorne sinapse in prijemašča antiepileptikov. Povzeto po (17). GAD- glutamat dekarboksilaza, GABA- gama-aminomaslena kislina, GABA-T- GABA-transaminaza

Farmakokinetične lastnosti se med posameznimi predstavniki precej razlikujejo. Karbamazepin se izmed vseh antiepileptikov iz gastrointestinalnega trakta najpočasneje absorbira in najvišjo plazemsko koncentracijo doseže po 8 urah. Ostali antiepileptiki dosežejo najvišjo plazemsko koncentracijo v 1-2 urah po zaužitju. Vezava fenitoina, valproata, tiagabina in klonazepama na plazemske proteine je 90%, karbamazepina 75%, lamotrigina in zonisamida 55%, felbamata 20% in topiramata 15%. Gabapentin, levetiracetam in vigabatrin se ne vežejo na plazemske proteine in se ne metabolizirajo v jetrih. Delovanje karbamazepina, valproata, felbamata podaljšajo aktivni metaboliti, metaboliti etosukcimida, levitiracetama, lamotrigina in zonisamida pa so neaktivni. Karbamazepin, fenitoin in fenobarbiton so induktorji CYP3A4 in CYP2C9, karbamazepin tudi UDP- glukoronil transferaze. Topiramat in valproat inhibirata CYP2C19 in CYP2C9. Antiepileptiki se iz telesa izločijo z urinom, izjema je tiagabin, ki se izloči z žolčem. Izločanje fenitoina poteka s saturacijsko kinetiko (11).

Nekateri, predvsem starejši antiepileptiki (npr. fenitoin, fenobarbiton), imajo ozko terapevtsko širino, zato so vsi odmerki nad terapevtskim odmerkom potencialno toksični. Znaki zastrupitve z antiepileptiki so posledica depresije OŽ. Karbamazepin v toksičnih koncentracijah povzroča antimuskarinske učinke, ataksijo, nistagmus, distonijo, slabost in bruhanje. Pri hujših zastrupitvah se pojavijo mioklonični zgibki, krči, povišana telesna temperatura, motnje srčnega ritma, koma in zastoj dihanja. Zastrupitev z valproatom se kaže kot ataksija, nistagmus, slabost, bruhanje, krči, driska, somnolenca, zmedenost, zožanje zenic, hipotenzija, lahko nastopita akutno vnetje trebušne slinavke in jetrna okvara. Pri hudih zastrupitvah pride do depresije dihanja in zastoja srca (16).

2.1.4. OPIOIDNI ANALGETIKI

Opioidni analgetiki (morfin, tramadol, metadon, oksikodon, fentanil...) so zdravila, ki se uporabljajo za lajšanje hudih bolečin. Vezava na opioidne receptorje δ , κ , μ je odgovorna za paleto zelenih in neželenih učinkov (analgetično, antitusično in antidiaroično delovanje, občutek evforije, bruhanje, sedacijo, depresijo dihanja). Opioidni receptorji so sklopljeni z zaviralnim proteinom G in se nahajajo v OŽ, podaljšani hrbtenjači in prebavnem traktu. Po vezavi učinkovine na opioidni receptor pride do zaviranja adenilat ciklaze ter posledično zmanjšanja koncentracije znotrajceličnega cAMP. Odprejo se odvisni kalijevi kanalčki, kar vodi v hiperpolarizacijo membrane ter posledično do zmanjšanja vzdražnosti nevrona.

Zavrtje napetostno odvisnih kalcijevih kanalčkov pa povzroči zmanjšano sproščanje živčnih prenašalcev in zmanjšajo občutenje bolečine (4).

Opioidni analgetiki se iz prebavil dobro absorbirajo, nekateri predstavniki (fentanil) pa se absorbirajo tudi skozi kožo. Biološka uporabnost je odvisna od odmerka; pri manjših odmerkih in pri osebah, ki opioidov še niso prejemale, znaša 20-30 % (morfin), pri večjih odmerkih pa se le-ta poveča na več kot 60 %. Veliko predstavnikov opioidnih analgetikov se pri prvem prehodu skozi jetra metabolizira v močnejše učinkovine. Iz heroína in kodeína ob prvem prehodu skozi jetra nastane morfin, iz tramadola O-desmetiltramadol, iz morfina samega pa morfin-6-glukouronid, ki je močnejši analgetik kot morfin. Metadon, meperidin in oksikodon se ob prvem prehodu skozi jetra razgradijo v manjši meri in imata posledično večjo biološko uporabnost. Večina opioidnih analgetikov se v obliki prostega zdravila in neaktivnih metabolitov iz telesa izloči z urinom. Razpolovni čas variira od 8 minut (remifentanil) do 40 ur (metadon). Razpolovni čas je podaljšan, če so predpisani veliki odmerki (saturacijska kinetika), pri starejših bolnikih, pri bolnikih z ledvično odpovedjo in pri novorojenčkih (9).

V toksičnih odmerkih povzročijo sedacijo in depresijo dihanja. Smrt nastopi praviloma zaradi apneje ali aspiracije želodčne vsebine. Toksični in letalni odmerek se pri ljudeh razlikujeta. Odvisna sta od vrste spojine, načina in pogostosti vnosa ter predhodno razvite tolerance, ki je posledica kronične uporabe opioidnih analgetikov (6,12). Pri blagi zastrupitvi se pojavijo zaspanost in upočasnenost, slabost, bruhanje, zožanje zenic, ohlapnost mišičja, plitvo in počasno dihanje, hipotenzija in bradikardija. Huda zastrupitev povzroči nezavest in zastoj dihanja (12). Zastrupitve z opioidnimi analgetiki lahko povzročijo kinidinu podobno kardiotoksičnost z motnjami srčnega ritma s podaljšanjem Q-T intervala ter motnjami krčljivosti srčne mišice (4). Antagonist nalokson lahko povzroči nekardiogeni pljučni edem, tramadol, propoksifen in kodein pa epileptične napade (12).

2.1.5. HIPNOTIKI IN ANKSIOLITIKI

Benzodiazepini so pozitivni alosterični modulatorji receptorjev GABA_A. Ob hkratni vezavi benzodiazepinov in inhibitornega prenašalca GABA pride do povečanega pretoka kloridnih ionov, hiperpolarizacije membrane in zmanjšanja vzdražnosti živčnih celic. Zolpidem se strukturno razlikuje od benzodiazepinov, vendar se veže na isto vezavno mesto na receptorju GABA_A kot benzodiazepini. Buspiron je agonist serotoninских 5-HT-_{1A} receptorjev.

Anksiolitični učinek se razvije šele po večih dneh oz. tednih rednega jemanja, zato predpostavljajo, da nastane zaradi kompleksnejšega načina delovanja (10).

Vsi benzodiazepini in buspiron se iz prebavil dobro absorbirajo in sorazmerno hitro prehajajo v OŽ. Slabše prehajajo v skeletno mišično tkivo in maščevje, kjer se kopičijo. Vezava na proteine je sorazmerna z lipofilnostjo zdravila. V najmanjši meri se na plazemske proteine veže alprazolam (70 %) in v največji meri diazepam (99 %). Metabolizem poteka v jetrih s CYP2C9 in CYP3A4. Diazepam se razgradi v aktivni metabolit, nordazepam, le-ta pa v oksazepam, ki se konjugira z glukouronidom. Oksazepam je v plazmi prisoten tudi potem, ko se je večina diazepamata že izločila, kar bistveno podaljša njegov terapevtski učinek. Ostali benzodiazepini se razgradijo v dveh stopnjah. Glede na razpolovni čas ločimo benzodiazepine na hitro delujoče, z razpolovnim časom do 6 ur (midazolam, zolpidem), srednje dolgo delujoče, z razpolovnim časom 6-24 ur (alprazolam) in dolgo delujoče, z razpolovnim časom daljšim kot 24 ur (diazepam, klonazepam) (11).

Benzodiazepini imajo velik terapevtski indeks, zato je smrt kot posledica zastrupitve z benzodiazepini redka. Celotni 20-kratni terapevtski odmerki diazepamata ne povzročijo pomembnejših motenj zavesti. V kombinaciji z etanolom lahko povzročijo življenjsko ogrožujočo depresijo dihanja (8). Na potek zastrupitve vplivajo razvita toleranca in farmakokinetične lastnosti učinkovine, predvsem hitrost absorpcije, razpolovni čas in morebitni aktivni metaboliti. Pri zastrupitvah s hitro delujočimi predstavniki (midazolam) bolniki hitro izgubijo zavest, vendar zdravilo hitro izločijo. Pri zastrupitvah z benzodiazepini z dolgimi razpolovnimi časi in aktivnimi metaboliti (diazepam) znaki zastrupitve trajajo več dni. Hitro delujoči benzodiazepini pogosteje povzročijo zastoj dihanja. Pri blagi zastrupitvi povzročijo somnolenco, letargijo, ataksijo in dizatrijo. Pri hudi zastrupitvi nastopijo nezavest, ohlapnost mišičja, pogosto podhlajenost in zastoj dihanja (18).

2.2. OSTALE UČINKOVINE

2.2.1. ETANOL

Etanol (etilni alkohol, pogovorno tudi alkohol) je sestavina alkoholnih pijač, kot topilo pa ga najdemo tudi v nekaterih kozmetičnih izdelkih in zdravilih. Ker gre za relativno majhno molekulo (46,07 g/mol), je absorpcija iz prebavil hitra. Najvišjo koncentracijo etanola v krvi dosežemo 30-60 minut po zaužitju. Absorpcija poteka v veliki meri iz tankega črevesja in približno petina zaužitega etanola se absorbira iz želodca. Hitrost absorpcije etanola

upočasna hrana v želodcu in upočasnjena peristaltika, vendar se obseg absorpcije ne zmanjša. Pri nealkoholiku se na uro razgradi od 100-125 mg etanola na kg telesne teže, pri alkoholiku pa je razgradnja večja (do 175 mg/kg) zaradi indukcije jetrnih encimov (8). Etanol prehaja krvno-možgansko pregrado, se veže na receptorje GABA_A in zavira OŽ, zato je še posebno nevaren v kombinaciji z benzodiazepini, barbiturati, opiodi, antipsihotiki in antidepresivi (15).

Delovanje etanola na posameznika je odvisno od količine in koncentracije zaužitega etanola, hitrosti zaužitja, sočasnega jemanja zdravil, poškodbe glave, predhodnega zaužitja etanola, prehanjenosti, kroničnega alkoholizma, dednosti in drugih dejavnikov. Razlika med toksičnim in smrtnim odmerkom etanola je majhna (8). Po zaužitju 3-4 pijač znaša koncentracija etanola v krvi približno 0,1g/dL. Količina etanola, ki povzroči nezavest in zastoj dihanja, zelo variira in je odvisna od razvite tolerance na etanol; 0,3 g/dL pri nealkoholiki in 0,5-0,6 g/dL pri kroničnih alkoholiki (13). O akutni zastrupitvi z etanolom govorimo, kadar koncentracija etanola v krvi znaša med 0,2-0,3 g/dL. Pri zastrupljenju opazimo slabost, bruhanje in hudo ataksijo. Večanje koncentracije etanola vodi do dizatrije, anterogradne amnezije in prve stopnje anestezije. Lahko se pojavijo podhlajenost, hipotenzija in bradikardija, nevarnost predstavlja aspiracija izbruhane vsebine. Pri koncentraciji etanola v krvi nad 0,4 g/dL se pojavijo koma in nevarnost zastoja dihanja ter posledično smrt (19).

2.2.2. HEROIN

Heroin, kemijsko 3,6-diacetilmorfin, je polsintetični derivat morfina, ki ga pridobivajo iz glavic vrtnega maku (lat. *Papaver somniferum*). Po vezavi heroina ali njegovih metabolitov, 6-monoacetilmorfina in morfina, na opiodne receptorje, nastopi občutek ugodja in dobrega počutja ter zmanjšano zaznavanje bolečine. Zastrupitve s heroinom so pogostejše posledica nezgodnih predoziranja kot namernih zlorab v samomorilne namene. Vzrok nezgodnih predoziranja je lahko nepričakovana čistost heroina, prisotnost nevarnih primesi ali istočasna uporaba heroina z drugimi zaviralci OŽ. Zastrupitev s heroinom je posledica zaviralnega učinka na OŽ in dihanje ter poteka z opiodnim sindromom (zožanje zenic, ohlapnost mišičja, počasno in plitvo dihanje in nezavest). Nastopijo hipotenzija, bradikardija, znižana telesna temperatura. Nevarnost predstavlja aspiracijska pljučnica in ledvična odpoved. Smrt je navadno posledica zastoja dihanja (20).

2.2.3. KOKAIN

Kokain je droga, ki jo pridobivajo iz listov koke. Deluje lokalno anestetično in psihostimulativno. Zavira hitre natrijeve kanalčke in zvišuje noadrenergično, serotonergično in dopaminergično aktivnost, saj deluje tudi kot zaviralec ponovnega privzema monoaminov v presinaptične nevrone. Pri zastrupitvi bolniki opisujejo tiščečo bolečino za prsnico, razbijanje srca in občutek dušenja. Nastopi tahikardija in hipertenzija, ki lahko ob vazokonstrikciji koronarnih arterij vodi do ishemije srca. Pogoste so motnje srčnega ritma (predvsem tahikardije), uživanje kokaina pa lahko privede tudi do srčnega infarkta, saj kokain poveča tvorbo strdkov. Veliko nevarnost ob zastrupitvi s kokainom predstavlja vročinska kap, ki nastopi zaradi povečane tvorbe toplote (nemir, epileptični krči) in zmanjšanega oddajanja toplote zaradi vazokonstrikcije žil. Bolnika pa ogrožajo tudi dehidracija, intrakranialne krvavitve, razkroj mišičnine in mioglobinurična ledvična odpoved (20).

2.2.4. AMFETAMINI

Med amfetamine uvrščamo amfetamin in vrsto njegovih analogov, med katerimi je najbolj razširjen 3,4-metilendioksimetamfetamin (MDMA), znan tudi kot ekstazi. Psihostimulativni učinek amfetaminov nastopi zaradi inhibicije ponovnega privzema in povečanega sproščanja dopamina, noradrenalina in serotonina ter aktivacije centralnih in perifernih adrenergičnih receptorjev. Amfetamini v manjši meri zavirajo encim monoaminoksidazo (MAO). Zaradi povečane aktivacije serotoninskega sistema lahko sočasna uporaba amfetaminov, SSRI ali MAOI vodi v nastanek serotoninskega sindroma. Istočasno uživanje z učinkovinami, ki zavirajo izoencim CYP2D6, poveča plazemsko koncentracijo amfetaminov in posledično njihovo toksičnost. Pri blagi zastrupitvi z amfetamini opazimo tipične znaki povečane aktivacije simpatičnega živčevja (nemir, pomanjkanje apetita, nespečnost, razširjenost zenic, nistagmus, suha usta, tahikardijo...). Pri hudi zastrupitvi nastopijo nezavest, epileptični krči, motnje srčnega ritma, razkroj mišičnine, diseminirana intravaskularna koagulacija ter ledvična in jetrna odpoved. Veliko nevarnost pri zastrupitvah z amfetamini predstavlja povečanje telesne temperature (20).

3. ZASTRUPITVE S KOMBINACIJO ZDRAVIL, ETANOLA IN DROG

Ljudje v želji po doseganju evforičnih občutkov ali zmanjšanju neželenih učinkov jemanja drog (npr. pomirjevala uživajo s psihostimulanti za zmanjšanje nespečnosti), pogosto zlorablajo zdravila na recept in ostale spojine za »rekreacijsko« uporabo, ne da bi se zavedali škodljivih posledic za zdravje kot tudi tveganja za zastrupitev, ki ga takšno vedenje prinaša. Kadar posameznik hkrati zaužije več spojin, lahko le-te vstopajo v farmakološke interakcije druga z drugo, zato je njihov učinek nepredvidljiv in nevarnejši kot ob zaužitju samo ene spojine (4).

Nemedicinska uporaba zdravil na recept v zadnjih letih narašča in se pojavlja v različnih kombinacijah. Zdravila na recept so pogosto kombinirana z etanolom zaradi njegove enostavne dostopnosti in nizke cene. Veliko nevarnost za zastrupitev predstavljajo kombinacije benzodiazepinov z etanolom, saj so tako benzodiazepini kot etanol zaviralci OŽ, zato lahko ob sočasni uporabi nastopi sedacija, vrtoglavica, zmedenost, motnje spomina, agresivnost, koma in zastoj dihanja. Pogoste so tudi kombinacije etanola z opioidnimi analgetiki, antidepresivi ali psihostimulanti. Posamezniki pogosto vzamejo opioidne analgetike za blažitev bolečine. Ob istočasnem zaužitju etanola jim bolj odleže ali celo nastopi občutek evforije, vendar pa se tudi poveča tveganje za depresijo dihanja. Hkratno uživanje antidepresivov in etanola vodi v poslabšanje depresivne motnje, motene presoje, nastanek hipertenzije in motnje srčnega ritma (4).

V Sloveniji zdravniško pomoč zaradi zastrupitev z drogami najpogosteje poiščejo uživalci heroína, kanabisa, amfetaminov in kokaina (20). Med najnevarnejše kombinacije zdravil in drog sodi zagotovo hkratno uživanje benzodiazepinov in heroína, ki je tudi vzrok za najštevilnejša nezgodna predoziranja (21). Interakcije med izbranimi drogami in zdravili, mehanizem interakcij in nevarnosti prikazuje PREGLEDNICA I.

PREGLEDNICA I: Pregled interakcij med drogami in zdravili. Povzeto po (21).

	Zdravila, ki vstopajo v interakcijo	Mehanizem interakcij	Izid
Heroin	Benzodiazepini	↑depresija dihanja	Smrt zaradi depresije dihanja
	Etanol	↑depresija OŽ	Smrt zaradi depresije dihanja
	MAOI	↑ serotoninina, noradrenalina, dopamina	Hipotenzija, motnje srčnega ritma
	Opioidni analgetiki	↑depresija dihanja	Smrt zaradi depresije dihanja
Kokain	Antagonisti adrenergičnih receptorjev β	Zmanjšanje pretoka po koronarnih žilah	↑ verjetnost miokardnega infarkta
	MAOI	↑serotoninina, noradrenalina, dopamina	↑ nevarnost za možgansko kap, serotoniniski sindrom
	Antiarritmiki (razdred I)	↑Q-T dobe v zapisu elektrokardiograma	↑ verjetnost ventrikularnih motenj ritma
	TCA, SSRI, SNRI	↑ kateholaminov	Serotoniniski sindrom
	Metadon	↑Q-T dobe v zapisu elektrokardiograma	↑ verjetnost ventrikularnih motenj ritma
MDMA	TCA, SNRI	↑serotoninina, noradrenalina	↑ tveganje za možgansko kap, aritmije, hipertenzija, serotoniniski sindrom
	MAOI	↑serotoninina, noradrenalina, dopamina	↑ tveganje za možgansko kap, hipertenzijo in serotoniniski sindrom
	SSRI	↑ serotoninina	Serotoniniski sindrom

OŽ- osrednje živčevje, MAOI- zaviralci monoaminoksidaze, SSRI- selektivni zaviralci ponovnega privzema serotoninina, MDMA- 3,4metilendioksimetamfetamin,

4. SAMOMORILNO VEDENJE

SZO definira samomor kot dejanje s katerim si oseba načrtno vzame življenje (22). Gre za kompleksno dejanje, ki ga ne moremo povezati le z enim vzročnim dejavnikom, ampak gre za preplet bioloških, socioloških in psiholoških prvin. Okoliščine, ki posameznika pripeljejo do navidezno brezizhodne situacije pa so različne. Marušič dejavnike tveganja za samomor razdeli v tri kategorije:

- *Individualni dejavniki tveganja*: depresija, žalovanje po izgubi, shizofrenija, zloraba psihoaktivnih snovi, bolezni
- *Medosebni dejavniki tveganja*: neurejene družinske razmere, samski stan, ovdovelost, ločitev, izguba zaposlitve
- *Družbeni dejavniki tveganja*: neasertivna skrb za osebe z duševno motnjo, visoka stopnja brezposelnosti, nizek dohodek na prebivalca, pogoste ločitve, odsotnost skupin za samopomoč in visoka stopnja kriminala (23).

Kljub dejstvu, da samomor lahko preprečimo, si vsakih 40 sekund nekdo vzame življenje. V letu 2012 je zaradi samomora umrlo 804 000 ljudi; povprečni količnik samomorilnosti pa je znašal 11,4 na 100.000 prebivalcev. Samomorilnost je globalni fenomen, ki se pojavlja v različnih družbenih in geografskih okoljih ter različnih starostnih skupinah. Samomorilnost med mladimi (15-29 let) je še posebej problematična, saj je samomor drugi najpogostejši vzrok smrti v tej starostni skupini (24).

Slovenski suicidolog Lev Miličinski je začel število samomorov beležiti že daljnega leta 1873, ko je količnik samomorilnosti znašal le 3/100 000 prebivalcev (23). Največ (676) oseb je storilo samomor leta 1989, ko je količnik samomorilnosti znašal 33,8/100 000, v zadnjem desetletju pa v Sloveniji beležimo skoraj 30% upad števila samomorov. Leta 2012 je samomor storilo 443 oseb (21,4/100 000) (25). Kljub upadanju števila samomorov je Slovenija še vedno visoko nad evropskim in svetovnim povprečjem, po številu samomorov med starejšimi od 65 let, pa se uvrščamo celo na sam svetovni vrh (26).

V Sloveniji, podobno kot v Evropi, stopnja samomorilnosti upada od severovzhoda proti jugozahodu (23). V posameznih občinah na Štajerskem, Prekmurju, Dolenjskem in Koroškem lahko količnik samomorilnosti presega 50 samomorov na 100 000 prebivalcev letno, kar je trikrat več kot v najmanj prizadetih območjih zahodne Slovenije. Količnik samomorilnosti v Izoli, Piranu in Ajdovščini se giblje okrog 15 samomorov na 100 000

prebivalcev letno, kar je nekje okrog evropskega povprečja (26). Podobno kot v ostalih državah z visokim tveganjem za samomor med žrtvami prevladujejo moški, saj le-ti v povprečju naredijo samomor 3,5 krat pogosteje kot ženske. Največ samomorov se zgodi spomladi in v ponedeljek. Značilen pa je tudi način samomora. Večina moških in polovica žensk izvrši samomor z obešanjem (23).

Samomor z zastrupitvijo uvrščamo med neletalne in nenasilne metode samomora. V primeru hitre reakcije bližnjih, lahko žrtev ob ustrezni oskrbi v bolnišničnem okolju, zastrupitev preživi. Po podatkih Centra za zastrupitve (CZ) Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) v Ljubljani umre približno 16 od 1000 bolnikov, hospitaliziranih zaradi zastrupitve. Smrtnost je najvišja pri zastrupitvah s kemikalijami (31/1000) in najnižja pri zastrupitvah z zdravili (7/100) (8).

NAMEN DELA IN DELOVNE HIPOTEZE

Za diplomsko nalogo bomo opravili retrospektivno raziskavo, s katero želimo ugotoviti značilnosti zastrupitev s smrtnim izidom v zahodnem delu Slovenije. S statistično analizo podatkov, pridobljenih v arhivu Inštituta za sodno medicino Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, bomo skušali opredeliti podobnosti in razlike med nezgodnimi zastrupitvami in zastrupitvami s samomorilnim namenom po spolu in starostnih skupinah. Zanimalo nas bo, ali obstajajo razlike v okoliščinah zastrupitev med spoloma in različnimi starostnimi skupinami. Poskušali bomo ugotoviti ali obstajajo razlike v (zlo)rabi etanola med žrtvami moškega in ženskega spola ter morebitne razlike v (zlo)rabi etanola med žrtvami nezgodnih zastrupitev in žrtvami samomora. Opredelili bomo najpogostejše zaužite snovi, pri čemer se bomo osredotočili predvsem na zdravila oz. kombinacije zdravil z drugimi učinkovinami z delovanjem na OŽ.

V diplomskem delu bomo preverili naslednje hipoteze:

1. Zastrupitve s samomorilnim namenom bodo pogostejši način smrti pri žrtvah zastrupitev ženskega spola kot pri žrtvah zastrupitev moškega spola.
2. Ženske, žrtve samomora z zastrupitvijo, bodo v času samomorilnega dejanja starejše kot žrtve samomora med moškimi.
3. Žrtve nezgodnih zastrupitev bodo v času smrti pogostejše pod vplivom etanola kot žrtve samomorov z zastrupitvijo.
4. Žrtve samomora z zastrupitvijo bodo pogostejše izvršile samomor z zaužitjem zdravil kot kombinacije zdravil in etanola oz. drog.
5. Moški, žrtve zastrupitve, bodo pogostejše kot ženske umrli zaradi zastrupitve z etanolom.

MATERIALI IN METODE

1. MATERIALI

Potrebne podatke smo pridobili v arhivu Inštituta za sodno medicino Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Iz obdukcijskih zapisnikov, priložene zdravstvene dokumentacije, zapisnikov lokalnih in mrliških pregledov ter druge dokumentacije (uradni zaznamki policije, odredbe sodišč), smo izpisali zaporedno številko obdukcijskega zapisnika, spol in starost žrtve, kraj zastrupitve, okoliščine povezane z zastrupitvijo, podatke o morebitni psihični motnji žrtev ter rezultate alkoholometričnih in toksikoloških preiskav. V ta namen je bilo pregledanih 4888 obdukcijskih zapisnikov. V raziskavo so bile zajete žrtve zastrupitev iz zahodnega dela Slovenije, ki so bile na ISM obducirane v časovnem obdobju od 1. januarja 2008 do 31. decembra 2012. Zahodna kohezijska regija vključuje pet regij: Osrednjeslovensko regijo, Gorenjsko regijo, Notranjsko-kraško regijo, Goriško regijo in Obalno-kraško regijo.

2. METODE

2.1. ANALIZA BIOLOŠKIH VZORCEV NA INŠTITUTU ZA SODNO MEDICINO

Vzrok smrti je lahko na prvi pogled zelo jasen, v nekaterih primerih pa je za nedvoumno opredelitev vzroka smrti pokojnika pogosto potrebno ugotoviti, ali so v telesu umrlega prisotne potencialno toksične snovi, zato sta alkoholometrična in toksikološka analiza nepogrešljivi metodi v forenzični medicini.

Najprej se analizira vzorec urina, s čimer se potrdi morebitna prisotnost zdravil, drog ali drugih ksenobiotikov. Za kvalitativno analizo je urin primernejši vzorec kot kri, saj je koncentracija ksenobiotikov v urinu višja, morebitni metaboliti toksičnih snovi pa olajšajo samo identifikacijo. Poleg tega so v krvi prisotne številne endogene snovi (proteini, lipidi...), ki otežujejo analizo. V primeru pozitivnih kvalitativnih analiz opravijo še kvantitativne analize, s katerimi potrdijo morebitno vzročno povezavo med toksičnimi snovmi in smrtnim izidom. Za kvantitativno analizo je vzorec krvi primernejši kot urin, saj učinek toksičnih snovi večinoma dobro kolerira s koncentracijo v krvi. Za določevanje neznanih snovi v

vzorcu uporabljajo kromatografske metode z masnospektrofotometrično detekcijo. Ekstraktibilne in termično stabilne spojine najpogosteje določijo s plinsko kromatografijo v povezavi z masno spektrofotometrijo (GC-MS) ali s tekočinsko kromatografijo v povezavi z masno spektrofotometrijo (LC-MS). Polarne spojine določijo s pomočjo LC-MS ali tekočinske kromatografije s tandemskim masnim spektrom (LC-MS/MS). V bioloških vzorcih določene spojine identificirajo na podlagi primerjave retencijskih časov in predvsem primerjave masnih spektrov z referenčnimi spektri (elektronske knjižnice spektrov, npr. PMW_TOX) ali z masnimi spektri ustreznih standardov, ki so jih predhodno posneli na ISM. Alkoholometrično analizo izvedejo s pomočjo plinske kromatografije z vzorčevanjem plinske faze (ang. head-space gas chromatography method (HSS-GC-FID)). V kolikor je količina vzorca dovolj velika, izvedejo po dve meritvi koncentracije etanola v krvi in urinu. Za analizo etanola se lahko uporabijo tudi druge telesne tekočine (likvor) ali ustržno pripravljena tkiva (mišica). Koncentracijo karboksihemoglobina izmerijo v vzorcu polne krvi po rutinskem spektrofotometričnem postopku v območju vidne svetlobe.

Okoliščine smrti posameznika so lahko na prvi pogled zelo očitne, vendar je za nedvoumno opredelitev smrti kot posledice nezgode, samomora ali celo umora, potrebno preučiti vse podatke, ki jih zdravniki obducenti lahko pridobijo. Zaključek o okoliščinah nastopa smrti zdravnika obducenta temelji na ugotovitvah mrliškega ali lokalnega ogleda, ki ga je opravil sam, ali za to pooblaščen zdravnik, mrliški oglednik, uradnega zaznamka kriminalistične policije, opisa dogodka preiskovalnega sodnika, ki je obravnaval dogodek v primerih suma smrti povezane s kaznivim dejanjem, opravljene obdukcije in alkoholometričnih, toksikoloških ter biokemičnih preiskav.

2.2. STATISTIČNE METODE

Zbrane podatke smo uredili s programom MS Exel (Microsoft 2010), statistične analize smo opravili s programom GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, Inc, La Jolla, Ca, ZDA). Vse povprečne vrednosti so bile izračunane kot aritmetična sredina. Normalnost porazdelitve smo preverjali s Kolmogorov Smirnovim testom. Za ugotavljanje razlik med spoloma, starostnimi skupinami ter nezgodnimi zastrupitvami in zastrupitvami s samomorilnim namenom smo uporabili Studentov t-test (pri normalni porazdelitvi vzorcev), Mann-

Whitneyev U- test (kadar razporeditev ni bila normalna- Gausssova) in Fisherjev eksaktni test (FET). Razlike smo sprejemali pri stopnji tveganja $\alpha=0,05$.

REZULTATI

1. DEMOGRAFSKI PODATKI

V pregledanem pet letnem obdobju je bilo obravnavanih 209 žrtev zastrupitev, kar predstavlja 4,3% vseh opravljenih obdukcijskih na ISM. Število žrtev zastrupitve glede na okoliščine zastrupitve po letih prikazuje PREGLEDNICA II.

PREGLEDNICA II: Število žrtev zastrupitve glede na okoliščine zastrupitve po letih.

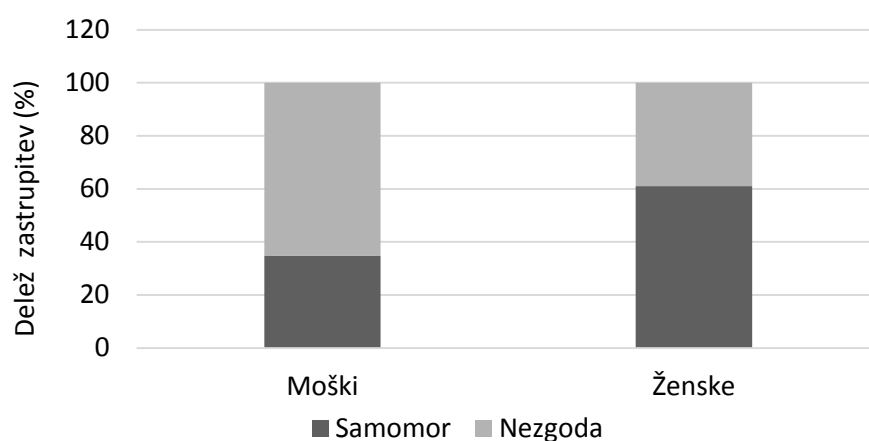
	2008	2009	2010	2011	2012
NEZGODA	34	22	20	15	31
SAMOMOR	17	20	17	15	18
VSE ZASTRUPITVE	51	42	37	30	49

Število žrtev zastrupitve glede na okoliščine zastrupitve po regijah prikazuje PREGLEDNICA III. V vseh regijah je bilo več nezgodnih zastrupitev kot zastrupitev s samomorilnim namenom.

PREGLEDNICA III: Število žrtev zastrupitve glede na okoliščine zastrupitve po regijah.

	Nezgoda	Samomor	Vse zastrupitve
Osrednjeslovenska regija	59	44	103
Notranjsko-kraška regija	10	4	14
Gorenjska regija	25	24	49
Goriška regija	14	7	21
Obalno-kraška regija	14	8	22

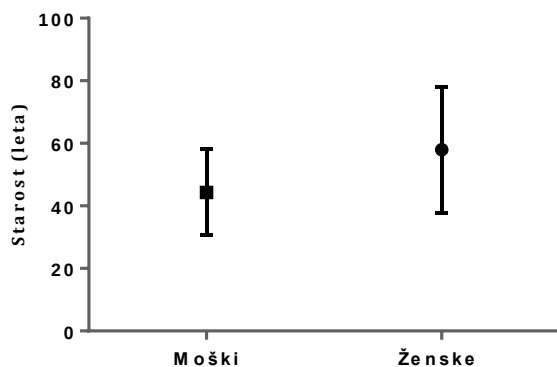
Med žrtvami zastrupitev je bilo 155 žrtev moškega spola (74,2 %) in 54 žrtev ženskega spola (25,8 %). Razmerje med moškimi in ženskami je bilo 2,9:1 v prid moških. Žrtev nezgodnih zastrupitev je bilo 122 (58,3 %) in žrtev zastrupitev s samomorilnim namenom 87 (41,6 %). *Delež žrtev zastrupitev med moškimi in ženskami se je glede na okoliščine zastrupitve značilno razlikoval (FET, $P=0,0012$).* Pri žrtvah ženskega spola so prevladovala zastrupitve s samomorilnim namenom (33 žrtev, 61,1 %) in pri žrtvah moškega spola nezgodne zastrupitve (101 žrtev, 65,2 %) (Slika 2).



Slika 2: Prikaz deležev žrtev zastrupitve po spolu in okoliščinah zastrupitve. (FET, $P=0,012$).

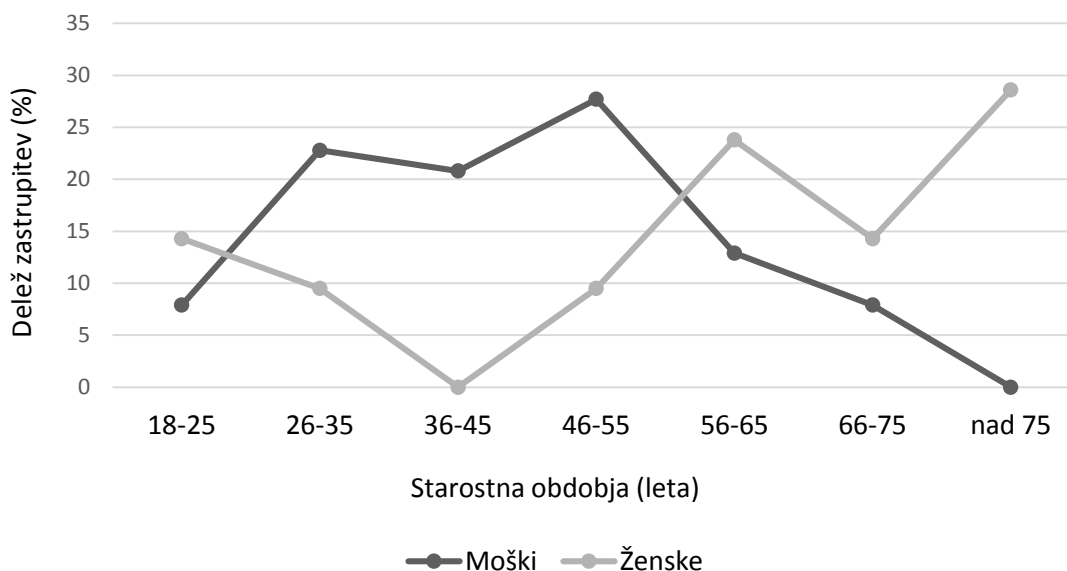
Povprečna starost obravnavanih žrtev zastrupitve je bila $47,2 \pm 15,90$ let. Najmlajša žrtev je bila stara 20 let in najstarejša 87 let. Povprečna starost moških je bila $44,5 \pm 14,63$ let in žensk $54,7 \pm 17,11$ let. Število žrtev zastrupitev med moškimi (39 žrtev, 25,2 %) in ženskami (14 žrtev, 25,9 %) je bilo najvišje v starostnem obdobju med 46. in 55. letom starosti. V vseh starostnih obdobjih, razen v starostnem obdobju nad 75 let, je bilo več žrtev moškega spola kot ženskega.

Povprečna starost žrtev nezgodnih zastrupitev je bila $46,7 \pm 15,83$ let. *Povprečna starost žrtev razdeljenih po spolu se je značilno razlikovala (U-test; $P=0,0012$).* Ženske so bile ob nastopu smrti 13,7 let starejše kot moški. Žrtve nezgodnih zastrupitev moškega spola so bile v času smrti v povprečju stare $44,3 \pm 13,8$ let in žrtve ženskega spola $58,0 \pm 20,1$ let (Slika 3).



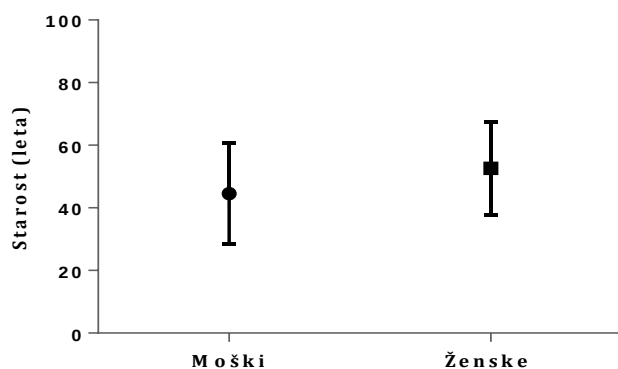
Slika 3: Povprečna starost žrtev nezgodnih zastrupitev razdeljenih po spolu. (U-test, $P=0,0012$).

Delež nezgodnih zastrupitev je bil med moškimi najvišji v starostnem obdobju od 46-55 let (28 žrtev, 27,7 %), ki mu je sledilo starostno obdobje od 26-35 let (23 žrtev, 22,8 %) ter med ženskami nad 75. letom starosti (šest žrtev, 28,6 %). Med ženskami je po pogostosti sledilo starostno obdobje od 56-65 let, v katerem je bilo 5 žrtev nezgodnih zastrupitev (23,8 %). Med moškimi po 75. letu starosti in ženskami v starostnem obdobju med 36. in 45. letom nismo beležili žrtev nezgodnih zastrupitev (Slika 4).



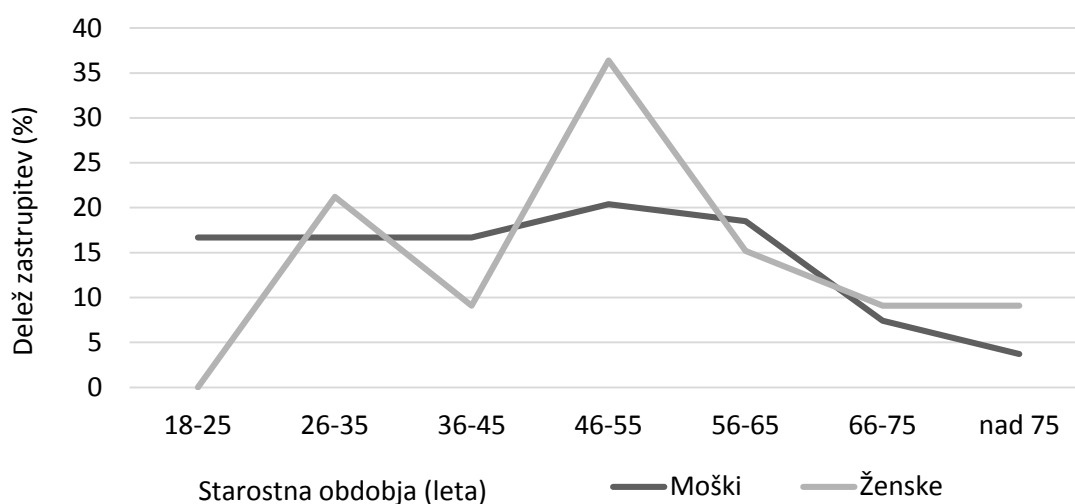
Slika 4: Žrtve nezgodnih zastrupitev razdeljene po spolu in starosti.

Povprečna starost žrtev samomora je bila $47,6 \pm 16,13$ let. *Povprečna starost žrtev moškega in ženskega spola, ki so izvršile samomor z zastrupitvijo, se je značilno razlikovala (t-test, $P=0,0233$). Povprečna starost moških je bila $44,6 \pm 16,21$ let in žensk $52,6 \pm 14,92$ let. Ženske so bile v povprečju osem let starejše kot moški (Slika 5).*



Slika 5: Povprečna starost žrtev samomora z zastrupitvijo razdeljenih po spolu. (t-test, $P=0,0233$).

Število žrtev samomora med ženskami je bilo najvišje v starostnem obdobju od 46-55 let, v katerem je samomor izvršilo 36,4 % vseh žrtev samomora ženskega spola (12 žrtev). Med žrtvami moškega spola je bilo prav tako največ samomorov v starostnem obdobju od 46-55 let (11 žrtev, 20,4 %), vendar razlike v številu žrtev samomora med starostnimi obdobji niso tako izrazite kot pri žrtvah ženskega spola. Med žrtvami moškega spola opazimo zmanjšanje števila žrtev samomora po 65. letu starosti (Slika 6).

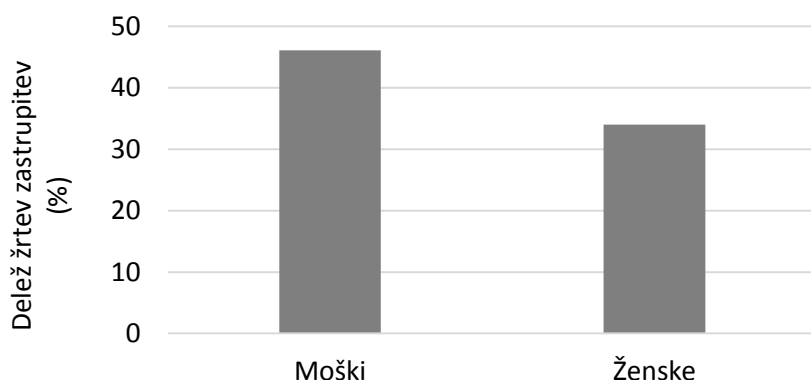


Slika 6: Žrtve zastrupitev s samomorilnim namenom razdeljene po spolu in starostnih obdobjih.

2. REZULTATI ALKOHOLOMETRIČNIH IN TOKSIKOLOŠKIH PREISKAV

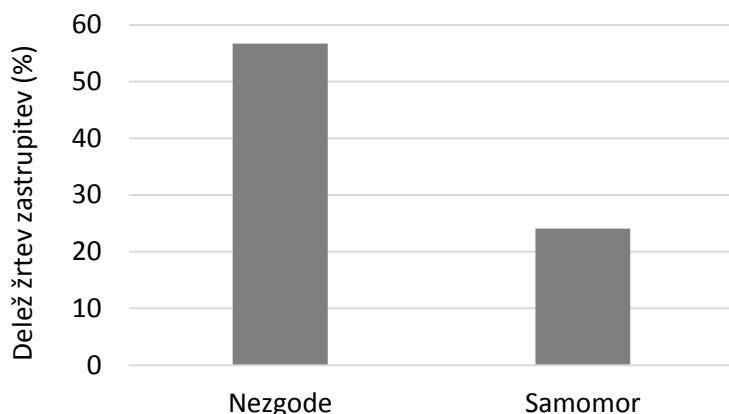
Alkoholometrična preiskava je bila opravljena pri 207 žrtvah zastрупitev (99,0 %). Izmerjena koncentracija etanola v krvi 82 moških (52,9 %) in 21 žensk (38,9 %) je bila enaka ali večja od 0,2 g/kg. Koncentracija etanola v krvi enaka ali višja od 0,2 g/kg je tista koncentracija za katero lahko z gotovostjo trdimo, da je izmerjena koncentracija etanola posledica zaužitja alkoholnih pijač in ne delovanja bakterij v odvzetem vzorcu krvi za alkoholometrično analizo med hranjenjem vzorca (27).

Pod vplivom etanola ($\geq 0,5$ g/kg) je bilo v času smrti 89 žrtev zastрупitev (43,0 %). V primeru 14 žrtev zastрупitev (6,8 %) je bila izmerjena koncentracija etanola med 0,5 in 1,0 g/kg. Te žrtve so bile v času smrti lahko vinjene (28). Vinjenih je bilo 12 žrtev (5,8 %), katerih izmerjena koncentracija etanola v krvi je bila med 1,0 in 1,5 g/kg. V primeru 26 žrtev (12,6 %) je bila izmerjena koncentracija etanola v krvi med 1,5 in 2,5 g/kg in v primeru 25 žrtev (12,1 %) med 2,5 in 3,5 g/kg. Žrtve s tako visoko koncentracijo etanola v krvi so bile v trenutku smrti pod močnim vplivom alkohola (pijane oz. hudo pijane) (28). Osem žrtev (3,9 %) je imelo koncentracijo etanola med 3,5 in 4,0 g/kg krvi, kar predstavlja zastрупitev z etanolom (28). Štirim žrtvam (1,9 %) so v krvi izmerili koncentracijo etanola več kot 4,0 g/kg krvi, kar že pomeni smrtno nevarno koncentracijo (28). *Med spoloma v primerih zastрупitev nismo ugotovili značilne razlike v pogostosti zastрупitev žrtev, ki so bile v času zastрупitve pod vplivom etanola ($\geq 0,5$ g/kg) (FET, $P=0,1484$).* Izmerjena koncentracija etanola v krvi 71 moških in 18 žensk je bila $\geq 0,5$ g/kg (Slika 7).



Slika 7: *Delež žrtev zastрупitev, ki so bile v času smrti pod vplivom etanola, razdeljene po spolu. (FET, $P=0,1484$).*

Žrtve nezgodnih zastrupitev in zastrupitev s samomorilnim namenom so se značilno razlikovale v deležih žrtev, ki so bile v času nastopa smrti pod vplivom etanola. Žrtve nezgodnih zastrupitev so bile pogostejše pod vplivom etanola kot žrtve, ki so samomor izvršile z zastrupitvijo (FET, $P < 0,0001$) (Slika 8). Izmerjena koncentracija etanola v krvi je bila $\geq 0,5$ g/kg v primeru 68 žrtev nezgodnih zastrupitev in 21 žrtev samomora.



Slika 8: Delež žrtev zastrupitev, ki so bile v času smrti pod vplivom etanola, razdeljenih glede na okoliščine zastrupitve. (FET, $P < 0,0001$).

Za preiskave, s katerimi dokazujemo toksikološko pomembne učinkovine, so bili odvzeti biološki vzorci telesnih tekočin 198 žrtev zastrupitev (94,7 %). Toksikološka preiskava je bila pozitivna v primeru 126 žrtev med moškimi (73,3 %) in 46 žrtev med ženskami (26,6 %). V bioloških vzorcih obravnavanih žrtev zastrupitev so potrdili prisotnost 37 različnih zdravil in štirih drog. Večina (95,5 %) zaužitih zdravil je glede na anatomsko-terapevtsko-kemično klasifikacijo (ATC) zdravil spadala v skupino zdravil, ki delujejo na živčevje (N). Anksiolitiki, hipnotiki in sedativi, antipsihotiki in antidepresivi so predstavljali 70,7 % vseh zaužitih zdravil. Rezultate analiz toksikološko pomembnih učinkovin prikazuje PREGLEDNICA IV. Seznam vseh zaužitih zdravil prikazuje PREGLEDNICA V.

PREGLEDNICA IV: Rezultati analiz toksikološko pomembnih učinkovin razdeljenih po spolu.

	<i>Moški</i>	<i>Ženske</i>	<i>Skupaj</i>
<i>Zaznana ena učinkovina</i>	33	15	48
<i>Zaznanih več učinkovin</i>	91	38	129
<i>Anksiolitiki</i>	28	14	42
<i>Opioidni analgetiki</i>	29	10	39
<i>Hipnotiki in sedativi</i>	20	12	32
<i>Antidepresivi</i>	17	11	28
<i>Antipsihotiki</i>	12	14	26
<i>Antiepileptiki</i>	1	4	5
<i>Anestetiki</i>	0	3	3
<i>Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta</i>	3	0	3
<i>Zaviralci muskarinskih receptorjev</i>	1	0	1
<i>Zaviralci kalcijevih kanalčkov</i>	1	0	1
<i>Antidiabetiki</i>	0	1	1
<i>Heroin</i>	36	5	41
<i>Kokain</i>	18	2	20
<i>MDMA*</i>	1	1	2
<i>THC**</i>	1	0	1

*MDMA = 3,4-metilendioksi-N-metamfetamin, ** THC = delta-9-tetrahidrokanabinol

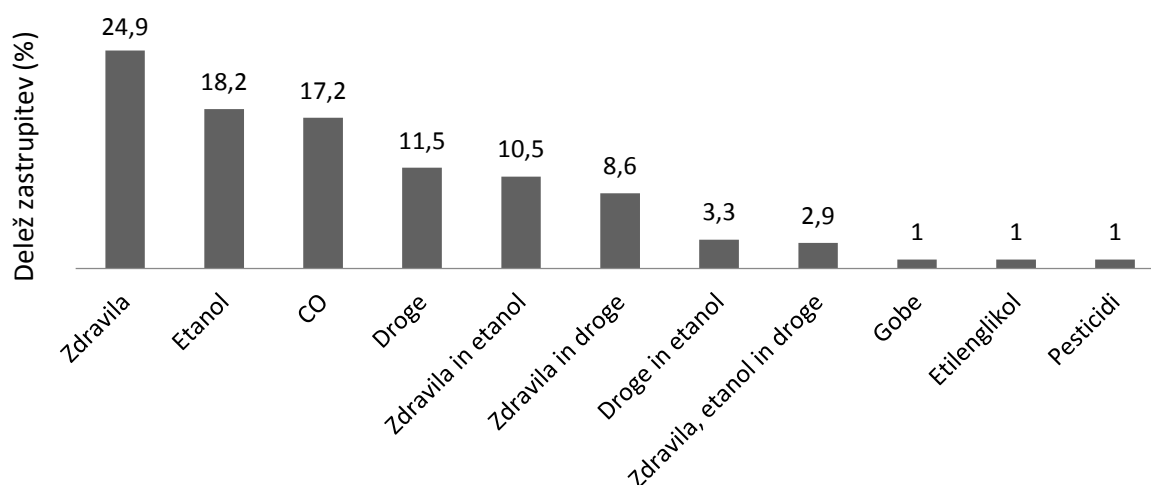
PREGLEDNICA V: Preglednica zdravil, ki so bila s toksikološko preiskavo dokazana v biološkem materialu žrtev zastrupitev.

<i>Antidepresivi</i>	<i>bupropion, citalopram, mianserin, mirtazapin, paroksetin, sertralin, venlafaksin</i>
<i>Hipnotiki in sedativi</i>	<i>flurazepam, klometiazol, midazolam, zolpidem</i>
<i>Anksiolitiki</i>	<i>alprazolam, bromazepam, diazepam, lorazepam</i>
<i>Antipsihotiki</i>	<i>haloperidol, klozapin, kvetiapin, levopromazin, promazin, olanzapin</i>
<i>Antiepileptiki</i>	<i>karbamazepin, klonazepam, lamotrigin</i>
<i>Opioidni analgetiki</i>	<i>fentanil, metadon, morfin, oksikodon, tramadol</i>
<i>Anestetiki</i> <i>(splošni in lokalni)</i>	<i>propofol, tetrakain, embutramid</i>
<i>Zaviralci muskarinskih receptorjev</i>	<i>biperiden</i>
<i>Zaviralci adrenergičnih receptorjev β</i>	<i>metoprolol, bisoprolol, propranolol</i>
<i>Zaviralci kalcijevih kanalčkov</i>	<i>verapamil</i>
<i>Antidiabetiki</i>	<i>inzulin</i>

3. PREGLED ZASTRUPITEV

V preiskovanem obdobju predstavljajo največji delež vseh zastrupitev zastrupitve z zdravili (52 žrtev, 24,9 %). Po pogostosti sledijo zastrupitve z etanolom (38 žrtev, 18,2 %), CO (36 žrtev, 17,2 %) in zastrupitve z drogami (24 žrtev, 11,5 %). Ostale zastrupitve so bile: zastrupitve s kombinacijo zdravil in etanola, zastrupitve s kombinacijo zdravil in drog, zastrupitve s kombinacijo drog in etanola, zastrupitve s kombinacijo zdravil, drog in etanola ter zastrupitve s strupenimi gobami, etilenglikolom in pesticidi (Slika 9). Največ zastrupitev se je zgodilo v domačem okolju (111 žrtev, 53,1 %). V primeru 56 žrtev zastrupitve

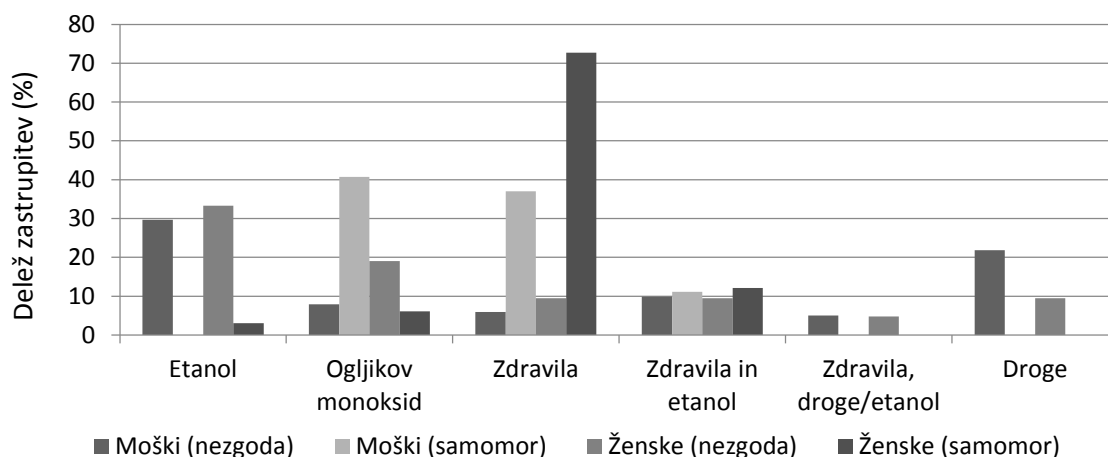
(26,8 %) se je zastrupitev pripetila v nekem drugem objektu (pri prijateljih, v domu za starejše občane, v hotelu...) in v primeru 38 žrtev zastrupitev (18,1 %) nekje na prostem, v naravi.



Slika 9: Deleži žrtev zastrupitev po načinu zastrupitve.

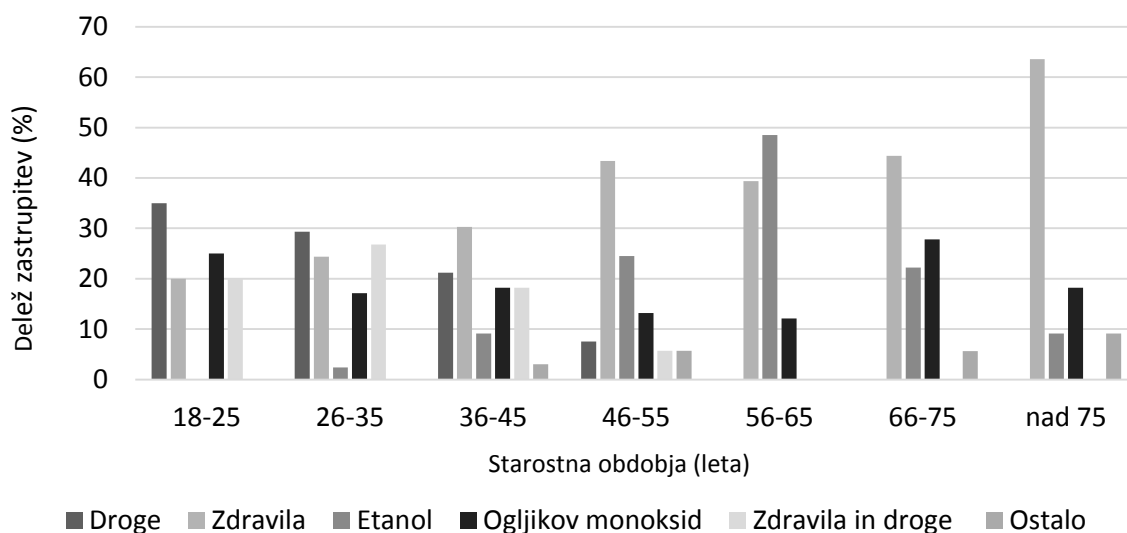
Zastrupitve z etanolom so bile najpogostejše nezgodne zastrupitve pri žrtvah moškega (30 žrtev, 29,7 %) in ženskega spola (sedem žrtev, 33,3 %). Po pogostosti pri moških sledijo nezgodne zastrupitve z drogami (22 žrtev, 21,8 %) in zastrupitve s kombinacijo zdravil in drog (13 žrtev, 12,9 %). Po pogostosti pri ženskah sledijo nezgodne zastrupitve s CO (štiri žrtve, 19,0 %) in zastrupitve z zdravili (dve žrtvi, 9,5 %).

Moški so samomor največkrat izvršili z zastrupitvijo s CO (22 žrtev, 40,7 %), velikokrat tudi z zastrupitvijo z zdravili (20 žrtev, 37,0 %). Ženske so samomor največkrat izvršile z zastrupitvijo z zdravili (24 žrtev, 72,7 %), ki ji sledita zastrupitev s kombinacijo zdravil in etanola (štiri žrtve, 12,1 %) ter zastrupitev s CO (štiri žrtve, 12,1 %) (Slika 10). Žrtev zastrupitev z etilenglikolom ali uporabo pesticidov v našem vzorcu ni bilo veliko. Samomor z uporabo pesticidov sta izvršila dva moška (3,7 %) in samomor z zaužitjem etilenglikola eden moški (1,9 %).



Slika 10: Deleži žrtev zastrupitev po spolu, načinu in okoliščinah zastrupitve.

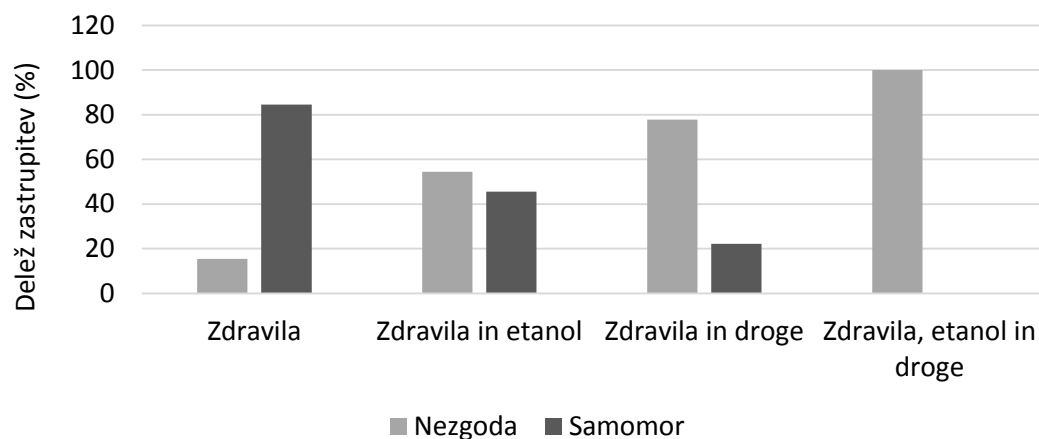
Različne vzorce oz. trende zastrupitev smo opazili tudi med posameznimi starostnimi skupinami. Iz slike 11 je razvidno, da so žrtve zastrupitev z drogami največkrat mladi ljudje, saj je bilo največ zastrupitev z drogami med žrtvami starimi do 35 let. Delež zastrupitev z drogami je bil najvišji v starostnem obdobju od 18-25 let (sedem žrtev, 35,0 %) in starostnem obdobju od 26-35 let (12 žrtev, 29,3 %). Med žrtvami starejšimi od 55 let ni bilo žrtev zastrupitev z drogami. V starostnih obdobjih od 36-45 let (10 žrtev, 30,3 %), 46-55 let (23 žrtev, 43,4 %) ter pri starostnikih nad 65 let (15 žrtev, 51,7 %) so najvišji deleži zastrupitev zavzemale zastrupitve z zdravili. V starostnem obdobju od 56-65 let je bilo med vsemi zastrupitvami največ zastrupitev z etanolom 16 žrtev (48,5 %).



Slika 11: Prikaz deležev žrtev zastrupitev po starostnih obdobjih glede na način zastrupitve.

3.1. ZASTRUPITVE Z ZDRAVILI (IN KOMBINACIJAMI)

Zdravila so bila zaužita samostojno ali v kombinaciji z etanolom oz. drogami v 98 primerih zastrupitev (46,9 %). Najpogosteje so bila zdravila zaužita samostojno kot edina učinkovina (52 žrtev, 53,1 %). Sledijo kombinacija zdravil in etanola (22 žrtev, 22,4 %), kombinacija zdravil in drog (18 žrtev, 18,4 %) ter kombinacija zdravil, drog in etanola (šest žrtev, 6,1 %). Število žrtev zastrupitev med žrtvami zastrupitev z zdravili in zastrupitev s kombinacijo zdravil in etanola oz. drog se je glede na okoliščine zastrupitve značilno razlikovalo (FET, $P < 0,0001$). Samomor z zastrupitvijo je bil najpogostejši v skupini žrtev zastrupitev z zdravili (44 žrtev, 84,6 %) (Slika 12). Med zastrupitvami z zdravili in etanolom, zdravili in drogami ter zdravili, etanolom in drogami je bila smrt večkrat posledica nezgodnih predoziranja kot samomorilnega dejanja.



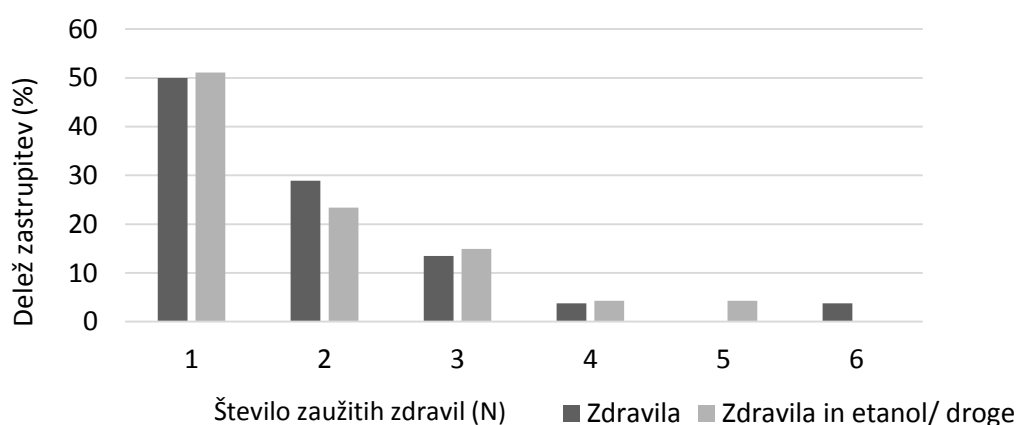
Slika 12: Delež žrtev zastrupitev z zdravili ter kombinacijo zdravil in etanola oz. drog glede na okoliščine zastrupitve. (FET, $P < 0,0001$).

Benzodiazepini in njim sorodna zdravila so bila najpogosteje določena zdravila med žrtvami nezgodnih zastrupitev (30 primerov, 46,2 %) in žrtvami zastrupitev s samomorilnim namenom (36 primerov, 48,0 %). Tako med žrtvami nezgodnih zastrupitev (21 primerov, 32,3 %) kot žrtvami samomora (20 primerov, 26,7 %) po pogostosti sledijo opioidni analgetiki. Najpogosteje zaužita zdravila glede na okoliščine zastrupitve prikazuje PREGLEDNICA VI.

PREGLEDNICA VI: Najpogostejša zdravila, ki so bila dokazana v krvi žrtev nezgodnih zastrupitev in zastrupitev s samomorilnim namenom.

	Nezgodne zastrupitve		Zastrupitve s samomorilnim namenom		Skupaj	
	Zdravilo	Število	Zdravilo	Število	Zdravilo	Število
1	metadon	17	tramadol	14	diazepam	27
2	diazepam	14	zolpidem	13	metadon	21
3	midazolam	6	diazepam	13	zolpidem	18
4	zolpidem	5	kvetiapin	8	tramadol	16
5	citalopram	3	citalopram	7	citalopram	10
6	bromazepam	2	klozapin	5	kvetiapin	9
7	tramadol	2	alprazolam	5	midazolam	8
8	venlafaksin	2	metadon	4	alprazolam	7
9	mirtazapin	2	promazin	4	mirtazapin	6
10	alprazolam	2	olanzapin	4	olanzapin	5

Slika 13 prikazuje število žrtev zastrupitev glede na število zaužitih zdravil. Največ žrtev zastrupitev je zaužilo (eno) zdravilo samostojno ali v različnih kombinacijah, ki so vključevale etanol ali droge. Med žrtvami zastrupitev, ki so zaužile zdravila samostojno ali v kombinaciji z etanolom in/ali drogami je (eno) zdravilo zaužilo 50 žrtev (51,0 %), dve zdravili 25 žrtev (25,5 %), tri zdravila 15 žrtev (15,3 %) in osem žrtev zastrupitev (8,2 %) štiri ali več zdravil.



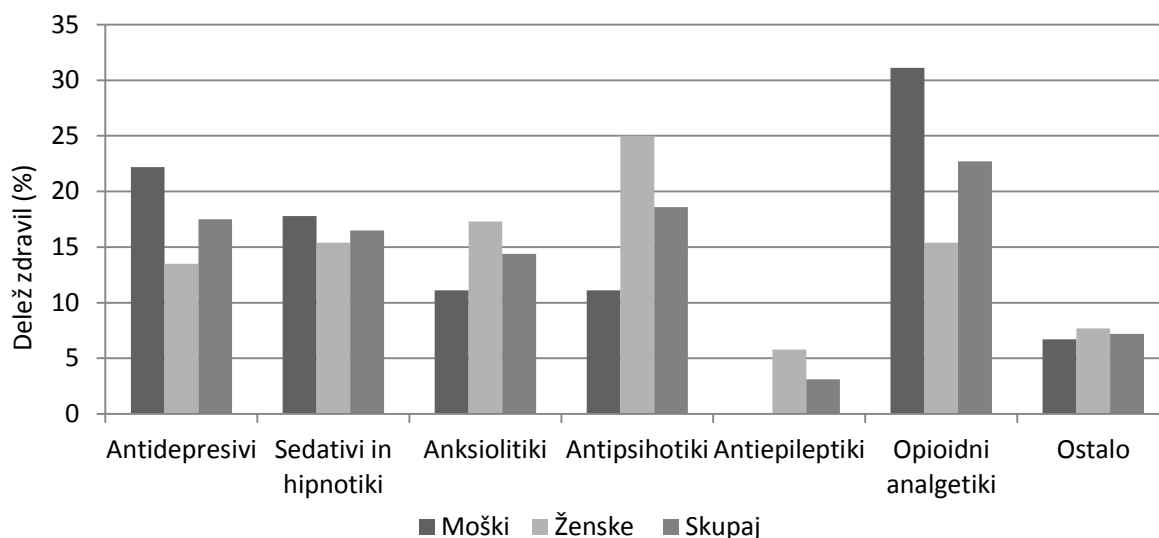
Slika 13: Deleži žrtev zastrupitev glede na število samostojno zaužitih zdravil ali v kombinaciji z etanolom oz. drogami.

3.1.1. ZASTRUPITVE Z ZDRAVILI

Med žrtvami zastrupitev z zdravili je bilo po 26 moških in žensk (50,0 %). V povprečju je posameznik zaužil 1,9 zdravil; moški 1,7 in ženske dve zdravili. Analize bioloških vzorcev kažejo, da so moški in ženske posegali po zdravilih iz večih farmakodinamskih skupin zdravil.

Zastrupitve med moškimi so bile v največji meri posledica zaužitja opioidnih analgetikov (14 primerov*, 31,1 %), antidepresivov (10 primerov, 22,2 %) ter hipnotikov in sedativov (osem primerov, 17,8 %). Najpogosteje zaužita zdravila iz posameznih farmakodinamskih skupin zdravil so bila: analgetik tramadol (sedem žrtev, 50,0 %), hipnotik zolpidem (sedem žrtev, 87,5 %), anksiolitik diazepam (tri žrtve, 60 %) in antipsihotik kvetiapin (tri žrtve, 60%). V odvzetih vzorcih žrtev moškega spola so poleg zdravil, ki delujejo na OŽ določili še: zaviralca adrenergičnih receptorjev β metoprolol in propranolol ter zaviralca kalcijevih kanalčkov verapamil. **Izraz primer se nanaša na število zdravil iz posamezne farmakodinamske skupine in ni vedno enako številu žrtev. Posameznik je lahko zaužil več zdravil iz iste farmakodinamske skupine.*

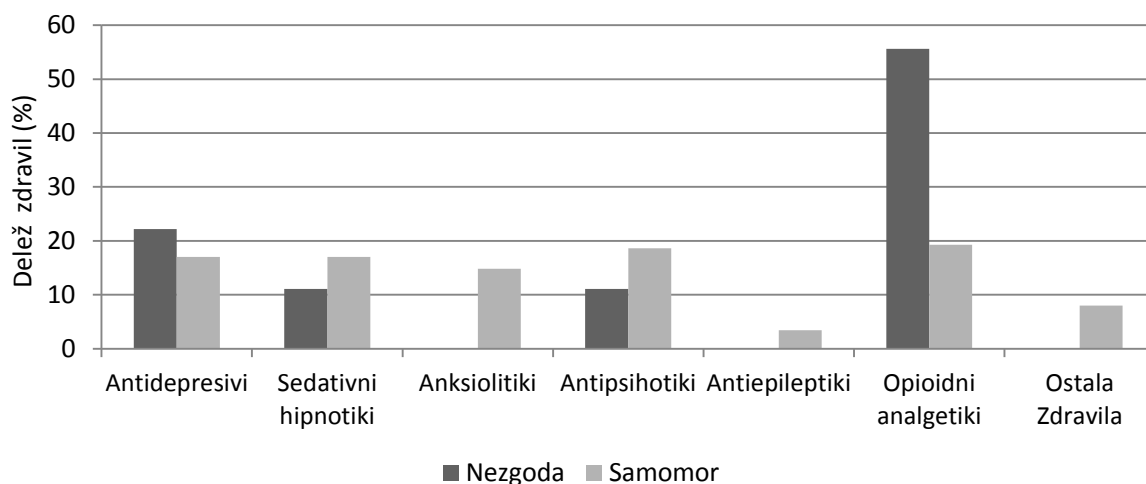
Med zdravili, ki so jih zaužile ženske najvišje deleže zavzemajo antipsihotiki (13 primerov, 25,0 %), anksiolitiki (devet primerov, 17,3 %), opioidni analgetiki (osem primerov, 15,4 %) ter hipnotiki in sedativi (osem primerov, 15,4 %). Najpogosteje zaužiti predstavniki posameznih farmakodinamskih skupin zdravil so bili: antipsihotik promazin (štiri žrtve, 30,8 %), anksiolitik diazepam (štiri žrtve, 44,4 %), analgetik tramadol (sedem žrtev, 87,5%), hipnotik zolpidem (štiri žrtve, 50,0 %) in antiepileptik karbamazepin (dve žrtvi, 66,7%). Med antidepresivi so bil trije zastopani v enakem deležu: citalopram, venlafaksin in sertralin (dve žrtvi, 28,6 %) (Slika 14).



Slika 14: Deleži posameznih farmakodinamskih skupin zdravil, ki so jih zaužile žrtve zastrupitev, razdeljene po spolu in skupaj.

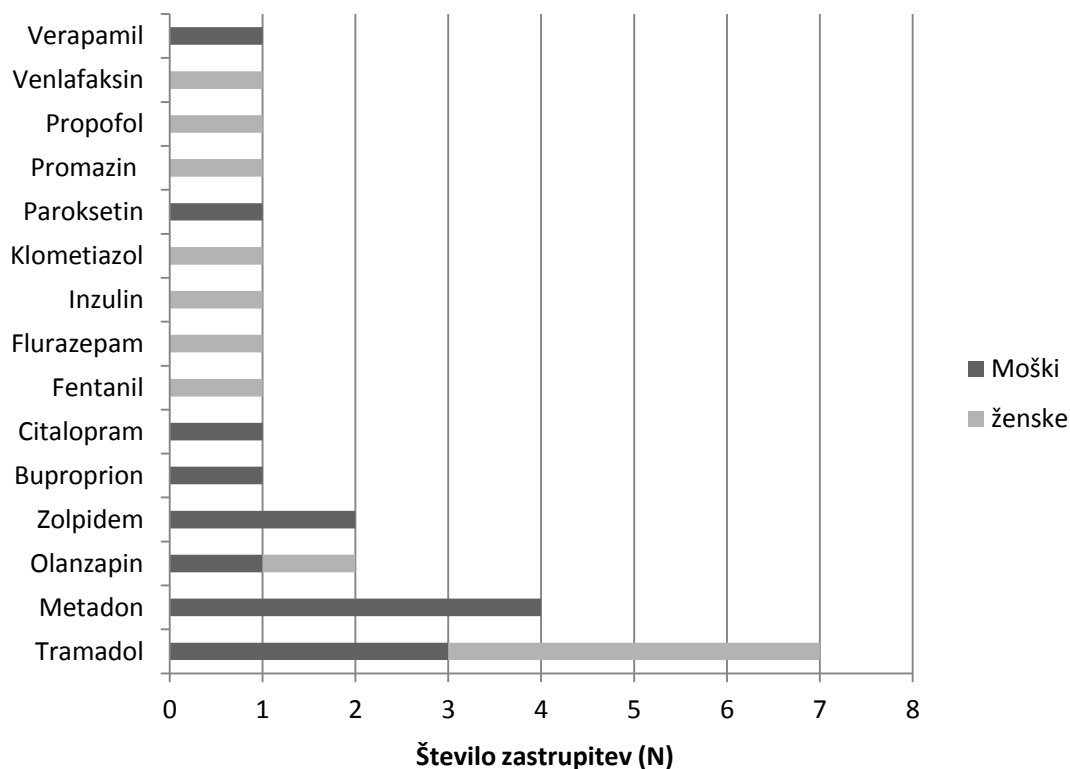
Žrtve nezgodnih zastrupitev (8 žrtev, 15,4 %) so v povprečju zaužile 1,1 zdravilo in žrtve samomora (44 žrtev, 84,6 %) dve zdravili. V odvzetih bioloških vzorcih žrtev nezgodnih zastrupitev so bili največkrat določeni opioidni analgetiki (5 primerov, 55,6 %), in sicer metadon v štirih primerih (80,0 %) ter v enem primeru tramadol (20,0 %). Poleg opioidnih analgetikov so v odvzetih bioloških vzorcih žrtev nezgodnih zastrupitev določili še: olanzapin, citalopram, mirtazapin in zolpidem.

Žrtve samomorov so v samomorilne namene najpogosteje zlorabile opioidne analgetike (20 primerov, 19,3 %). Najpogosteje določena zdravila iz posamezne farmakodinamske skupine so bila: antipsihotik kvetiapin (šest žrtev, 33,3 %), analgetik tramadol (13 žrtev, 76,5 %), antidepresiv citalopram (pet žrtev, 33,3 %), hipnotik zolpidem (10 žrtev, 66,7 %), anksiolitik diazepam (sedem žrtev, 53,8 %) in antiepileptik karbamazepin (dve žrtvi, 66,7 %) (Slika 15).



Slika 15: Deleži posameznih farmakodinamskih skupin zdravil razdeljenih glede na okoliščine smrti žrtev zastrupitev z zdravili.

V primeru 26 zastrupitev z zdravili (50,0 %) je bila smrt posledica zaužitja samo enega zdravila. Žrtve zastrupitev z enim zdravilom so najpogosteje zaužile opioidne analgetike (12 žrtev, 46,1 %) in antidepresive (štiri žrtve, 15,4 %). Med posameznimi zdravili je bil najpogosteje samostojno zaužit tramadol (sedem žrtev, 26,9 %) (Slika 16).



Slika 16: Prikaz samostojno zaužitih zdravil med žrtvami zastrupitev razdeljenih po spolu.

Pri pregledu kombinacij zdravil, ki so jih zaužile žrtve zastrupitev z zdravili, so bile vse farmakodinamske skupine zdravil, razen opioidnih analgetikov, večkrat zaužite v kombinaciji z drugimi zdravili kot samostojno. PREGLEDNICA VII prikazuje v kolikšnem odstotku so bile posamezne farmakodinamske skupine zdravil zaužite samostojno oz. v kombinaciji z drugimi skupinami zdravil. Odstotek samostojne rabe vključuje poleg zastrupitev z enim zdravilom tudi zastrupitve s kombinacijo dveh zdravil iz iste farmakodinamske skupine (npr. dva antidepresiva). Pogostost posamezne kombinacije smo izračunali tako, da smo navedeno kombinacijo primerjali z vsemi kombinacijami (npr. antidepresivi so se pojavili v 24 kombinacijah, od tega v devetih primerih z antipsihotiki $9/24 \times 100\% = 37,5\%$).

PREGLEDNICA VII: Zloaba enega ali več zdravil ter pogostejše kombinacije zaužitih zdravil.

	Samostojna raba (%)	Kombinacija (%)	Najpogostejša kombinacija (%)	Pogoste kombinacije (%)
Antidepresivi	31,3	68,8	Antipsihotiki 37,5	Sedativi in hipnotiki 20,8
Hipnotiki in sedativi	25,0	75,0	Antipsihotiki 28,6	Anksiolitiki 25,0
Anksiolitiki	7,7	92,3	Sedativi in hipnotiki 31,8	Opioidni analgetiki in antipsihotiki 22,7
Antipsihotiki	23,5	76,5	Antidepresivi 31,0	Sedativi in hipnotiki 27,5
Antiepileptiki	0	100	Antidepresivi in antipsihotiki 37,5	Opioidni analgetiki 25
Opioidni analgetiki	61,9	31,8	Anksiolitiki 29,4	Antidepresivi 23,5

3.1.2. ZASTRUPITVE S KOMBINACIJO ZDRAVIL IN ETANOLA

Med žrtvami zastrupitev z zdravili in etanolom je bilo 16 moških (10,3 %) in šest (11,1 %) žensk. Nezgodnih zastrupitev je bilo 12 (54,5 % žrtev) in zastrupitev s samomorilnim namenom deset (45,5 % žrtev).

Moški so hkrati z etanolom zaužili 28 zdravil. Deset žrtev moškega spola (62,5 %) je poleg etanola zaužilo eno zdravilo in šest žrtev (37,5 %) več kot eno zdravilo (povprečno tri zdravila). V bioloških vzorcih žrtev moškega spola, ki so zaužile eno zdravilo in etanol, so v 40,0 % (4 žrtve) določili hipnotike in sedative (midazolam dve žrtvi, klometiazol ena žrtev in zolpidem ena žrtev). S 30,0 % (tri žrtve) sledijo opioidni analgetiki (metadon). Poleg naštetih zdravil so v bioloških vzorcih žrtev moškega spola določili še antidepresiv citalopram, anksiolitik diazepam in antipsihotik klopazepam. V primerih zastrupitev, kjer so moški poleg etanola zaužili več zdravil, so najpogostejše določili benzodiazepine in njim sorodna zdravila (8 primerov, 44,4 %).

Ženske so poleg etanola zaužile zdravila iz štirih različnih farmakodinamskih skupin zdravil. V 83,3 % primerih zastrupitev (pet žrtev) so ženske poleg etanola zaužile eno zdravilo in v enem primeru (16,7 %) tri zdravila: anksiolitik alprazolam, antipsihotik olanzapin in antidepresiv mirtazapin. V bioloških vzorcih žensk, ki so zaužile etanol in eno zdravilo, so najpogostejše določili benzodiazepine in njim sorodna zdravila (4 primeri, 80,0 %). Diazepam so zaužile tri žrtve ženskega spola, zolpidem in sertralin pa po ena žrtev zastrupitev.

3.1.3. ZASTRUPITVE S KOMBINACIJO ZDRAVIL IN DROG

Med žrtvami zastrupitev z zdravili in drogami je bilo 21 žrtev moškega (13,5 %) in tri žrtve ženskega spola (5,6 %). Bilo je 20 nezgodnih zastrupitev (83,3 %) in štiri zastrupitve s samomorilnim namenom (16,7 %). Drogo in zdravilo je zaužilo šest žrtev (25,0 %), kombinacijo zdravil/a in drog/o 12 žrtev (50,0 %) in kombinacijo zdravil/a, drog/e in etanola šest žrtev zastrupitev (25,5 %).

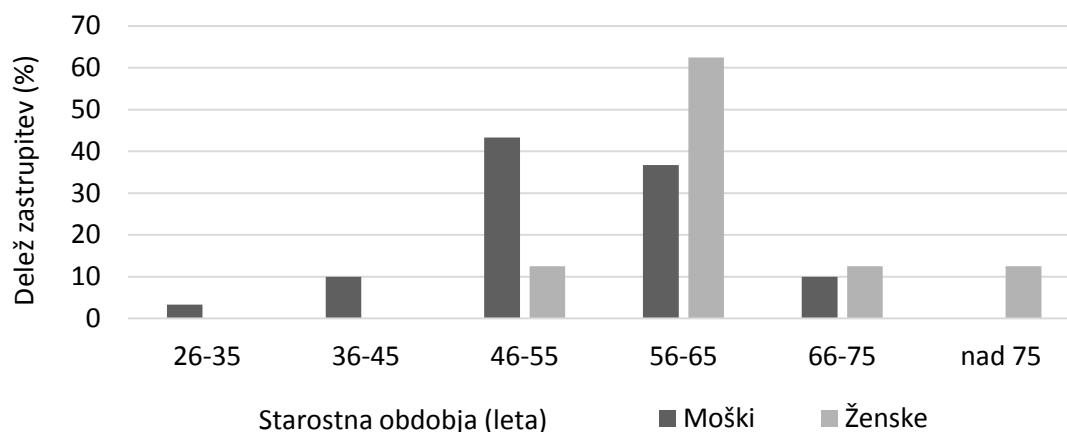
V primerih, kjer so žrtve zastrupitev zaužile drogo in zdravilo, so najpogostejše določili kombinacijo heroina in diazepam (štiri žrtve, 66,7 %). V odvzetih bioloških vzorcih dveh žrtev (33,3 %) so določili metadon; v enem primeru kombinacijo metadona in heroina ter v drugem kombinacijo metadona in kokaina.

V bioloških vzorcih 12 žrtev, ki so zaužile zdravilo in več drog oz. več zdravil in drogo, so določili 32 zdravil. V povprečju je posameznik zaužil 2,7 zdravila. V 46,9 % primerov zaužitih zdravil (15 primerov) so določili benzodiazepine in njim sorodna zdravila (diazepam šest žrtev, midazolam štiri žrtve, zolpidem dve žrtvi, alprazolam dve žrtvi, bromazepam ena žrtev) in v 28,1 % (devet primerov) opioidni analgetik metadon. Ostala zdravila, ki so jih določili v bioloških vzorcih, so bila: antidepressivi (citalopram dve žrtvi, sertralin ena žrtev), antipsihotiki (olanzapin ena žrtev, kvetiapin ena žrtev) ter antiepileptiki (karbamazepin ena žrtev, klonazepam ena žrtev in lamotrigin ena žrtev).

Tudi pri zastrupitvah z zdravili, drogami in etanolom je bil diazepam najpogosteje določeno zdravilo. Prisotnost diazepama so potrdili v primeru štirih žrtev zastrupitev (66,6 %). Sledi zolpidem, ki so ga določili pri dveh žrtvah zastrupitev (33,3 %). Pri posameznikih so potrdili še prisotnost metadona, midazolama, mirtazapina, venlafaksina in klopazpina.

3.2. ZASTRUPITVE Z ETANOLOM

Zastrupitve z etanolom predstavljajo z 18,0 % (38 žrtev) drugo najpogostejšo zastrupitev med vsemi zastrupitvami in najpogostejšo zastrupitev med žrtvami starimi od 56-65 let. Prav tako je bil etanol v preiskovanem vzorcu najpogosteje samostojno zaužita snov (38 žrtev, 45,2 %). Zaradi zastrupitve z etanolom je umrlo 30 moških (19,4 %) in osem žensk (14,8 %). *Med spoloma ni značilne razlike v pogostosti zastrupitev z etanolom (FET, $P=0,5423$).* Večina zastrupitev z etanolom (37 žrtev, 97,4 %) je bila nezgodnih in ena zastrupitev (2,6 %) posledica samomorilnega dejanja. Povprečna koncentracija etanola v krvi je bila 3,21 g/kg in najvišja koncentracija 5,43 g/kg. Slika 17 prikazuje pogostost zastrupitev z etanolom po spolu in starostnih obdobjih. Število zastrupitev z etanolom je bilo najvišje v starostnem obdobju od 46-55 let med moškimi (12 žrtev, 43,3 %) in starostnem obdobju od 56-65 let med ženskami (pet žrtev, 62,5 %).



Slika 17: *Žrtve zastrupitev z etanolom razdeljene po spolu in starostnih obdobjih.*

3.3. ZASTRUPITVE Z DROGAMI

Zastrupitve z drogami predstavljajo četrto najpogostejšo obliko zastrupitev s smrtnim izidom. Drogo oz. kombinacijo drog in etanola je zaužilo 31 žrtev zastrupitev (14,8 %). Med žrtvami zastrupitev z drogami so prevladovali moški (28 žrtev, 90 %). V vseh primerih zastrupitev je šlo za nezgodna predoziranja. V 20 primerih zastrupitev (64,5 %) je šlo za predoziranje z eno drogo, v šestih primerih zastrupitev (19,4 %) za kombinacijo ene droge in etanola in v štirih primerih (12,9 %) za zaužitje več drog. Med žrtvami zastrupitev z drogami, ki so zaužile samo eno drogo, so v 12 primerih zastrupitev (60,0 %) potrdili prisotnost heroina, v sedmih primerih (35,0 %) prisotnost kokaina in pri eni žrtvi prisotnost MDMA. V odvzetih bioloških vzorcih žrtev zastrupitev, ki so zaužile kombinacijo drog in etanola, so v vseh sedmih primerih potrdili prisotnost heroina. V štirih odvzetih bioloških vzorcih žrtev (100 %), ki so umrle zaradi kombinacije več drog, so potrdili prisotnost heroina in kokaina.

RAZPRAVA

Pogostost zastrupitve z določeno snovjo je odvisna tako od družbenih norm, običajev in blaginje v posamezni državi, kot tudi rekreativne (zlo)rabe psihoaktivnih snovi, same dostopnosti farmacevtskih izdelkov in oglaševanja le-teh v medijih (29). V Sloveniji podobno kot v ostalih evropskih državah prevladujejo zastrupitve z etanolom, drogami in zdravili, ki učinkujejo na OŽ, kar odraža razširjenost tako psihičnih bolezni kot bolezni odvisnosti. Poznavanje trendov akutnih zastrupitev pripomore k razvoju učinkovitejših strategij na področju krepitve javnega zdravja ter zmanjšanju obolevnosti in umrljivosti zaradi zastrupitev (30).

Po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) so akutne zastrupitve tretji vzrok umrljivosti zaradi posledic nenamernih poškod in tretji najpomembnejši vzrok za izgubo zdravih let življenja. V Sloveniji zaradi nezgodnih zastrupitev letno umre 66 oseb in 285 oseb sprejmejo v bolnišnico. V zadnjih letih se je umrljivost zaradi zastrupitev pri nas nekoliko povešala in je v primerjavi z Nizozemsko 2,7 krat višja. Umrljivost zaradi zastrupitev je najvišja med mladimi, starimi od 20-29 let, in odraslimi, starimi od 50-64 let. Moški umirajo 5-krat pogosteje kot ženske (30).

Akutne zastrupitve so globalni problem (31). Po podatkih SZO je v letu 2004 zaradi posledic nezgodnih zastrupitev širom sveta umrlo 346 000 ljudi. SZO ocenjuje, da 370 000 oseb letno umre zaradi zastrupitve s pesticidi v samomorilne namene. Kar 91 % zastrupitev s smrtnim izidom se zgodi v nerazvitih državah in državah v razvoju (32). Delež zastrupitev s pesticidi v Sloveniji in ostalih razvitih državah upada. Le-te prevladujejo v nerazvitih kmetijskih državah Afrike in Azije (33). V obdobju od 1997-31.7.2008 je bilo v UKC Maribor obravnavanih 25 zastrupitev s pesticidi (34). Med obravnavanimi žrtvami zastrupitev v naši raziskavi sta dve žrtvi zastrupitev izvršili samomor s pesticidi.

Zastrupitve s samomorilnim namenom zavzemajo višji delež med zastrupitvami v Tajvanu (35), Iranu (36), Novi Zelandiji (37) in Romuniji (38). Na jugu Indije zastrupitve s samomorilnim namenom predstavljajo kar 93 % vseh zastrupitev (31). Med žrtvami zastrupitev je delež žrtev moškega spola višji v Grčiji (39), Indiji (31), Kitajski (40), Novi Zelandiji (37), Tajvanu (35), na Finskem (41) in Švedskem (29). V Iranu (36), Maleziji (43) in Romuniji (38) je med žrtvami zastrupitev višji delež žrtev ženskega spola.

Analiza pridobljenih podatkov je pokazala, da v zahodnem delu Slovenije zavzemajo nezgodne zastrupitve višji delež kot zastrupitve s samomorilnim namenom. Med žrtvami zastrupitev je bilo več žrtev moškega spola kot ženskega. Samomor z zastrupitvijo je bil pogostejši način smrti med ženskami in nezgodne zastrupitve pogostejše med moškimi. Dobljeni rezultati so skladni z raziskavo samomorov med leti 1997- 2003, ki kaže, da samomor z zastrupitvijo izvrši le manjši delež žrtev samomora v Sloveniji, vendar med njimi večji delež žensk (9,4 %) kot moških (3,5 %). Večina žrtev samomora v Sloveniji izvrši samomor z obešanjem (23).

Da je samomor z zastrupitvijo domena ženskega spola, potrjujejo tudi druge raziskave (43). Analiza podatkov umrlih v 56 državah sveta je pokazala, da ženske pogosteje izvršijo samomor z neletalnimi in nenasilnimi načini samomora kot sta utopitev ali zastrupitev, medtem ko moški pogosteje izberejo nasilne in visoko letalne metode kot sta uporaba strelnega orožja ali obešanje.

Potrebno je omeniti, da podatki, ki smo jih pridobili na ISM, kažejo trende zastrupitev s smrtnim izidom v zahodnem delu Slovenije (Osrednjeslovenska regija, Notranjsko-kraška, Gorenjska, Goriška in Obalno-kraška regija). V teh regijah so količniki samomora praviloma nižji kot v vzhodnem delu države. Štajerska, Prekmurje, Dolenjska in Koroška so regije s praviloma višjim količnikom samomora v Sloveniji (23), zato je lahko delež zastrupitev s samomorilnim namenom nekoliko nižji kot v celotni Sloveniji, vendar je končna slika zastrupitev podobna.

Starost žrtev nezgodnih zastrupitev se ni bistveno razlikovala od starosti žrtev samomora. Ženske so bile v povprečju starejše kot moški, tako v primeru nezgodnih zastrupitev kot zastrupitev s samomorilnim namenom. Pri moških opazimo prvi vrh nezgodnih zastrupitev med 46. in 55. letom in drugi med 26. in 35. letom starosti. Pri ženskah sta dva najvišja vrhova nezgodnih zastrupitev nad 75. letom starosti in med 56. in 65. letom. Najpogostejši vzrok nezgodnih zastrupitev nakazuje problem odvisnosti od alkohola in drog. Zastrupitve z etanolom so bile najpogostejše nezgodne zastrupitve moških in žensk. Približno polovica nezgodnih zastrupitev žrtev obeh spolov je bila posledica prekomernega zaužitja etanola, predoziranja drog oz. kombinacije etanola in drog. Če k temu prištejemo še nezgodne zastrupitve s kombinacijo zdravil, etanola oz. drog, je delež še višji. V 85 % primerov nezgodnih zastrupitev moških in 63 % nezgodnih zastrupitev žensk so določili prisotnost etanola ali drog. Zloraba etanola je še posebej problematična v starostnem obdobju od 56-

65 let, saj so zastrupitve z etanolom predstavljale 83 % nezgodnih zastrupitev v tem obdobju. O visokem deležu zastrupitev z etanolom poročajo tudi v nekaterih drugih evropskih državah. Namreč, na Švedskem (29) in v Estoniji (44) je med vsemi zastrupitvami ravno delež zastrupitev z etanolom najvišji.

Po podatkih NIJZ v Sloveniji beležimo v zadnjih letih porast umrljivosti med mladimi, kar je lahko posledica opijanja in rednega uživanja alkoholnih pijač in drog. Letno zaradi akutnih zastrupitev z etanolom sprejmejo v bolnišnico 232 oseb in 59 oseb zaradi zastrupitev z drogami, starih med 15-29 let (30).

V Evropski uniji zaradi nezgodnih zastrupitev letno umre skoraj 2000 starostnikov (45). V raziskavi, ki je zajela podatke iz Francije, Grčije in Danske so ugotovili, da se je polovica starostnikov nezgodno zastrupila s CO. Zastrupitev s CO je bila tudi v naši raziskavi najpogostejši vzrok nezgodne smrti v tej starostni skupini, vendar je bil odstotek zastrupitve nekoliko nižji (35 %). V primerjavi z omenjeno raziskavo, opazimo večji delež zastrupitev z zdravili (29%) ter večji delež zastrupitev z etanolom (29%).

Moški in ženske so samomor najpogosteje izvršili med 46. in 55. letom starosti. Pri moških opazimo drugi vrh smrti zaradi samomora med 56. in 65. letom in pri ženskah med 26. in 35. letom starosti. Kot kaže se mlajši odrasli moški pogosteje odločijo za samomor kot ženske primerljive starosti. V starostnem obdobju od 18-25 let starosti je samomor izvršilo devet moških; v tem starostnem obdobju ni bilo žrtev ženskega spola. Pri ženskah je prvi vrh lahko posledica hormonskega neravnovesja povezanega z nastopom menopavze, ki lahko vodi v pojav depresivne motnje (46, 47). Moški v primeru depresije redkeje poiščejo ustrezno pomoč, prav tako naj bi imeli več težav z odvisnostjo od alkohola. Potencialni vzroki samomora v ostalih starostnih obdobjih so lahko zelo različni: stres in pritiski na delovnem mestu, brezposelnost, finančna nepreskrbljenost, ločitev, previsoka življenjska pričakovanja, alkoholizem, neozdravljive bolezni in drugi (47).

Usoda posameznika, ki je izdelal samomorilni načrt, je odvisna tudi od osebnostnih potez posameznika. Impulzivnost in agresivnost sta dve karakteristiki, ki pomembno vplivata na to, ali bo posameznik dejansko poskusil storiti samomor in kakšen bo izid samomorilnega dejanja. Osebe, ki imajo agresivne in impulzivne predispozicije, bodo zelo verjetno izvršile samomor (23). Ker alkoholni opoj ojača agresivnost in impulzivnost pri posamezniku, lahko rečemo, da deluje etanol kot »sprožilec« samomora pri osebah, ki so nagnjene k

samomorilnemu vedenju. Opite osebe pogosteje izberejo nasilne in visoko letalne metode samomora, ki verjetneje pripeljejo do željenega izida, smrti (48).

Kaplan in sodelavci (48), ki so raziskovali povezavo med zlorabo etanola in samomorilnim vedenjem, so ugotovili, da je bil etanol prisoten v 23 % odvzetih vzorcih žrtev samomora v Združenih državah Amerike (ZDA). Analiza bioloških vzorcev v omenjeni raziskavi je pokazala, da je 37 % moških in 29 % žensk pred samomorom uživalo alkoholne pijače. Ker je bilo manj kot 1 % starostnikov, žrtev samomora, pod vplivom etanola, lahko zaključimo, da uživanje etanola pri starostnikih ni neposreden dejavnik tveganja za samomor.

Do podobnih ugotovitev je prišel tudi Ramstedt (49). V raziskavi, ki je bila opravljena na populaciji žrtev samomora med Kanadčani, so potrdili prisotnost etanola v 25-30 % odvzetih bioloških vzorcih žrtev samomora. Po podatkih ima v Sloveniji vsaj 28 % oseb, ki storijo samomor, potrjeno psihično motnjo, povezano z uživanjem etanola. Po podatkih angleške raziskave 7 % ljudi, ki ima težave z odvisnostjo od alkohola, stori samomor (50).

Kljub navedenemu bi bilo zmotno pričakovanje, da bodo žrtve zastrupitev, ki so izvršile samomor z zastrupitvijo, pogosteje pod vplivom etanola kot žrtve nezgodnih zastrupitev. Podobno kot raziskovalci na Švedskem (29) smo ugotovili, da je bilo bistveno več žrtev nezgodnih zastrupitev v času smrti pod vplivom etanola. Koncentracija etanola v krvi žrtev nezgodnih zastrupitev se sicer ni bistveno razlikovala od koncentracije etanola v krvi žrtev samomora. Večje število nezgodnih smrti povezanih z etanolom je lahko posledica dejstva, da uživanje etanola skupaj z učinkovinami, ki delujejo zaviralno na OŽ, poveča možnost zastoja dihanja, ki vodi v smrt.

Vladeta Ajdacic-Gross (43) je ugotovil, da Evropejke najpogosteje izvršijo samomor z zastrupitvijo, predvsem z zastrupitvijo z zdravili. Med obravnavanimi žrtvami samomora z zastrupitvijo je 73 % žensk v samomorilne namene zaužilo zdravila, medtem ko je bila zastrupitev z zdravili pri moških žrtvah samomora na drugem mestu. Moški so samomor z zastrupitvijo najpogosteje izvršili z zastrupitvijo s CO.

Upoštevajoč nezgodne zastrupitve in zastrupitve s samomorilnim namenom ugotovimo, da je slika zastrupitev v Sloveniji podobna kot v ostalih razvitih državah. Delež zastrupitev z zdravili postopno narašča in zastrupitve z zdravili predstavljajo dve tretjini zastrupitev odraslih bolnikov (33). Letno zaradi nezgodnih zastrupitev v bolnišnico sprejmejo 80 odraslih, starejših od 30 let, kar je 39 % hospitalizacij odraslih zaradi nezgodnih zastrupitev.

Največ nezgodnih zastrupitev z zdravili je po 64. letu in s starostjo raste. Večje tveganje za zastrupitve z zdravili pri starejših, je lahko posledica slabše izobraženosti starejših, hkratnega jemanja več zdravil zaradi kroničnih obolenj (30), uporabe zdravil za samozdravljenje in vste telesnih sprememb, ki nastopijo z leti (upad kognitivnih funkcij, zmanjšano delovanje srca, ledvic, jeter, upočasnjena prebava, slabši vid in sluh...).

Zastrupitve z zdravili so pogoste v Kanadi, državah Severne Evrope in Veliki Britaniji (43). V ZDA se je število smrtnih primerov zaradi zastrupitev v zadnjih treh desetletjih potrojilo in akutne zastrupitve so po letu 1980 zopet vodilni vzrok smrti zaradi poškodb. Najpogostejše se srečujejo z zastrupitvami z zdravili, ki predstavljajo 90 % vseh zastrupitev. Predvsem je problematična zloraba opioidnih analgetikov, ki so udeleženi v 40 % zastrupitev (51).

Ne preseneča, da so zastrupitve z benzodiazepini in njim sorodnimi zdravili najpogostejše zastrupitve z zdravili v preiskovanem vzorcu. Zastrupitve z benzodiazepini so namreč že vsa leta v samem vrhu zastrupitev tako v Sloveniji, kot nekaterih drugih državah, npr. Italiji, Nemčiji, Belgiji in na Švedskem (33). V primerjavi s Finsko, Grčijo in Veliko Britanijo so zastrupitve z benzodiazepini pri nas pogostejše. Na Finskem so najpogostejše zastrupitve z opioidnimi analgetiki in antidepresivi. Med zastrupitvami z antidepresivi je največ zastrupitev s tricikličnima antidepresivoma amitriptilinom in doksepinom, ki so pri nas redke (33, 41).

Analiza zastrupitev bolnikov, obravnavanih v slovenskih bolnišnicah od leta 2001 do 2005, je pokazala, da so le-ti najpogostejše zaužili zdravila, ki delujejo na živčevje (81,5 %). Sledijo zdravila za zdravljenje bolezni mišično-skeletnega sistema (6,2 %) in zdravila za zdravljenje bolezni srca in ožilja (3,7 %) (33).

Podoben trend zastrupitev je pokazala tudi analiza odvzetih bioloških vzorcev žrtev zastrupitev v naši raziskavi. Zastrupitve so bile prav tako večinoma posledica zaužitja zdravil z delovanjem na živčevje in v manjši meri zdravil za bolezni srca in ožilja in zdravil za zdravljenje bolezni prebavil in presnove. Če primerjamo dobljene rezultate s podatki CZ UKC v Ljubljani ugotovimo, da v odvzetih bioloških vzorcih obravnavanih žrtev zastrupitev, ni bilo prisotnih zdravil za zdravljenje bolezni mišično-skeletnega sistema. Ta zdravila praviloma izkazujejo manjšo akutno toksičnost v primerjavi z zdravili, ki delujejo na živčevje, zato se zastrupitve z zdravili za zdravljenje mišično-skeletnega sistema pogostejše končajo z obravnavo v bolnišnici in ne s smrtjo. Prav tako v odvzetih bioloških vzorcih ni

bilo zdravil, ki so na voljo brez recepta (ang. over the counter (OTC)). Paracetamol, zdravilo, ki je na voljo brez recepta, zaradi svoje hepatotoksičnosti v primeru zastrupitve predstavlja veliko smrtno nevarnost, zato je velikokrat udeležen pri zastrupitvah s samomorilnim namenom (33). V Veliki Britaniji se z zlorabo paracetamola, ki je tudi najpogostejše zlorabljeno zdravilo v samomorilne namene, srečujejo že vrsto let. Zaradi zastrupitve s paracetamolom letno umre med 90 in 155 ljudi (52). Paracetamol je bil prisoten v 41 % zastrupitev bolnikov, ki so bili sprejeti v bolnišnico zaradi poskusa samomora z zastrupitvijo (33). Zloraba paracetamola je pogosta tudi na Švedskem, kjer je paracetamol za etanolom druga najpogostejše določena učinkovina pri zastrupitvah z več snovmi (29). Paracetamol je po podatkih CZ UKC v Ljubljani na 12. mestu najpogostejše zaužitih zdravil v Sloveniji (33).

Zdravila so podobno kot v ostalih državah razvitega sveta tudi pri nas v veliki meri zlorabljena v samomorilne namene (33), kar smo potrdili tudi z našo raziskavo. V primerih žrtev zastrupitev z zdravili je bila smrt pogostejše posledica namernih zlorab v samomorilne namene kot posledica nezgodnih zastrupitev. Izjema so zastrupitve s kombinacijo zdravil in etanola oz. drog, kjer večji delež zavzemajo nezgodne zastrupitve. To je lahko posledica sinergističnega zaviralnega učinka teh snovi. Nizko število nezgodnih zastrupitev z zdravili potrjuje dejstvo, da so zdravila v primerjavi s preteklostjo bolj varna. Danes se v terapiji uporabljajo zdravila s širokim terapevtskim indeksom, zato je za letalni odmerek potrebna večja količina novejših zdravil. Namreč, zdravila, ki imajo ozko terapevtsko širino in potencialno nevarnost za toksične učinke predstavljajo vsi odmerki nad terapevtskim, se danes uporabljajo le izjemoma.

V bioloških vzorcih žrtev obravnavanih žrtev nezgodnih zastrupitev so bili največkrat določeni anksiolitiki in opioidni analgetiki. Največkrat sta bila določena metadon in diazepam, kar kaže na njuno priljubljenost med uživalci drog, ki z zaužitjem benzodiazepinov dve uri po zaužitju metadona skušajo doseči oz. povečati evforični učinek, jih uporabljajo za ublažitev odtegnitvenih simptomov med posameznimi odmerki opioidov ali zdravljenje neželenih učinkov kokaina in etanola (5).

V primerjavi z nezgodnimi zastrupitvami smo pri zastrupitvah s samomorilnim namenom opazili največji porast rabe antipsihotikov, ki so bili sicer najpogostejše zlorabljena skupina zdravil, vendar se raba antipsihotikov ni bistveno razlikovala od rabe hipnotikov in sedativov, anksiolitikov, opioidnih analgetikov in antidepresivov. V ZDA in Avstraliji so v

samomorilne namene najpogosteje zlorabljeni opioidni analgetiki, TCA in beznodiazepini ter v Kanadi opioidni analgetiki hipnotiki in sedativi, OTC zdravila in TCA (53).

Žrtve samomora z zastrupitvijo z zdravili in kombinacijo zdravil in etanola so samomor najpogosteje izvršile z zaužitjem enega zdravila. Po podatkih raziskave iz ZDA 69 % žrtev samomora z zastrupitvijo zaužije samo eno snov (54).

V samomorilne namene so predvsem zlorabljena zdravila z delovanjem na OŽ, kar je odsev javnega zdravja in pogostega predpisovanja teh zdravil. Depresija, shizofrenija in odvisnost od alkohola so motnje, pri katerih je dokazana neposredna povezava s samomorilnim vedenjem (23). Depresija je najpogostejša duševna bolezen za katero zboli vsaj enkrat v življenju šestina prebivalcev in se dvakrat pogosteje pojavi pri ženskah kot pri moških. Življenjska prevalenca depresije je od 5 do 10 % pri moških in 12 do 20 % pri ženskah (55). Ker število oseb z depresivno motnjo narašča, le-ta ne predstavlja samo najpomembnejšega dejavnika tveganja, ampak tudi enega izmed najpomembnejših vzrokov za samomor (50). Po podatkih NIJZ je v letu 2001 zaradi težav z depresijo 5,8 % prebivalcev obiskalo družinskega zdravnika (55). Pri depresivnih motnjah ostaja problem tudi njihova ne diagnosticiranost. Po podatkih študije DEPRES, katero so izvedli v šestih državah Evropske unije, 43% ljudi z depresijo ne poišče pomoči. Le tretjina (osnovnih 8%) tistih, ki obišče zdravnika, dobi ustrezno zdravljenje z antidepressivom. Če te podatke prenesemo v Slovenijo in predpostavimo, da je depresivnih 5 % prebivalstva, se od 100 000 obolelih, ustrezno zdravi le dva tisoč ljudi (26). Ocenjujejo, da 10-15 % vseh bolnikov, ki so bili hospitalizirani zaradi depresije, stori samomor (55).

ZAKLJUČEK

Zbrani podatki kažejo, da so žrtve ženskega spola pogostejše umrle zaradi zastrupitev, ki so bile posledica samomorilnega dejanja kot nezgodnih zastrupitev. Med žrtvami moškega spola je bilo več nezgodnih zastrupitev kot zastrupitev s samomorilnim namenom.

Ženske, ki so izvršile samomorilno dejanje z zastrupitvijo, so bile v povprečju starejše kot moški, žrtve samomora, s čimer smo potrdili drugo hipotezo.

Pri sočasni rabi etanola in drugih zaviralcev OŽ se zaradi sinergističnega učinka poveča možnost zastrupitve, zato smo pravilno predvidevali, da bodo žrtve nezgodnih zastrupitev pogostejše pod vplivom etanola kot žrtve samomora.

Predvidevali smo, da so zastrupitve z zdravili pogostejše posledica zlorab v samomorilne namene, kar smo z dobljenimi rezultati tudi potrdili. V primerih žrtev zastrupitev, ki so zaužile zdravila v različnih kombinacijah z etanolom in drogami, je bila smrt večkrat posledica nezgodnih predoziranja kot samomorilnih dejanj.

Med spoloma nismo dokazali statistično značilne razlike v deležu žrtev, ki so umrle zaradi zastrupitve z etanolom.

Potrdili smo štiri od petih zastavljenih hipotez. Zadnjo hipotezo smo ovrgli.

LITERATURA

1. Vaje toksikologija:
<http://www.mf.uni-lj.si/dokumenti/7ee7e83197b4c38e0feac5e78e1a73a9.pdf> (dostop april 2014)
2. Definicija zdravila:
<https://zakonodaja.com/zakon/zzdr-1/5-clen-definicija-zdravila> (dostop april 2014)
3. Uvod v splošno farmakologijo
<http://www.mf.uni-lj.si/dokumenti/8f15f7a676e862948037d89bf41ea299.pdf>
(dostop april 2014)
4. Kočevar Glavač N (ured.), Zvonar A (ured.): Zloraba farmacevtskih izdelkov. Ljubljana, Fakulteta za farmacijo, 2013: 7-15, 17-34.
5. Radovanović M (ur.): Raba, škodljiva raba in odvisnost od zdravil III, Psihiatrična klinika Ljubljana, 2005; 6-10, 17-26.
6. Farmacevtski terminološki slovar:
<http://isjfr.zrc-sazu.si/sl/terminologisce/slovarji/farmacevtski/iskalnik?iztocnica=psihotro#v>
(dostopano, december 2014)
7. Več o prepovedanih drogah:
http://www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja/javno_zdravje/prepovedane_droge/vec_o_prepovedanih_drogah/ (dostopno december 2014)
8. Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Koželj M, Černelč P: Interna medicina, Slovensko medicinsko društvo, Ljubljana, 2011: 1529-608.
9. Indikacije za nevroleptično zdravljenje:
<http://www.pb-begunje.si/gradiva/Zvan1351439706213.pdf> (dostop maj 2014)
10. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G: Rang & Dale's pharmacology.- 7th ed., Elsevier Inc, Edinburgh, Churchill Livingstone, 2012; 503-24 in 531-83.

11. Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics:
<http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=374> (dostop november 2014)
12. Indikacije za zdravljenje z antidepresivi:
<http://www.pb-begunje.si/gradiva/Zvan1351439399182.pdf> (dostop maj 2014)
13. Anderluh M: Pregled zdravih učinkovin za zdravljenje depresije. Farm Vestn 2010; 61: 66-72.
14. Zastrupitve z antidepresivi
<http://www.pb-begunje.si/gradiva/Mozina1351439362174.pdf> (dostop maj 2014)
15. Kent R Olson (ured.): Poisoning & drug overdose, Fifth Edition. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2007; 89-93, 107-11, 129-33, 143-6, 189-91 in 288-92.
16. Šarc L, Jamšek M: Zastrupitve z antiepileptiki. Med Razgl 2009; 48: 65-9.
17. Bialer M, White HS: Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. Nat Rev Discov 2010; 9(1): 68-82.
18. Brvar M: Klinično pomembne razlike, prepoznavna in ukrepi pri predoziranju benzodiazepinov. Farm Vestn 2014; 65: 18-23.
19. Odvisnost od alkohola in urgentna stanja:
<http://www.pb-begunje.si/gradiva/Pisljar1351439073140.pdf> (dostop maj 2014)
20. Brvar M: Zastrupitve s heroinom, kokainom, amfetamini, kanabisom, gamahidroksibutiratom in dietilamidom lizergične kisline. Med Razgl 2009; 48: 49-57.
21. Atkinson TJ, Fudin J: Interactions between pain medications and illicit street drugs. Pract Pain Manag 2014; 7:49-57.
22. Suicide
<http://www.who.int/topics/suicide/en/> (dostop maj 2014)
23. Marušič A (ured.), Roškar S (ured.): Slovenija s samomorom ali brez. Ljubljana: DZS, 2003:10-9 in 29-36.
24. Preventing suicide 2014:
http://www.who.int/mental_health/suicide-prevention/exe_summary_english.pdf
(dostop maj 2014)

25. Umrli zaradi posledic nezgod in samomorov v Sloveniji, letno:
http://pxweb.stat.si/pxweb/Dialog/varval.asp?ma=05L3007S&ti=&path=../Database/Dem_soc/05_prebivalstvo/32_Umrlijivost/15_05L30_umrli-vzrok/&lang=2 (dostop maj 2014)
26. Marušič A, Temnik S: Javno duševno zdravje. Društvo mohorjeva družba, 2009; 34-6 in 56-65.
27. Steven B. Karch. Forensic issues in alcohol testing. CRC Press. Taylor & Francis Group. Boca Raton, London, New York. 2008, 21-64.
28. Holmgren A., Jones A. W.: Demographics of suicide victims in Sweden in relation to their blood-alcohol concentration and circumstances and manner of death. Forensic Sci Int 2010; 198(1-3):17-22.
29. Jones AW, Kugelberg FC, Holmgren A, Ahlner J: Drug poisoning in Sweden show a predominance of ethanol in mono-intoxications, adverse drug-alcohol interactions and poly-drug use. Forensic Sci Int 2011; 206(1-3): 43-51.
30. POŠKODBE V SLOVENIJI- Zakaj so problem javnega zdravja in kaj lahko storimo?
<http://img.ivz.si/janez/2242-6816.pdf> (junij 2014)
31. Kanchan T, Menezes RG, Mohan Kumar TSM, et al: Toxicoepidemiology of fatal poisonings in Southern India. J Forensic Leg Med 2010; 17(86): 344-7.
32. Poison:
<http://www.who.int/ipcs/poisons/en/> (junij 2014)
33. Brvar M, Možina M: Zastrupitve z zdravili v Sloveniji. Zdrav Vestn 2008; 77: 39-45.
34. Markota A, Sinkovič A: Zastrupitve s pesticidi. Med Razgl 2009; 48: 77-82.
35. Chien WC, Lin JD, Lai CH, Chung CH, Hung YC: Trends in poisoning hospitalization and mortality in Taiwan, 1999-2008: a retrospective analysis. BMC Public Health 2011; 11: 703.
36. Ahmadi A, Pakravan N, Ghazizadeh Z: Pattern of acute food, drug, and chemical poisoning in Sari City, Northern Iran. Hum Exp Toxicol 2010; 29(9): 731-8.

37. McDowell R, Fowles J, Phillips D: Deaths from poisoning in New Zealand: 2001-2002. *N Z Med J* 2005; 118 (1225): U1725.
38. Sotodoc V, Jaba IM, Lionte C, Mungiu OC, Sorodoc L: Epidemiology of acute drug poisoning in a tertiary center from Iasi Country, Romania. *Hum Exp Toxicol* 2011; 30(12): 1896-903.
39. Vougiouklakis T, Boumba VA, Mitselou A: Fatal poisoning in the region of Epirus, Greece, during the period 1998-2004. *J Clin Forensic Med* 2006; 13(6-8): 312-5.
40. Liu Q, Zhou L, Zheng N, Zhuo L, Liu Y, Liu L: Poisoning deaths in China: type and prevalence detected at the Tongji Forensic Medical Center in Hubei. *Forensic Sci Int* 2009; 193(1-3): 88-94.
41. Lapatto-Reiniluoto O, Vuori E, Hoppu K, Ojanperä I: Fatal poisonings in Finland during the years 2004-2009. *Hum Exp Toxicol* 32(6) 600-5.
42. Rajasuriar R, Awang R, Hashim SBH, Rahmat HRBH: Profile of poisoning admissions in Malaysia. *Hum Exp Toxicol* 2007; 26(2): 73-81.
43. Ajdacic-Gross V, Weiss MG, Ring M et al.: Methods of suicide: international suicide patterns derived from the WHO mortality database. *Bull World Health Organ* 2008; 86: 726-32.
44. Tuusov J, Vals K, Tõnisson M, Riikoja A, Denissov G, Väli M: Fatal poisoning in Estonia 2000-2009. Trends in illegal drug-related deaths. *J Forensic Leg Med* 2013; 20(1): 51-6.
45. Fact sheet: prevention of accidental poisoning among elderly:
<http://iobi.swan.ac.uk/wp-content/uploads/2012/08/SelfOlder-Guide-Prevention-of-accidental-poison.pdf> (junij 2014)
46. Kanchan T, Menezes RG: Suicidal poisoning in Southern India: gender differences. *J Forensic Leg Med* 2008; 15(1): 7-14.
47. Sher L: Alcohol consumption and suicide. *QJM* 2006; 99: 57-61.
48. Kaplan MS, Huguet N, McFarland BH et al: Use of alcohol before suicide in the United States. *Ann Epidemiol* 2014; 8: 588-92.

49. Ramstedt M: Alcohol and suicide at the population level- the Canadian experience. Drug Alcohol Rev 2005; 24(3): 203-8.
50. Ziherl S, Pregelj P: Samomorilnost v Sloveniji. Zdrav Vestn 2010; 79: 559-62.
51. Poisoning statistics:
<http://www.poison.org/stats/> (dostop junij 2014)
52. Paracetamol poisoning:
<http://www.patient.co.uk/doctor/paracetamol-poisoning> (dostop junij 2014)
53. Sinyor M, Howlett A, Cheung AH, Schaffer A: Substances used in completed suicide by overdose in Toronto: an observational study of Coroner's data. Can J Psychiatry 2012; 57(3): 184-91.
54. Suicide due to alcohol and/or drug overdose:
http://www.cdc.gov/violenceprevention/pdf/NVDRS_Data_Brief-a.pdf (junij 2014)
55. Kores Plesničar B: Epidemiologija, etiologija, klinična slika in diagnostika depresije. Farm Vestn 2006; 57: 241-44.