

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

BLAŽKA SLATINŠEK (OREŠNIK)

**PREGLED IN VREDNOTENJE ZASTRUPITEV Z ZDRAVILI V LETU
2011 V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU LJUBLJANA
DIPLOMSKA NALOGA**

UNIVERZITETNI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJE

Ljubljana, maj 2016

Univerza v Ljubljani



FAKULTETA ZA FARMACIJO

BLAŽKA SLATINŠEK (OREŠNIK)

**PREGLED IN VREDNOTENJE ZASTRUPITEV Z ZDRAVILI V LETU 2011 V
UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU LJUBLJANA**

**REVIEW AND EVALUATION OF POISONING WITH MEDICATION IN 2011 AT
THE UNIVERSITY MEDICAL CENTRE LJUBLJANA**

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Mentorica:izr. prof. dr. Lucija Peterlin Mašič, mag. farm.

Somentor: doc. dr. Miran Brvar, dr. med.

Ljubljana, maj 2016

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani, na katedri za farmacevtsko kemijo, pod mentorstvomizr. prof. dr. Lucije Peterlin Mašič, mag. farm., v sodelovanju s Centrom za zastrupitve na Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana pod vodstvom doc. dr. Mirana Brvarja, dr. med.

Zahvala

Najprej bi se rada zahvalilaizr. prof. dr. Luciji Peterlin Mašič, mag. farm., da me je sprejela in postala moja mentorica. Hvaležna sem ji za vse strokovne nasvete in pomoč, ki sem jih rabila v času nastajanja diplomske naloge. Prav tako bi se rada zahvalila somentorju doc. dr. Miranu Brvarju, dr. med., da me je usmerjal in mi pri določenih stvareh veliko pomagal ter za njegovo prijaznost, saj si je vedno vzel čas, ko sem ga potrebovala.

Iskrena zahvala gre tudi mojim domačim, ki so me spodbujali in mi pomagali, ko sem jih najbolj potrebovala. Posebno bi se rada zahvalila prijateljicam in prijateljem, ki so mi bili vedno na voljo, ko sem potrebovala kakšen nasvet ali mnenje in spodbudno besedo.

Iskrena hvala vsem!

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod vodstvom mentoriceizr. prof. dr. Lucije Peterlin Mašič, mag. farm., in somentorja doc. dr. Mirana Brvarja, dr. med.

Blažka Slatinšek (Orešnik)

KAZALO

1. UVOD.....	2
1.1. ZASTRUPITVE Z ZDRAVILI	2
1.2. RAZDELITEV ZDRAVIL PO POGOSTOSTI POJAVA ZASTRUPITEV (GLEDE NA ANATOMSKO-TERAPEVTSKO-KEMIČNO (ATC) KLASIFIKACIJO).....	2
1.2.1. B – zdravila za zdravljenje bolezni krvi in krvotvornih organov	2
1.2.1.1. Antitrombotiki	2
1.2.1.1.1. Antagonisti vitamina K.....	2
1.2.1.1.2. Heparinska skupina.....	3
1.2.2. C – zdravila za zdravljenje bolezni srca in ožilja	4
1.2.2.1. Kardiotonični glikozidi.....	4
1.2.2.2. Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta	5
1.2.2.2.1. Neselektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta.....	5
1.2.2.2.2. Selektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta.....	5
1.2.2.3. Zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem	6
1.2.2.3.1. Zaviralci angiotenzin-konvertaze (ACE).....	6
1.2.3. M – zdravila za zdravljenje bolezni mišično-skeletnega sistema.....	6
1.2.3.1. Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila oz. nesteroidni antirevmatiki (NSAR)	7
1.2.4. N – zdravila z delovanjem na živčevje.....	7
1.2.4.1. Analgetiki	8
1.2.4.1.1. Opioidni analgetiki ali opioidi.....	8
1.2.4.1.2. Drugi analgetiki in antipiretiki	9
1.2.4.2. Antiepileptiki	11
1.2.4.3. Psiholeptiki	12
1.2.4.3.1. Antipsihotiki	12
1.2.4.3.2. Anksiolitiki	13
2. NAMEN DELA	14
3. METODE DELA	15
3.1. Preiskovanci	15
3.2. Pridobivanje podatkov	15
3.3. Vnos podatkov v obrazec »Prijava zastrupitve«.....	16
3.4 Statistična obdelava podatkov	16

4.	REZULTATI IN RAZPRAVA.....	18
4.1.	Število zastrupljenecv	18
4.2.	Analiza zastrupljenecv po spolu	18
4.3.	Analiza zastrupitev glede na starost.....	19
4.4.	Primerjava zastrupitev glede na spol	20
4.5.	Analiza zastrupitev glede na namen	21
4.6.	Primerjava zastrupitev glede na poskus samomora	22
4.7.	Analiza zastrupitev po mesecih	24
4.8.	Analiza zastrupitev z zdravili glede na ATC-klasifikacijo	26
4.9.	Analiza učinkovin, uporabljenih v samomorilne namene	31
4.10.	Analiza kliničnih znakov pri zastrupitvah	32
4.11.	Primerjava učinkovin, značilnosti bolnikov in njihovega zdravljenja, pri katerih sta bila najpogosteje izražena klinična učinka somnolenca in koma	33
4.12.	Analiza zdravljenja zastrupitev	34
5.	SKLEPI.....	36
6.	VIRI IN LITERATURA	38
7.	PRILOGE	41
7.1.	Obrazec Prijava zastrupitve	41

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Primerjava 197 zastrupljenih bolnikov v 6 različnih skupinah (poskus samomora, zastrupitev z enim zdravilom, koma ali somnolenca, lavaža želodca, aktivno oglje ter ali je bil kot antidot uporabljen flumazenil) glede na spol.	20
Preglednica II: Značilnosti zastrupljenih bolnikov in njihovega zdravljenja glede na okoliščine oz. namen zastrupitve (poskus samomora).	23
Preglednica III: Prikaz števila in % zastrupitev glede na celotno število zastrupitev z zdravili v letu 2011 (259).	26
Preglednica IV: Prikaz najpogosteje uporabljenih zdravil v samomorilne namene.	31
Preglednica V: Značilnosti bolnikov zastrupljenih z zdravili in njihovo zdravljenje glede na motnjo zavesti (somnolenca in koma).	34

KAZALO SLIK

Slika 1: Struktura antidota pri zastrupitvah z opioidi: naloksona.	9
Slika 2: Struktura GABA.	11
Slika 3: Prikaz pogostosti pojava kliničnih znakov pri zastrupitvah z zdravili.	32

KAZALO GRAFOV

Graf 1: Prikaz zastrupljencev po spolu v % glede na število vseh zastrupitev z zdravili (197 zastrupitev).	19
Graf 2: Prikaz zastrupljencev po starostnih skupinah, v % glede na število vseh zastrupitev z zdravili (197 zastrupitev).	20
Graf 3: Prikaz zastrupitev glede na namen v % glede na število vseh zastrupitev z zdravili (197 zastrupitev).	22

Graf 4: Prikaz zastupitev z zdravili po mesecih. Modri stolpci prikazujejo število zastupitev, oranžni pa odstotke, glede na celotno število zastupitev v letu 2011 (197 zastupitev).	25
Graf 5: Prikaz zastupitev z namenom samomora po mesecih.....	25
Graf 6: Prikaz števila zastupljenцев glede na klinične znake, ki so se pojavili pri zastupitvah z zdravili.....	33
Graf 7: Prikaz zdravljenja zastupitev v letu 2011.	35

POVZETEK

V diplomski nalogi pripravljamo pregled zastrupitev z zdravili v letu 2011. Vse zastrupitve so bile obravnavane na Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana, predvsem v ambulantah Internistične prve pomoči. Zastrupitve z zdravili, v največji meri s psihotropnimi učinkovinami, v zadnjem času precej naraščajo. Zaradi vse bolj zahtevnega in stresnega življenjskega sloga vedno več ljudi posega po zdravilih z delovanjem na živčevje, kjer prevladujejo benzodiazepini. Povečana uporaba nemalokrat vodi v odvisnost, s čimer pride do zlorab zdravil, tudi v nemedicinske namene.

V uvodnem delu diplomske naloge najprej opišemo zastrupitve v splošnem smislu, tako zastrupitve z zdravili kot tudi z drugimi snovmi. Nadaljujemo s podrobnejšo predstavitvijo zastrupitev z benzodiazepini, ki vključuje mehanizme delovanja, klinično sliko zastrupitve in način zdravljenja. Uvod zaključimo s predstavitvijo posameznih skupin zdravil. Namen naloge je ugotavljanje vrste zastrupitev in povezanost z določenimi dejavniki, kot so spol, starost, kraj in okoliščine zastrupitev. Podatke smo zbrali s pregledom arhiviranih knjig, nato pa smo jih vnesli v program Centra za zastrupitve. Podatki so zajemali demografske podatke o zastrupljencu (spol, starost), kraj, čas in okoliščine zastrupitev ter povzročitelja, klinično sliko in zdravljenje zastrupitev. Pridobljene rezultate smo statistično obdelali s pomočjo programov Microsoft Excel in IBM SPSS ter jih predstavili v obliki preglednic in grafov.

Vseh zastrupitev z zdravili v letu 2011 je bilo 197, od tega se je zastrupilo 68 moških in 129 žensk. Največ zastrupitev je bilo namernih, med katerimi so prevladovali samomori, ki predstavljajo kar 68 % vseh primerov zastrupitev. Ugotovili smo, da je šlo v večini primerov za zastrupitve z benzodiazepini, kar je skladno s statističnimi podatki o zastrupitvah nekaterih drugih evropskih držav, kot so Italija, Francija in Nemčija. Med kliničnimi znaki so se v letu 2011 največkrat pojavile somnolenca, upočasnjenost in zaspanost, kar sovпада s številom zastrupitev z benzodiazepini. Pri zdravljenju zastrupitev pa je prevladoval dodatek aktivnega oglja in antidota flumazenila, kar kaže na zdravljenje zastrupitev z benzodiazepini, kjer je specifičen antidot flumazenil, ki deluje takoj (v 60 sekundah).

Ključne besede: zastrupitve z zdravili, Univerzitetni klinični center Ljubljana, benzodiazepini

ABSTRACT

This graduation thesis presents an overview of drug poisonings in 2011. All poisonings were treated at the University Medical Centre Ljubljana, especially at the Medical Emergency Unit. Drug poisonings, mainly with psychotropic agents, have recently been on the increase. Due to ever more demanding and stressful life-styles, increasing numbers of people use drugs which influence the nervous system, predominantly benzodiazepines. Such increased use often leads to addiction and drug abuse, including non-medical drug use.

The introductory part of this graduation thesis focuses on the description of poisonings in general, i.e. drug poisonings and also poisonings with other substances. The thesis moves on to present in detail poisonings with benzodiazepines, including mechanisms of action, clinical features of poisoning and treatment approach. The final part of the introduction includes a presentation of individual drug groups. The purpose of the thesis is to determine the type of poisoning and connection with certain factors, such as gender, age, location and circumstances under which the poisoning occurred. Data was collected through review of archived books and was then entered into a program at the Poison Control Unit. Data included demographic data about the poisoned person (gender, age), location, time and circumstances under which the poisoning occurred, the poisoning agent, clinical features and poisoning treatment. The results were then statistically analyzed with Microsoft Excel and IBM SPSS, and presented in the form of tables and graphs.

There were 197 drug poisonings in 2011 (68 males and 129 females). Most poisonings recorded were intentional – predominantly suicide-related (68% of all poisonings). It was concluded that in most cases, benzodiazepines poisoning occurred – this complies with statistical data from several other European countries, such as Italy, France and Germany. Among clinical signs reported in 2011, somnolence, slowness and drowsiness were most frequently reported. This coincides with the number of benzodiazepines poisonings. In the treatment of poisonings, the use of activated carbon and flumazenil antidote prevailed. These points to treatment of poisonings with benzodiazepines, where flumazenil is used as the antidote, as it has an immediate effect (within 60 seconds).

Key words: drug poisonings, University Medical Center Ljubljana, benzodiazepines

SEZNAM OKRAJŠAV

AAP – atipični antipsihotiki

ACE – encim angiotenzin-konvertaza

ASA – acetilsalicilna kislina

AST – encim aspartat-aminotransferaza

ATC-klasifikacija – anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija zdravil

ATP – adenzin-5'-trifosfat

COX – encim ciklooksigenaza

CZ – center za zastupitve

CŽS – osrednji živčni sistem

EKG – elektrokardiogram

GABA – γ -aminomaslena kislina

GIT – gastrointestinalni trakt

IPP – internistična prva pomoč

NAC – *N*-acetilcistein

NAPKI – *N*-acetil-*p*-benzokinonemin

NSAR – nesteroidni antirevmatik(i)

MAO – encim monoaminoooksidaza

NT – živčni prenašalec

PT – protrombinski čas

SPSS – statistični paket za socialne znanosti

TAP – tipični antipsihotiki

TCA – triciklični antidepresivi

UKC – Univerzitetni klinični center Ljubljana

1. UVOD

1.1. ZASTRUPITVE Z ZDRAVILI

Zastrupitve z zdravili v razvitem svetu predstavljajo velik delež vseh zastrupitev odraslih oseb. V grobem jih delimo na namerne in nenamerne. Nenamerne zastrupitve so posledica nenamerne izpostavljenosti določeni snovi, kot je recimo zastrupitev z ogljikovim monoksidom (CO), zastrupitev zaradi zlorabe ali neustrezne uporabe zdravil ter kot posledica neželenih učinkov zdravil. Slednji predstavljajo vse večji zdravstveni problem in so vzrok velikega deleža napotitev bolnikov v urgentne internistične ambulante. Med namerne zastrupitve uvrščamo namerno zaužitje zdravila ali druge snovi, predvsem v samomorilne namene. Zaužitje zdravil v samomorilne namene je v Sloveniji med letoma 2001 in 2005 predstavljalo kar 60 % vseh zastrupitev z zdravili. Nenamerne zastrupitve večinoma zasledimo pri otrocih, medtem ko so namerne zastrupitve značilne za odrasle. Glede na trajanje izpostavljenosti snovi zastrupitve delimo na kronične in akutne. Kronične so sicer precej redkejše, saj se snovi v tem primeru v telesu odlagajo dlje časa, medtem ko se akutne zastrupitve izkazujejo kot kratkotrajna izpostavljenost večjemu odmerku naenkrat^{1,2}.

1.2. RAZDELITEV ZDRAVIL PO POGOSTOSTI POJAVA ZASTRUPITEV (GLEDE NA ANATOMSKO-TERAPEVTSKO-KEMIČNO (ATC) KLASIFIKACIJO)

V Sloveniji imamo zdravila razvrščena po več ključih, kot so abecedni seznam lastniških imen, abecedni seznam zdravilnih učinkovin, in po ATC-klasifikaciji. ATC-klasifikacija je najpreglednejša, saj so zdravila razvrščena v 14 različnih skupinah glede na anatomsko skupino (organ oz. organski sistem, na katerega zdravilo deluje). Skupine so označene z velikimi tiskanimi črkami od A do V. V nadaljevanju bomo predstavili zdravilne učinkovine, ki so se najpogosteje pojavljale med zastrupljenci, in sicer po abecednem vrstnem redu³.

1.2.1. B – zdravila za zdravljenje bolezni krvi in krvotvornih organov

Zdravila za zdravljenje bolezni krvi in krvotvornih organov so skupina zdravil, ki se večinoma uporablja v bolnišnicah oz. javnih zdravstvenih zavodih, predvsem na enotah intenzivne terapije, ter pri pravnih in fizičnih osebah, ki opravljajo zdravstveno dejavnost. Izjemoma se nekateri pripravki predpisujejo na recept, v primeru nadaljevanja zdravljenja doma, po odpustu iz bolnišnice. Gre predvsem za zdravila za zdravljenje slabokrvnosti in antikoagulate.

1.2.1.1. Antitrombotiki

Antitrombotične učinkovine so učinkovine, ki jih uporabljamo za zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih zapletov, obsegajo pa antikoagulate, ki preprečujejo pretvorbo fibrinogena v fibrin, antiagregatorne učinkovine, ki preprečujejo aktivacijo in agregacijo trombocitov, ter fibrinolitike, ki razgrajujejo fibrinske strdke⁵.

1.2.1.1.1. Antagonisti vitamina K

Antagonisti vitamina K, kumarini, predstavljajo indirektno antikoagulate, katerih glavni predstavniki so varfarin, acetokumarol, fenoprokumonom in etilbiskumacetat. Zaradi svoje strukturne podobnosti z vitaminom K kumarini preprečujejo posttranslacijsko γ -karboksilacijo glutaminske kisline koagulacijskih faktorjev II, VII, IX in X tako, da zavirajo encim vitamin K-epoksid-reduktazo, ki reducira vitamin K v ustrezen hidrokinon. Hidrokinon je pomemben kofaktor pri γ -karboksilaciji glutaminske kisline. Delovanje kumarinov nastopi šele po nekaj dneh, ko pade koncentracija koagulacijskih faktorjev, že prisotnih v krvi pod kritično mejo. Terapija z antagonisti vitamina K je zahtevna, saj je potrebno nadzorovanje protrombinskega časa (PT), da ne bi prišlo do krvavitev. Prav tako problem pri terapevtski uporabi kumarinov predstavljajo njihove interakcije s številnimi drugimi učinkovinami. Predoziranje s kumarini se lahko pojavi predvsem pri starejših, saj je njihov učinek močnejši, tako v zgodnji indukcijski fazi kot tudi med dolgotrajnim

zdravljenjem. Najpogostejši neželeni učinki so krvavitve⁵. Znaki zastrupitve s kumarini, predvsem z varfarinom, se kažejo predvsem kot alopecija, krvaveče dlesni, otopelost, drugačno obarvanje urina in blata. V primeru zastrupitve se zastrupljencem najprej opravi dekontaminacija prebavil z aktivnim ogljem. V primeru kritično povečanega INR in zapletov s krvavitvami se lahko le-te uspešno zdravijo z dodatkom rekombinantnega faktorja in infuzijo sveže zmrznjene plazme ali z dodatkom vitamina K. Kot antidota pri zastrupitvah z varfarinom se uporabljata holestiramin in fitomenadion⁶.

1.2.1.1.2. Heparinska skupina

Heparin prištevamo med telesu lastne direktne antikoagulate. Zaradi številnih sulfatnih in karboksilnih skupin v strukturi je heparin ena najmočnejših kislin v človeškem organizmu. Heparin predstavlja skupino sulfatiranih mukopolisaharidov z molekulsko maso od 6.000 do 30.000. Nizkomolekularni heparini imajo molekulsko maso od 4.000 do 6.000. Heparin zavira koagulacijo tako, da aktivira antitrombin III, le-ta pa z vezavo v aktivno mesto trombina in drugih serinskih proteaz inhibira njihovo encimsko aktivnost. To se dogaja tako v *in vitro* kot tudi v *in vivo* pogojih. Nizkomolekularni heparini (nadroparin) povečajo inhibitorno delovanje antitrombina III le na faktor koagulacije Xa, ne pa tudi na trombin, ker so molekule premajhne, da bi se lahko istočasno vezale na antitrombin III in trombin. Heparin se ne absorbira iz prebavil, ker vsebuje veliko ioniziranih skupin, zato ga je treba aplicirati intravensko ali subkutano. Po intravenski aplikaciji učinek nastopi takoj, medtem ko po subkutani nastopi po eni uri. Subkutana aplikacija pomeni za učinkovino počasnejši prehod v sistemski obtok. Absorpcija je odvisna od lastnosti zdravilne učinkovine in pogojev na mestu aplikacije. Potreben je določen čas, da se dosežejo želene koncentracije zaradi barier, ki jih mora učinkovina preiti³¹. Razpolovni čas intravensko apliciranega heparina je od 40 do 90 minut, nizkomolekularne heparine pa apliciramo subkutano, zato imajo daljši razpolovni čas in sicer, gre za tako imenovan flip - flop model, ker je absorpcija počasnejša od eliminacije. To se dogaja kadar gre za počasno absorpcijo ali upočasnjeno sproščanje učinkovine. Takrat v enačbi za izračun biološke razpolovne dobe, konstanta absorpcije nadomesti konstanto eliminacije³¹. S tega naslova je možna aplikacija enkrat do dvakrat dnevno, bolniki pa si nizkomolekularne heparine lahko aplicirajo sami. Resni neželeni učinki so trombocitopenija in tromboza, ki predstavljata smrtno nevarni

komplikaciji pri zdravljenju s heparini. Zdravljenje s heparini je nevarno tudi zaradi nevarnosti povzročanja krvavitev, kar je treba spremljati z merjenjem PT. Zastrupitve se pojavljajo predvsem pri starostnikih, ker je v tej populaciji uporaba heparina pogostejša⁵. Ko je postavljena diagnoza zastrupitve s heparini, je nujno potrebna prekinitev zdravljenja. V primeru zastrupitve se kot antidot uporablja protamin, ki zaradi svoje bazičnosti s heparinom tvori neaktiven kompleks. Za zdravljenje s heparinom povzročene trombocitopenije se uporablja hirudin lepirudin ali argatroban, ki delujeta kot direktna inhibitorja trombina. V nekaterih primerih je uspešna tudi izmenjava plazme⁶.

1.2.2. C – zdravila za zdravljenje bolezni srca in ožilja

1.2.2.1. Kardiotonični glikozidi

Kardiotonični glikozidi ali kardenolidi (metildigoksin) se uporabljajo za zdravljenje angine pectoris, ki predstavlja stiskajočo bolečino v prsih kot posledico miokardne ishemije. Kardiotonične glikozide imenujemo tudi digitalisovi glikozidi, in sicer po rastlinah, iz katerih so izolirani (Digitalis Lanata, Digitalis Purpurea – rumeni oz. rdeči naprtec). Mehanizem delovanja je inhibicija membranske Na^+/K^+ adenozin-5'-trifosfat (ATP)-aze, ki ima za posledico povečano koncentracijo natrija v celici, zaradi mehanizma izmenjave kalcijevih in natrijevih ionov pa je posledično tudi več znotrajceličnega kalcija. Kalcij poveča moč kontrakcije, poveča se tudi utripni volumen srca, zmanjša se velikost srca in znaki srčne odpovedi. Zaradi ozkega terapevtskega območja so zastrupitve z digitalisovimi glikozidi sorazmerno pogoste, čeprav so ob rednem spremljanju serumskih koncentracij in ledvične funkcije bolniki večinoma ustrezno digitalizirani. Toksični učinki so ekstrasistole, ventrikularna fibrilacija in tahikardija. Z dodajanjem kalija lahko zavremo učinek digitalisovega glikozida z vplivom na Na^+/K^+ ATP-azo. Pri blagih oblikah zastrupitev je treba prenehati z dajanjem digitalisa, hkrati pa je treba dodati kalij per os. Pri težjih zastrupitvah, kjer so prisotne tahikardije, pa je treba uravnavati elektrolite v plazmi, dodajati antiaritmike in uporabljati protitelesa proti digoksinu^{7,8}.

1.2.2.2. Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta

1.2.2.2.1. Neselektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta

Neselektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, katerih glavni predstavnik je propranolol, se uporabljajo v terapiji hipertenzije, angine pektoris, glavkoma, aritmij, tahikardij, za preprečevanje miokardnih infarktov in migrenskih glavobolov ter kot simptomatsko zdravljenje hipertrofičnih subaortnih stenoz. Mehanizem delovanja je kompetitivno zaviranje odziva na beta1 in beta2 adrenergično stimulacijo, kar se kaže v znižanju srčne frekvence, znižanju kontraktilnosti miokarda, krvnega tlaka in potreb miokarda po kisiku. Znaki zastrupitve so kardiovaskularni kolaps, dispneja, depresija, kognitivna disfunkcija, nevtropenija, huda hipotenzija, sinusna bradikardija itd. Propranolol je topen v lipidih, zato prehaja krvno-možgansko bariero in povzroča epileptične napade in komo. Zdravljenje vključuje izpiranje želodca in/ali aktivno oglje, do 2 uri po zaužitju. Simptomatsko zdravljenje obsega dodatek naloksona za depresijo osrednjega živčevja, prav tako nalokson preprečuje epileptične napade in izboljšuje hipotenzijo^{6,9}.

1.2.2.2.2. Selektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta

Selektivni zaviralci receptorjev beta vključujejo atenolol, bisoprolol, metoprolol, betaksolol, acebutolol in esmolol. Uporabljajo se za zdravljenje arterijske hipertenzije in angine pektoris, za preprečevanje miokardnega infarkta, atrijske fibrilacije in simptomatsko zdravljenje hipertrofičnih subaortnih stenoz. Delujejo tako, da selektivno zavirajo beta1 adrenergične receptorje. Prekomerni odmerek oz. predoziranje povzroča tahikardijo, hipotenzijo, podaljšanje intervala QT in ventrikularno fibrilacijo. Zastrupitev nastopi hitro, dovolj so že dva- do trikratni terapevtski odmerki. V prvi uri po zaužitju pride v poštev izpiranje želodca in/ali dodatek aktivnega oglja. Zdravljenje je simptomatsko, uporabljajo pa se simpatomimetiki, atropin in glukagon^{6,9}.

1.2.2.3. Zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem

1.2.2.3.1. Zaviralci angiotenzin-konvertaze (ACE)

Zaviralci ACE se pogosto uporabljajo za zdravljenje hipertenzije in srčnega popuščanja ter pri bolnikih, ki so doživeli miokardni infarkt. Zaviralci ACE zmanjšajo vazokonstrikcijo in aktivnost aldosterona tako, da zavirajo encim, ki vrši pretvorbo angiotenzina I v angiotenzin II⁹. Tipični predstavniki so enalapril, kaptopril, ramipril in drugi. Maksimalni dovoljeni dnevni odmerek je 20 mg ramiprila, o zastrupitvah so poročali pri odmerkih okoli 400 mg. Pri zaužitju prevelikih odmerkov hitro nastopi huda oblika hipotenzije, prisotni sta še hiperkaliemija in hiponatriemija ter učinki, povezani z bradikininom, kot sta suh kašelj in akutni angioedem, ki lahko vodi do smrtno nevarnih zapor dotoka zraka. Dekontaminacija se opravi s pomočjo aktivnega oglja, nato se zastrupitve zdravi simptomatsko. Hipotenzija je v veliki večini primerov odzivna na dodatek tekočin (i. v. aplikacija), v primeru neodziva pa je treba intravensko dodati norepinefrin. Za pospeševanje izločanja učinkovine iz telesa se lahko uporabi večkratno dodajanje aktivnega oglja⁶.

1.2.3. M – zdravila za zdravljenje bolezni mišično-skeletnega sistema

Zdravila za zdravljenje bolezni mišično-skeletnega sistema so skupina zdravil, ki zajemajo zdravila s protivnetnim in protirevmatičnim učinkom, zdravila za lokalno zdravljenje mišičnih in sklepnih bolečin, mišični relaksanti, zdravila za zdravljenje protina, bolezni kosti ter druga zdravila za zdravljenje motenj mišično-skeletnega sistema. Ta zdravila se dobijo na recept ali brez recepta in so široko uporabljena v vsakdanjem življenju ljudi. Ravno zato so precej nevarna za zastrupitve, saj so prisotna v skoraj vsakem gospodinjstvu.

1.2.3.1. Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila oz. nesteroidni antirevmatiki (NSAR)

NSAR (M01A) so kemično precej raznolika skupina zdravil s podobnimi farmakološkimi značilnostmi, ki se uporabljajo predvsem za nadzor bolečine in vnetja. So ena izmed najpogosteje uporabljenih skupin zdravil. Delujejo kot zaviralci encima ciklooksigenaze (COX), tako na COX-1 kot na COX-2 izoenzim. Z zaviranjem encima COX so povezani tako farmakološki kot tudi toksični učinki. Klinični znaki zastrupitev se pri večini predstavnikov te skupine kažejo kot blage motnje v gastrointestinalnem traktu (GIT) ali pa potekajo povsem asimptomatsko. Vendar pa se pri velikih odmerkih teh zdravil lahko pojavijo tudi hujše oblike zastrupitev. Blage gastrointestinalne težave vključujejo slabost, bruhanje in bolečine v trebuhu, medtem ko se lahko pojavijo tudi hujše oblike zastrupitev, ki se kažejo predvsem kot zaspanost, zmedenost, tinitus, nistagmus in ataksija. Zastrupitve z visokimi odmerki, npr. ibuprofena, pa lahko povzročijo tudi epileptične krče, ledvično in jetrno odpoved, presnovno acidozo, komo, zastoj dihanja in smrt. Specifičnega antidota ni, v prvi uri po zaužitju pride v poštev izpiranje želodca, pri zaužitju več od 200 mg/kg telesne mase pa dodatek aktivnega oglja. Zdravljenje je simptomatsko, npr. za zdravljenje presnovne acidoze bolniku dodamo bikarbonate^{1,9}.

1.2.4. N – zdravila z delovanjem na živčevje

Zdravila, ki delujejo na živčevje, lahko delimo glede na kemično strukturo (npr. benzodiazepini, butirofenoni itd.), glede na mehanizem delovanja (inhibitorji monoaminooksidaze A (MAO)), glede na učinek na vedenje (halucinogeni, zaviralci osrednjega živčevja) oz. glede na klinično uporabo (antiparkinsoniki)⁴. Glede na ATC-klasifikacijski sistem pa jih delimo na anestetike, analgetike (sem spadajo opioidni analgetiki ter drugi analgetiki in antipiretiki), antiepileptike, antiparkinsonike, psiholeptike (antipsihotiki, anksiolitiki – sem spadajo benzodiazepini ter hipnotiki in sedativi), psihoanaleptike ter druga zdravila z delovanjem na živčevje.

1.2.4.1. Analgetiki

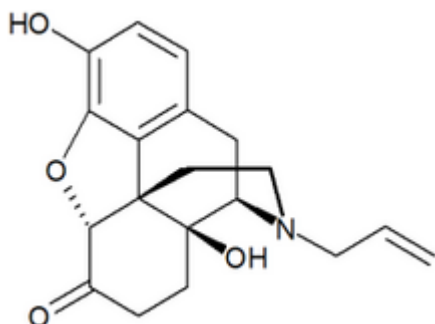
Med analgetike (N02) spadajo opioidni analgetiki in drugi analgetiki in antipiretiki. Uporabljajo se predvsem v terapiji bolečine in za znižanje telesne temperature. V skupino zdravil, ki se veliko zlorablja, spadajo vsekakor opioidni analgetiki ali opioidi, kot so morfin, tramadol, oksikodon, fentanil in drugi. V skupino drugih analgetikov in antipiretikov pa spada paracetamol. Veliko zdravil iz skupine analgetikov je na voljo brez recepta, kar predstavlja resen problem. Zaradi lahke dostopnosti so prisotni v številnih gospodinjstvih, kar je razlog za veliko število zastrupitev.

1.2.4.1.1. Opioidni analgetiki ali opioidi

Opioidi so skupina zdravil, ki izkazujejo podobne lastnosti kot opiat (alkaloidi, ki se nahajajo v opiju, npr. morfin). Opioidi so kemijsko zelo heterogena skupina zdravil, vendar imajo bistveno skupno lastnost, tj. zmožnost vezave na opioidne receptorje. Poznamo več kot 17 podvrst opioidnih receptorjev, najpomembnejši pa so mi- μ , delta- δ in kapa- κ ¹⁰. Največ opioidnih receptorjev se nahaja v možganih, najdemo pa jih tudi v hrbtenjači, perifernem živčevju in v GIT. Farmakološki učinek opioidne spojine je odvisen od njene afinitete do receptorjev, od podtipa receptorjev, na katere se pretežno veže, in od tega, ali spojina deluje kot agonist ali antagonist na receptorjih. Endogeni opioidi so endorfini in enkefalini, ki so pomembni pri odzivu telesa na stres. Eksogene opioide pa delimo v tri skupine, in sicer na *naravne opiate* (morfin, kodein ...), *polsintezne opioide* (heroin, oksikodon ...) ter *sintezne opioide* (petidin, metadon ...). Tramadol je učinkovina, ki sicer kemijsko ne spada med opioide, vendar deluje na μ receptorje in zavira ponovni prevzem serotonina. Glavni učinek opioidov je analgetični, delujejo pa tudi na izločanje hormonov, dihalni center (tako, da ga zavirajo), vplivajo na razpoloženje, kardiovaskularni sistem in GIT^{9,10}.

Toksični odmerki različnih opioidov so različni zaradi razlik v odmerku oziroma v jakosti le-teh. Tako je pri enakem odmerku morfin tudi do 1000-krat šibkejši kot fentanil, vendar enako učinkovit. Pri kroničnih uživalcih opioidnih analgetikov lahko pride do razvoja tolerance na opioide, od česar je tudi odvisen toksični odmerek opioida. Klinična slika

blage zastrupitve z opiodi se kaže kot zaspanost in upočasnenost, zenici sta zoženi, prisotni so slabost in bruhanje ter znižan krvni tlak, upočasnjen pulz in mišična ohlapnost. Pri hujših oblikah zastrupitev nastopita nezavest in odpoved dihanja, kar se lahko konča z zastojem dihanja in smrtjo. Tramadol lahko povzroči epileptične napade, metadon pa podaljšano dobo QT, z motnjami srčnega ritma in moteno krčljivost srčne mišice. Pri zdravljenju zastrupitev z opiodi je treba zastrupljenca čim hitreje predihavati in ga oksigenirati.



Slika 1: Struktura antidota pri zastrupitvah z opiodi: naloksona¹⁷.

Kot specifičen antidot je na voljo nalokson (slika 1), ki je kompetitivni antagonist na opioidnih receptorjih, deluje pa že v prvi minuti po intravenski aplikaciji. Zastrupitve z opiodi se lahko potrdi s hitrimi imunskimi urinskimi testi, čeprav koncentracija v urinu ne sovпада s težo zastrupitve^{1,11}.

1.2.4.1.2. Drugi analgetiki in antipiretiki

Analgetiki in antipiretiki sodijo med zdravila, ki so v splošnem široko v uporabi. Nekateri iz skupine neopioidnih analgetikov oz. antipiretikov so dostopni tudi brez recepta. Glavnega predstavnika te skupine, paracetamol, najdemo skoraj v vsaki domači lekarni, zato predstavlja relativno pogost vzrok namernih zastrupitev pri odraslih. Mehanizem delovanja je zaviranje encima COX, tako COX-1 kot tudi COX-2 ter COX-3 izoencimske oblike. COX 3 se nahaja v srcu in možganski skorji. COX 1 in COX 3 sta konstitutivna, COX2 pa je inducibilna in tudi konstitutivna. Paracetamol ima analgetičen in antipiretičen učinek,

medtem ko so njegovi protivnetni učinki šibki. Zelo hitro se absorbira iz prebavil, tudi pri zaužitju velikih količin. V telesu se paracetamol porazdeli precej enakomerno, 15 do 25% se ga veže na plazemske proteine. Pri terapevtskem odmerku je njegov razpolovni čas od 1 do 3 ur. Presnova paracetamola poteka večina v jetrih, nekaj se ga metabolizira tudi v ledvicah in črevesju. Glavna pot presnove je konjugacija v glukuronid in sulfat (z glukuronsko in žveplovo kislino). To so netoksični metaboliti. Nekaj paracetamola pa se presnovi z encimom citokrom P-450 2E1 (gre za oksidacijo), in sicer do N-acetil-p-benzikininimin (NAPKI). Ta metabolit je toksičen za jetrne celice. NAPKI se pri terapevtskih odmerkih s pomočjo glutaciona pretvori v netoksične produkte, ki se nato izločijo v urin. Pri zastrupitvah se količina glutaciona, ki presnavlja NAPKI, hitro izčrpa, preostala količina NAPKI pa se kovalentno veže na proteine hepatocitov in povzroča jetrno nekrozo. Pri približno 25 % ljudi po istem mehanizmu lahko povzroči tudi okvaro ledvic^{12, 13, 14}. Omenjena je tudi reakcija nastanka fenoksilnega radikala paracetamola. Ta radikal naj bi bil odgovoren za poškodbe, katere bi naj zakrivil NAPKI. Glutacion ga ne reducira popolnoma, askorbat pa ga¹⁴.

Na tem mestu je potrebno omeniti tudi posledice kombinacije alkohola in paracetamola. Če uživamo paracetamol in alkohol hkrati, alkohol kompetitivno inhibira encim citokrom P450 2E1 in tako zaustavi pot presnove paracetamola do toksičnega metabolita NAPKI. Pri kroničnem uživanju alkohola pa je ravno nasprotno. Alkohol inducira ta isti encim in posledično se zmanjša zaloga glutaciona in NAPKI se kumulira v jetrih. Tako je pri kroničnih alkoholikih toksičnost paracetamola povečana že pri terapevtskih odmerkih.

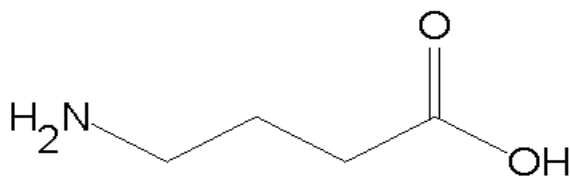
Pri odraslih je maksimalni terapevtski odmerek 4g paracetamola na dan (8 tablet), pri otrocih 2g (4 tablete). Otrokom, ki so mlajši od 6 let določimo odmerek glede na starost¹⁴. Toksični odmerek paracetamola je za odraslega med 6–7,5 g, medtem ko je letalni odmerek brez ustreznega zdravljenja 13–25 g. Potek zastrupitve se razdeli v štiri faze; v prvi fazi se pojavijo slabost, bruhanje, bledica, diaforeza, torej nespecifični klinični znaki, ali pa je bolnik povsem brez kliničnih znakov. Kazalci jetrne okvare so v mejah normale. V primeru hude zastrupitve (75–100 g) je prisotna še metabolna acidoza in motnje zavesti. Druga faza nastopi nekje v 24–36 urah po zaužitju paracetamola, kjer bolnik načeloma nima težav, vendar pa so prisotni patološko povečani jetrni testi. Najprej poraste vrednost aspartatne aminotransferaze (AST), podaljša se PT, poveča se koncentracija bilirubina, lahko pa se pojavita tudi presnovna acidoza in hipoglikemija. Tretja faza nastopi 72–96 ur po zaužitju.

Pojavi se močno izražena hepatotoksičnost, ki lahko vodi v jetrno odpoved, tako da se pojavi hemoragična diateza, hepatična encefalopatija s tremorjem, somnolenca ali koma. Prav tako pride do hiperamoniemije, histološka preiskava jeter lahko pokaže citolizo in centrilobularno jetrno nekrozo. Lahko nastopi smrt zaradi fulminantne jetrne odpovedi. Vzroki smrti, ki se pojavijo pri zastrupitvah s paracetamolom, so največkrat večorganska odpoved, pljučni edem in krvavitve. Četrta faza je označena kot čas obnove jeter. Pri blažjih oblikah zastrupitev lahko traja do nekaj dni, medtem ko je lahko pri hujših oblikah ta čas podaljšan na nekaj mesecev¹³.

Po zaužitju toksičnih odmerkov je najprej indicirana dekontaminacija prebavil in dodatek antidota. Specifični antidot, imenovan N-acetilcistein (NAC), je donor –SH skupine, ki so potrebne za regeneracijo glutationa. NAC povzroči redukcijo NAPKI do paracetamola in je indiciran v približno 8 urah po zaužitju toksičnih odmerkov¹³.

1.2.4.2. Antiepileptiki

Antiepileptiki so skupina zdravil, ki se jih uporablja za zdravljenje in preprečevanje epileptičnih napadov, pri sindromu kronične bolečine, bipolarnih efektivnih motenj in za profilakso migrenskih glavobolov. Kemijsko so zelo heterogena skupina zdravil, čeprav imajo nekatere skupne lastnosti, kar pa se kaže tudi pri zastrupitvah. V to skupino spadajo zdravila, kot so gabapentin, pregabalin, levetiracetam in drugi. Mehanizem delovanja omenjenih zdravilnih učinkovin je vezan na vezavo na receptorje za γ -aminomasleno kislino (GABA) (slika 2).



Slika 2: Struktura GABA¹⁶.

Toksični odmerki so za vsako učinkovino precej različni, zaradi ozkega terapevtskega območja vseh antiepileptikov pa so vsi odmerki nad terapevtskimi potencialno toksični¹⁴.

V klinični sliki zastrupitev se najpogosteje pojavijo motnje zavesti, konvulzije in motnje srčnega ritma. Zdravljenje je simptomatsko, včasih je potrebna dekontaminacija prebavnega trakta in zdravljenje konvulzij ali celo epileptičnih epizod. Za zdravljenje konvulzij so zdravila prvega izbora benzodiazepini, za zdravljenje epileptičnih napadov pa tudi psihofarmaki iz skupine barbituratov¹⁴.

1.2.4.3. Psiholeptiki

1.2.4.3.1. Antipsihotiki

Antipsihotiki so v uporabi že več kot 50 let. Imajo različne farmakološke učinke, delimo pa jih predvsem glede na receptorje v CZŠ, na katere delujejo. Tako jih razvrščamo v dve večji skupini: na *tipične (klasične) antipsihotike (TAP)*, za katere je značilna močna vezava na dopaminske receptorje, in na *atipične antipsihotike (AAP)*, ki se vežejo na različne receptorske sisteme, v največji meri pa na serotoninškega. Antipsihotiki imajo že v terapevtskih odmerkih značilne neželene učinke, enako pa velja tudi za zmerno predoziranje. Z večanjem zaužitih količin zdravil se razlike v kliničnih slikah bistveno zmanjšajo in se pri zelo hudih zastrupitvah skoraj ne razlikujejo več^{18,20}.

Klinično sliko zastrupitev najpogosteje spremljajo učinki na CZŠ in obtočila. Tako je prisotna mioza, retencija urina, motnje zavesti in konvulzije. Stanje zavesti je premo sorazmerno z zaužito količino zdravil. Znaki blage zastrupitve so zmedenost, zaspanost, včasih tudi agitacija. Za hude oblike zastrupitev so značilne različne stopnje motenj zavesti, od somnolence do globoke in dolgotrajne kome. Pri večini hudih zastrupitev se ugotavlja ozki in neodzivni zenici. Vpliv na kardiovaskularni sistem je opaziti pri 40 % bolnikov. Pojavi se znižan krvni tlak, motnje srčnega ritma in spremembe v elektrokardiogramu (EKG).

Prisotnost antipsihotikov je lahko določiti s toksikološko analizo telesnih tekočin in vsebine želodca, vendar so ti postopki časovno zamudni in zapleteni, koncentracija

učinkovin v krvi pa ni sorazmerna s stopnjo zastrupitve. Pri zdravljenju zastrupitev z antipsihotiki je najpomembnejša vzpostavitev vitalnih funkcij bolnika. Nekatera nujna stanja se zdravijo simptomatsko, nato pa se opravi lavaža želodca in drugi potrebni ukrepi in/ali dodatek aktivnega oglja ter saliničnega odvajala. Specifični antidot pri zdravljenju zastrupitev z nevroleptiki še ni poznan^{18, 21}.

1.2.4.3.2. Anksiolitiki

V skupino anksiolitikov spada najbolj uporabljena skupina zdravil, ki se jih zlorablja v samomorilne namene – benzodiazepini. Tipični predstavniki so alprazolam, diazepam, bromazepam in lorazepam. Po pogostosti zastrupitev so benzodiazepini vedno v samem vrhu ali tik pod njim, tako v Sloveniji kot tudi v drugih evropskih državah. Benzodiazepini so agonisti na benzodiazepinskih receptorjih. Ta vezava vpliva na sosednji GABA-receptor, ki je sklopljen s kloridnim kanalčkom. Pride do hiperpolarizacije, posledično do zmanjšane vzdražnosti membrane in zmanjšanega prevajanja akcijskih potencialov. Posledica je povečano inhibitorno delovanje živčnega prenašalca GABA. Ker delujejo le od prisotnosti GABA-e, jim rečemo sinergisti³². Tak mehanizem delovanja pri zastrupitvi povzroča nezavest in zastoj dihanja. Blagi znaki zastrupitve z benzodiazepini so zaspanost in upočasnenost, temu pa sledijo še afazija ataksija, nezavest, hipertermija in zastoj dihanja. Benzodiazepini imajo široko terapevtsko območje, zato je razlika med terapevtskimi in toksičnimi odmerki velika. V primeru zastrupitev s kratkodelujočimi benzodiazepini je pogostejši zastoj dihanja. Toksikološka preiskava krvi je navadno zamudna in ne vpliva na izbiro zdravljenja pri zastrupitvah. Zastrupitev lahko potrdimo tudi s hitrimi urinskimi testi, vendar koncentracija benzodiazepinov v urinu ne sovпада s težo zastrupitve^{1,20}.

Zdravljenje zastrupitev je usmerjeno v vzdrževanje vitalnih funkcij. Zastrupitev z benzodiazepini najhitreje potrdimo z dodatkom specifičnega antidota flumazenila, ki je kompetitivni antagonist na receptorjih GABA. Flumazenil začne delovati že v 1–2 minutah po intravenski aplikaciji. Če je potrebno, se opravi še dekontaminacija prebavil z aktivnim ogljem in odvajalom, izpiranje želodca pa v tem primeru ni potrebno^{1,19}.

2. NAMEN DELA

V zadnjem času število zastrupitev z zdravili narašča, predvsem na račun vse večje porabe zdravil za zdravljenje oz. preprečevanje kroničnih bolezni. Namen diplomske naloge je na podlagi zbranih podatkov o bolnikih in vrstah zastrupitev ugotoviti vzročno povezanost zastrupitev z nekaterimi dejavniki, kot so spol, starost, okoliščine in vrste zastrupitev z upoštevanjem klinične slike zastrupitve in načina zdravljenja. Osredotočili se bomo na zastrupitve z zdravili, ki so bile v letu 2011 obravnavane v urgentnih internističnih ambulantah (IPP) v UKC Ljubljana.

V diplomski nalogi bomo analizirali vrste zastrupitev glede na starost in spol zastrupljenca ter letni čas zastrupitve. Primerjali bomo rezultate glede na spol in se dotaknili vzrokov za samomore. V nadaljevanju se bomo posvetili analizi rezultatov glede na zdravilne učinkovine, ki se najpogosteje pojavljajo pri zastrupitvah in v samomorilne namene, ter jih nato razdelili v dve skupini glede na namen (namerne ali nenamerne zastrupitve). Primerjali bomo tudi pojavnost zastrupitev glede na akutno oz. kronično izpostavljenost ter podrobno analizirali zastrupitve, kjer so bile uporabljene kombinacije več različnih zdravil. Na koncu bomo pregledali še klinične znake, ki se najpogosteje pojavljajo pri zastrupitvah, in najpogostejše oblike zdravljenja zastrupitev z zdravili.

V zaključku bomo naše rezultate primerjali z rezultati CZ med letoma 2001 in 2005. Omenjene rezultate bomo povzeli po članku z naslovom Zastrupitve z zdravili v Sloveniji¹.

3. METODE DELA

3.1. Preiskovanci

V raziskavo so bile vključene vse odrasle osebe, ki so bile leta 2011 v IPP pregledane zaradi diagnoze zastrupitev. Obravnavanih bolnikov na IPP v tem letu je bilo 22.937. Izmed vseh pregledanih je bilo 523 obravnavanih zaradi zastrupitve. V diplomski nalogi smo se osredotočili zgolj na zastrupitve z zdravili, teh je bilo 197, kar predstavlja 38 % vseh zastrupitev. Zbiranje podatkov je bilo odobreno s strani Komisije za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije.

3.2. Pridobivanje podatkov

Podatke smo zbirali iz knjig pregledanih bolnikov, ki jih vodijo na IPP v UKC Ljubljana. V te knjige so zapisane vse napotne in odpustne diagnoze, lahko je ena ali več, vseh obravnavanih bolnikov. Ob sprejemu bolnika se v knjigo vpiše bolnikove osebne podatke (ime in priimek, naslov in datum rojstva), vse napotne diagnoze iz napotnic ter po zaključku zdravljenja na IPP še odpustne diagnoze. Za potrebe raziskave v diplomski nalogi smo pregledali zapise za vseh 22.937 bolnikov, ki so bili leta 2011 obravnavani na IPP v UKC Ljubljana. Izpisali smo vse, ki so imeli diagnozo zastrupitev z zdravili (ali vsaj sum na zastrupitev). S pomočjo bolniškega informacijskega sistema Hipokrat smo pridobili vse podatke o anamnezah, laboratorijskih preiskavah, potekih zdravljenja in odpustnih diagnozah vseh obravnavanih zastrupljenec. Nato smo pridobljene podatke o bolnikih vnesli v obrazec »Prijava zastrupitve« (Priloga 1).

3.3. Vnos podatkov v obrazec »Prijava zastrupitve«

Od leta 2001 v Sloveniji obstaja Register zastrupitev, ki ga vodi CZ. Register zastrupitev omogoča pregled zastrupitev in predstavlja pomembno osnovo za preventivno in izobraževalno dejavnost na področju zastrupitev v Sloveniji. Istega leta je začel veljati tudi Pravilnik o sporočanju, zbiranju in urejanju podatkov o zastrupitvah na območju Republike Slovenije (Uradni list RS, št. 38/2000). Glede na omenjeni pravilnik so v Republiki Sloveniji vse pravne in fizične osebe, ki opravljajo zdravstveno dejavnost, dolžne v 24 urah ali najkasneje prvi naslednji delovni dan izpolniti obrazec »Prijava zastrupitve«^{1,22}.

Obrazec poleg osnovnih podatkov o bolniku (ime in priimek, naslov, spol, zakonski stan, teža v kg ...) vsebuje še podatke o ustanovi, ki prijavlja zastrupitev, podatke o bolnikovih razvadah (kajenje, uživanje alkohola in/ali drog), o mestu in okoliščinah zastrupitve, pot vnosa v telo, podatke o povzročitelju zastrupitve, klinični sliki zastrupitve ter o zdravljenju zastrupljenca. Na koncu obrazca so navedeni še izidi zastrupitve in napotitev bolnika po pregledu oz. odpustu. Obrazec potrdi zdravnik, in sicer s svojim podpisom. Po izpolnjenem obrazcu »Prijava zastrupitve« se vse podatke vnese v poseben računalniški program CZ, ki ga upravljajo zdravniki toksikologi, z namenom ustreznega razvrščanja in šifriranja za lažjo statistično obdelavo podatkov.

Za obdelavo enega bolnika, ki je vključevala identifikacijo zastrupljenca iz arhivskih knjig, vodenih na IPP v UKC Ljubljana, tj. pridobivanje podatkov iz bolnišničnega informacijskega programa Hipokrat, izpolnjevanje obrazca »Prijava zastrupitve« ter vnos in šifriranje podatkov v računalniški program CZ, smo v povprečju potrebovali 35 minut. Tako smo za zbiranje podatkov o zastrupitvah porabili okoli 100 delovnih ur.

3.4 Statistična obdelava podatkov

Po vnosu vseh prijav o zastrupitvah v računalniški program CZ je sledila še statistična obdelava podatkov. Podatke smo obdelali s pomočjo programa Microsoft Excel in jih predstavili v obliki grafov in preglednic. Pri primerjavi zastrupitev glede na spol smo uporabili hi-kvadrat preizkus (χ^2). Pri statistični analizi razlik med bolniki (spol, starost,

število ležalnih dni, število učinkovin) glede na namen zastrupitve (TS) in prisotnost motnje zavesti (koma ali somnolenca) smo uporabili logistično regresijo. Hipotezo smo preizkušali glede na statistično značilno vrednost $p < 0,05$. Za statistično analizo smo uporabljali računalniški program Statistical Package for Social Science (SPSS) 11.5 za Windows (SPSS, Chicago, Illinois, ZDA).

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

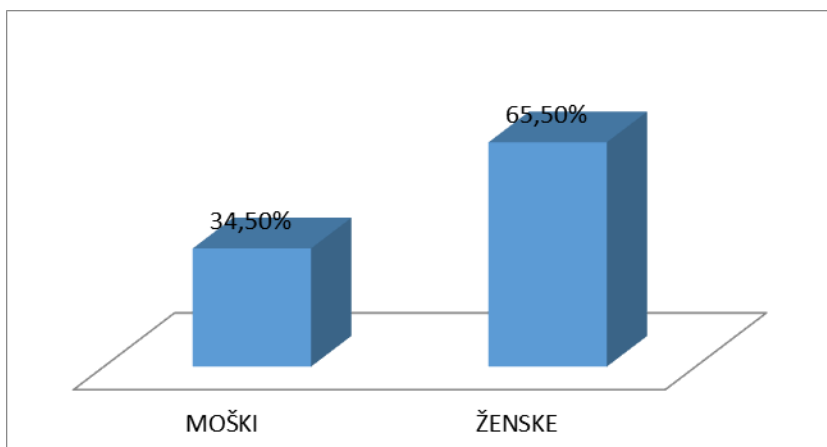
V diplomski nalogi smo obravnavali vse zastrupitve, katerih vzrok so bila zdravila. Vsi zastrupljenci so bili obravnavani na IPP v UKC Ljubljana, teh je bilo 197. Od leta 2001, odkar obstaja Register zastrupitev, je dostop do podatkov o zastrupitvah lažji, lažja je tudi analiza po različnih področjih, bolnišnicah ali regijah. Velik problem predstavlja podporačanje, predvsem zaradi pomanjkanja časa in kulture poročanja o zastrupitvah. Za izboljšanje preprečevanja in zdravljenja zastrupitev so potrebni podatki o vseh zastrupitvah v Sloveniji, kar pa se lahko doseže le z rednim prijavljanjem zastrupitev v Register zastrupitev Republike Slovenije.

4.1. Število zastrupljencev

V letu 2011, v obdobju med 1. 1. 2011 in 31. 12. 2011, je bilo v urgentnih internističnih ambulantah v UKC Ljubljana obravnavanih 197 bolnikov z diagnozo zastrupitve z zdravili. To predstavlja 38 % glede na vse obravnavane bolnike (523), ki so jih obravnavali v UKC Ljubljana.

4.2. Analiza zastrupljencev po spolu

Izmed 197 bolnikov, ki so bili obravnavani zaradi zastrupitve z zdravili, je bilo 68 moških in 129 žensk, kar predstavlja 35 oz. 65 % (graf 1). V letu 2011 se je z zdravili zastrupilo več žensk kot moških. Prevladovale so ženske, stare med 21 in 40 let, torej mlajše, kar sovпада s podatki iz Registra zastrupitev, kjer navajajo pogostejše zastrupitve pri ženskah nižje starosti, podobna slika pa se kaže tudi v drugih državah Evropske unije^{1, 26}. V raziskavi, narejeni na Švedskem leta 2012, kjer so primerjali uporabo različnih substanc med mladimi v 36 državah Evropske unije, so ugotovili, da je veliko več mladih žensk, ki posegajo po zdravilih z namenom zlorabe, kot moških²⁷.

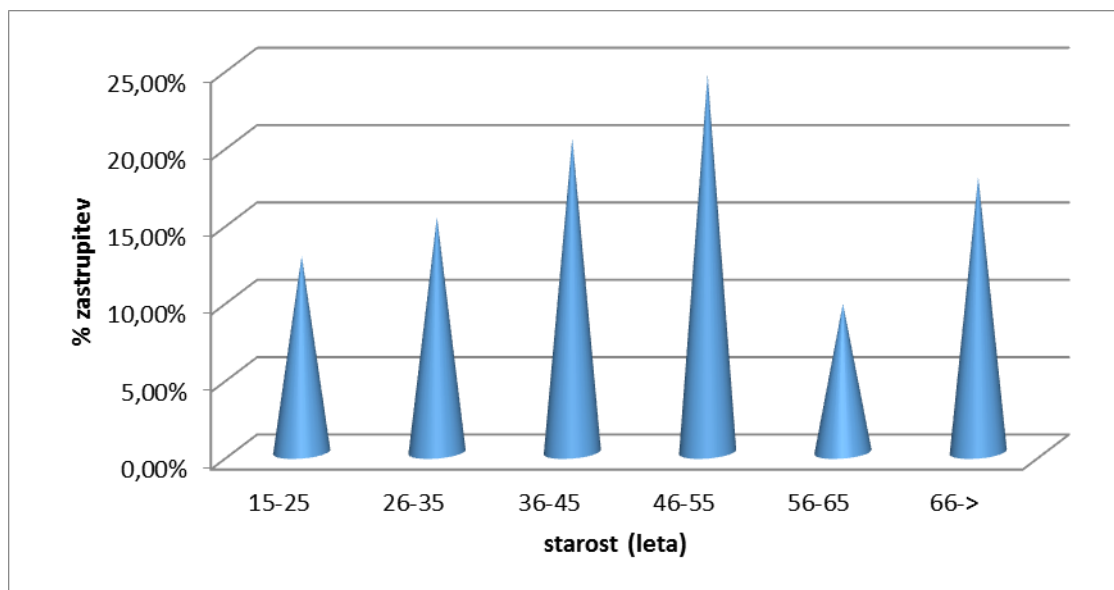


Graf 1: Prikaz zastupljenosti po spolu v % glede na število vseh zastupitev z zdravili (197 zastupitev).

4.3. Analiza zastupitev glede na starost

V grafu 2 so zastupljenosti razvrščeni v različne starostne skupine. Največ zastupljenosti spada v skupino od 44 do 55 let. Najstarejša zastupljenka je imela 90 let, zastupila se je z varfarinom, vendar natančnejši vzrok zastupitve ni znan. Najmlajša oseba, ki se je leta 2011 zastupila, je bila stara 18 let, šlo je za samomor, zastupitev z zolpidemom in 20 drugimi neznanimi zdravili. Povprečna starost pri ženskah je bila 47,8 leta, moški zastupljenosti pa so bili v povprečju stari 48,3 leta.

Tako v Sloveniji kot v drugih državah članicah Evropske unije pri zastupitvah prevladujejo ženske, predvsem mlajše, zanimivo pa je, da je pri ženskah v starosti med 45 in 50 let moč opaziti še drugi vrh zastupitev z zdravili, predvsem v samomorilne namene, kar lahko povežemo s pojavom menopavze v tem starostnem obdobju¹.



Graf 2: Prikaz zastupljenosti po starostnih skupinah, v % glede na število vseh zastupitev z zdravili (197 zastupitev).

4.4. Primerjava zastupitev glede na spol

Preglednica I: Primerjava 197 zastupljenih bolnikov v 6 različnih skupinah (poskus samomora, zastupitev z enim zdravilom, koma ali somnolenca, lavaža želodca, aktivno oglje ter ali je bil kot antidot uporabljen flumazenil) glede na spol.

	Poskus samomora (n = 138)	Zastupitev z enim zdravilom (n = 74)	Koma ali somnolenca (n = 79)	Lavaža želodca (n = 55)	Aktivno oglje (n = 115)	Flumazenil (n = 51)
Spol						
Moški (68)	37	20	23	22	34	16
Ženski (129)	101	54	56	33	81	35
p vrednost	0,030	0,150	0,235	0,269	0,119	0,644

V primerjavi zastupitev glede na spol je bilo vključenih 197 zastupljenosti, od tega 129 žensk in 68 moških. Za statistično obdelavo teh podatkov smo uporabili program SPSS ter hi-kvadrat preizkus (χ^2) ($p < 0,05$).

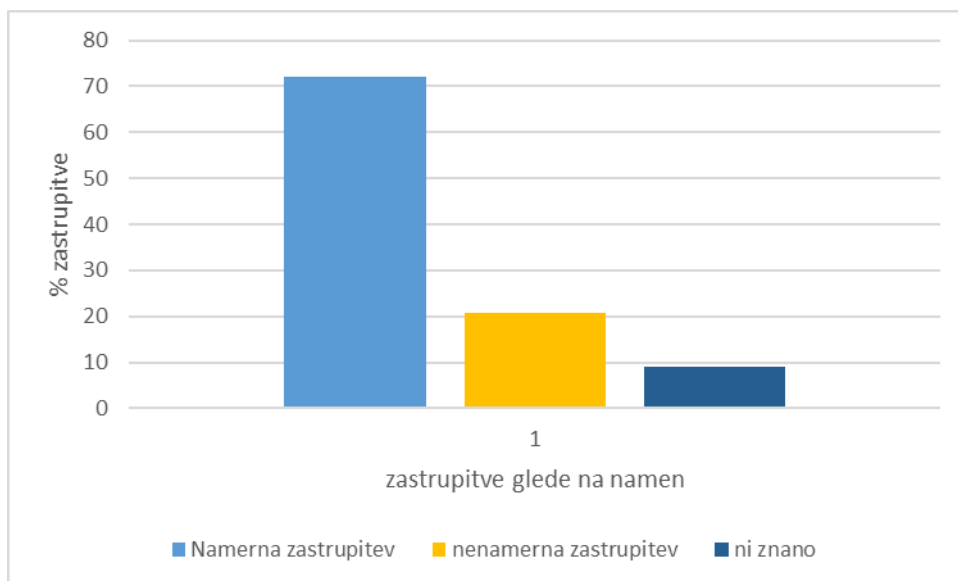
Zastrupljeni z zdravili so se glede na spol razlikovali le v vzroku zastrupitve. Ženske, ki so se zastrupile z zdravili, so to naredile pogosteje v samomorilne namene kot moški. Če naše podatke primerjamo z ameriškimi, opazimo, da so predvsem v primeru zastrupitev z zdravili z namenom samomora vedno ženske prevladovale z izbiro zdravil kot obliko za izvedbo samomora, moški so večinoma uporabili orožje. V študiji, ki so jo izvedli v ameriški zvezni državi Kaliforniji, so se ženske z namenom samomora 4-krat pogosteje zastrupile z zdravili kot moški. Moški so pri kar 73 % v samomorilne namene uporabili orožje³⁰.

4.5. Analiza zastrupitev glede na namen

Izmed 197 zastrupitev je šlo pri 72,1 % (142) za namerno zastrupitev, od tega velika večina v samomorilne namene (v 138 primerih oz. 70,1 %). Ostalo so bile nenamerne zastrupitve (41 primerov oz. 20,8 %) ali pa okoliščine zastrupitve niso bile znane (18 primerov oz. 9,1 %) (graf 3).

V letu 2011 je bilo največ zastrupitev namernih, predvsem v samomorilne namene, najbolj zastopane pri namernih zastrupitvah so mlajše ženske. Podatki za leto 2011 so podobni kot v poročilu CZ za leta 2001–2005, kjer je šlo prav tako za namerne zastrupitve z zdravili, torej se trend zastrupitev z leti ne spreminja¹.

Pri starejših odraslih v Sloveniji gre v veliki večini za nenamerne zastrupitve, kar sovпада tudi s trendi v nekaterih drugih državah²⁸. Pri nas se pri starejših najpogosteje nenamerne zastrupitve z zdravili zgodijo po 64. letu in z leti naraščajo, kar sovпада z dejstvom, da je vse več starejših, ki imajo predpisanih več zdravil hkrati, prav tako pa je videti problem v manjši izobraženosti starejših, ki težje sledijo navodilom za jemanje zdravil²⁹.



Graf 3: Prikaz zastрупitev glede na namen v % glede na število vseh zastрупitev z zdravili (197 zastрупitev).

4.6. Primerjava zastрупitev glede na poskus samomora

S pomočjo logistične regresije smo primerjali značilnosti zastрупljenih bolnikov in njihovega zdravljenja glede na okoliščine oz. namen zastрупitve (poskus samomora). V analizo smo vključili 179 zastрупljencev, od tega 138 oseb, ki so poskušale storiti samomor, in 41, ki niso (nenamerne zastрупitve). Ostalo, kjer okoliščine zastрупitve niso bile znane oz. nismo vedeli, ali je šlo za poskus samomora ali ne (18), nismo vključili v logistično regresijo in preglednico.

Preglednica II: Značilnosti zastrupljenih bolnikov in njihovega zdravljenja glede na okoliščine oz. namen zastrupitve (poskus samomora).

	Spol (moški/ženske) (68/129)	Zastrupit ev z enim zdravilo m (n = 64)	Koma (n = 6)	Somnolenca (n = 71)	Lavaža želodca (n = 53)	Aktivno ogljje (n = 110)
Spol						
Poskus samomora - da	37/101	50	6	56	49	87
Poskus samomora - ne	31/28	14	0	15	4	23
p vrednost	0,01	0,88	0,99	0,62	0,01	0,89

Bolniki, ki so se zastrupili z zdravili v samomorilne namene, se razlikujejo od ostalih vključenih bolnikov le po spolu in pogostosti dekontaminacije prebavil z lavažo želodca, saj je bilo med zastrupljenimi bolniki, ki so se zastrupili z zdravili v samomorilne namene, statistično pomembno več žensk kot moških ($p = 0,01$) in pogosteje so jim naredili lavažo želodca ($p = 0,01$).

V Sloveniji predstavlja zastrupitev z zdravili kar $\frac{2}{3}$ vseh zastrupitev, pri kar 80 % pa je zastrupitev namerna, predvsem z namenom samomora. Z enakim problemom se srečujejo tudi drugod po svetu, predvsem v razvitih delih. V letu 2011 je bilo največ poskusov samomora pri mlajših ženskah, kar sovpada tudi s podatki CZ med letoma 2001 in 2005.

80 % vseh zastrupitev z zdravili, z namenom samomora, predstavljajo zdravila z delovanjem na živčevje (N-skupina). Verjetno gre za posledico velike dostopnosti zdravil, saj velika večina ljudi, ki je posegla po zdravilih z delovanjem na živčevje, predstavlja bolnike z duševnimi (anksioznimi) motnjami. Skoraj polovica vseh zdravil, zaužitih v samomorilne namene, so predstavniki psiholeptikov (anksiolitiki, hipnotiki in sedativi), kjer prevladujejo benzodiazepini. Zastrupitve z benzodiazepini, z namenom samomora, predstavljajo najpogostejše zastrupitve z zdravili tudi v drugih državah Evropske unije, npr. v Italiji, Belgiji, Avstriji in na Švedskem, medtem ko v Grčiji in Veliki Britaniji predstavljajo peščico vseh zastrupitev (okoli 15 %). Pri nas gre najverjetneje za preveliko predpisovanje benzodiazepinov, lahko dostopnost in predvsem za zlorabo omenjenih zdravil. Benzodiazepinom v Sloveniji po pogostosti zastrupitev z namenom samomora

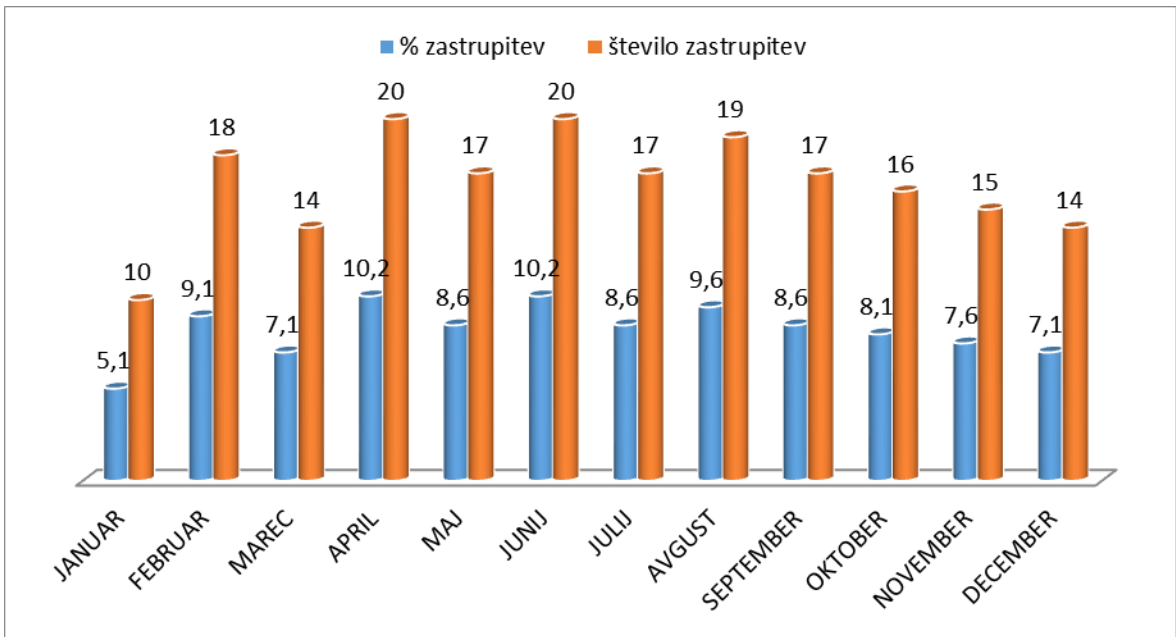
sledijo še antipsihotiki in antidepresivi ter zdravila za zdravljenje bolezni skeletno-mišičnega sistema – nesterodini antirevmatiki¹.

V letu 2011 je bilo v primeru samomorov moč opaziti povečanje števila lavaž želodca. Lavaža želodca je sicer najpogosteje opravljena v primeru uporabe zaviralcev kalcijevih kanalov, vendar je v letu 2011 najverjetneje na povečano število opravljenih lavaž želodca vplivalo to, da v primeru samomorov ljudje velikokrat zaužijejo večje število zdravil in zato znaki zastrupitve niso tipični. V veliki večini primerov je najverjetneje šlo za zastrupitve v hujši obliki, z lavažo pa dosežemo, da se zdravila, ki še niso bila prebavljena, odstranijo. Najbolj zastopana zdravila, ki so uporabljena v samomorilne namene, so sicer benzodiazepini, kjer pa se lavaža želodca praviloma ne opravlja¹.

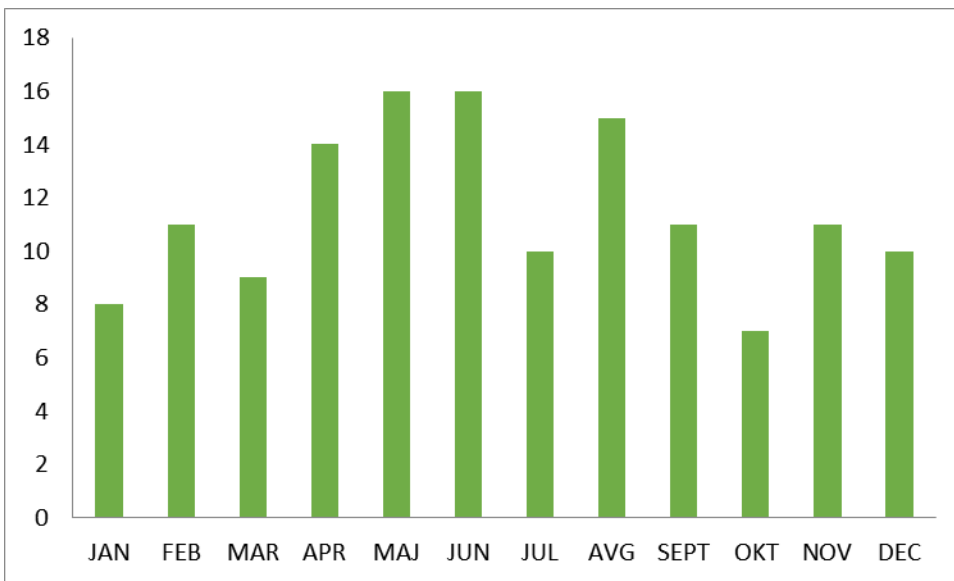
4.7. Analiza zastrupitev po mesecih

Na grafu 4 so prikazane zastrupitve po mesecih. Levi, modri stolpec predstavlja število zastrupitev, desni, oranžni pa % le-teh glede na število vseh zastrupitev z zdravili v letu 2011 (197 zastrupitev).

Iz grafa 5 je razvidno večje število samomorov v pomladnih oz. poletnih mesecih (april–avgust), kar ne sovпада z dejstvom, da je sicer več samomorov storjenih pozimi in v zgodnjih pomladnih mesecih, saj je takrat manj svetlobe, kar vpliva na sproščanje serotonina in melatonina²³. Ti podatki so podobni v Veliki Britaniji, medtem ko so v Grčiji samomori pogostejši v poletnih mesecih. Dokazano je tudi, da je v jesenskih in zimskih mesecih povečano število samomorov proti severu Evrope, saj so tam dnevi še krajši kot na jugu Evrope. V pomladnem obdobju oz. v obdobju zgodnjega poletja je porast samomorov najverjetneje povezan z večjo psiholabilnostjo in spremenjenim bioritmom v tem obdobju^{1, 25}.



Graf 4: Prikaz zastupitev z zdravlili po mesecih. Modri stolpci prikazujejo število zastupitev, oranžni pa odstotke, glede na celotno število zastupitev v letu 2011 (197 zastupitev).



Graf 5: Prikaz zastupitev z namenom samomora po mesecih.

4.8. Analiza zastupitev z zdravili glede na ATC-klasifikacijo

Preglednica III: Prikaz števila in % zastupitev glede na celotno število zastupitev z zdravili v letu 2011 (259).

ATC-klasifikacija zdravila)	(generično ime število	in	% zastupitev*
A – Zdravila za bolezni prebavil in presnove	5		1,9 %
<i>A02 – Zdravila za kislinsko pogojene bolezni</i>	2		0,8 %
omeprazol	1		0,4 %
ranitidin	1		0,4 %
<i>A03 – Zdravila za zdravljenje gastrointestinalnih funkcionalnih motenj</i>	1		0,4 %
butilskopolamin	1		0,4 %
<i>A10 – Zdravila za zdravljenje diabetesa</i>	1		0,4 %
metformin	1		0,4 %
<i>A11 - Vitamini</i>	1		0,4 %
vitamini kompleksa B brez dodatkov	1		0,4 %
B – Zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov	7		2,7 %
<i>B01 – Antitrombotiki</i>	7		2,7 %
varfarin	7		2,7 %
C – Zdravila za bolezni srca in ožilja	16		6,2 %
<i>C01 – Zdravila za bolezni srca</i>	3		1,2 %
metildigoksin	3		1,2 %
<i>C07 – Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta</i>	7		2,7 %
bisoprolol	2		0,8 %
metoprolol	2		0,8 %
propranolol	3		1,2 %
<i>C08 – Zaviralci kalcijevih kanalčkov</i>	2		0,8 %

nifedipin	1	0,4 %
verapamil	1	0,4 %
<i>C09 – Zdravila z delovanjem na renin- angiotenzinski sistem</i>	4	1,5 %
losartan	1	0,4 %
perindopril	1	0,4 %
perindopril, indapamid, kombinacije	1	0,4 %
ramipril	1	0,4 %
G – Zdravila za bolezni sečil in spolovil ter spolni hormoni	1	0,4 %
<i>G03 – Spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil</i>	1	0,4 %
gestoden, etinilestradiol, kombinacije	1	0,4 %
J – Zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij	4	1,5 %
<i>J01 – zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij</i>	4	1,5 %
azitomicin	1	0,4 %
ciprofloksacin	1	0,4 %
moksifloksacin	1	0,4 %
sulfometoksazol in trimetoprim	1	0,4 %
M – Zdravila za bolezni mišično- skeletnega sistema	12	4,6 %
<i>M01 – Zdravila s protivnetnim in protirevmatičnim učinkom</i>	5	1,9 %
etodolak	1	0,4 %
ketoprofen	1	0,4 %
naproksen	3	1,2 %
<i>M02 – Zdravila za lokalno zdravljenje mišičnih in sklepnih bolečin</i>	6	2,3 %
diklofenak	6	2,3 %
<i>M03 – Mišični relaksanti</i>	1	0,4 %
tizanidin	1	0,4 %

N – Zdravila z delovanjem na živčevje	221	85,3 %
<i>N02 – Analgetiki</i>	21	8,1 %
acetilsalicilna kislina	4	1,5 %
fentanil	1	0,4 %
oksikodon	1	0,4 %
paracetamol	8	3,0 %
tramadol	3	1,2 %
tramadol, paracetamol kombinacije	4	1,5 %
<i>N03 – Antiepileptiki</i>	13	5,0 %
karbamazepin	1	0,4 %
klonazepam	4	1,5 %
lamotrigin	2	0,8 %
metilfenobarbital	1	0,4 %
pregabalin	2	0,8 %
valprojska kislina	3	1,2 %
<i>N04 – Antiparkinsoniki</i>	3	1,2 %
biperiden	2	0,8 %
levodopa, karbidopa kombinacije	1	0,4 %
<i>N05 – Psihotropiki</i>	157	60,6 %
alprazolam	21	8,1 %
aripiprazol	1	0,4 %
bromazepam	18	6,9 %
diazepam	26	10 %
flurazepam	1	0,4 %
klobazam	1	0,4 %
klometiazol	6	2,3 %
klozapin	3	1,2 %
kvetiapin	27	10,4 %
lorazepam	4	1,5 %
midazolam	4	1,5 %
nitrazepam	1	0,4 %
oksazepam	2	0,8 %
olanzapin	6	2,3 %

promazin	3	1,2 %
risperidon	5	1,9 %
suhi ekstrakt cveta navadnega hmelja in korenine zdravilne špajke	1	0,4 %
sulprid	2	0,8 %
zipasidon	1	0,4 %
zolpidem	24	9,3 %
<i>N06 – Psihoanaleptiki</i>	29	11,2 %
agomelatin	2	0,8 %
amitriptilon	1	0,4 %
bupropion	1	0,4 %
duloksetin	2	0,8 %
escitalopram	10	3,9 %
flufenazin	1	0,4 %
mianserin	1	0,4 %
mirtazapin	1	0,4 %
paroksetin	3	1,2 %
rivastigmin	1	0,4 %
sertralin	4	1,5 %
tianeptin	1	0,4 %
venlafaksin	1	0,4 %
<i>N07 – Druga zdravila z delovanjem na živčevje</i>	2	0,8 %
buprenorfin	1	0,4 %
naltrekson	1	0,4 %
R – Zdravila za bolezni dihal	1	0,4 %
<i>R06 – Antihistaminiki za sistemsko zdravljenje</i>	1	0,4 %
loratadin	1	0,4 %

*Odstotki so preračunani glede na število zdravilnih učinkovin, ki so se v letu 2011 pojavile pri zastrupitvah (pri posamezni zastrupitvi je bilo uporabljenih tudi po več zdravil hkrati).

Preglednica III prikazuje zdravilne učinkovine, razvrščene po ATC-klasifikaciji, ki so se pojavile pri zastrupitvah v letu 2011. Skupno se je pojavilo 75 različnih zdravilnih

učinkovin. Pri kar 85 % je prišlo do zastrupitve z zdravili iz skupine N – zdravila z delovanjem na živčevje. Najpogosteje se pojavljajo učinkovine iz skupine psiholeptiki, kjer je do zastrupitve prišlo pri kar 60,6 %, pri čemer prevladujejo benzodiazepini. Najpogosteje uporabljena zdravilna učinkovina je bila kvetiapin (27 primerov oz. 10,4 %), temu pa sledi zolpidem (9,3 %). Med neopioidnimi analgetiki prevladuje paracetamol. Zdravilom iz skupine N po pogostosti sledijo še zdravila za zdravljenje bolezni mišično-skeletnega sistema (5 %). Najpogosteje uporabljena zdravilna učinkovina je bila diklofenak, in sicer v 6 primerih (oz. 2,3 %).

Benzodiazepini so, odkar obstaja Register zastrupitev Republike Slovenije (tj. od leta 1999), po pogostosti na prvem mestu, kar velja tudi za leto 2011. Zastrupitve z benzodiazepini so najpogostejše tudi v Italiji, Nemčiji, Belgiji in na Švedskem, medtem ko to ne velja za Grčijo in Veliko Britanijo. V Veliki Britaniji prevladujejo zastrupitve s TCA, kar je precej slabše, saj imajo te spojine ozko terapevtsko okno in so zato bolj nevarne, hkrati pa ni primerne antidota za zdravljenje teh zastrupitev. Na srečo je v Sloveniji le okoli 2 % zastrupitev s TCA (leta 2011 je bilo teh zastrupitev 0,4 %), medtem ko se v Veliki Britaniji in Grčiji ta odstotek giblje okoli 10 %¹.

Zastrupitve s paracetamolom v takem številu (leta 2011 so zabeležili 8 primerov oz. 3 %) so pričakovane, saj ima omenjeno zdravilo skoraj vsaka domača lekarna. Zaradi lahke dostopnosti in cenovne ugodnosti so zastrupitve s paracetamolom pogoste, velikokrat pa nenamerne. Predoziranje lahko nastopi hitro, saj si bolniki pogosto sami izbirajo režim odmerjanja in doziranja. Problem zastrupitev s paracetamolom je predvsem v toksičnih presnovkih, ki povzročajo akutno jetrno okvaro^{1,13}.

Če primerjamo število zastrupitev s paracetamolom v Sloveniji z zastrupitvami v Veliki Britaniji, je naš procent veliko nižji, saj je v Veliki Britaniji paracetamol najpogostejši vzrok za namerne in nenamerne zastrupitve. Predstavlja kar 48 % letno obravnavanih zastrupitev v bolnišnicah. Prav tako je vzrok za 100 – 200 smrtnih primerov na leto. V Veliki Britaniji je paracetamol prosto dostopen v prodajalnah in celo na bencinskih črpalkah. Raziskave, ki so jih opravili kažejo, da zmanjšana dostopnost tega zdravila, nadzor farmacevtov in tudi omejena količina, zmanjšajo število namernih in nenamernih zastrupitev, ter tudi smrtnih primerov³³.

4.9. Analiza učinkovin, uporabljenih v samomorilne namene

Med zdravili, ki so bila najpogosteje uporabljena v samomorilne namene, prevladujejo benzodiazepini, pri katerih se je pojavilo skupno 58 zastrupitev (35,4 %). Sledijo različni antipsihotiki (19,5 %) ter hipnotiki in sedativi (12,8 %). Ostalo so analgetiki in antidepresivi. Med benzodiazepini so se bolniki največkrat zastrupili z diazepamom, medtem ko so v samomorilne namene med antipsihotiki največkrat uporabili kvetiapin. Med analgetiki so zastrupljeni najpogosteje uporabili paracetamol in tramadol, med antidepresivi pa escitalopram in valprojsko kislino (preglednica III).

Med zastrupitvami v samomorilne namene in na splošno torej ni večjih razlik. V obeh primerih so benzodiazepini najpogostejši vzrok zastrupitev, kar sovпада tudi z drugimi državami Evropske unije. Zaradi povečanega predpisovanja in lahke dostopnosti se v Sloveniji soočamo z velikim številom zastrupitev, saj imajo zastrupljeni pogosto duševne, predvsem anksiozne motnje¹.

Preglednica IV: Prikaz najpogosteje uporabljenih zdravil v samomorilne namene.

<i>Generično ime zdravila</i>	<i>Število zastrupitev</i>	<i>% zastrupitev glede na število namernih zastrupitev (164)</i>
kvetiapin	22	13,4
diazepam	20	12,2
alprazolam	18	11,0
zolpidem	17	10,4
bromazepam	13	7,9
escitalopram	6	3,7
olanzapin	5	3,0
naproksen	5	3,0
paracetamol	4	2,4
klometiazol	4	2,4
klonazepam	4	2,4
promazin	3	1,8

tramadol	3	1,8
neznani benzodiazepin	3	1,8
valprojska kislina	3	1,8
klozapin	2	1,2
acetilsalicilna kislina (ASA)	2	1,2

4.10. Analiza kliničnih znakov pri zastrupitvah

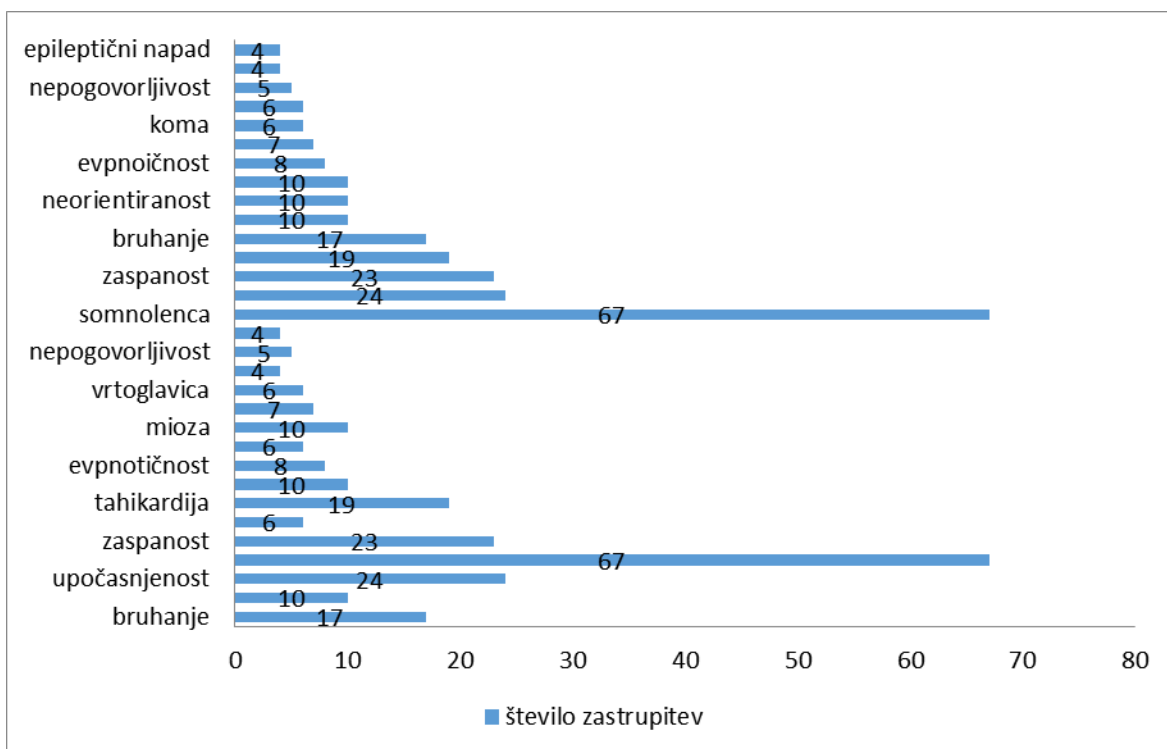
S pomočjo programa Wordle™ smo prikazali pogostost pojavljanja kliničnih znakov pri zastrupitvah z zdravili. Večje, kot so besede, bolj pogosto se je določen klinični znak pojavljal.



Slika 3: Prikaz pogostosti pojava kliničnih znakov pri zastrupitvah z zdravili (Lasten vir, 2015).

Iz grafa 6 je razvidno število kliničnih znakov, ki so se pojavljali pri vseh zastrupljenih. Klinični znaki, ki so se najpogosteje pojavljali, so somnolenca (67), upočasnjenoost (24) in zaspanost (23), kar sovпада z neželenimi učinki pri zastrupitvah z benzodiazepini, saj je bila ta skupina zdravil najpogosteje uporabljena. Ta zdravila delujejo na receptorje GABA v CZS in okrepijo zaviralno delovanje GABA NT, zato so tipični klinični znaki pri

predoziranju ravno somnolenca, zaspanost in upočasnjeno. Nato sledijo še motnje srčnega ritma, kot sta tahikardija (19) in bradikardija (6). V 6 primerih pa sta se pojavili tudi koma in respiratorna insuficienca¹.



Graf 6: Prikaz števila zastrupljenecv glede na klinične znake, ki so se pojavili pri zastrupitvah z zdravili.

4.11. Primerjava učinkovin, značilnosti bolnikov in njihovega zdravljenja, pri katerih sta bila najpogosteje izražena klinična učinka somnolenca in koma

Glede na najpogosteje izražena klinična učinka, somnolenco in koma (GCS < 15), smo v analizo vključili 197 zastrupljenecv. Od tega je imelo izražena oba klinična učinka 79 oseb, pri 118 pa se somnolenca in koma nista izrazili. Za analizo značilnosti in zdravljenja bolnikov, ki so bili ob sprejemu somnolentni ali komatozni, smo uporabili logistično regresijo ($p < 0,05$).

Bolniki, ki so se zastrupili z zdravili in so bili ob sprejemu somnolentni ali komatozni, so se razlikovali od ostalih bolnikov brez motnje zavesti le v zdravljenju s flumazenilom. Ti bolniki so flumazenil dobili pogosteje, verjetno zato, ker so se večkrat zastrupili z

benzodiazepini ali pa so vsaj zdravniki pogosteje posumili na to in jim dali flumazenil. Poleg tega pri bolnikih z motnjo zavesti ob zastrupitvi vedno poskusimo zdravljenje s flumazenilom, če ni podatka o možnih kontraindikacijah (npr. zastrupitev s TCA).

Preglednica V: Značilnosti bolnikov zastrupljenih z zdravili in njihovo zdravljenje glede na motnjo zavesti (sommnolenca in koma).

		Spol (moški) (n = 68)	Zastrupit ev z le enim zdravilo m (n = 74)	Poskus samomora (n = 138)	Lavaža želodca (n = 55)	Aktivno oglje (n = 115)	Flumazenil (n = 51)
Klinični učinek							
Sommnolenca	+	24	23	59	24	49	36
koma – da (79)							
Sommnolenca	+	44	51	79	31	66	15
koma – ne (118)							
p vrednost		0,29	0,13	0,69	0,99	0,44	0,01

4.12. Analiza zdravljenja zastrupitev

Največkrat uporabljena oblika zdravljenja zastrupitev je bil dodatek aktivnega oglja, ki so jo uporabili v 109 primerih oz. pri kar 55 %. Aktivno oglje zaradi svoje velike površine absorbira večje količine (strupenih) snovi, kar sovпада z dejstvom, da se pri veliki večini zdravil uporablja kot standardno zdravljenje. Aktivno oglje tako uporabljamo pri vseh zastrupitvah z benzodiazepini, zaviralci kalcijevih kanalčkov in zaviralci adrenergičnih receptorjev beta. Skupno je bilo v letu 2011 87 zastrupitev s temi zdravili.

Sledi dodatek fiziološke raztopine (66 primerov oz. 33 %) in lavaža želodca (59 primerov oz. 30 %). V 53 primerih oz. 27 % so za zdravljenje zastrupitev uporabili zdravilo flumazenil, ki je specifičen antidot za zastrupitve z benzodiazepini. Deluje zelo hitro (v 60 sekundah), navadno pa ga uporabljamo pri vseh nezavestnih pacientih, saj v primeru delovanja vemo, da gre za zastrupitev z benzodiazepini.

Zdravljenje zastrupitev je odvisno od zdravila, ki je bilo uporabljeno pri zastrupitvi. Za nekatera zdravila je na voljo ustrezen antidot, v veliki večini primerov pa je zdravljenje zastrupitve simptomatsko.



Graf 7: Prikaz zdravljenja zastrupitev v letu 2011.

5. SKLEPI

Problematika zastrupitev z zdravili je vse večje breme tako v Sloveniji kot tudi drugod v razvitem svetu. Trend predpisovanja (predvsem) zdravil z delovanjem na živčevje še vedno narašča kljub številnim poskusom omejevanja predpisovanja problematičnih zdravil. Zdravila v zadnjih letih postajajo vse dostopnejša, tako tista brez recepta kot tudi na recept, prav tako pa so dostopna tudi na »črnem trgu«. Po zdravljenih posega vse več mladih, čeprav se nemalokrat z zastrupitvami srečamo tudi pri zelo stari populaciji.

Ugotovili smo, da je bilo v letu 2011 več ženskih oseb, ki so se zastrupile z zdravili. Predvsem je šlo za zastrupitve s samomorilnimi nameni, kar je enako kot v letih 2001–2005. Povprečna starost žensk, ki so se zastrupile, večinoma z namenom samomora, je bila slabih 48 let, kar predstavlja drugi vrh pri zastrupitvah z zdravili. Po zdravljenih z namenom samomora posegajo večinoma mlajše ženske, ženske med 45. in 50. letom starosti pa predvsem v povezavi s pojavom menopavze v tem obdobju.

Zastrupljeni z zdravili so se glede na spol razlikovali le v vzroku zastrupitve. Ženske, ki so se zastrupile z zdravili, so to naredile pogosteje v samomorilne namene kot moški.

Prav tako smo ugotovili, da je bilo v letu 2011 več poskusov samomora v pomladnih oz. poletnih mesecih, kar lahko povežemo s povečano psiholabilnostjo in spremenjenim bioritmom v tem obdobju. Sicer je število samomorov večje v zimskih mesecih zaradi manj dnevne svetlobe, kar je povezano s sproščanjem melatonina in serotonina, število samomorov pa narašča proti severu Evrope.

Glede na ATC-klasifikacijo zdravil tudi v letu 2011 prevladujejo zdravila iz skupine zdravil, ki delujejo na živčevje. Kar 85 % zdravil pripada omenjeni skupini, največ pa je, kot vsa leta doslej, predstavnikov benzodiazepinov (87 primerov). Glede na število zastrupitev z benzodiazepini so tipični tudi klinični znaki zastrupitev in zdravljenje zastrupitev. Največkrat izraženi klinični znaki so bili somnolenca, upočasnjenost in zaspanost, kar kaže na delovanje benzodiazepinov na CŽS. Med zdravljenji zastrupitev je prevladoval dodatek aktivnega oglja in antidota flumazenila, kar kaže na zdravljenje zastrupitev z benzodiazepini, kjer je specifičen antidot flumazenil, ki deluje takoj (v 60 sekundah).

Za absolutno zmanjšanje števila zastrupitev je potrebnih veliko ukrepov, tj. poostren nadzor nad predpisovanjem »problematičnih« zdravil in hitro ukrepanje v primeru zastrupitve, ustrezne količine antidotov in predvsem povečano poročanje o zastrupitvah z zdravili.

6. VIRI IN LITERATURA

1. Brvar M, Možina M: Zastrupitve z zdravili v Sloveniji. Zdrav vestn 2008; 77: 39-45.
2. Brvar M, Slana M, Možina H, Možina M: Pregledi bolnikov v urgentnih internističnih ambulantah, zaradi neželenih učinkov zdravil. Zdrav vestn 2010; 330-8.
3. Humar M, Šmid-Korbar J, Obreza A: Farmacevtski terminološki slovar, Založba ZRC, Ljubljana, 2011; 36.
4. Kržan M, Černe K: Centralno delujoča zdravila in poskus na živali (3. Vaja pri predmetu farmakologija), Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani, <http://www.mf.uni-lj.si/dokumenti/65fddc2477fba6452b430f2d1b8fdc1a.pdf>, html [Dostop: 14.11.2014].
5. Kikelj D: Antitrombotična zdravila pri starostnikih. Farm Vestn 2005; 56: 78-82.
6. Leikin JB, Paloucek FP: Poisoning and Toxicology handbook, Fourth edition, Informa Healthcare, New York, 2008; 695-7.
7. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lanitop, [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/3C566FDD3562B1D3C12579C2003F53B3/\\$File/s-006975.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/3C566FDD3562B1D3C12579C2003F53B3/$File/s-006975.pdf), html [Dostop: 17.11.2014].
8. Zdravstvena.info – Portal za izobraževanje iz zdravstvene nege: Farmakologija vaja 5. del, 2009, <http://www.zdravstvena.info/vsznj/angina-pektoris-antiaritmiki-nevrotransmitorji-psihofarmaki-anksiolotiki-uspavala-in-pomirjevala-antipsihotiki-antidepresivi-anestezijska/>, html [Dostop: 17.11.2014].
9. Olson KR: Poisoning and drug overdose. 6th edition. San Francisco, McGraw-Hill, 2011; 107-21.
10. Laurence B: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th edition. McGraw-Hill Companies, Inc. 2011; 481-849.
11. Mrhar A: Zdravilo kot snovna, ekonomska in etična kategorija. Zapiski pri predmetu Regulatorna informatika, Fakulteta za farmacijo, 2011.
12. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ: Rang and Dale's Pharmacology, 6th edition, London, 2008; 535-87.

13. Šarc L, Jamšek M: Zastrupitve z neopioidnimi analgetiki. Med Razgl 2009; 48: 59-64.
14. Dolinar T, Mrhar A: Paracetamol – učinkovito in varno zdravilo? Farm Vest 2005; 4: 17-27.
15. Šarc L, Jamšek M: Zastrupitve z antiepileptiki. Med Razgl 2009; 48: 65-68.
16. ChemSynthesis, Chemical database: GABA, <http://www.chemsynthesis.com/base/chemical-structure-14300.html>, html [Dostop: 25.11.2014].
17. The Medical Dictionary: Naloxone, http://the-medical-dictionary.com/narcan/article_5.htm, html [Dostop: 25.11.2014].
18. Možina M: Zastrupitve z nevroleptiki, Psihiatrična bolnišnica Begunje. <http://www.pb-begunje.si/gradiva/Mozina1351439680205.pdf>, html [Dostop: 25.11.2014].
19. Grenc D: Zastrupitve s psihotropnimi zdravili, Med Razgl 2009; 48: 39-47.
20. Novak Grubič V: Uporaba antipsihotikov izven indikacij, Farm Vestn 2014; 65: 7-10.
21. Norman KL, David FG: Psychotropic drugs, 4th edition. St. Louis, Elsevier Mosby, 2005; 104-250.
22. Sekcija za klinično toksikologijo: Center za zastrupitve, UKC Ljubljana, Interna klinika. http://www.ktf.si/?page_id=526#, html [Dostop: 03.12.2014].
23. Kent ST, McClure LA, Crosson WL, Arnett DK, Wadljej VG, Sathiakumar N: Effect of sunlight exposure on cognitive function among depressed and non-depressed participants: a REGARDS cross-sectional study. Environ Health. 2009; 8: 34.
24. Wiegand TJ, Wax PM, Schwartz T, Y. Finkelstein, R. Gorodetsky, J. Brent. On Behalf of the Toxicology Investigators Consortium Case Registry Investigators. The Toxicology Investigators Consortium Case Registry - The 2011 Experience; Journal of Medical Toxicology, Dec 2012; 8 (4): 360–77.
25. Hatzitolios AI, Sion ML, Eleftheriadis NP, Toulis E, Efstratiadis G, Vartzopoulos D. Para suicidal poisoning treated in a Greek medical ward: epidemiology and clinical experience. Hum Exp Toxicol, dec. 2001; 20 (12): 611–7.
26. Mauri MC, Cerveri G, Volonteri LS, Fiorentini A, Colasanti A, Manfre S, et al. Parasuicide and drug self-poisoning: analysis of the epidemiological and clinical

- variables of the patients admitted to the Poisoning Treatment Centre (CAV), Niguarda General Hospital, Milan. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2005; 1: 5.
27. Hibell B, Guttormsson U, Ahlström S, Balakireva O, Bjarnason T, Kokkevi A, Kraus L. The 2011 ESPAD Report. Substance Use among Students in 36 European Countries. Stockholm: The Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs, 2012. http://www.idt.pt/PT/Investigacao/Documents/Relatorio/The_2011_ESPAD_Report_FULL.pdf, html [dostop: 11.01.2016].
 28. 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: 703–10.
 29. Rok Simon M. Poškodbe v Sloveniji: zakaj so problem javnega zdravja in kaj lahko storimo? *IVZ*, 2013. Str. 68-84.
 30. Kposowa AJ, McElvain JP. Gender, place, and method of suicide. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2006; 41(6): 435-443.
 31. Mrhar A, Pislar M. Farmakokinetični prostorni modeli. Predavanja pri predmetu Biofarmacija s farmakokinetiko. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo. http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/11/Predmeti/Biofarmacija_s_farmakokinetiko/Predavanja/Farmakokineti%C4%8Dni_Prostorni_Modeli.pdf, html [dostop: 25.03.2016].
 32. Anksiolitiki in hipnotiki. Ljubljana: Medicinska fakulteta. <http://www.mf.uni-lj.si/dokumenti/77b4b989ea05284ccebe84578a7ef0e6.pdf>, html [dostop: 24.03.2016].
 33. Mašič Peterlin L, Mrhar A. Toksičnost in zastrupitve s paracetamolom: Kako učinkovita je zakonodaja v Veliki Britaniji in kaj se lahko naučimo iz tega primera? *Farm Vest* 2009; 2: 115-7.

7. PRILOGE

7.1. Obrazec Prijava zastrupitve

Klinični center Ljubljana
CENTER ZA ZASTRUPITVE
Zaloška 7, 1525 Ljubljana
tel.(061) 30-24-57
fax.(061) 30-24-56

Prijava zastrupitve

1. Ustanova _____

2. Oddelek/ambulanta: _____ **Telefon:** _____

ambulantni pregled
datum pregleda: _____ Ura, minuta pregleda: _____

hospitalizacija
datum sprejema: _____ Ura, minuta sprejema: _____
datum odpusta: _____

3. Ime in priimek: _____ **4. Datum rojstva:** _____

5. Zakonski stan: _____

6. Izobrazba: _____ **7. Poklic:** _____

8. Spol:
 M 9. Nosečnost
 Ž 10. Dojenje

11. Telesna masa: _____ kg

12. Kadilec: ne
 da, količina _____/dan
 ni znano

13. Uživalec alkohola: ne
 da, količina _____/dan
 ni znano

14. Uživalec droge: ne
 da, katere _____
 ni znano

15. Izpostava:
 enkratna datum: _____ ura: _____
 večkratna / kronična datum : od _____ do _____
 ni znano

16. Mesto zastrupitve: _____

17. Okoliščine:

Nesreča/nenamerno dejanje:

- v gospodinjstvu
- na delovnem mestu
- v okolju
- požar
- hrana
- napačna uporaba
- nenamerno predoziranje
- neželjeni učinki zdravil
- drugo: _____

Namerno dejanje:

- poskus samomora
- napačna uporaba
- zloraba
- kriminalno dejanje
- drugo: _____

Neznano

18. Pot vnosa v telo:

- per os
- parenteralno
- inhalacija
- perkutano
- kombinirano
- drugo: _____

19. Povzročitelj zastrupitve: (zdravilo,kemikalij, rastlina...)

	generično/kemično ime	zaščiteno/ tovarniško ime	proizvajalec	količina
1				
2				
3				
4				
5				

20. Ostale pomembne diagnoze: (zapleti zastrupitve, poškodbe, prejšnje bolezni)

1	
2	
3	
4	
5	

21. Klinična slika zastrupitve:

- | | | | |
|-------------------------------------|---|--------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Somnolenca | <input type="checkbox"/> Resp. insuficienca | <input type="checkbox"/> Šok | <input type="checkbox"/> Epileptični napad |
| <input type="checkbox"/> Sopor | <input type="checkbox"/> Zastoj dihanja | <input type="checkbox"/> Hipotenzija | |
| <input type="checkbox"/> Koma | | <input type="checkbox"/> Aritmija | <input type="checkbox"/> Midriaza |
| <input type="checkbox"/> Delirij | | <input type="checkbox"/> Zastoj srca | <input type="checkbox"/> Mioza |

Kratek opis drugih simptomov, znakov, laboratorijskih izvidov:

22. Vzročna povezanost simptomov in povzročitelja (obkroži)

- | | | |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> potrjena
(potrjena prisotnost povzročitelja v telesu, simptomatika in časovni zamik sta ustrezna, ni drugih možnih povzročiteljev) | <input type="checkbox"/> verjetna
(prisotnost povzročitelja v telesu ni potrjena, simptomatika in časovni zamik sta ustrezna, ni drugih možnih povzročiteljev) | <input type="checkbox"/> možna
<input type="checkbox"/> vprašljiva / dvomljiva
<input type="checkbox"/> ni povezave |
|--|---|---|

23. Ocena resnosti zastrupitve oz. izpostave:

- netoksična izpostava (brez simptomov)
- blaga (blagi / prehodni simptomi, ki minejo spontano, zdravljenje navadno ni potrebno)
- zmerna (izraziti / dlje časa trajajoči simptomi, zdravljenje je navadno potrebno)
- huda (hudi / življenje ogrožujoči simptomi, zdravljenje je nujno potrebno)
- smrtna

24. Obravnava:

- ni bila potrebna
- samo opazovanje
- simptomatska
- podporna (oživljanje, dializa, umetna ventilacija)
- drugo

25. Dekontaminacija :

- izzivanje bruhanja
- lavaža želodca
- aktivno oglje
- salnično odvajalo
- drugo: _____

26. Antidoti (ime in količina):

- 1. _____
- 2. _____
- 3. _____
- 4. _____

27. Konzultacija toksikologa:

- ne
- da (datum: _____)

28. Množična zastrupitev :

- ne
- da (št. zastrupljenecv _____)

29. Izid zastrupitve :

- popolna ozdravitev
- s posledicami
- smrt
- neznano

30. Napotitev po pregledu / odpustu:

- domov
- v ambulanto: _____
- v bolnišnico: _____
- ostalo: _____

V _____, dne: _____ Izpolnil: _____ dr.med.

Šifra zdravnika/ce: _____

