



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

др Наташа Перковић Вукчевић

**ФАКТОРИ КОЈИ УТИЧУ НА ПРОЦЕС ЕЛИМИНАЦИЈЕ
БЕНЗОДИАЗЕПИНА, КЛИНИЧКУ СЛИКУ И ИСХОД АКУТНЕ
ИНТОКСИКАЦИЈЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНИМА КОД ОСОБА СТАРИЈЕ
ЖИВОТНЕ ДОБИ**

докторска дисертација

ментор

Проф. др Јасмина Јовић Стошић

Крагујевац, 2017.

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1 БЕНЗОДИАЗЕПИНИ	1
1.2. АНКСИОЗНИ ПОРЕМЕЋАЈИ И БЕНЗОДИАЗЕПИНИ	2
1.3. ХЕМИЈСКА СТРУКТУРА И ПОДЕЛА БЕНЗОДИАЗЕПИНА	3
1.4 ФАРМАКОКИНЕТИКА	5
1.4.1 Апсорпција и дистрибуција	5
1.4.2 Фармакокинетски модели	6
1.4.3. Биотрансформација	8
1.5 ФАРМАКОДИНАМИКА БЕНЗОДИАЗЕПИНА	9
1.6 ЕФЕКТИ БЕНЗОДИАЗЕПИНА КОД ОСОБА СТАРИЈЕ ЖИВОТНЕ ДОБИ	10
1.7 БЕНЗОДИАЗЕПИНИ У КЛИНИЧКОЈ ПРАКСИ	12
1.7. 1 Алпразолам	13
1.7.2 Клоназепам	14
1.7.3 Лоразепам	15
1.7.4 Мидазолам	16
1.7.5 Диазепам	17
1.7.6 Бромазепам	18
1.8 НЕЖЕЉЕНИ ЕФЕКТИ БЕНЗОДИАЗЕПИНА	19
1.8.1 Неуротоксичност и поремећаји стања свести посредовани бензодиазепинима	20
1.8.2 Антероградна амнезија	20
1.8.3 Делиријум	20
1.9 КЛИНИЧКА СЛИКА АКУТНЕ ИНТОКСИКАЦИЈЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНИМА	21
1.9.1. Лечење	22

1.10. ФЛУМАЗЕНИЛ - СПЕЦИФИЧНИ АНТИДОТ	22
1.10.1 Флумазенил- историјат	22
1.10.2. Фармаколошки профил флумазенила	23
1.10.3. Примена флумазенила после краткотрајне интравенске седације	23
1.10.4 Флумазенил у терапији парадоксалне реакције на бензодиазепине	24
1.10. 5 Флумазенил и бензодиазепинима изазвана респираторна депресија	24
1.10.6. Дозирање флумазенила	25
1.10.7. Индикације за примену флумазенила у акутним интоксикацијама	25
1.10.8 Нежељена дејства након примене флумазенила	26
1.10.9 Контраиндикације за терапију флумазенилом	26
1.11. КОМПЛИКАЦИЈЕ АКУТНЕ ИНТОКСИКАЦИЈЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНИМА	27
1.11.1. Аспирациона бронхопнеумонија	27
1.11.2 Рабдомиолиза	28
1.12. АНКСИОЗНОСТ, ДЕПРЕСИЈА И СУИЦИД У СТАРИЈЕМ ЖИВОТНОМ ДОБУ	29
2. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА	31
3. ХИПОТЕЗА	32
4. МАТЕРИЈАЛ	33
5. МЕТОДОЛОГИЈА	35
6. РЕЗУЛТАТИ	39
6.1. СОЦИО-ДЕМОГРАФСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА	39
6.1.1. Дистрибуција болесника у односу на животну доб	40
6.1.2. Социјалне карактеристике пацијената	41
6.2. КАРАКТЕРИСТИКЕ ЛЕКА	43
6.2.1. Врста ингестираног бензодиазепина (узрочник-агенс)	43
6.2.2. Ингестирана доза и време од ингестије	44
6.2.3. Време протекло од ингестије лека	45
6.3. ТОКСИКОЛОШКЕ АНАЛИЗЕ	46
6.3.1. Концентрација лека на пријему	46
6.3.2. Праћење елиминације лека	48

6.3.3. Елиминација бромазепама и диазепама	49
6.3.4. Акумулација лекова	53
6.4. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА	55
6.4.1. Поремећаји свести	55
6.4.2. Евалуација стања свести после 48 сати	56
6.5. КАРДИОВАСКУЛАРНИ ПАРАМЕТРИ	59
6.5.1. Артеријски крвни притисак и срчана фреквенца	59
6.5.2. Електрокардиографске промене	60
6.5.2.1. PR интервал	60
6.5.2.2. QT _c интервал	61
6.6. ЛАБОРАТОРИЈСКИ ПАРАМЕТРИ	63
6.6.1. Анализа најчешћих лабораторијских одступања	65
6.6.2. Хипоалбуминемија и стање свести	66
6.7. ТЕЖИНА ТРОВАЊА	66
6.8. СПЕЦИФИЧНА АНТИДОТСКА ТЕРАПИЈА	68
6.9. КОМПЛИКАЦИЈЕ	71
6.10. ИНТУБАЦИЈА И МЕХАНИЧКА ВЕНТИЛАЦИЈА	73
6.11. УТИЦАЈ КОМОРБИДИТЕТА	75
6.12. ПСИХИЈАТРИЈСКА ЕВАЛУАЦИЈА БОЛЕСНИКА	76
6.13. ИСХОД ЛЕЧЕЊА	78
6.14. ТРАЈАЊЕ ХОСПИТАЛИЗАЦИЈЕ	79
7. ДИСКУСИЈА	80
8. ЗАКЉУЧЦИ	109
9. ЛИТЕРАТУРА	111
10. ПРИЛОЗИ	119

1. УВОД

1.1 БЕНЗОДИАЗЕПИНИ

Бензодиазепини припадају групи седативно-хипнотичких агенаса, прописују се у бројним индикацијама укључујући терапију анксиозности, несанице, фобија, паничних поремећаја и акутне маничне фазе биполарних поремећаја. Представљају лекове избора за лечење генерализованих конвулзија. Ови лекови имају значајну улогу у припреми за интубацију и за краткотрајну седацију током ендоскопских процедура, а користе се као адјувантна терапија у лечењу хроничног болног синдрома и неуролептицима изазване неуромишићне дистоније (Lee и Ferguson, 2011).

Први синтетисани бензодиазепин, хлордiazепоксид, настао је 1961. године као резултат непланиране реакције у лабораторији Hoffman la Roche. Његова неочекивана фармаколошка активност уочена је у фази претклиничких испитивања, у фази скрининга, при рутинском испитивању могућих дејстава. Хлордiazепоксид је имао боље карактеристике од мепробамата, активност сличну хлорпромазину, а токсичност мању од фенобарбитона. Од свог појављивања бензодиазепини потпуно потискују барбитурате и постају најчешће прописивани лекови.

Због брзог почетка дејства и безбедног профила бензодиазепини су добро прихваћени од стране већине пацијената што резултује високој комплијантности. Бројна стања у којима се прописују ови лекови припадају хроничним поремећајима, као што су генерализовани анксиозни поремећаји и соматизирајући поремећаји, што захтева дуготрајну терапију. Имајући у виду да се велики број рецепата прописује за широк спектар мање-више меких индикација (које не испуњавају пуне критеријуме за психијатријске поремећаје) 70-тих година је вођена интензивна дебата да ли прописивање бензодиазепина треба да буде рестриктивније због развоја апстиненцијалних симптома, зависности и злоупотребе лекова. Ова иницијатива је у многим случајевима преценила релативно низак ризик од зависности и потценила

предности бензодиазепина што је довело до великог смањења у броју прописаних рецепата у касним 70-тим и 80-тим годинама. У сваком случају, данас бензодиазепини чине две трећине прописаних психотропних лекова и спадају у најчешће прописиване лекове било које класе (Marks, 1985) (Gelenberg и сар., 1983). До сада је синтетизовано неколико хиљада различитих бензодиазепина, а око 50 је доступно за клиничку употребу (Haefely и сар., 1985). Иако постоје многе сличности између различитих деривата бензодиазепина, постоје и значајне разлике које чине основу за рационалан избор између појединих препарата зависно од индикација и индивидуалних карактеристика пацијента.

Фармаколошке ефекте бензодиазепини остварују потенцирањем инхибиторних ефеката гама-амино бутерне киселине (GABA) у централном нервном систему посредством бензодиазепинских рецептора. Постоји добра корелација између примењене дозе, афинитета рецептора и терапијског ефекта (Griffin и сар., 2013) Бензодиазепини, алпразолам, флунитразепам, лоразепам, лорметазапам и триазолам, спадају у високо потентне препарате због великог афинитета за рецепторе у односу на примењену дозу.

1.2. АНКСИОЗНИ ПОРЕМЕЋАЈИ И БЕНЗОДИАЗЕПИНИ

Анксиозни поремећаји су најчешћи ментални поремећаји, они могу повећати ризик како за појаву коморбидних психијатријских поремећаја и злоупотребу дрога, тако и ризик од обољевања уопште (Demyttenaere и сар., 2004; Kessler и сар., 2010). Ово је разлог зашто су анксиолитици најчешће прописивани психоактивни лекови, посебно у развијеном свету. Поред бензодиазепина као анксиолитици користе се антиконвулзиви прегабалин и габапентин, буспирон, бета блокатори и антихсистаминици (Altamura и сар., 2013).

Почев од њиховог увођења у терпијску праксу, 60-тих година, бензодиазепини постају лекови избора за лечење анксиозности и несанице (Woods, 1992).

Бензодиазепини се чешће користе код белаца но у другим етничким групама, а двоструко више их користе жене у односу на мушкарце. Седативи, анксиолитици и хипнотици се обично прописују особама у шестој и седмој деценији живота, али не-медицинска употреба је највећа код младих људи од 18 до 25 година, са учесталашћу од 0,7-1,9% (Buckley и сар., 1995) Употреба бензодиазепина је честа код особа који

злоупотребљавају алкохол, до 40% алкохоличара повремено или истовремено са алкохолом прибегава самолечењу бензодиазепинима.

Прикупљени епидемиолошки подаци о употреби бензодиаземина варирају у различитим узорцима популације. Француска EVA студија показује да је инциденца употребе бензодиаземина код старијих особа износи 4,7/1000 особа месечно (Lechevallier-Michelle и сар. 2005). У SAD око 10% старијих особа редовно користи бензодиазепине као анксиолитике или седативе (Gleason и сар., 1998). Ова бројка је висока, као и 36 % одраслих радно способних особа који су терапији бензодиазепинима у оквиру лечења депресије (Valenstein, 2004).

Бензодиазепини као супстанце злоупотребе или рекреативне дроге су у великој мери потиснули барбитурате, метаквалон и глутетимид. Предност бензодиаземина, примењених у медицинске сврхе или у циљу злоупотребе, у односу на старије агенсе је свакако у много безбеднијем профилу и мањем ризику од озбиљних токсичних ефеката у случају предозирања (Buckley и сар., 1995).

Бензодиазепини су много безбеднији агенси у случају предозирања у поређењу са барбитуратима, међутим и они поседују бројне нежељене ефекте који су по механизму дејства у вези са њиховим терапијским ефектима. Најчешћи нежељени ефекти су психомоторна успореност, вртоглавица, поспаност, недосатак концентрације и координације, парадоксална ексцитација и ризик од развоја зависности (Ballenger и сар. 2001). У последњих неколико година спроводе се интензивна истраживања с намером да се пронађу алтернативни анксиолитички агенси који ће обезбедити исту или сличну ефикасаност и подношљивост са мање нежељених ефеката.

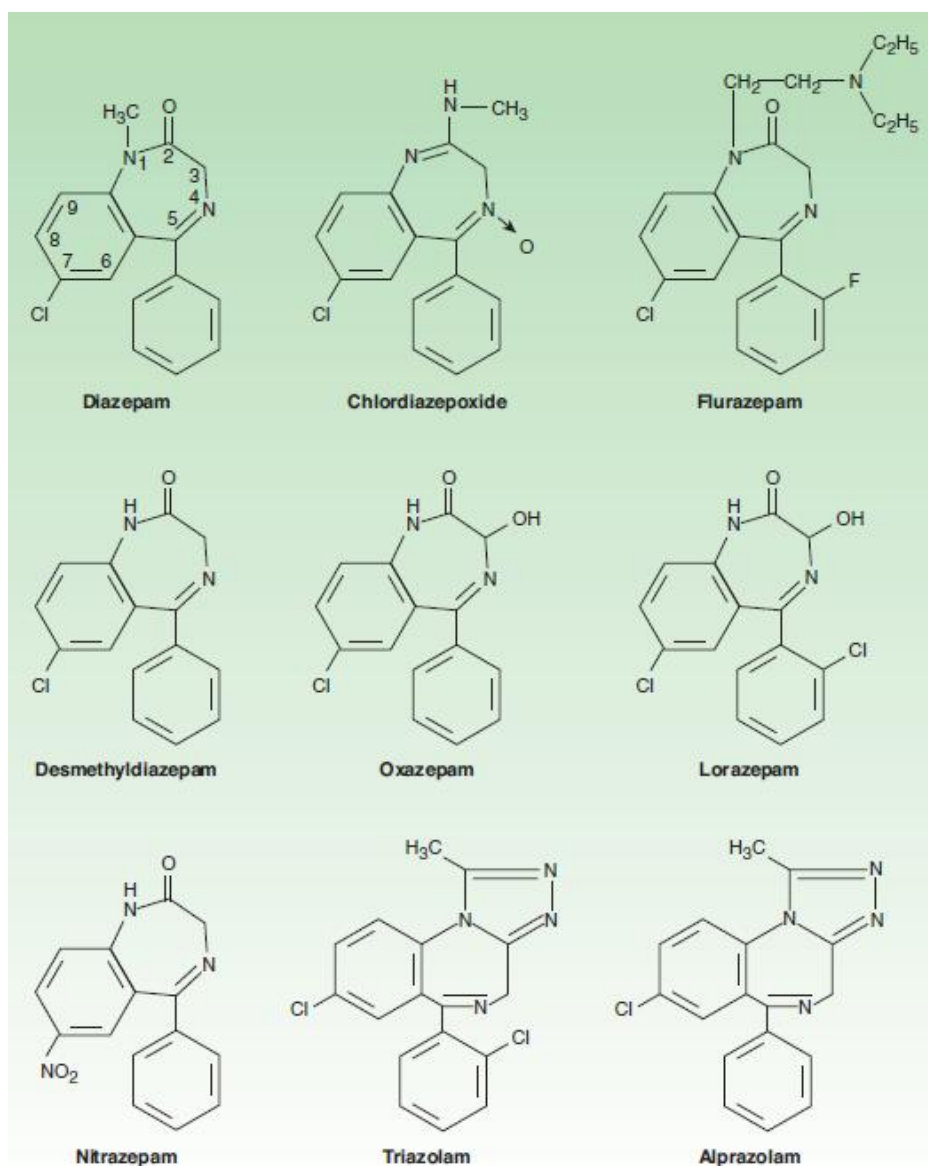
1.3. ХЕМИЈСКА СТРУКТУРА И ПОДЕЛА БЕНЗОДИАЗЕПИНА

Основна хемијска структура бензодиаземина садржи седмочлани 1,4-дiazepински прстен везан за ароматични (бензен) прстен са четири главна супституента која могу бити модификована без губитка основне активности. Супституенти на положају седмог угљениковог атома, као што су халогени или нитро група, неопходни су за седативно-хипнотичку активност. Алпразолам и триазолам имају нешто другачију структуру, триазолни прстен је додат на позицију 1 и 2.

Бензодиазепини су подељени, у односу на R-групу, у пет подгрупа: 2-кето бензодиазепини, 3-ОН бензодиазепини, 7-нитро бензодиазепини, триазоло-

бензодиазепини и имидазобензодиазепини. Препарати исте подгрупе имају слична времена полуелиминације и сличан метаболизам у јетри (Greenblatt и сар. 1983; Charney 2006).

У односу на дужину дејства бензодиазепини се могу поделити у четири групе. Тачније ова подела има у виду полу живот лека у плазми, више од 48 сати су препарати дугог дејства, између 24 и 48 сати су средње дугог дејства, мање од 24 сата су краткodelујући препарати, а између 1 и 7 сати су бензодиазепини ултра кратког дејства (Табела 1). Велике разлике у дужини дејства су последица присуства једног или више фармаколошки активних метаболита.



Слика 1. Хемијска структура бензодиазепина (преузето из Basic&Clinical Pharmacology, ed. 11th, 2010.г, Katzung и сар.)

Табела 1. Полувреме елиминације појединих бензодиазепина и њихових активних метаболита са полувременом елиминације које је дуже од изворног лека (Altamura и сар., 2013)

Бензодиазепини	Полувреме $t_{1/2}$ (h)	Активни метаболит са полувременом елиминације $t_{1/2}$ (h)
<i>Дугоделујући препарати ($t_{1/2} > 48h$)</i>		
Диазепам	20-70	Десметилдiazепам (39-96)
Хлоразепат		Десметилдiazепам (39-96)
Празепам		Десметилдiazепам (39-96)
Оксазепам		Десметилдiazепам (39-96)
Флуразепам	Врло кратко	Дезалкилфлуразепам (36-120)
Хлордiazепоксид	6-28	Десметилдiazепам (39-96)
Десметилдiazепам	(36-96)	
Медазепам	(1-2)	Десметилдiazепам (39-96)
Хлордесметилдiazепам	(60-78)	
Пиназепам	(10-15)	Десметилдiazепам (39-96)
<i>Средњеделујући ($t_{1/2}$ 24-48 h)</i>		
Флунитразепам	10-40	
Нитразепам	20-30	
Бромазепам	20-30	
Естазолам	20-30	
<i>Краткоделујући ($t_{1/2} < 24 h$)</i>		
Лоразепам	10-20	
Оксазепам	5-15	
Темазепам	8-20	
Лорметазепам	8-20	
Алпразолам	8-15	
<i>Ултракраткоделујући ($t_{1/2}$ 1-7 h)</i>		
Триазолам	1,5 - 5	
Мидазолам	1 - 4	
Бротизолам	4 - 7	
Етизолам	5 - 7	

Ова подела указује на могуће различите индикације и примену у клиничкој пракси. Краткоделујући бензодиазепини се примењују у лечењу несанице, док лекови средње дугог и дугог дејства се користи за терапију анксиозних поремећаја (Mandrioli и сар., 2008).

1.4 ФАРМАКОКИНЕТИКА

1.4.1 Апсорпција и дистрибуција

Брзина апсорпције након оралне примене и дистрибуција до централног нервног система (CNS), зависи од бројних чинилаца, а највише од липосолубилности. Апсорпција diaзепамa и активног метаболита хлоразепата бржа је од осталих лекова. Брзом апсорпцијом након оралне примене одликују се и триазолам, као и новији хипнотик золпидем. Како концентрација бензодиазепина у плазми опада, лек се редистрибуира између мозга и крви, те води престанку његових ефеката на CNS.

Бензодиазепини пролазе плацентарну баријеру и могу довести до депересије виталних функција новорођенчета, али се могу детектовати у мајчином млеку и утицати на одојче.

1.4.2 Фармакокинетски модели

У фармакокинетском моделу можемо да разматрамо две претпоставке. Прва, да је концентрација лека у плазми директно пропорционална концентрацији лека на рецепторском месту у све три фазе, апсорпција, дистрибуција и елиминација. Друга претпоставка је, да је клинички ефекат лека у директној корелацији са концентрацијом лека у плазми која је изнад минималне ефективне концентрације, односно C_{min} . Прва претпоставка је прихватљивија с обзиром да су бензодиазепини високо липофилни, лако пролазе хемато-енцефалну баријеру и успостављају еквилибријум, док је друга претпоставка донекле контроверзна. Чиста корелација концентрација – ефекат може бити приказана у експерименталном моделу. Концепт минималне концентрације, C_{min} , често се користи у фармакокинетском моделу за бензодиазепине, али овај модел има извесна ограничења. Наиме, C_{min} може варирати у зависности од методе којом се врши мерење клиничких ефеката. Истовремено треба узети у обзир и то да на релацију концентрација-клинички ефекат може утицати развој фармакодинамске толеранције. Концентрације бензодиазепина у плазми, након једне дозе, можемо посматрати у три фазе. У фази апсорпције ниво лека у плазми расте, јер се лек апсорбује и прелази у циркулацију. Током фазе дистрибуције долази до пада концентрације лека у плазми и преласка лека у ткива, као што су масно и мишићно ткиво и јетра. У фази елиминације, која почиње након достизања дистрибуционог еквилибријума, лек нестаје из свих одељака (компартамента) истовремено у складу са стопом елиминације. Апсорпција, волумен дистрибуције (V_d) и стопа елиминације појединих бензодиазепина се значајно разликује и сваки препарат има јединствену криву плазма концентрација.

Време до почетка дејства t_0 је време од ингестије до тачке где је C_{min} достигнут. Време t_0 није увек у сагласности са временом које је потребно да се достигне максимална концентрација у плазми (пик плазма левел) t_{pp1} . Уколико је већи степен апсорпције t_{pp1} и t_0 су ближи. Степен апсорпције лека је важна карактеристика јер указује на време потребно да се испоље клинички ефекти. Код лекова који се брзо апсорбују, као диазепам и флуразепам, брзо се постиже пик (максимум) у плазми, што

је у корелацији са брзим почетком дејства. Лекови са споријом апсорпцијом, оксазепам и темазепам, имаће дужи латентни период до настанка клиничких ефеката, t_0 , дају нижи пик у плазми, а пацијент осећа мање интензиван и постепен ефекат. Постоје три начина примене бензодиазепина, орални, интрамускуларни и интравенски. Изузетак је лоразепам који постоји у форми за сублингвалну примену са циљем да се постигне брже дејство, заобилазећи гастроинтестинални тракт, уз постизање ефеката интрамускуларне примене. Сви бензодиазепини се везују за протеине плазме у високом проценту, око 95%, што је вероватно разлог појачаног терапијског одговора код хипоалбуминемичних пацијената. Опадање концентрације бензодиазепина у плазми током фазе дистрибуције не може се објаснити једноставном кривом концентрације и једним полувременом елиминације. Зато говоримо о два полувремена елиминације $\alpha t_{1/2}$ и $\beta t_{1/2}$. Степен опадања концентрације у плазми због редистрибуције лека између централног и периферног и периферног одељка одговара полувремену $\alpha t_{1/2}$, док је $\beta t_{1/2}$ представља опадање концентрације лека због процеса елиминације односно метаболичке трансформације до инактивних коњугованих форми које се излучују урином. Узимајући у обзир ове чињенице говоримо о моделу са два одељка. За већину бензодиазепина када се достигне дистрибуциони еквилибријум 95% лека је у ткивима (периферни компартмент).

Код вишедозног терапијског режима, као што је вишекратна ноћна примена код несанице или учестала дневна примена код анксиозности може доћи до акумулације лека. Лекови који се брзо елиминишу (кратко-делујући) уколико се примењују у довољним размацима неће се акумулирати, док лекови са спором елиминацијом (средње-делујући и дуго-делујући) се могу акумулирати. Распољивост и акумулација лека зависе од дозног режима и од α и β полувремена. Уколико је време између доза краће од фазе дистрибуције, до акумулације ће доћи брже, јер је лек примењен док су плазма концентрације претходне дозе релативно високе. За терапију анксиозних поремећаја акумулација је пожељна, обезбеђује равнотежно стање у плазми (*steady-state*) и одржавања анксиолитичког ефекта. Ово спречава флукуацију нивоа у плазми, између доза, код лекова са брзом елиминацијом, а спречава се и повратак симптома кад ниво лека падне испод ефективне концентрације. За лечење хроничне несанице акумулација је нежељени ефекат обзиром да се током дана кумулирају седативни ефекти који могу бити праћени и поремећајима моторике. Степен депресије CNS-а након дуготрајне примене бензодиазепина не повећава се пропорционално са порастом

концентрације у плазми. Овај феномен се може објаснити фармакодинамском толеранцијом и адаптацијом.

1.4.3. Биотрансформација

За елиминацију бензодиазепина потребна је њихова претходна трансформација у хидрофилне метаболите па полувреме елиминације ових лекова зависи од брзине биотрансформације. Процес биотрансформације бензодиазепина одвија се у јетри уз помоћ микрозомалних ензима, процесима оксидације, деалкилације, алифатичне хидроксилације и глукуронидације. Већина бензодиазепина у првој фази подлеже процесима микрозомалне оксидације, које катализује цитохром P450 ензимски систем, при чему настају фармаколошки активни метаболити (Moltke и сар., 2000). Овај ензимски систем може бити оштећен код старијих особа и оболелих од цирозе јетре што узрокује продужавање β полувремена елиминације бензодиазепина. У другој фази метаболити се коњугују у глукурониде који се излучују урином. Неки од активних метаболита насталих у првој фази имају дуже полувреме елиминације од самог изворног лека. На пример N-дезметилдиазепам, има полувреме елиминације дуже од 40 сати, активни је метаболит хлордиазепоксида, диазепама, празепама и хлоразепата. Активни метаболит алпразолама, мидазолама и триазолама имају краткотрајно дејство. Кратко полувреме елиминације триазолама које износи око 2-3 сата опредељује овај лек да се он користи као хипнотик, а не као анксиолитик. Лоразепам се директно коњугује, једини је бензодиазепински препарат који прескаче прву фазу, и не ствара активне метаболите. Стварање активних метаболита компликује изучавање фармакокинетику бензодиазепине код људи обзиром да полувреме елиминације основног лека не мора бити у корелацији са временским следом (током) фармаколошких ефеката. Код примене поновљених доза бензодиазепина којим имају дуго полувреме елиминације, а њиховом биотрансформацијом настају и активни метаболити са дугим полувременом елиминације, постоји велика вероватноћа за настанак кумулативних учинака. Естазолам, оксазепам и лоразепам имају кратко полувреме елиминације и директно се метаболишу у неактивне глукурониде, због чега се кумулативни учинци, као што је претерана поспаност, код ових лекова не уочавају. Ови лекови су безбеднији за употребу код старијих особа јер капацитет коњугације лекова не опада са годинама за разлику од капацитета за оксидативну-микрозомалну оксидацију који се смањује са порастом животне доби.

Цитохром ензимски систем је укључен у метаболизам алкохола и бројних лекова, као што су орални контрацептиви, флуоксетин, циметидин, изонијазид, пропранолол итд. Истовремена примена ових лекова и бензодиазефина може продужити $\beta t_{1/2}$. Хронична употреба може довести до високе *steady-state* концентрације у плазми. У последњим деценијама повећава се опрез у вези потенцијалних лек-лек интеракција управо због сазнања о СYP изоензимима. Познати су утицаји психијатријских лекова, као што су SSRI антидепресиви, на СYP изоензиме.

Бензодиазепини у мањој мери подлежу и процесу ентерохепатичне рецикулације, посебно када се узимају са obroком богатим мастима који доводи до пражњења жучи из жучне кесице. Уколико је реч о леку велике липосолубилности, као што је диазепам, он доспева са билијарним садржајем до црева где се реапсорбује у циркулацију (Trevor AJ и Way WL, 2011).

1.5 ФАРМАКОДИНАМИКА БЕНЗОДИАЗЕПИНА

Бензодиазепини потенцирају и олакшавају активност γ -аминобутерне киселине (гама-аминобутерна киселина-GABA), главног инхибиторног неуротрансмитера у CNS-у. GABA се везује за два под типа GABA рецептора, подтип А и В. Бензодиазепини делују селективно на А подтип рецептора за γ -аминобутерну киселину, који посредују у брзој инхибиторној синаптичкој трансмисији на свим нивоима CNS-а (Обрадовић и сар.,2003). GABA_A рецептор представља комплекс, рецептор-хлоридни јонски канал који поред места за везивање бензодиазефина има и места за везивање бројних других супстанци, барбитурата, алкохола, стероида и инхалационих анестетика. Ови рецептор и имају пентамерну структуру и садрже пет подјединица, а главна форма рецепторског комплекса садржи α , β , и γ субјединице. Бензодиазепини повећавају реакцију на GABA-у, олакшавају отварање GABA-ом активираних хлоридних канала. Место за везивање бензодиазефина се налази између α и γ субјединице и разликује се од места за везивање GABA-е. Својим везивањем, бензодиазепини, повећавају афинитет GABA-е за везивање за комплекс GABA_A рецептор-хлоридни јонски канал. Они повећавају фреквенцију отварања хлоридног канала, док барбитурати продужавају време за које је канал отворен. За разлику од саме GABA-е, бензодиазепини и барбитурати имају мали афинитет за GABA_B рецепторе.

Осим ефеката који су посредовани ГАВА-ом, ова група лекова инхибира и преузимање аденозина. На овај начин се потенцира инхибиторни ефекат аденозина и ослобађање ацетилхолина. Фармаколошким ефектима бензодиазепина посредованим аденозином се може објаснити диалтација коронарних артерија и смањење периферног васкуларног отпора (Brenner и Stevens, 2011).

1.6 ЕФЕКТИ БЕНЗОДИАЗЕПИНА КОД ОСОБА СТАРИЈЕ ЖИВОТНЕ ДОБИ

Бензодиазепини су најчешће примењивана седативно-анксиолитичка средства у особа старије животне доби. Примећено је да бензодиазепини примењени у терапијским дозама могу да доведу до израженије седације код особа старије животне доби. Одређене фармакокинетске промене код тарих се сматрају узроцима повећане осетљивости на лекове, посебно оних који делују на централни нервни систем. Тако доза мидазолама потребна за постизање седације код старих износи 50% од оне индиковане код млађих испитаника, без обзира што не постоје разлике у фармакокинезици лека између група (Griffin и сар., 2013). На брзину до почетка дејства и трајање ефеката утичу брзина апсорпције и волумен дистрибуције V_d . Полувреме елиминације и клиренс одређеног бензодиазепина су параметри од којих зависи да ли ће доћи до акумулације при дуготрајној терапији.

Табела бр. 2 Измене у фармаколошким параметрима везане за старију животну доб и пол -преузето из „Фармакотерапија у геријатрији“ (Дураковић и сар., 2011),

Лек	Активни метаболити	Брзина апсорпције у диг. тракту	Везивање за протеине плазме	Волумен дистрибуције V_d	Полувреме елиминације
Оксазепам	нема	смањена	без промене	без промене	5-24
Лоразепам	нема	лагано смањена	доста смањена	без промене	16
Алпразолам	нема	лагано повећана у жена	без значајних промена	смањен (М < Ж)	17
Диазепам	дезметил-дiazепам	лагано смањена	јачо смањена	мало повећан (М > Ж)	85

Фармакокинетске разлике између младих и старије популације би могле делимично објаснити клинички утисак о појачаном дејству бензодиазепина на старију популацију. Свакако треба разматрати и могуће промене у бензодиазепинским рецепторима као разлог појачане осетљивости и/или наглашеног клиничког одговора

код особа старијих од 65 година. Избор одређеног бензодиазепинског препарата код старије популације треба да се заснива на брзини дејства и његовом трајању. Мању могућност за акумулацију имају препарати кратког и средње дугог дејства. Као предност на коју треба мислити при избору лека свакако је и то да ли током биотрансформације лек директно подлеже коњугацији. Због повољних фармакокинетских параметара оксазепам и лоразепам се сматрају лековима избора за особе старије животне доби. За разлику од њих, алпразолам се упркос кратком полувремену елиминације и непостајању активних метаболита не препоручује код старијих особа (Дураковић и сар.2011). Анксиозност која се јавља између појединих доза лека захтева често дозирање 3-4 пута.

Са старењем долази до опадања ефикасности хомеостатских механизма у организму. Ово се посебно односи на функцију CNS-а, јетре и бубрега. Промене у CNS укључују смрт неурона и њихову замену глијалним ћелијама, као и смањење нивоа интрацелуларних ензима и броја дендритских синапси.

Старење је често праћено порастом телесне масе а последица је повећања количине масног ткива. У раздобљу између 20 и 60 година у нормалним условима масно ткиво се увећава за просечно 4 % по години. Насупрот овоме, мишићна маса се смањује са порастом доби. Код жена у доби од 65 година смањује се просечно за 5 кг, а мушкараца за 12 кг у поређењу са особама средње животне доби. Укупна количина воде се смањује за око 10 до 15 % код особа старијих од 65 година у поређењу са средњом животном доби. Смањење је више изражено у интрацелуларној, а мање у екстрацелуларној течности. Однос ових компоненти је 2:1 у средњој доби док је у старијој доби мањи од 2:1. Ова смањења доводе и до смањења масе неких органа, нпр бубрега за трећину. Маса јетре опада мање, а маса плућа се не мења. С порастом доби смањује се телесна маса и маса активних ћелија, а ређе се догађају промене висине тела и телесне површине (Дураковић и сар., 2011).

Већа осетљивост старих на бензодиазепине може бити последица субклиничких поремећаја функције јетре и бубрега. Придружене болести и интеракције са другим лековима такође могу да допринесу повећаној вулнерабилности старије популације (Davies EA и O'Mahony MS, 2015).

1.7 БЕНЗОДИАЗЕПИНИ У КЛИНИЧКОЈ ПРАКСИ

У клиничкој пракси најчешће се користи класификација бензодиазепина у односу на полувреме елиминације. Краткоделујући бензодиазепини имају просечно полувреме елиминације од 1-12 сати, код средње делујућих просечно полувреме елиминације је од 12-40 сати, а код дугоделујућих полувреме елиминације налази се у опсегу од 40-250 сати. Да би се лек елиминисао из организма потребно је 5 полувремена елиминације (Fox и сар., 2011) Други начин да се класификују бензодиазепини је њихова потентност (јачина). Први у праксу уведени бензодиазепини имали су малу до средњу потентност (јачину). Овде би се могли уврстити хлордаиазепоксид, први синтетисани бензодиазепин, као и оксазепам и темазепам. Имајући у виду њихову ефикасност и релативно малу токсичност, они су брзо постали лекови прве линије за терапију анксиозности и неснице. Касније су синтетисани и у праксу уведени високо потентни бензодиазепини, као што су алпразолам, лоразепам и клоназепам. Са новим препаратима појавиле су се и нове индикације, пре свега терапија паничних премећаја. Бензодиазепини су пратећа терапија уз селективне инхибиторе преузимања серотонина (ССРИ) у лечењу опсесивно-компулзивних поремећаја, али су делотворни и као комбинована терапија са неуролептицима у лечењу акутне мање или агитације

Табела бр. 3 Терапијске, токсичне и леталне концентрације појединих бензодиазепина у крви према подацима из литературе (Moffat и сар.,2011).

Бензодиазепини	Концентрације у крви мг/л		
	терапијске	токсичне	леталне
<i>Дугоделујући $t_{1/2} > 24$</i>			
Диазепам	0,1 – 2,5	2,5 - 5	5 - 19
Флуразепам	0,02 – 0,1	0,2 – 0,5	0,8 - 24
Хлоразепат	2 нордиазепам	5 нордиазепам	-
Хлордизепоксид	0,4 - 3	3 - 20	26,4
Клоназепам	0,01 – 0,08	0,1	-
Н-дезметилдизепам	2	5	0,049 – 1,24
Празепам	0,3 - 2	-	-
<i>Средњеделујући $t_{1/2}$ (12-24)</i>	терапијске	токсичне	леталне
Бромазепам	0,05 – 0,2	0,3 – 0,4	2 - 7
Алпразолам	0,005 – 0,05	0,1 – 0,4	0,21 – 2,1
лоразепам	0,02 -0,25	0,3 – 0,5	-
Нитразепам	0,03 -0,1	0,2 – 0,3	0,75 - 5
оксазепам	0,5 -2	2 – 4,6	-
<i>Краткоделујући $t_{1/2} \leq 7$</i>	терапијске	токсичне	леталне
Етизолам	0,08	-	-
Бротизолам	0,001 – 0,02	-	0,01
Мидазолам	0,04 -0,10	1 – 1,5	-
Триазолам	0,006 – 0,017	-	0,07 – 0,12

Бензодиазепини који су касније уведени у клиничку праксу су високо потентни, имају побољшане терапијске ефекте, као што је брзина почетка дејства без обзира на пут примене. Међутим са повећањем потентности расте и ризик од нежељених дејстава. Све ово имајући у виду, клиничари морају, при прописивању одређеног лека да размотре појединачна својства као што су апсорпција, дистрибуција, полувреме елиминације и липосолубилност.

1.7. 1 Алпразолам

Алпразолам је кракоделујући, високо потентни бензодизепински препарат са полувременом елиминације од 6-27 сати. Иницијално је клинички испитиван за примену код паничних поремећаја, где је показао добру ефикасност и безбедност. Препоручена почетна доза алпразолама, као анксиолитика, је 0,25-0,5 mg per os три пута дневно, али масимална дневна доза не треба да прелази 4 mg. За паничне поремећаје користи се алпразолам у сличном дозном режиму, по рос, али масимална дневна доза је од 6-10 mg. Заједнички проблем са алпразоламом, је „*rebound*“ феномен, са повратком анксиозности, који се јавља при нагом обустављању терапије због кратког полувремена елиминације.

Алпразолам се добро апсорбује након оралне примене. Метаболише се процесом хепатичне микрозомалне оксидације уз CYP ензимски систем, подтип CYP3A4 и CYP3A5 (Williams JA и сар.2002). Након пероралне појединачне дозе од 1mg, код људи, алпразолам достиже максималну концентрацију у плазми (пик плазма концентрацион) од 12-22 µg/l током 1-2 h после дозе, волуме дистрибуције (V_d) му је од 0,8-1,3 l/kg, полувреме елиминације ($t_{1/2}$) је 8-15 сати и клиренс 0,7-1,5 ml/min/kg. Биорасположивост после пероралне примене је 80-100% Фармакокинетика је дозно независна и непромењена при вишеструком дозном режиму. Клиренс алпразолама је снижен код старијих особа, иако су оне здраве, а значајно је редукован код особа са цирозом јетре (Hirota N. и сар., 2001) Истовремена примена циметидина умањује клиренс алпразолама, док измене у клиренсу алпразолама се не уочавају уз удружену примену пропранолола, метронидазола, дисулфирама и оралних контрацептива. Биорасположивост алпразолама може бити повећана у случају истовремене примене литијум карбоната код пацијената са биполарним поремећајима што је вероватно последица смањења гастроинтестиналних симптома (Gupta B и сар., 2006). Код здравих

волонтера није утврђена интеракција између алпразолама и селективних инхибитора преузимања серотонина (SSRI), као што су пароксетин и сертралин. Међутим код флуоксетина, а још интензивније флувоксамина, који су инхибитори CYP3A4 уочава се пораст плазматске концентрације алпразолама (Calvo G. и сар., 2004 ; Preskorn SH и сар., 2000).

1.7.2 Клоназепам

Клоназепам је био други откривени високо потентни бензодиазепински препарат. Он делује, као високо потентни агонист GABA_A рецептора, али и као агонист серотонинских рецептора, остварује антиконвулзивне и антипсихотичне ефекте. Једна студија је показала да је мање ефикасан од литијума у лечењу акутне маније (Chouinard и сар.,1983). Када је клоназепам примењен заједно са SSRI препаратима у лечењу паничних поремећаја примећено је брже постизање терапијског одговора (Nardi и сар., 2006). Једна од студија је показала да је клоназепам, као и алпразолам, ефикасан у лечењу паничних поремећаја, а завршетак терапије није извао „rebound“ феномен и повратак симптома анксиозности јер клоназепам има дуже поувреме елиминације (Chouinard и сар.,1983). Клоназепам има мању липосолубилност у односу на друге високо потентне бензодиазепине те стога и мању вероватноћу за изазивавање антероградне амнезије. Терапија паничних поремећаја се треба започети клоназепамом у дози од 0,25 mg орално, два пута дневно, током 3 дана, а након тога дозу повећати на 0,5 mg два пута дневно. Максимална дневна доза не сме бити већа од 1-4 mg. За лечење напада панике код одраслих терапија се започиње са 0,5 mg орално, три пута дневно, а у овој индикацији максимална дневна доза је до 20 mg.

Клоназепам се брзо и комплетно апсорбује након оралне примене. Апсолутна биорасположивост је око 90%. Максималну концентрацију у плазми клоназепам достиже 1-4 сата после оралне примене. За протеине плазме се везује у мањем проценту у поређењу са осталим бензодиазепинима, око 85%. Највећим делом се метаболише, а само 2% клоназепам излучује се непромењено урином. Биотрансформација се одвија редукцијом 7-нитро групе до 4-амино деривата. Међупроизводи подлежу ацетилацији, хидроксилацији и глукуронидацији. Микрозомални ензими, подтип CYP3A, играју важну улогу у редукцији и оксидацији клоназепам. Полувреме елиминације, $t_{1/2}$, је 30-40 сати. Фармакокинетика клоназепам је дозно независна у односу на дозни режим.

Нема података да истовремена примена клоназепам утиче на метаболизам других лекова (Altamura и сар.,2013).

1.7.3 Лоразепам

Лоразепам је још један високо потентни бензодиазепин који има карактеристике кратко делујућих препарата. Он је мање липосолубилан у поређењу са алпразоломом што указује на мањи ризик од антероградне амнезије. Лоразепам има мањи афинитет за везивање за GABA_A рецепторе у односу на алпразолом, али значајно већи афинитет у односу на клоназепам. Овај лек се показао ефикасним и као антиконвулзив, али и као допуна антипсихотицима у лечењу агитација и маничних поремећаја (Lenox и сар., 1986 ; Modell и сар., 1985). После интрамускуларне ињекције лоразепам се брзо и комплетно апсорбује, а након сублингвалне примене достиже масимум у плазми после 60 минута. Лоразепам је јединствен по томе што директно подлеже глукуронидацији, без претходне метаболичке трансформације под утицајем цитохром р450 ензимског система. Због ове карактеристике лоразепам се може користити и код пацијената са поремећајима функције јетре и бубрега, са мањим ефектима на фармакокинетику лека (Olkola КТ и Ahonen J, 2008). Дозирање лоразепам у великој мери зависи од индикације. За лечење апстиненцијалне кризе код хроничног алкохолизма препоручује се 2 mg орално на 6 сати, а после четри дозе 1mg на 6 сати до укупно 8 доза. Код анксиозних поремећаја дозирање лоразепам се почиње се 2-3 mg орално, подељено у 3 дневне дозе, а максимална доза за ову индикацију не треба да прелази 10 mg. За седацију, у јединицама интензивне неге, лоразепам се користи у дози од 0,01-0,1 mg/kg/h интравенски.

Лоразепам се брзо апсорбује након оралне примене достижући максималну концентрацију после 2-3 сата, нивои у плазми су мерљиви током 24 сата, али фармаколошки ефекти ишчезавају после 6-8 сати. После интрамускуларне примене пик у плазми се достиже за 1 сат. Волумен дистрибуције лоразепам је 1,3 l/kg, а полувреме елиминације је између 10 и 20 сати. Лоразепам има слабу хибросолубилност и липосолубилност, чврсто се везује за протеине плазме, а његов метаболизам је не-оксидативни са формирањем инактивних глукуронида (Greenblatt DJ, 1981). Трудноћа утиче на фармакокинетику лоразепам, повећавајући волумен дистрибуције и орални клиренс уз скраћење полувремена елиминације. Повећање оралног клиренса може

указивати на повећање капацитета за глукуронидацију са последичним смањењем концентрације у плазми (Papini и сар., 2006).

1.7.4 Мидазолам

Мидазолам је кратко-делујући бензодиазепин који има већи хипнотички ефекат од диазепамом од кога је 1,5-2 пута потентнији (Reves JG и сар., 1985). Наглашен хипнотички ефекат мидазолама настаје због ометања поновног преузимања ГАВА-е. Мидазолам се користи у преоперативној припреми, као анксиолитик, седатив и хипнотик. Примењује се интравенски, интрамускуларно, орално, сублингвално, ректално, и назално. Парентерални препарати показују киселу реакцију, рН вредност им је 3.5, што га чини хидросолубилним. (Pieri L, 1983; Gerecke M, 1983). Хидросолубилност мидазолама је разлог зашто он ређе изазива венску иритацију и тромбофлебитис у поређењу са диазепамом (Midtling, 1987). Међутим, при физиолошком рН, мидазолам је један од најлипосолубилнијих препарата ове групе, због чега се брзо апсорбује и пролази хемато-енцефалну баријеру, уз брзо наступање клиничких ефеката.

Мидазолам има брзу редистрибуцију, што доводи до краћег трајања дејства и кратког полу-живота. Погодан је за континуирану инфузију управо због кратког полувремена елиминације. Као и други бензодиазепни, мидазолам изазива периферну вазодилатацију и смањење артеријског крвног притиска. Хипотензивни ефекат мидазолама је израженији у поређењу са диазепамом.

Мидазолам се метаболише у јетри преко цитохрома Р450 ензимског система до неактивног метаболита 1-хидроксимидазолама. За овај лек, антероградна амнезија је жељени ефекат, нарочито у оперативном лечењу. Амнестички ефекат је интензивнији него код диазепамом али је краћи но код лоразепамом (Kothary SP и сар., 1981). Код здравих одраслих особа препоручена доза мидазолама за преоперативну припрему је 1-5 mg интравенски 1 сат пре операције. Код пацијената са повећаним ризиком, као што су особе старије од 60 година или оне са хроничном опструктивном болешћу плућа, не више од 3 mg интравенски 1 сат пре операције. Безбедност и ефикасност оралне форме мидазолама није потврђена за децу млађу од 6 месеци. У преоперативној припреми деце старије од 6 месеци орални облик се може дати у дози и до 1 mg/kg (максимална доза 20 mg). Друга опција за педијатријску преоперативну седацију је

интрамускуларна или назална примена у дози од 0.1-0.5 mg/kg (максимална доза 10 mg). Мидазолам се може дати и интравенски код педијатријских пацијената, у препорученој дози, до максимално 10 mg. Већина деце захтева знатно ниже дозе за постизање жељених ефеката.

1.7.5 Диазепам

Диазепам је дугоделујући, средње потентни, препарат који се користи као антиконвулзив, анксиолитик, седатив и миорелаксанс. Најчешће је коришћени анксиолитик, а може се применити интрамукуларно, интравенски, орално и ректално. Диазепам има једнак афинитет за све BZD-сензитивне рецепторе у CNS-у. Анксиолитички ефекти наступају и при малим дозама посредством рецептора у лимбичком систему. При већим дозама диазепам доводи до миорелаксације, примарно посредством рецептора у кичменој моздини. Антероградна амнезија се виђа при већим дозама. Биотрансформацијом у јетри од диазепам настају три активна метаболита, оксазепам, темазепам и дезметилдиазепам који продужавају његово дејство. За особе старије од 40 година, полувреме елиминације диазепам се продужава за 1 сат за сваку годину живота, те тако код особе од 75 година износи 75 часова (Polasek и сар., 2012). Приликом прописивања овог препарата лекари морају имати у виду потенцијалне нежељене ефекте, претерану седацију и антероградну амнезију, који могу настати због акумулације активних метаболита. Нежељени ефекти могу бити врло тешки, посебно код старијих особа, или пацијента са оштећеном функцијом јетре и бубрега.

За интравенску примену, диазепам мора бити растворен са пропилен гликолом што га чини хидросолубилним. Међутим ово решење је разлог за појаву бола на месту интрамускуларне ињекције, а у неким случајевима и тромбофлебитиса. За терапију анксиозних поремећаја диазепам се примењује у дози од 2-10 mg орално, 2-4 пута дневно у зависности од тежине симптома и старости пацијента. Поред оралне, диазепам се може применити и парентерално у циљу уклањања анксиозности. Као додатак антиепилептицима, или миорелаксанс, диазепам се даје у дози од 2-10 mg орално до 4 пута дневно. Код статуса еpilepticusa даје се 5-10 мг интравенски сваких 15 минута до максималне дозе од 30 mg. Ако је потребно, ова доза може да се понови на 2 до 4 сата.

Када се примењује пероралним путем диазепам се брзо и комплетно апсорбује, достижући максималну концентрацију у плазми од 60-160 ng/l након 0,5 до 1,5 сат.

Уколико се примењује интрамускуларно, апсорпција зависи од више фактора, а неки од њих су дубина ињекционог места, количина масног ткива, могућа преципитација лека на месту ињекције. Код интравенске примене максимална концентрација у плазми се достиже за неколико минута, а опада током две фазе, инцијално брзо и у другој фази спорије. Концентрација у плазми директно је пропорционална примењеној дози и обрнуто пропорционална пацијентовој животној доби. Диазепам се највећим делом метаболизује у јетри и у врло малом проценту се излучује урином у непромењеном облику.

Диазепам се метаболише уз помоћ CYP3A4 ензимског система, а мала количина се непромењена излучује урином (Greenblat DJ и сар., 1988). Током хепатичне N-деметилације настаје активни метаболит N-дезметилдиазепам који је познат и као нордиазепам. Хидроксилацијом дезметилдиазепама настаје оксазепам, који је и сам активни метаболит, а он се потом трансформише до глукуронида. Поред њих настаје и темазепам, метаболит чија је активност мања. Значај оксазепама и темазепама је мого мањи обзиром да се ова два метаболита коњугују у истом степену у ком и настају (Baselt RC и Cravey RH, 1995).

Обзиром да је полувреме елиминације дезметил диазепама дуже и од самог диазепама потребан је посебан опрез због могуће акумулације и лека и активног метаболита. У случају предозирања полувреме елиминације обе компоненте, диазепама и дезметилдиазепама, је продужено и може изазвати поспаност, дизартрију, диплопије и вртоглавицу које се одржавају и седам дана након терапије активним угљем, диуретицима и флумазенилом (De Naro L и сар., 2001).

1.7.6 Бромазепам

Бромазепам се у клиничкој пракси најчешће користи као анксиолитик, мада има и својства доброг хипнотика. Примењује се и у терапији гастроинтестиналних спазума и енурезе, најчешће истовремено са антимукаринским агенсима. Прописује се у дози од 1,5-12 mg три пута дневно.

Бромазепам је средње-делујући 2-кето-бензодиазепин који се брзо апсорбује након оралне примене и након 1-2 сата достиже масимум у плазми који износи 72 ng/l. Волумен дистрибуције бромазепама је око 50 l, а клиренс 0,82 ml/min/kg. Полувреме елиминације је око 17 сати (просечно 11-22 сата). За метаболизам је одговоран CYP

ензимски систем, мада у неким радовима је потврђено да CYP3A4 није одговоран за метабилизам бромазепама (Harten J и сар., 1992).

Бромазепам се у мањем проценту везује за протеин плазме, око 70% је везано, што је мање у поређењу са другим бензодиазепинима, нарочито диазепамом. Ово се објашњава повећаном поларношћу молекула због присуства пиридилског радикала. Главни метаболички пут укључује хидроксилацију на позицији 3, а потом глюкуронидацију. Два метаболита су доминантна, 3-ОН бромазепам који је активан и 2-пиридил који је неактиван. Клиренс бромазепама износи 40 ml/min, а полувреме елиминације је продужено код старијих особа.

Истовремена примена итраконазола који је инхибитор CYP3A4 и бромазепама није значајно утицала на плазматску концентрацију бромазепама. Специфични подтип CYP ензима одговоран за метабилизам бромазепама није јасно идентификован. Током прве фазе метаболизма настаје 3-ОН бромазепам, активни метаболит, чије је полувреме елиминације слично самом бромазепаму и износи 17 сати. Истовремена примена циметидина или пропранолола смањује клиренс и продужава полувреме елиминације.

1.8 НЕЖЕЉЕНИ ЕФЕКТИ БЕНЗОДИАЗЕПИНА

Главни нежељени ефекти бензодиазепина су поспаност, конфузија и умор. При вишим дозама могу се јавити и ослабљена моторна координација, вртоглавица, успорен и неразговетан говор и замагљен вид. Могуће су и промене расположења, почев од еуфорије до хостилног и агресивног понашања. Бензодиазепини се споро елиминишу из организма, тако да при поновљеним дозама у дужем временском периоду, може доћи до значајне акумулације у масном ткиву и појаве знакова предозирања. Толеранција, зависност и апстиненцијални симптоми су нежељени ефекти који настају након дуготрајне примене (Fox и сар., 2011) Интеракције бензодиазепина и других лекова који се метаболишу уз учешће цитохром п 450 ензимског система су значајне за праћење како фармаокинетских и фармакодинамских карактеристика, тако и за појаву нежељених ефеката. Инхибитори овог ензимског система као што су орални контрацептиви, опиоиди, антидепресиви, неки антибиотици и антифунгални лекови, могу значајно да успоре метабилизам бензодиазепина и продуже њихово дејство. Насупрот њима, индуктори CYP 450 ензимског система, као што су карбамазепин, фенитоин, рифампицин могу убрзати њихову елиминацију.

Тешки нежељени ефекти се јављају у случају истовремене примене бензодиазепина и других лекова, посебно опиоида, када може доћи до значајних кардиоваскуларних и хемодинамских поремећаја. Респираторна депресија се много чешће јавља уколико су опиоиди комбиновани са бензодиазепинима и може се рећи да је дозно зависна. Тромбофлебитис и венска иритација се јавља код примене диазепама и лоразепама, а оба лека се примењују у хоспиталним условима у интравенској формулацији (Fox C и сар., 2011).

1.8.1 Неуротоксичност и поремећаји стања свести посредовани бензодиазепинима

Когнитивни поремећаји обухватају широку палету симптома и знакова бензодиазепинима индуковане неуротоксичности, као што су антероградна амнезија, прекомерна седација, поспаност, поремећаји моторике, опадање пажње и атаксија. Ови поремећаји су израженији код особа старије животне доби због метаболичких промена које прате старење. На такозваној Beer-listi (енгл. „Beers List“) налазе се бројни бензодиазепини, поред осталих фармаколошких агенаса, чија примена носи ризик уколико се примењују старијој популацији. Бензодиазепини су стављени на ову листу због чињенице да су когнитивна оштећења последица њихове акумулације, што повећава ризик од падова, прелома и саобраћајних незгода (Stuart B и сар., 2003).

1.8.2 Антероградна амнезија

Памћење можемо поделити у три категорије, сензорно, краткотрајно и дуготрајно. Примена бензодиазепина не утиче на сензорну и краткотрајну меморију, док дуготрајна меморија може бити оштећена. У преоперативној припреми бензодиазепини се користе баш због својих амнестичких својстава, док се у свим другим околностима амнезија сматра нежељеним дејством.

1.8.3 Делиријум

Делиријум или бунило је акутно конфузно стање често праћено халуцинацијама, делузијама, емотивном лабилношћу и анксиозношћу. Примена бензодиазепина, посебно код старијих особа, у јединицама интензивне неге повећава ризик од појаве делиријума. Поједине студије су показале да је инциденца делиријума код старих особа

лечених у јединицама интензивне неге висока и износи од 78% до 87% (McNicoll и сар., 2003; Bergeron и сар., 2001; Pisani и сар., 2006). Делиријум повећава морбидитет и морталитет јер повећава ризик од болничких инфекција али утиче и на продужавање хоспитализације. Бензодиазепини примењени пре пријема у јединицу интензивне неге повећавају ризик од делиријума у првих 48 сати (Pisani и сар.,2006).

1.9 КЛИНИЧКА СЛИКА АКУТНЕ ИНТОКСИКАЦИЈЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНИМА

Клиничке манифестације акутног тровања бензодиазепинима последица су седативног деловања на CNS. Ови лекови не изазивају орган специфичну токсичност и у већини случајева акутна тровања бензодиазепинима нису тешка. Клинички се првенствено манифестују различитим поремећајима свести, од сомноленције до коме, дизартријом, атаксијом, хипотонијом, хипорефлексијом или арефлексијом, мидријазом или миозом и хоризонталним нистагмусом (Јоксовић, 1999). Кардиоциркулаторни поремећаји су ређи, најчешће се јавља синусна тахикардија, али је могућа и хипотензија са брадикардијом. Електрокардиографски се могу регистровати знаци поремећаја провођења – AV блок I степена и/или сметње интравентрикуларног спровођења, као и негативан или бифазичан P у AVL (Hrvačević R. 1987).

Бензодиазепини углавном не узрокују озбиљнију депресију респираторног центра, мада она може бити наглашена у случајевима комбинованих тровања са антидепресивима и/или алкохолом.

Депресија дисања, срчани застој и хипотензија могу бити последица брзе интравенске примене бензодиазепина код особа са претходним обољењима срца и плућа (David C, 2011). Старије особе и оболели од хроничне обструктивне болести плућа су осетљивији на дејство бензодиазепина због чега код њих тровања овим лековима могу бити тешка и имати неповољан ток. (Farrel SE. 2001). Доказивање бензодиазепина у крви потврђује њихову акутну ингестију, али не указује на тежину тровања. Толеранција, истовремена ингестија других лекова, присуство активних метаболита, као и њихово везивање у удаљеним ткивима битно утичу на корелацију између нивоа бензодиазепина у крви и његових клиничких ефеката.

1.9.1 Лечење

Основни терапијски принципи у лечењу акутне интоксикације бензодиазепинима су неспецифична и супортивна терапија, уз мере опреза везане за проходност дисајних путева, респираторни и кардиоциркулаторни статус.

У случају пероралног тровања, које је и најчешће, први корак је елиминација садржаја из желуца. Лаважа се изводи у првом сату након ингестије, а мере гастроинтестиналне деконтаминације се насатављају применом једне дозе активног угља, 1g/kg телесне масе.

Бензодиазепини су често ингестирани са другим лековима, те због могућег развоја токсичности проузроковане другим агенсима, пацијенти морају имати комплетан мониторинг. Неопходно је размотрити и друге могуће узроке депресије CNS-а, укључујући хипогликемију, цереброваскуларне догађаје, инфекцију CNS-а, тровање угљен моноксидом и повреде главе.

У тровањима која се манифестују дубљим поремећајима стања свести, сопор, кома, индикована је примена флумазенила, специфичног компетитивног антагонисте бензодиазепинских рецептора (Hojer J, 1990). Овај лек је значајно изменио ток и смањио дужину хоспитализације акутно отрованих/ предозираних бензодиазепинима. У европским земљама је регистрован под именом Anexate®, у облику је ампула са 0.5 mg флумазенила у 5 ml воденог раствора и 1.0 mg флумазенила у 10 ml воденог раствора.

1.10 ФЛУМАЗЕНИЛ - СПЕЦИФИЧНИ АНТИДОТ

1.10.1 Флумазенил- историјат

Хаефлу и Хункелер су радећи на синтези хлордиазепоксида, шездесетих година прошлог века покушали да створе бензодиазепински дериват који ће деловати као антагониста (Tobin JM и Lewis N, 1960). Ово истраживање је иницијално било неуспешно али је довело до хипотезе о механизму дејству бензодиазпина преко γ -аминобутернекиселине (GABA). Користећи нове технике, 1977.г, везивање лиганда обележених радиоактивним изотопима, откривено је специфично место за које се везују бензодиазепини са високим афинитетом, а убрзо и 1,4-бензодиазепинска структура. Циљ даљих истраживања био је да се синтетише бензодиазепински препарат који ће имати наглашена анксиолитичка и антиконвулзивна, а умањена седативна и миорелаксантна својства. У ин витро условима овај дериват је имао висок афинитет везивања за рецепторе, али у ин vivo условима није испољавао активност. Оваква

дискрепанца се могла објаснити немогућношћу продирања (проласка) новог препарата у CNS. У експерименту на животињама показано је да у случају истовременог давања овог деривата са диазепамом, постиже се изненађујуће лоше ефекат диазепама. Овај недостатак дејства значио је откриће бензодиазепинског антагонисте. Уследиле су мање модификације током синтезе и као један потпуно нови синтетички производ први пут је приказан од стране Hunklera и сарадника 1981. године (Haefly W и Hunkler W, 1988).

1.10.2. Фармаколошки профил флумазенила

Бензодиазепински рецептори модулирају ефекте GABA-е на GABA_A рецепторима, повећавајући фреквенцију отварања хлоридних канала што доводи до хиперполаризације. Агонисти као нпр. диазепам стимулишу бензодиазепинске рецепторе и дају анксиолитичке, антиконвулзивне, седативне, амнестичке и миорелакснтне ефекте при малим дозама и хипнотичке ефекте у великим дозама. Флумазенил је хидросолубилни бензодиазепински аналог са молекулском масом од 302 Далтона. Он је компетитивни антагонист бензодиазепинских рецептора, са веома slabим агонистичким својствима, што је потврђено како на анималном моделу тако и код човека. Инверзни агонисти се везују за бензодиазепинске рецепторе и дају супротне ефекте, као што су анксиозност, агитација и конвулзије. Антагонисти, као што је флумазенил, компетитивно се везују за бензодиазепинске рецепторе, не изазивајући функционалне измене, али спречавају агонисте или инверзне агонисте да се вежу за рецепторе.

Студије на здравим добровољцима су показале способност флумазенила да доведе до реверзије седативних ефеката, интравенски датих бензодиазепина (30 mg диазепама, 3 mg лоразепама, 10 mg мидазолама) која је дозно зависна и наступа за неколико минута (Dunton AW и сар., 1988). Максималне ефекте достиже за 6-10 минута. Код већине испитаника постиже комплетну реверзију бензодиазепинских ефеката са дозом од 1mg која је титрирана са по 0,2 mg. Доза од 3 mg дата интравенски даје сличне ефекте као и доза од 1 mg, али ефекти трају два пута дуже (Nurtley NJ, 2004).

1.10.3. Примена флумазенила после краткотрајне интравенске седације

Диазепам и мидазолам су бензодиазепински препарати који се често користи за седацију током ендоскопских процедура или кардиоверзије. По завршетку

интервенција, примена флумазенила је оправдана и безбедна с обзиром да се потпуно отклањају ефекти седације уз делимичну реверзију амнезије и когнитивног оштећења. Код већине пацијената постигнут је одговор са применом флумазенила у дози од 0,4 до 1 mg, уз постепену титрацију по 0,1 mg/min. Постепеним титрирањем дозе смањује се могућност појаве непријатних симптома као што су, узбуђење, конфузија, агитација и емоционална лабилност. Седативни ефекти се ипак могу поново видети у периоду између 20 и 120 минута, зависно од дозе и фармакокинетице примењеног бензодиазепина као и дозе флумазенила. Управо због овог пацијенти морају бити пажљиво праћени уз могућност поновљених доза флумазенила у складу са клиничким одговором (Girdler NM и сар., 2002). Многи лекари, практичари, због ризика од реседације не користе флумазенил рутински.

1.10.4 Флумазенил у терапији парадоксалне реакције на бензодиазепине

Парадоксална реакција на бензодиазепине је потпуно непредвидљива, а потврђује се код 10 % одраслих и 3,4 % деце (Litchfield NB, 1980). Механизам је нејасан и обично се приписује дезинхибиционој реакцији. Најчешће се карактерише погоршањем општег стања које је праћено немиром, агитацијом, дезоријентацијом и дисфоријом (Fulton SA и Mullen KD, 2000). Ова реакција се јавља у распону од неколико минута до 210 минута након спроведене седације. Лечење подразумева високе дозе бензодиазепина, опиоида, дроперидола, заустављање процедуре и између осталог и примену флумазенила. Код шест пацијената који су развили парадоксалну реакцију на мидазолам интравенски је примењен флумазенил у дози од 0,2 до 0,5 mg, постигнут је повољан одговор након 30 секунди (Weinbroum и сар., 2001). Посебна пажња је потребна у нејасним случајевима, када се хипогликемија и хипоксија може прогласити за парадоксалну реакцију на бензодиазепине.

1.10.5 Флумазенил и бензодиазепинима изазвана респираторна депресија

Флумазенил не доводи до потпуне реверзије бензодиазепинима индуковане респираторне депресије и не препоручује се као терапија првог избора у овом случају. Респираторна депресија и инсуфицијенција се виђају у акутном тровању бензодиазепинима, а најчешће су узроковане релаксацијом глатких мишића дисајних путева и порастом отпора у горњим дисајним путевима, те опструктивном апнеом као

централним ефектом (Gueye P и сар. 2002). Иако флумазенил може довести до опоравка свести, заостаје алвеоларна хиповентилација због чега су друге стандардне процедуре индиковане и имају примат, а то су репозиција дисајног пута, примена кисеоника преко пријањајуће маске, ендотрахеална интубација и механичка вентилација (Farrel SE, 2001). Ово су разлози због којих примена флумазенила не искључује потребу за опсервацијом дисајног пута и респираторном подршком.

1.10.6 Дозирање флумазенила

Флумазенил брзо пролази хемато-енцефалну баријеру, током 1- 2 минута, након интравенске примене доводи до реверзије бензодиазепинима изазване седације. Он доводи до реверзије анксиолитичког, анестетичког, миорелаксантног и антиконвулзивног ефекта бензодиаземина.

Уобичајена стартна доза за интравенску примену флумазенила, са циљем диференцијалне дијагностике бесвесних стања, је 0.1 mg/min до укупне дозе од 1mg. Полуживот флумазенила је кратак (57 минута) и реседација се може очекивати између 20 и 120 минута. Флумазенил се може давати и у интравенској инфузији (sol. NaCl 0.9% или sol. Glucosae) у дози од 0.1-1mg/h (Mary Ann Howland, 2011). Уколико понављане дозе флумазенила не доведу до побољшања квалитета свести и/ или респираторне функције, са великом вероватноћом се може претпоставити да бензодиазепини нису узрок акутног поремећаја стања свести.

1.10. 7. Индикације за примену флумазенила у акутним интоксикацијама

Акутна тровања искључиво бензодиазепинима са:

- Депресијом CNS-а
- Нормалним виталним параметрима, укључујући и сатурацију кисеоником
- Нормалним EKG-ом
- Уреданим неуролошким налазом, без грубих испада и латерализације

1.10.8 Нежељена дејства након примене флумазенила

Нежељене реакције након примене флумазенила су ретке, обично се јавља анксиозност праћена палпитацијама, агитацијом, знојењењем и дрхтавицом, а наглашеније су у популацији старијих пацијената. Код претходне дуготрајне терапије бензодиазепинима може доћи до појаве апстиненцијалног синдрома. У ретким случајевима могућа је и појава епи напада након примене флумазенила, у случају мешовитих тровања, када су ингестирани и проконвулзивни агенси, нарочито трициклични антидепресиви.

1.10.9 Контраиндикације за терапију флумазенилом

Анамнестички подаци који указују да је примена флумазенила контраиндикована су:

- Конвулзије, или податак о лечењу епилепсије;
- Коингестија лекова са проконвулзивним или проаритмијским дејством;
- Дуготрајна употреба бензодиазепина;

Објективни знаци који указују да је примена флумазенила контраиндикована су:

- ЕКГ промене које указују на коингестију трицикличних антидепресива, проширен QRS или пролонгиран QT_c интервал
- Хипоксија
- Хипотензија.

У САД су спроведене две студије под покровитељством произвођача флумазенила. У ове две студије укључено је 497 пацијената, код 6 пацијента су регистроване конвулзије, а њих пет је имало коингестију цикличних антидепресива. Нодална тахикардија, са нормализацијом након неколико минута, регистрована је код једног пацијента који је имао коингестију трицикличних антидепресива и карбамазепина. Из ових студија су изведени закључци:

1. Флумазенил није замена за клиничку опсервацију болесника
2. Хипоксија и хипотензија се морају кориговати пре примене флумазенила
3. Примењује се у малој, постепено, титрираној дози

4. Флумазенил се не примењује код пацијента који имају податак о конвулзијама, или предозирању трицикличним антидепресивима
5. Примена флумазенила је резервисана за искусне клиничаре

1.11. КОМПЛИКАЦИЈЕ АКУТНЕ ИНТОКСИКАЦИЈЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНИМА

1.11.1. Аспирациона бронхопнеумонија

Пнеумонија је честа компликација акутне интоксикације психотропним лековима. Ова компликација повећава морбидитет и морталитет, продужава трајање хоспитализације и увећава трошкове лечења. Најчешће настаје услед аспирације орофарингеалног или регургитираног желудачног (повраћеног) садржаја услед слабљења рефлекса кашља, као и у дубљим поремећајима стања свести (Вучинић С, 2005).

Аспирацијски пнеумонитис, познат и као Менделсонов синдром, је акутно хемијско оштећење плућа проузроковано аспирацијом стерилног регургитираног гастричног садржаја (Mark PE, 2001 a). Када је реч о масивној аспирацији желудачног садржаја већ у току једног сата могућ је развој акутног респираторног дистрес синдрома (ARDS). Уколико је аспирирана запремина већа од 0,3 ml/kg/TT (20-25 ml), а рН<2,5 долази до развоја хемијске пнеумоније. Обично је реч о аспирацији волуминозног садржаја који је колонизиран вирулентним бактеријама. Предиспонирајући фактори за аспирациону бронхопнеумонију су болести десни, лоша орална хигијена, алкохолизам, старост, хронична опструктивна болест плућа и дијабетес. Као најчешћи узрочници аспирационе бронхопнеумоније могу се издвојити *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и грам негативне бактерије. С обзиром да је реч о релативно вирулентним бактеријама и мали инокулум је довољан да изазове пнеумонију (Marik PE, 2001 b). Ризик за настанак аспирационе пнеумоније расте са опадањем бројчане вредности Glasgow Coma Scale (GCS) (Adnet и Baud, 1996).

За разлику од аспирационе пнеумоније, код пацијената са поремећајем стања свести, која се развија рано, болничка пнеумонија се јавља касније и најчешће је изазивају грам негативни организми попут *Pseudomonas aeruginosa* (Croce MA и сар., 1998). Клиничка сумња на аспирациону пнеумонију се потврђује радиографски

видљивим инфилтратима у плућном паренхиму. Лечење се започиње емпиријским избором антибиотика, обично комбинацијом цефтриаксон и азитромицин или левофлоксацин (Marumo и сар. 2014). У случају бактериолошке потврде грам негативних бактерија (*Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*) или метицилин резистентног *Staphylococcus aureus*-а, терапија избора су *piperacillin/tazobactam* или *imipenem/cilastatin* уз *vancomycin* (Bartlett JG, 2013). Механичка вентилација може бити потребна у тешким случајевима масивне аспирационе пнеумоније која изазива респираторну инсуфицијенцију или у случају хемијског пнеумонитиса који прогредира до ARDS-а.

1.11.2 Рабдомиолиза

Рабдомиолиза је комплексан клинички синдром, који је често потенцијално леталан, а настаје као последица оштећења миоцита и мишићних влакана и ослобађања њиховог садржаја у циркулацију (Melli G и сар., 2005). Овај клинички синдром се може јавити у различитим болестима и поремећајима, укључујући тровања различитим хемијским агенсима, малигној хипертермији, мишићној исхемији (краш синдром, цомпартмент синдром, кома, оклузивна артеријска болест), прекомерном мишићном напору (маратон, епилептички статус, агитација, делиријум). Топлотни удар, опекотине, вирусне и бактеријске инфекције електролитни поремећаји (хипокалијемија, хипонатријемија, хипофосфатемија), хиперосмолалност и неуропатије могу такође бити узроци рабдомиолизе (Desai, 2012; Efstratiadis и сар., 2007). У акутним тровањима рабдомиолиза може настати као последица више различитих механизма. Код тровања алкохолом, кокаином и хероином, рабдомиолиза је последица директног миотоксичног ефекта (Richter и сар., 1971). Овај механизам настанка рабдомиолизе треба разликовати од рабдомиолизе која настаје секундарно, због мишићне исхемије током конвулзија или локалне компресије мишића код болесника у коми који дуго непокретно леже (Larbi EB, 1998). Класични тријас симптома за рабдомиолизу укључује бол у мишићима, слабост и тамно црвено-браон пребојен урин. Међутим, овај тријас се виђа код само 10% болесника. У једном раду је приказано да је 50% пацијената имало болове у мишићима, а само 5% пацијената је имало оток мишића (Gabow и сар., 1982). Имајући у виду ову чињеницу, одсуство мишићних симптома и знакова не искључује рабдомиолизу, а код тровања са тешким поремећајима свести треба имати на уму могући развој рабдомиолизе. Рабдомиолиза се лабораторијски потврђује петоструко повишеном вредношћу креатинфосфокиназе у односу на горњу границу нормалног

налаза (24 U/J-195 U/J) и присуством миоглобина у урину. Обзиром на кратко полувреме елиминације миоглобина, његово одсуство у урину не искључује рабдомиолизу (Singh и сар., 2005; Bagley и сар., 2007). Блага рабдомиолиза подразумева пораст СРК до 1 500 U/L, средње тешка од 1500 до 10000 U/L и тешка више од 10 000 U/L. Компликације рабдомиолизе могу бити акутна бубрежна инсуфицијенција, *compartment* синдром, аритмије и срчани застој, дисеминована интраваскуларна коагулација и дисфункција јетре (Khan FY, 2009). Интензивирани рехидратациона терапија се сматра стандардном терапијском мером за лечење рабдомиолизе и спречавање акутне бубрежне инсуфицијенције, а могу се примењивати манитол и бикарбонати, међутим њихова улога је контроверзна (Brown и сар., 2004). Психотропни лекови су чести узрочници рабдомиолизе (Mousavi и сар., 2010).

Како је реч о потенцијално леталном синдрому редовно праћење активности креатинфосфокиназе (СРК) код пацијената са акутним троавњем психотропним лековима може рано указати на развој овог синдрома и усмерити терапијске мере и поступке у циљу спречавања компликација које рабдомиолиза може изазвати.

1.12. АНКСИОЗНОСТ, ДЕПРЕСИЈА И СУИЦИД У СТАРИЈЕМ ЖИВОТНОМ ДОБУ

Старија популација убрзано расте у развијеном свету што захтева веће интересовање за њихово како физичко тако и ментално здравље. Ово животно доба прати анксиозност, депресија, деменција и алкохолна зависност. Ризик од појаве менталних поремећаја расте са годинама (Knieht, 1986). У анкетама већина старијих особа наводи да је задовољна својим менталним здрављем, међутим најмање 20%, а неки аутори показују чак 55%, старијих особа у неком тренутку има проблем са анксиозним поремећајима и депресијом. Епидемиолошка студија, ЕСА, (енгл. Epidemiological Catchment Area-ECA) је показала да су анксиозни поремећаји најчешћи ментални поремећаји старијих особа (Regier и сар.1988). Анксиозни поремећаји се тешко дијагностикују и често остају препознати, а присутни су код 10 до 20 % особа старије животне доби (Beekman и сар., 1988; Scogin и сар.,2000). Ови поремећаји су често удружени са другим соматским поремећајима или депресивним поремећајима, због чега анксиолитици припадају групи често прописиваних лекова у овој животној доби (Graham и Vidal-Zebalos, 1998; Blazer, 2002). Особама старије животне доби се

препоручују и селективни инхибитори преузимања серотонина (енгл. *Selective serotonin reuptake inhibitors-SSRI*), као безбеднији лекови са анксиолоитичким својствима (Lauderdale и Sheikh, 2003).

Депресија у старијој доби је повезана са суицидом, због чега је важно рано постављање дијагнозе и започињање терапије, чиме се може поправити квалитет живота, функционални статус и спречити смртни исход. Клинички значајна депресија у старијој доби има преваленцу 4,4%. Узимајући у обзир да у старијем животном добу постоје бројни симптоми који су последица губитка физичког здравља, чести су знаци туговања и депресивна симптоматологија. Епидемиолошки подаци указују да 10% до 25% старијих особа, које живе саме, имају депресивну симптоматологију али не испуњавају критеријуме за велики депресивни поремећај (*major depressiv disorder*) и дијагнозу депресије (Blazer, 2002).

Последњих година више пажње се обраћа на суициде у каснијем животном добу. Истраживања показују да стопа суицида почиње да расте са 60 година, а врхунац достиже са 85 година. Старија популација у Америци чини 13 % становиштва, а извршава 19% суицида, што је више но у другим старосним групама. Порасту суицида код старијих особа највише доприносе старији мушкарци. Однос мушкараца и жена који извршавају суицид је 4,2:1 (Mosicki, 1995).

2. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

Циљ ове студије је да се анализирају фактори који утичу на процес елиминације бензодиазепина, тежину клиничке слике, развој компликација, и исход акутне интоксикације код особа старије старије животне доби.

3. ХИПОТЕЗЕ

Код старијих пацијената са акутном интоксикацијом бензодиазепинима у поређењу са млађим пацијентима са акутном интоксикацијом бензодиазепинима:

1. Спорија је елиминација бензодиазепина из организма и дуже је одржавање њихових токсичних концентрација у крви;
2. Тежа је клиничка слика;
3. Већа је потреба за применом специфичног антидота флумазенила;
4. Чешће су компликације током хоспитализације и већа је стопа леталитета;
5. Чешћи је покушај суицида као намера самотровања;

4. МАТЕРИЈАЛ

4.1 Основни подаци о испитаницима

У истраживању је учествовало 95 испитаника оба пола (жене, мушкарци) који су испуњавали критеријуме за акутну интоксикацију бензодиазепинима по МКБ 10 (10. ревизија Међународне класификације болести). Испитаници су хоспитално лечени у Клиници за токсикологију Војномедицинске Академије (ВМА) у Београду. Планирано истраживање је спроведено као клиничка опсервациона кохортна студија.

Сваки пацијент који је укључен у студију праћен је у складу са клиничком сликом, минимално 48 сати, односно до завршетка лечења. Група регрутованих пацијента је подељена у три подгрупе, према животној доби (18-40 година, 41-65 година, ≥ 65 година).

4.1.1. Критеријуми за укључивање

Пацијенти који су укључени у студију испуњавали су следеће критеријуме за укључивање:

- да су хоспитализовани због акутне интоксикације искључиво бензодиазепинима што подразумева детектоване токсичне концентрације бензодиаземина у крви и/или испољену клиничку слику акутне интоксикације бензодиазепинима,
- да су старости 18 или више година, оба пола,
- да су добровољно потписали информисани пристанак (лично или члан породице),
- да су способни да разумеју клиничко испитивање и да се придржавају одговорности које се од њих очекују током спровођења испитивања

4.1.2. Критеријуми за искључивање

У студију нису укључени пацијенти код којих су детектоване токсичне концентрације бензодиазепине у крви, али уз присуство других лекова и/или алкохола, пацијенти са поремећајем свести друге етиологије, труднице и дојиље, пацијенти са тежим оштећењима бубрега (хронична бубрежна инсуфицијенција) и/или обољењима јетре (цироза, хепатитис), као и они пацијенти који нису били способни да разумеју ток испитивања.

Из студије су искључени пацијенти који се нису придржавали протокола испитивања, односно одбили су даље хоспитално лечење, пре окончања истраживања.

5. МЕТОДОЛОГИЈА

Независне варијабле које су праћене у студији су: пол, животно доба, природа тровања (намерно или задесно), врста и количина унетог агенса (анамнестички или хетроанамнестички податак од породице или пратилаца), време протекло од ингестије агенса до пријема, концентрација бензодиазепина, претходно психијатријско обољење, придружене болести, хронична терапија.

Зависне варијабле које су праћене у студији су: витални параметри (артеријски притисак, пулс, број респирација, сатурација кисеоником), стање свести према Глазгов кома скали (сомноленција GCS 13-15, сопор GCS 9-12, кома GCS \leq 8), присуство компликација (аспирациона пнеумонија, рабдомиолиза), процена тежине тровања у складу са скалом тежине тровања – PSS (енгл.-Poisoning Severity Score-PSS), исход лечења, трајање хоспитализације.

Збуњујуће варијабле које су праћене у студији су: примењена терапија (флумазенил, антибиотици, инотропна стимулација), интубација- разлог заштите дисајних путева и /или респираторна инсуфицијенција, респираторна подршка-механичка вентилација, процена бубрежне функције на основу серумског креатинина, процена јетрине функције (серумске трансминазе, билирубин).

Варијабле које су праћене:

1. Основне карактеристике пацијената - животно доб, пол, намера (задесно или намерно самотровање), социјална проблематика (породична подршка, egzистенцијални проблеми, претходне соматске болести, психијатријско

обољење и хоспитално лечење, утврђује се на основу анамнезе, хетероанамнезе и увидом у пратећу медицинску документацију;

2. Врста и количина унетог агенса – одређује се на основу разговора са пацијентом и особама у пратњи, као и увидом у донету испражњену амбалажу, кутије и фиоле лекова. Ингестирана доза је изражена као број максималних дневних доза;
3. Време протекло од ингестије до процене клиничких параметара односно пријема на хоспитално лечење утврђује се на основу разговора са пацијентом и особама у пратњи
4. Праћење концентрација бензодиазепина вршено је одређивањем концентрације лека и активних метаболита при пријему, после 24 и 48 сати од пријема, методом течне хроматографије под високим притиском са УВ скенирајућим детектором (engl. - High Performance Liquid Chromatography - HPLC-PDA). У циљу добијања поузданих резултата за концентрације испитиваних бензодиазепина HPLC-PDA метода је валидована. Хроматографски услови за HPLC-PDA:
 - Мобилна фаза: ацетонитрил:натријумхидроген фосфат 50 mM pH3,6 дотеран са H₃PO₄ (20%),
 - брзина протока мобилне фазе: 1-1,5 ml/min градијент-
 - УВ детектор: $\lambda = 230,0 \text{ nm}$

Одређивање је вршено на 230 nm(226-237nm), јер је на овој таласној дужини стабилна базна линија, добра осетљивост и избегнут је „cut off“ растварача који се јавља на мањим таласним дужинама.

5. Витални параметри на пријему, после 24 и 48 сати:
 - А) пулс
 - Б) артеријски крвни притисак
 - В) сатурација крви кисеоником праћена пулсним оксиметром
 - Г) електрокардиограм – ЕКГ, на пријему, после 24 и 48 сати, односно по потреби до краја хоспиталног лечења.

6. Процена стања свести према Глазгов кома скали (енгл. Glasgow Coma Scale - GCS) тежак поремећај (кома) $GCS \leq 8$, средње тежак поремећај (сопор) $GCS 9-12$, лакши поремећај (сомноленција) $GCS \geq 13$, пуна свест $GCS 15$;
7. Присуство компликација:
 - А) Аспирациона бронхопнеумонија, потврђује се клинички и радиографски у првих 48 сати од пријема;
 - Б) Рабдомиолиза; анализом пораста активности креатинфосфокиназе (СРК) изнад 500 U/L, током 48 сати;
 - В) Респираторна инсуфицијенција са потребом за механичком вентилацијом;
8. Процена степена тежине тровања у складу са PSS-ом (енгл. Poisoning Severity Score-PSS); вршена је на крају лечења узимајући у обзир најтеже симптоме и знакове тровања, а са циљем одређивања тежине тровања и исхода тровања. PSS је утврђен и на пријему и после 24 сата ради процене брзине повлачења симптома и знакова тровања;
9. Примена специфичне антидотске терапије флумазенилом:
 - А) Диференцијално дијагностички у болус дози;
 - Б) Терапијски у континуираној инфузији до опоравка стања свести;
10. Праћење лабораторијских параметара:
 - А) бубрежне функције, анализом урее и креатинина;
 - Б) јетрине функције, анализом серумских трансминаза, билирубина, албумина и укупних протеина;
11. Трајање хоспитализације – дужина лечења се односи на лечење у Клиници за токсикологију;
12. Значајан коморбидитет, утврђује се на основу анамнезе, хетероанамнезе и увидом у медицинску документацију (хипертензија, исхемијска болест срца и мозга, аритмије, деменција, дијабетес, хипотиреоза, полинеуропатија и дегенеративне реуматске болести)
13. Исход лечења: излечен, или летални исход;

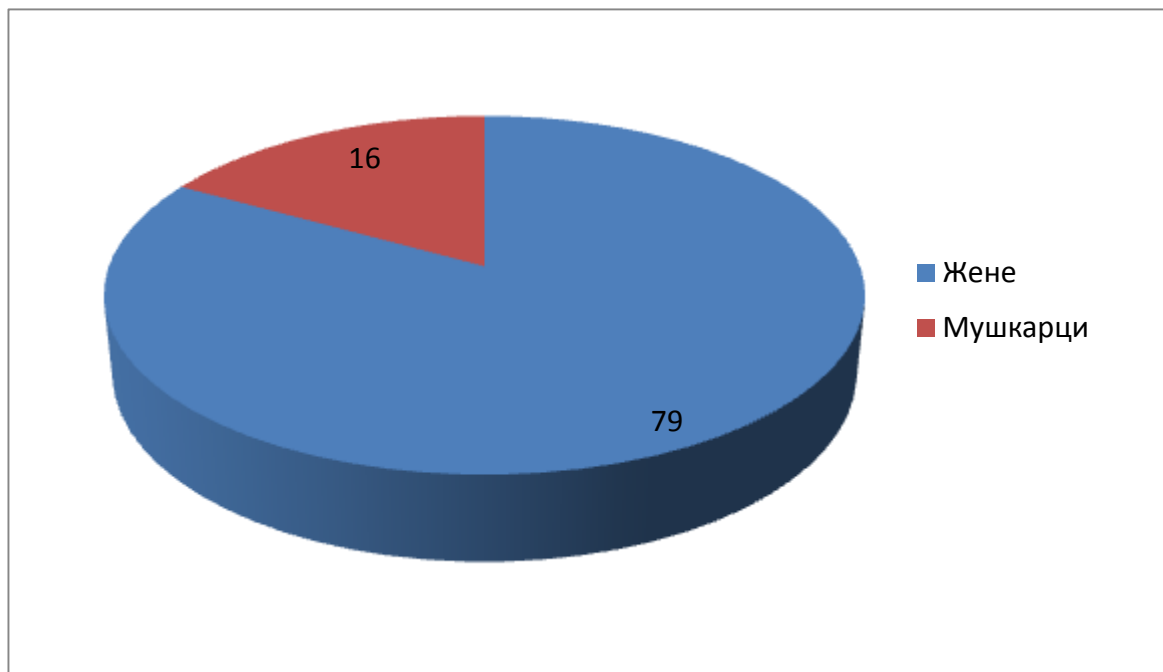
Статистичка обрада података

Статистичка обрада је рађена статистичким програмом IBM SPSS Statistics, верзија 22. Од мера централне тенденције коришћена је аритметичка средина а мера варијације изражена је стандардном девијацијом. Статистичка значајност разлика одређених група пацијената је испитивана Студент т-тестом за независне узорке и једнофакторском анализом варијансе (ANOVA) са Tukey post hoc анализом. За податке у виду фреквенција кориштен је χ -квадрат тест. Приликом тестирања коришћена је корелациона анализа и за утврђивање јачине, знака као и статистичке значајности везе коришћен је Pearson-ов коефицијент корелације. Статистичке хипотезе су тестиране на нивоу статистичке значајности (алфа ниво) од 0,05. Резултати су представљени табеларно и графички.

6. РЕЗУЛТАТИ

6.1. СОЦИО-ДЕМОГРАФСKE КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА

У клиничку опсервациону кохортну студију укључени су пацијени који су хоспитализовани у Клиници за ургентну и клиничку токсикологију због акутне интоксикације искључиво бензодиазепинима. Укључено је 95 пацијената, од којих је 79 (83,16%) било женског пола, а 16 (16,84%) пацијената мушког пола. Просечна старост жена износила је $53,56 \pm 22,05$ (18-91), а мушкараца $66,75 \pm 20,33$ (30-89). Однос мушких и женских пацијената приказан је на графикону бр. 1.



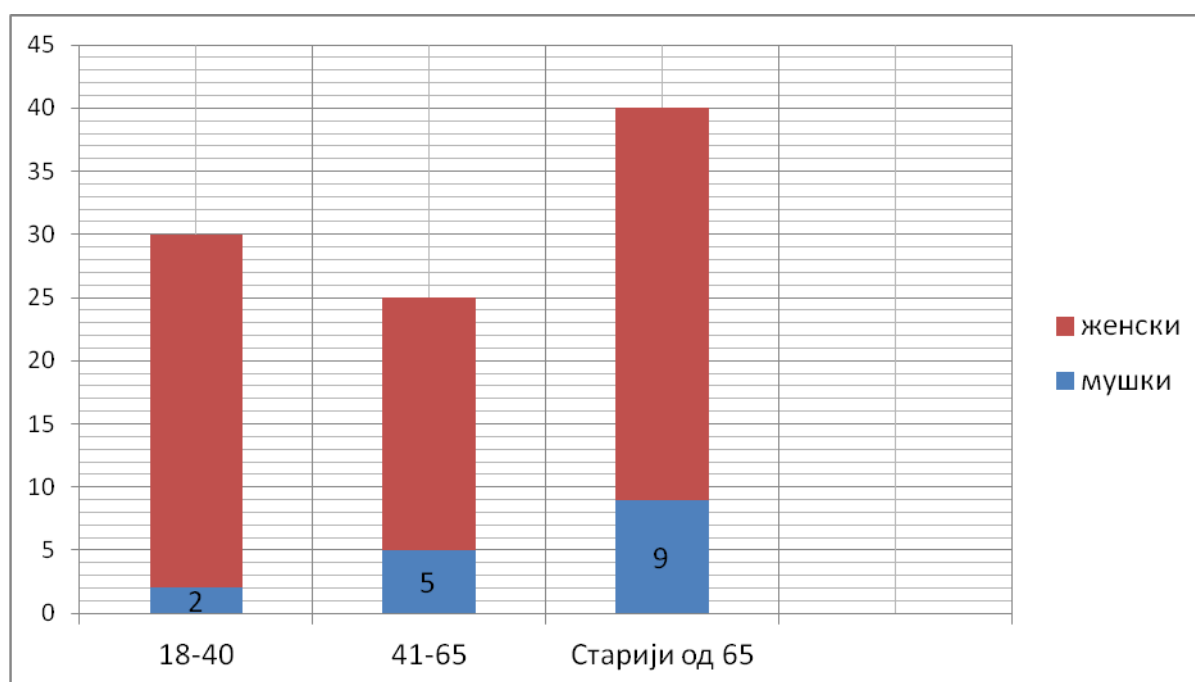
Графикон бр 1. Учесталост тровања у односу на пол

6.1.1. Дистрибуција болесника у односу на животну доб

У односу на животну доб пацијенти су подељени на три групе. Прву (I) групу чине пацијенти од 18 до 40 година, другу (II) групу чине особе у доби од 41 до 65 година, а трећу (III) групу чине особе старије од 65 година (> 65) У табели бр. 4 и графикону бр. 2, види се заступљеност жена и мушкараца у различитим добним групама.

Табела бр. 4. Расподела према животној доби

Старосна група	жене		мушкарци		Укупно	
	N	%	N	%		
I (18-40)	28	93,33%	2	6,67%	30	100,00%
II (41-65)	20	80,00%	5	20,00%	25	100,00%
III (>65)	31	77,50%	9	22,50%	40	100,00%
Укупно	79	83,16%	16	16,84%	95	100,00%



Графикон бр. 2. Полна и старосна структура испитаника

У табели бр. 5, приказана је просечна старост пацијената по добним групама.

Табела бр. 5. Просечна старост пацијената

Просечна старост пацијената	$\bar{x} \pm SD$	Интервал
I група	28,67 \pm 6,08	18,0-39,0
II група	53,12 \pm 6,68	41,0-63,0
III група	77,78 \pm 8,33	65-91

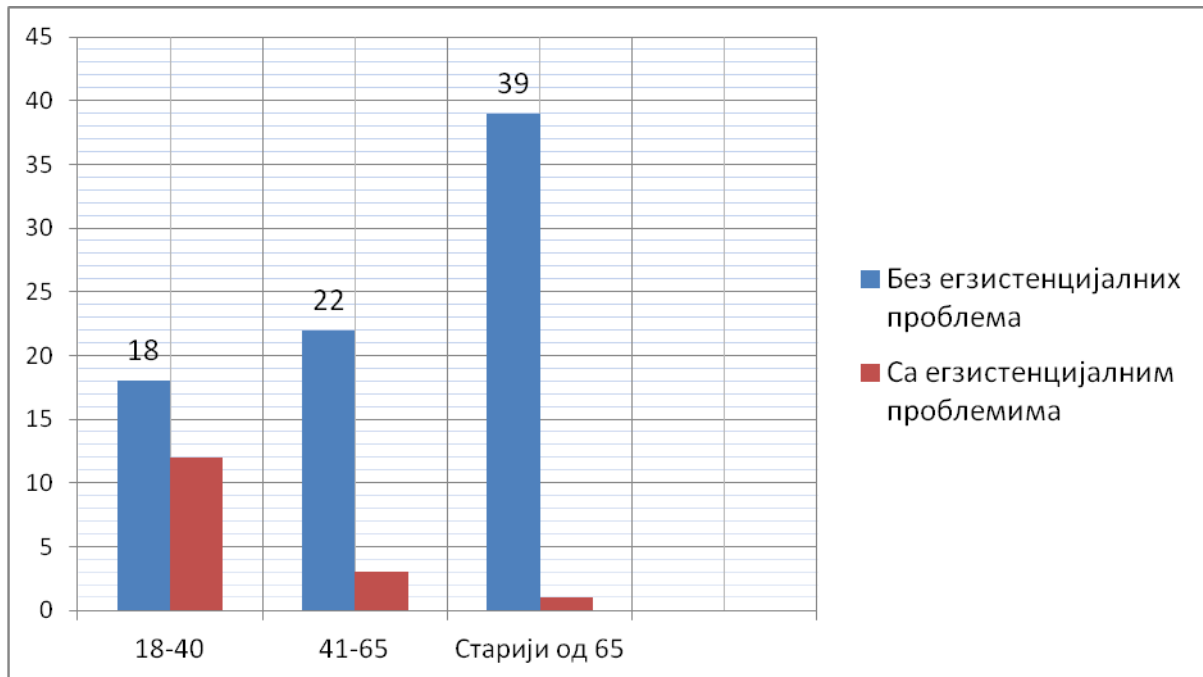
6.1.2. Социјалне карактеристике пацијената

У групи испитаника млађих од 40 година, егзистенцијални проблеми као што су губитак посла или недостатак материјалних средстава су навођени као разлози за покушај самотровања. Код испитаника старијих од 65 година егзистенцијални проблеми као разлози самотровања су били ређи, али усамљеност и првенствено недостатак породичне подршке су навођени као разлози самотровања. У табели бр. 6 и графикону бр. 3, приказана је учесталост егзистенцијалних проблема код пацијената по различитим добним групама.

Хи-квадрат тест је примењен за процену повезаности старости и различитих социјалних аспеката пацијената. Учесталост егзистенцијалних проблема била је значајно већа код, I групе, млађих од 40 година (χ^2 (2, N=95) = 25,20, $p < 0,0001$), односно изостанак породичне подршке био је чешће присутан код старије, (χ^2 (2, N=95) = 17,781, $p < 0,0001$). Ове разлике се боље уочавају на графикону бр. 4.

Табела бр. 6. Анализа присуства егзистенцијалних проблема

Старосна група		Егзистенцијални проблеми		Укупно
		Без егзистенцијалних проблема	Са егзистенцијалним проблемима	
I (18- 40)	N	18	12	30
	%	60,0%	40,0%	100,0%
II (41-65)	N	22	3	25
	%	88,0%	12,0%	100,0%
III (> 65)	N	39	1	40
	%	97,5%	2,5%	100,0%
Укупно	N	79	16	95
	%	83,2%	16,8%	100,0%

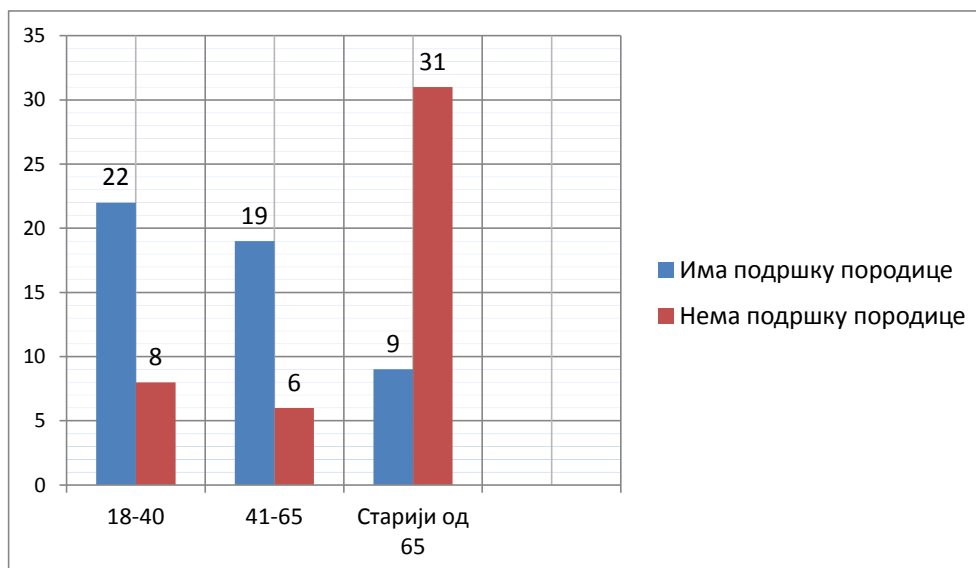


Графикон бр. 3. Заступљеност егзистенцијалних проблема у различитим добним групама

Табела бр.7 показује заступљеност породичне подршке по добним групама, а ови резултати се боље графички уочавају (видети график бр.4) .

Табела бр. 7. Породична подршка

Подршка породице				
Старосна група		Има подрску породице	Без подрске породице	Укупно
I (18-40)	N	22	8	30
	%	73,3%	26,7%	100,0%
II (41-65)	N	19	6	25
	%	76,0%	24,0%	100,0%
III (> 65)	N	9	31	40
	%	22,5%	77,5%	100,0%
Укупно	N	50	45	95
	%	52,6%	47,4%	100,0%



Графикон бр. 4. Присуство или одсуство породичне подршке у различитим добним групама

6.2. КАРАКТЕРИСТИКЕ ЛЕКА

6.2.1. Врста ингестираног бензодиаземина (узрочник-агенс)

На основу, анамнестичких података и потврђеног присуства лека у токсичним концентрацијама израчуната је учесталост појединих бензодиаземина као узрочника тровања у различитим добним групама. Најчешћи узрочник у свим добним групама био је бромазепам. У групи пацијената млађих од 40 година био је заступљен са 73,33%, у групи пацијената од 41 до 64 године чинио је 84%, док је код старијих од 65 година био узрочни агенс код 85% пацијената. У табели бр. 8, приказани су лекови-узрочници тровања у односу на животну доб.

Табела бр. 8. Врсте ингестираних бензодиазепина у различитим добним групама

Лек агенс	I група (18-40)		II група (41-65)		III група (>65)	
	N	%	N	%	N	%
Бромазепам	22	73,33%	21	84,00%	34	85,00%
Клоназепам	3	10,00%	0	00,00%	0	00,00%
Диазепам	2	6,66%	2	8,00%	4	10,00%
Алпразолам	1	3,33%	0	0,00%	0	0,00%
Лоразепам	2	6,66%	2	8,00%	1	2,50%
Нитразепам	0	0,00%	0	0,00%	1	2,50%
Укупно	30	100,00%	25	100,00%	40	100,00%

6.2.2. Ингестирана доза и време од ингестије

Ингестирана доза је анамнестички или хетероанамнестички податак добијен од пацијента или члана породице, а изражена је као број максималних дневних доза за одређени лек. Највеће ингестиране дозе, у свим добним групама, припадају бромазепаму. У табелама 9,10,11 приказани су подаци о ингестираним дозама. Анализирајући различите добне групе уочава се да су, за све лекове, највеће ингестиране дозе, у II добној групи (41-64 године). У групи старијих од 65 година просечна ингестирана доза бромазепама износи 11,85 и слична је просечној ингестираној дози у најмлађој добној групи, где износи просечно 11,67, док је највећа је у средњој добној групи и износи 16,25. Уочене разлике у ингестираним дозама између добних група нису биле статистички значајне.

Табела бр. 9. Број ингестираних максималних дневних доза у групи I (18-40 година)

Лек	$\bar{x} \pm SD$	Интервал
Бромазепам	11,67±9,11	3,3-43,3
Диазепам	3,13±0,88	2,5-3,8
Клоназепам	6,88±4,42	3,8-10,0
Лоразепам	7,50±0,00	7,5-7,5
Укупно	10,54±8,45	2,5-43,3

Табела бр. 10. Број ингестираних максималних дневних доза у групи II (41-65 година)

Лек	$\bar{x} \pm SD$	Интервал
Бромазепам	16,25±15,64	3,33-56,67
Диазепам	3,00±0,00	3,00-3,00
Лоразепам	13,50±0,00	13,50-13,50
Укупно	16,37±14,94	3,33-56,67

Табела бр. 11. Број ингестираних максималних дневних доза у групи III (>65)

Лек	$\bar{x} \pm SD$	Интервал
Бромазепам	11,85±4,80	5,00-23,33
Диазепам	2,50±0,00	2,50-2,50
Нитразепам	4,00±0,00	4,00-4,00
Укупно	10,90±5,30	2,50-23,33

6.2.3. Време протекло од ингестије лека

У студију су укључени пацијенти примљени на болничко лечење након намерне ингестије бензодиазепина у циљу самотровања. Није било пацијената који су предозирани овим лековима у оквиру уобичајеног препорученог терапијског дозирања. Податак о времену ингестије добијен је аутоанамнестички, од самог пацијента или хетероанамнестички, од члана породице, пратиоца. У случају непрецизних анамнестичких података, време протекло од ингестије лека до пријема на болничко лечење проглашено је за непознато. У табели бр. су приказани подаци о времену протеклом од ингестије до пријема на болничко лечење, а груписани су у следеће категорије: до 2 сата, до 6 сати, до 12 сати и до 24 сата.

Табела бр. 12. Време протекло од ингестије лека по добним групама

Време од ингестије	I група		II група		III група	
	N	%	N	%	N	%
Непознато	2	6,67%	3	12,00%	5	12,50%
до 2 сата	8	26,67%	6	24,00%	5	12,50%
до 6 сати	17	56,67%	11	44,00%	12	30,00%
до 12 сати	1	3,33%	1	4,00%	12	30,00%
до 24 сата	2	6,67%	4	16,00%	6	15,00%
Укупно	30	100%	25	100%	40	100%

6.3. ТОКСИКОЛОШКЕ АНАЛИЗЕ

6.3.1. Концентрација лека на пријему

Сви пацијенти укључени у испитивање, поред испољених симптома и знакова тровања, имали су доказане токсичне концентрације бензодиазепина у крви на пријему, нулта тачка, (0). У испитивање нису укључени пацијенти код којих су поред бензодиазепина доказане токсичне концентрације алкохола и/или присуство других лекова. У нашем истраживању најбројније су интоксикације бромазепамом, било их је 77, на другом месту су интоксикације диазепамом којих је било 8, у осталих 10 интоксикација узрочници су били лоразепам, клоназепам и алпрозолам. Статистичка анализа и поређење просечних концентрација појединих бензодиазепина међу различитим добним групама могла је да буде изведена за бромазепам и диазепам, док за друге лекове није постојао довољан број пацијената у различитим старосним групама да би се извело поређење. Према литературним подацима токсичне концентрације бромазепама се налазе у опсегу 0,3mg/L до 0,4 mg/L, док су леталне концентрације у опсегу од 2mg/L до 7mg/L (Moffat и сар., 2011)

Табела бр. 13. Средње вредности концентрација бромазепама на пријему после 24сата и 48 сати

Бромазепам	Група	Број пацијената	Mean ± sd	Минимум	Максимум	Статистика (Anova)	
						F	Sig. (p)
Концентрација на пријему (0)	18-40	22	1,51±1,76	0,48	8,52	0,37	0,70
	41-64	21	1,46±0,80	0,43	3,72		
	старији од 65	34	1,75±1,38	0,37	7,22		
	Укупно	77	1,60±1,37	0,37	8,52		
Концентрација после 24сата	18-40	22	0,94±1,07	0,24	5,37	1,89	0,16
	41-64	21	0,87±0,59	0,24	2,91		
	старији од 65	34	1,33±1,06	0,2	5,2		
	Укупно	77	1,09±0,97	0,2	5,37		
Концентрација после 48 сати	18-40	22	0,48±0,56	0,02	2,78	1,61	0,21
	41-64	21	0,67±0,94	0,19	4,4		
	старији од 65	34	0,88±0,86	0,1	3,85		
	Укупно	77	0,71±0,82	0,02	4,4		

Када говоримо о токсичним концентрацијама бензодиазепина, реч је о литературним токсичним концентрацијама. Оне не морају увек бити мерило тежине тровања већ само потврда ингестије. Максимална измерена концентрација

бромазепама на пријему је 8,52 mg/l, реч је о пацијенту из групе млађих од 40 година са клиничком сликом средње тешког тровања односно PSS 2. У групи пацијента старијих од 65 година, максимална измерена концентрација бромазепама на пријему је 7,22 mg/l, са клиничком сликом тешког тровања односно PSS 3. Није утврђено постојање статистички значајне линеарне корелације између PSS скорa на пријему и средњих вредности концентрација бромазепама ($R=0,188, p=0,102$).

Поређењем средњих концентрација бромазепама на пријему међу различитим добним групама уочавамо да су у групи старијих од 65 година оне нешто више, али се статистички значајно не разликују у односу на групу пацијента млађих од 40 година и II групу (41-65 g) ($p = 0,70$).

Токсичне концентрације диазепама су у интервалу од 2,5 mg/L до 5 mg/L, за активни метаболит-дезметилдиазепам, (нордиазепам) су изнад 5 mg/L, а леталне концентрације диазепама се налазе у интервалу од 5 до 19 mg/L (Moffat и сар., 2011). Према другим ауторима, токсичне концентрације диазепама су више, у опсегу од 3 до 20mg/L, а леталне су у опсегу 5 до 30mg/L (Molina DK, 2010).

Табела. бр. 14. Средње вредности концентрација диазепама и активног метаболита (нордиазепам) на пријему после 24 сата и 48сати

Диазепам	Група	Број пацијената	Mean \pm sd	Min	Max	F	Sig. (p)
Концентрација диазепама на пријему (0)	18-40	2	5,78 \pm 2,69	3,88	7,68	0,837	0,486
	41-65	2	3,28 \pm 1,71	2,07	4,49		
	старији од 65	4	3,05 \pm 2,69	1,23	7,00		
Концентрација диазепама + активни метаболит (0)	18-40	2	8,51 \pm 2,47	6,76	10,26	2,326	0,193
	41-65	2	3,78 \pm 1,89	2,44	5,11		
	старији од 65	4	3,55 \pm 3,10	1,24	7,95		
Концентрација диазепама – 24h	18-40	2	2,35 \pm 1,77	1,10	3,60	0,252	0,787
	41-65	2	1,70 \pm 0,71	1,20	2,20		
	старији од 65	4	2,19 \pm 0,61	1,43	2,92		
Концентрација диазепам + активни метаболит – 24 сата	18-40	2	6,30 \pm 3,54	3,80	8,80	3,425	0,116
	41-65	2	1,70 \pm 0,71	1,20	2,20		
	старији од 65	4	2,82 \pm 1,22	1,45	4,16		
Концентрација диазепам 48 сати	18-40	2	2,10 \pm 1,70	0,89	3,30	1,073	0,409
	41-65	2	1,29 \pm 0,64	0,83	1,74		
	старији од 65	4	0,96 \pm 0,47	0,28	1,30		
Концентрација диазепам + активни метаболит 48 сати	18-40	2	8,55 \pm 6,43	4,00	13,10	4,230	0,084
	41-65	2	1,29 \pm 0,64	0,83	1,74		
	старији од 65	4	1,50 \pm 1,03	0,30	2,50		

6.3.2. Праћење елиминације лека

Елиминација лекова је анализирана поређењем концентрације лекова на пријему и одређивањем процентуалног смањења концентрације после 24 и 48 сати. Поређене су концентрације после 24 сата и на пријему, после 48 сати и на пријему, као и оне између 24 и 48 сати (3 тачке). Добијени резултати су приказани у табелама бр. 15,16,17.

Табела бр 15. Елиминација лекова код пацијената I групе (18-40) након 24, 48 сати и између 24 и 48 сати

18 до 40 година	0-24 сата			0-48 сати			24-48 сати		
	Mean ± SD	Min	Max	Mean ± SD	Min	Max	Mean ± SD	Min	Max
Бромазепам	34,89±15,89%	0,00%	60,66%	64,41±22,09%	8,11%	96,72%	48,10±22,72%	8,11%	91,67%
Диазепам	29,01±20,90%	14,23%	43,79%	6,58±48,44%	-27,68%	40,83%	-27,06±30,83%	-48,86%	-5,26%
Клоназепам	61,39±8,08%	50,00%	67,57%	88,05±9,01%	75,00%	94,67%	70,72±16,04%	50,00%	86,21%
Лоразепам	42,11±0,00%	42,11%	42,11%	86,84±0,00%	86,84%	86,84%	77,27±0,00%	77,27%	77,27%
Укупно	39,26±17,78%	0,00%	67,57%	65,64±28,46%	-27,68%	100,00%	48,80%±31,86%	-48,86%	100,00%

Табела бр. 16. Елиминација лекова код пацијената II групе (41-65) након 24, 48 сати и између 24 и 48 сати

41-65 година	0-24h			0-48h			24-48h		
	Mean ± SD	Min	Max	Mean ± SD	Min	Max	Mean ± SD	Min	Max
Бромазепам	40,30%±17,15%	8,33%	61,68%	55,68%±47,76%	-139,13%	88,02%	28,40%±76,86%	-300,00%	68,75%
Диазепам	53,89%±4,33%	50,82%	56,95%	65,97%±0,02%	65,95%	65,98%	25,87%±7,01%	20,91%	30,83%
Лоразепам	20,95%±0,00%	20,95%	20,95%	76,19%±0,00%	76,19%	76,19%	69,88%±0,00%	69,88%	69,88%
Укупно	42,86%±20,05%	8,33%	96,55%	59,10%±44,69%	-139,13%	100,00%	32,72%±72,05%	-300,00%	100,00%

Табела бр.17. Елиминација лекова код пацијената III групе (старији од 65) након 24, 48 сати и између 24 и 48 сати

Старији од 65 година	0-24 сата			0-48 сати			24-48 сати		
	Mean ± SD	Min	Max	Mean ± SD	Min	Max	Mean ± SD	Min	Max
Бромазепам	24,57%±15,93%	-5,73%	60,78%	53,47%±17,92%	14,04%	86,03%	38,74%±18,18%	6,41%	78,38%
Диазепам	-3,69%±39,39%	-46,36%	47,67%	52,62%±24,90%	28,57%	75,81%	52,28%±21,25%	27,95%	79,31%
Нитразепам	-426,32%±0,00%	-426,32%	-426,32%	-252,63%±0,00%	-252,63%	-252,63%	33,00%±0,00%	33,00%	33,00%
Лоразепам	17,14%±0,00%	17,14%	17,14%	39,29%±0,00%	39,29%	39,29%	26,72%±0,00%	26,72%	26,72%
Укупно	10,29%±73,63%	-426,32%	60,78%	45,38%±51,58%	-252,63%	86,03%	39,65%±18,36%	6,41%	79,31%

Уочавамо да након 24 сата од пријема на лечење постоји статистички значајна разлика у елиминацији лекова између посматраних група након поређења помоћу једносмерне Anove ($F(2,92)=4,370$, $p=0,015$). Post hoc Tukey тест је показао да група старијих од 65 година елиминише лекове значајно спорије (10,29%±73,63%) у односу на групу средњих година (42,86%±20,05%, $p=0,033$) и групу млађих од 40 година

(39,26%±17,78%, $p=0,048$). Није постојала статистички значајна разлика између групе млађих од 40 година и групе средњих година. У другим временским тачкама нису постојале статистички значајне разлике.

Табела. бр. 18. Анализа елиминације лека у различитим временским тачкама у односу на добне групе

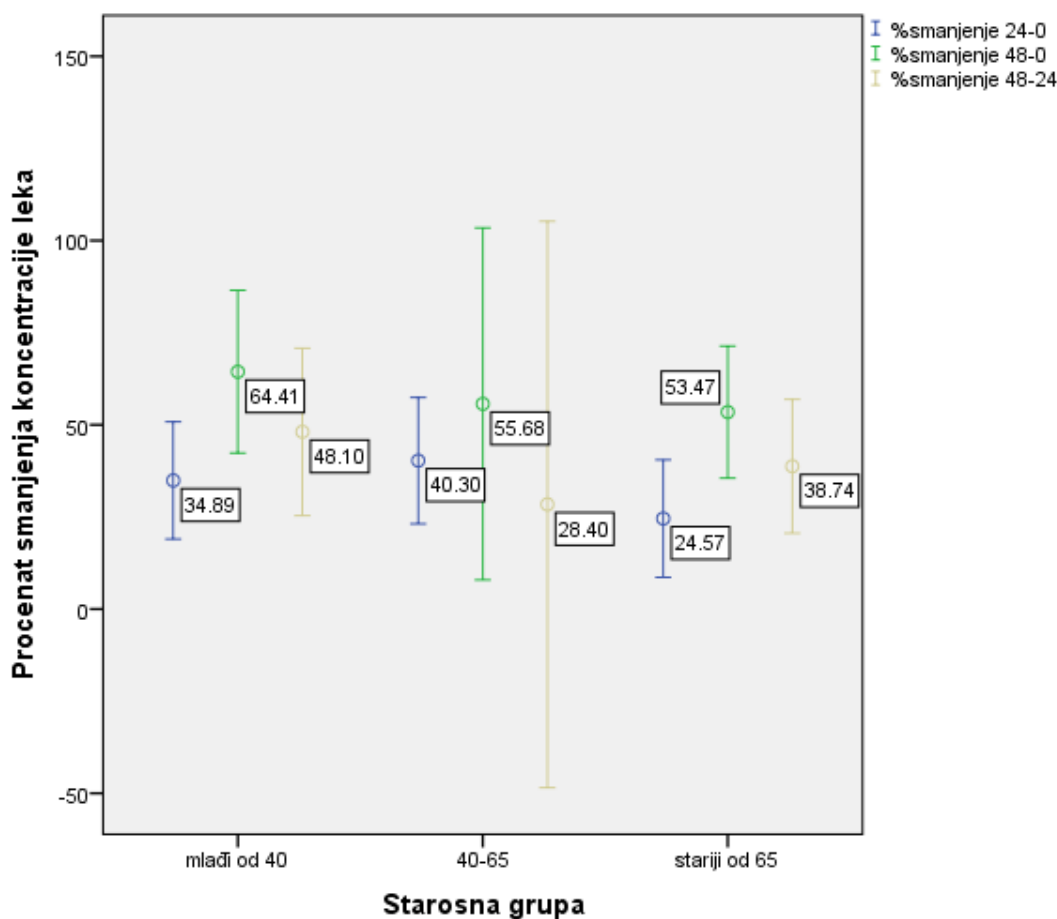
Елиминација лека (сви лекови)	Старосна група	$\bar{x}\pm SD$	Интервал	p
Процент смањења 24-0	18-40	39,26%±17,78%	0,00%-67,57%	0,015
	41-65	42,86%±20,05%	8,33%-96,55%	
	старији од 65	10,29%±73,63%	-426,32%-60,78%	
Процент смањења 48-0	18-40	65,64%±28,46%	-27,68%-100,00%	0,145
	41-65	59,10%±44,69%	-139,13%-100,00%	
	старији од 65	45,38%±51,58%	-252,63%-86,03%	
Процент смањења 48-24	18-40	48,80%±31,86%	-48,86%-100,00%	0,375
	41-65	32,72%±72,05%	-300,00%-100,00%	
	старији од 65	39,65%±18,36%	6,41%-79,31%	

6.3.3. Елиминација бромазепама и диазепама

Када се посматра елиминација лекова појединачно, статистичка анализа је могла бити изведена за бромазепам и диазепам, док за друге лекове није постојао довољан број пацијената у различитим старосним групама да би се извело поређење. Постоји статистички значајна разлика у елиминацији бромазепама између посматраних група, поређењем помоћу једносмерне Anove ($F(2,74)=6,626$, $p=0,002$) након 24 сата од пријема. У другим временским тачкама нису постојале статистички значајне разлике. Post hoc Tukey тест је показао да група старијих од 65 година елиминише лекове значајно спорије (24,57±15,93%) у односу на групу средњих година (40,30±17,15%, $p=0,002$) и млађих од 40 година (34,89±15,89%, $p=0,051$). Није постојала статистички значајна разлика у елиминацији бромазепама између групе млађих од 40 година и групе средњих година. Подаци о елиминацији бромазепама у различитим добним групама приказани су табеларно и графичи, видети табелу бр.19 и график бр.5.

Табела. бр. 19. Елиминација бромазепама у различитим добним групама

Елиминација бромазепама	Старосна група	$\bar{x} \pm SD$	Интервал	P
Процент смањења 24-0	18-40	34,89%±15,89%	0,00%-60,66%	0,002
	41-65	40,30%±17,15%	8,33%-61,68%	
	старији од 65	24,57%±15,93%	-5,73%-60,78%	
Процент смањења 48-0	18-40	48,10%±22,72%	8,11%-91,67%	0,337
	41-65	28,40%±76,86%	-300,00%-68,75%	
	старији од 65	38,74%±18,18%	6,41%-78,38%	
Процент смањења 48-24	18-40	64,41%±22,09%	8,11%-96,72%	0,401
	41-65	55,68%±47,76%	-139,13%-88,02%	
	старији од 65	53,47%±17,92%	14,04%-86,03%	

**Графикон бр. 5.** Процентуално смањење концентрације бромазепама у различитим добним групама

Током метаболичке трансформације диазепама настају активни метаболити: дезметилдиазепам (нордиазепам), оксазепам и темазепам. У нашем истраживању квантификован је дезметилдиазепам који има исту активност и скоро једнако

полувреме елиминације као и основни лек. Удео оксазепам и темазепам нисмо разматрали с обзиром да се ови метаболити коњугују у истом степену у ком и настају. Спровели смо анализу елиминације диазепам (диазепам + дезметилдиазепам) сабирањем концентрације основног лека и активног метаболита (видети табелу бр.21). Уочили смо да постоји статистички значајна разлика у елиминацији диазепам (диазепам+дезметилдиазепам) између посматраних група, поређењем помоћу једносмерне Anove ($F(2,8)=8,911$, $p=0,002$) између 24 и 48 сати по пријему на хоспитализацију. У другим временским тачкама нису постојале статистички значајне разлике. Пост хок Тукеу тест је показао да су концентрације диазепам (диазепам + дезметилдиазепам) у периоду од 24 до 48 сати у групи млађих пацијената биле значајно веће (смањење има негативну вредност, $-27,06\% \pm 30,83\%$) у односу на групу старију од 65 година ($52,28\% \pm 21,25\%$, $p=0,019$). Није постојала статистички значајна разлика у елиминацији диазепам између средње и најстарије групе пацијената ($p=0,406$) и средње и најмлађе групе ($p=0,124$). Ово повећање концентрације диазепам након 24 сата је првенствено последица стварања веће количине активног метаболита у групи пацијената млађих од 40 година. Концентрације активног метаболита диазепам (нордиазепам) су биле више код групе млађих од 40 година ($6,46 \pm 4,731$ mg/L) у поређењу са групом старијих од 65 година ($0,72 \pm 0,625$ mg/L), након поређења помоћу t-теста ($p=0,0545$).

Анализирана је и елиминација диазепам (основног једињења) без укључивања у разматрање активног метаболита дезметилдиазепам (видети табелу бр.20) Ова анализа је показала да постоји статистички значајна разлика у елиминацији диазепам између посматраних група, поређењем помоћу једносмерне Anove ($F(2,5)=8,97$, $p=0,023$) између 24 и 48 сати по пријему. У другим временским тачкама нису постојале статистички значајне разлике. Post хок Тукеу тест је показао да је смањење концентрације диазепам у периоду од 24 до 48 сати у групи млађих пацијената било значајно мање ($13,71\% \pm 7,61\%$) у односу на групу старију од 65 година ($58,23\% \pm 15,99\%$, $p=0,026$). Није постојала статистички значајна разлика у елиминацији диазепам између средње и најстарије групе пацијената ($p=0,80$) и средње и најмлађе групе ($p=0,653$). Концентрације диазепам су изражене без сабирања са концентрацијама активног метаболита.

Табела. бр. 20. Елиминација диазепама у различитим добним групама

Елиминација диазепама	Старосна група	$\bar{x}\pm SD$	Интервал	p
Процент смањења 24-0	18-40	62,39%±13,10%	53,13% - 71,65%	0,186
	41-65	46,52%±6,34%	42,03% - 51,00%	
	старији од 65	1,47%±44,37%	-46,36% - 58,29%	
Процент смањења 48-0	18-40	67,05%±14,16%	57,03% - 77,06%	0,910
	41-65	60,58%±0,95%	59,90% - 61,25%	
	старији од 65	60,15%±22,98%	33,77% - 81,43%	
Процент смањења 48-24	18-40	13,71%±7,61%	8,33% - 19,09%	0,023
	41-65	25,87%±7,01%	20,91% - 30,83%	
	старији од 65	58,23%±15,99%	42,27% - 80,42%	

Табела. бр. 21. Елиминација диазепама у различитим добним групама (збир концентрације диазепама и активног метаболита)

Елиминација диазепама	Старосна група	$\bar{x}\pm SD$	Интервал	P
Процент смањења 24-0	18-40	29,01%±20,90%	14,23% - 43,79%	0,196
	41-65	53,89%±4,33%	50,82% - 56,95%	
	старији од 65	-3,69%±39,39%	-46,36% - 47,67%	
Процент смањења 48-0	18-40	6,58%±48,44%	-27,68% - 40,83%	0,185
	41-65	65,97%±0,02%	65,95% - 65,98%	
	старији од 65	52,62%±24,90%	28,57% - 75,81%	
Процент смањења 48-24	18-40	-27,06%±30,83%	-48,86% - 5,26%	0,022
	41-65	25,87%±7,01%	20,91% - 30,83%	
	старији од 65	52,28%±21,25%	27,95% - 79,31%	

Табела. бр. 22. Концентрације активног метаболита дезметилдиазепама

Концентрација активног метаболита дезметилдиазепама	Старосна група	$\bar{x} \pm SD$	Интервал	p
пријем	18-40	2,73±0,21	2,58-2,88	0,108
	41-65	1,55±1,34	0,60-2,49	
	старији од 65	0,67±0,57	0,01-1,05	
24 сата	18-40	3,95±1,77	2,70-5,20	0,046
	41-65	0,49±0,16	0,37-0,60	
	старији од 65	0,84±0,71	0,02-1,27	
48 сати	18-40	6,46±4,73	3,11-9,80	0,102
	41-65	0,39±0,21	0,24-0,53	
	старији од 65	0,72±0,63	0,02-1,23	

Анализирајући концентрације дезметилдиазепама уочили смо да постоје статистички значајне разлике у концентрацијама између посматраних група мерених 24 сата по пријему, поређењем помоћу једносмерне Anove ($F(2,4)=7,13$, $p=0,046$). Подаци о концентрацијама активног метаболита приказани су у табели бр. 22. Концентрације активног метаболита, дезметилдиазепама, су биле више код групе млађих од 40 година ($3,95 \pm 1,77$ mg/L) у поређењу са групом старијих од 65 година ($0,84 \pm 0,71$ mg/L, $p=0,061$) и средње групе ($0,49 \pm 0,16$, $p=0,058$). Ови резултати указују да пацијенти I групе, млађи од 40 година, добро метаболишу диазепам, односно да су метаболички значајно активнији од групе старијих од 65 година и групе средњих година.

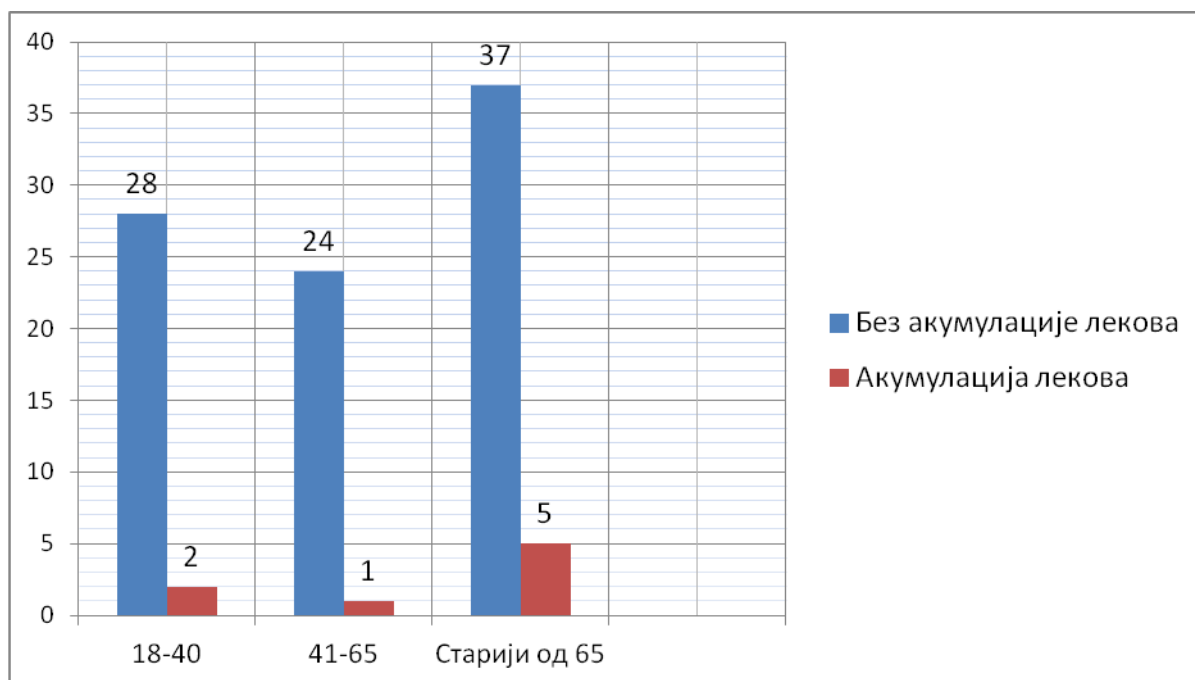
6.3.4. Акумулација лекова

Серијским праћењем концентрација после 24 и 48 сати, уочили смо пораст токсичне концентрације код два пацијента у младјој групи, једног у средњој и пет болесника у групи старијих од 65 година. У табели испод су приказани лекови, ингестиране дозе и промена стања свести, код пацијената где су се концентрације лека повећале након 24 или 48 сати. Иако је акумулација лекова забележена код већег броја пацијената старијих од 65 година, није постојала статистички значајна повезаност између старости и учесталости акумулације лекова ($\chi^2(2, N=95)=0,328$, $p=0,848$).

Акумулацију бензодазепина смо запазили у све три добне групе, њен ефекат на стање свести у групи старијих од 65 година је најупечатљивији, с обзиром да код већине пацијената нема опоравка свести или је он делимичан. У табели бр.23 приказана је серија случајева код којих је дошло до акумулације, са приказом анализе стања свести и тежине тровања. Учесталост акумулације по добним групама види се на графикону бр.6.

Табела. бр. 23. Приказ случајева (болесника) код којих је дошло до акумулације

Старост	Агенс	Ингестирана доза	Време од ингестије	% смањење 24-0	% смањење 48-0	% смањење 48-24	Промена стања свести од пријема до 48 сати	PSS
87	нитразепам	80	до 12h	-426,32%	-252,63%	33,00%	Непромењено кома	PSS 4
66	диазепам	непозната	непознато	-46,36%	33,77%	54,75%	Непромењено кома	PSS 3
82	диазепам	непозната	до 12h	-16,94%	75,81%	79,31%	делимични опоравак кома до сопора	PSS 3
90	диазепам	непозната	до 12h	-5,3%	47,77%	50,60%	Непромењено кома	PSS 3
84	бромазепам	непозната	до 12h	-5,36%	53,57%	55,93%	Непромењено кома	PSS 3
53	бромазепам	40	до 6 h	40,22%	-139,13%	-300,00%	Делимични опоравак кома до сомноленције	PSS 3
36	диазепам	3,75	непознато	14,23%	-27,68%	-48,86%	Непромењено сопор	PSS 3
31	диазепам	2,5	до 12h	43,79%	40,83%	-5,26%	Потпун опоравак споор до пуне свести	PSS2



Графикон бр. 6. Учесталост акумулације бензодиазепима у различитим старосним групама

Акумулацију бензодазепина смо запазили у све три добне групе, њен ефекат на стање свести у групи старијих од 65 година је најупечатљивији, с обзиром да код већине пацијената нема опоравка или је он делимичан.

6.4. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА

6.4.1. Поремећаји свести

Доминантан клинички знак у акутним интоксикацијама бензодиазепинима је квантитативни поремећај стања свести различитог степена, благи у виду сомноленције, средње тежак када се описује као сопор, или тежак када је реч о коми. Поред клиничке процене стања свести упоредо је вршена квантитативна процена помоћу Glasgow Coma Scale (GCS). У прилогу бр. 1 је приказана GCS. Упоређиване су вредности GCS-а на пријему (0), после 24 сата и 48 сати након пријема. У табелама бр. 23 и 24, приказани су поремећаји стања свести на пријему и после 24 сата.

Поремећаји свести груписани су на следећи начин:

- Тешки поремећаји свести нивоа коме, GCS (≤ 8);
- Средње тешки поремећаји свести нивоа сопора, GCS 9-12;
- Лакши поремећаји свести, нивоа сомноленције, GCS ≥ 13
- Пуна свест (нормално стање свести), GCS 15

У табелама бр. 24 и 25 приказани су поремећаји свести на пријему и после 24 сата.

Табела бр. 24. Учесталост различитих поремећаја стања свести на пријему у односу на добне групе

	I група		II група		III група	
	N	%	N	%	N	%
GCS на пријему						
GCS (≤ 8) (кома)	4	13,33%	6	24,00%	24	60,00%
GCS 9-12 (сопор)	17	56,67%	9	36,00%	16	40,00%
GCS ≥ 13 (сомноленција)	9	30,00%	10	40,00%	0.00	0,00%
Укупно	30	100,00%	25	100,00%	40	100,00%

Табела бр. 25. Учесталост различитих поремећаја стања свести након 24 сата у односу на добне групе

GCS након 24 h	I група		II група		III група	
	N	%	N	%	N	%
GCS (≤ 8) (кома)	0	0,00%	5	20,00%	22	55,00%
GCS 9-12 (сопор)	9	30,00%	9	36,00%	14	35,00%
GCS ≥ 13 (сомноленција)	12	40,00%	9	36,00%	3	7,5%
GCS 15 пуна свест	9	30,00%	2	8,00%	1	2,5%
Укупно	30	100,00%	25	100,00%	40	100,00%

6.4.2. Евалуација стања свести после 48 сати

Код свих пацијената анализиран је опоравак стања свести поређењем поремећаја стања свести на пријему и стања свести након 48 сати. У различитим добним групама уочава се различита учесталост непромењеног стања, делимичног или потпуног опоравка стања свести. Динамика опоравка стања свести у различитим групама приказана је табеларно, видети табеле бр. 26, 27 и 28.

Табела бр. 26. Опоравак или промена стања свести према GCS након 48 сати у групи I (18 до 40 година)

Промена GCS након 48сати	N	%
Непромењен	3	10,00%
GCS 9-12 (сопор)	3	10,00%
Делимични опоравак	2	6,67%
Кома – Сопор GCS ≤ 8 опоравак до GCS 9-12	1	3,33%
Сопор – сомноленција GCS 9-12 опоравак до GCS ≥ 13	1	3,33%
Потпун опоравак	25	83,33%
Кома - пуна свест GCS ≤ 8 опоравак до GCS 15	3	10,00%
Сомноленција-пуна свест GCS ≥ 13 опоравак до GCS 15	9	30,00%
Сопор - пуна свест GCS 9-12 опоравак до GCS 15	13	43,33%
Укупно	30	100,00%

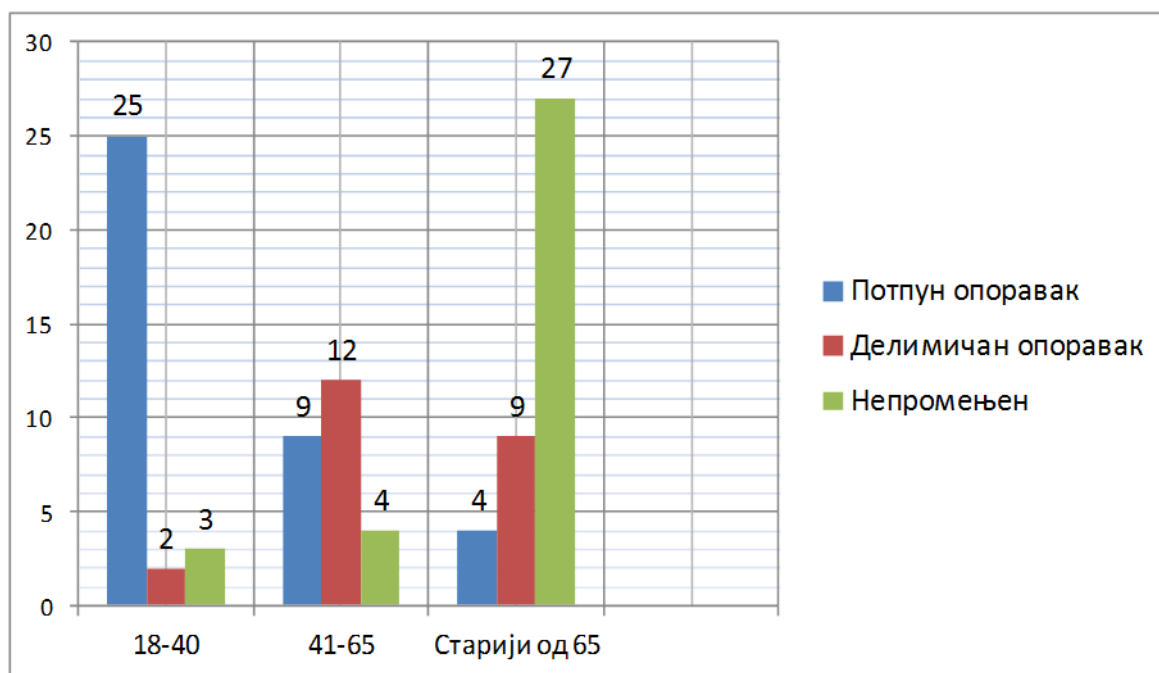
Табела бр. 27. Опоравак или промена стања свести према GCS након 48 сати у групи II (41 до 65)

Промена GCS након 48 сати	N	%
Непромењен	2	8,00%
GCS ≤ 8 (кома)	1	4,00%
GCS 9-12 (сопор)	1	4,00%
Делимични опоравак	12	48,00%
Кома – сомноленција GCS ≤ 8 опоравак до GCS ≥ 13	1	4,00%
Кома – сопор GCS ≤ 8 опоравак до GCS 9-12	4	16,00%
Сопор – сомноленција GCS 9-12 опоравак до GCS ≥ 13	7	28,00%
Потпун опоравак	9	36,00%
Сомноленција - пуна свест GCS ≥ 13 опоравак до GCS 15	7	28,00%
сомноленција-пуна свест	1	4,00%
Сопор - Пуна свест GCS 9-12 опоравак до GCS 15	1	4,00%
GCS 15 Свестан на пријему	2	8,00%
Укупно	25	100,00%

Табела бр. 28. Опоравак или промена стања свести према GCS након 48 сати у групи III (старији од 65 година)

Промена GCS након 48h	N	%
Непромењен	27	67,50%
GCS ≤ 8 (кома)	17	42,50%
GCS 9-12 (сопор)	10	25,00%
Делимични опоравак	9	22,50%
Кома у сопор GCS ≤ 8 опоравак до GCS 9-12	6	15,00%
Сопор у сомноленцију GCS 9-12 опоравак до GCS ≥ 13	3	7,50%
Потпуни опоравак	4	10,00%
Кома – пуна свест GCS ≤ 8 опоравак до GCS 15	1	2,50%
Сопор – пуна свест GCS 9-12 опоравак до GCS 15	3	7,50%
Укупно	40	100,00%

Анализирајући динамику опоравка стања свести током 48 сати уочавају се значајне разлике међу пацијентима различитих добних група. Ове разлике се јасније уочавају на графику бр.7. За процену повезаности степена опоравка свести, односно промене у GCS, након 48 сати од хоспитализације и старости пацијената примењен је χ^2 квадрат тест. Постоје значајне разлике између посматраних добних група (χ^2 (4, N=93) = 56,452, $p < 0,001$). Највећи проценат пацијената I групе, млађих од 40 година, након 48 сати је потпуно опоравио свест (83,3%). Делимичан опоравак стања свести је забележен код 10% пацијената, а код свега 6,7% није било побољшања у GCS-у. У II групи (41-65) пацијената, до потпуног опоравка стања свести дошло је код 39,1%, до делимичног код 52,2%, а код 8.7% није било промене у GCS-у. У групи старијих од 65 година свега 10% пацијената је за 48 сати опоравило свест. Процент пацијената код којих није дошло до побољшања у вредности GCS у овој групи износио је 67,5%. Пацијенти који су на пријему били свесни (N=2), искључени су из анализе.



Графикон бр. 7. Приказ промене вредности GCS-а после 48 сати у оквиру добних група

6.5. КАРДИОВАСКУЛАРНИ ПАРАМЕТРИ

6.5.1. Артеријски крвни притисак и срчана фреквенца

Кардиоваскуларни поремећаји у акутној интоксикацији бензодиазепинима нису чести, а могу се очекивати у пацијената са претходним кардиолошким обољењем. Хипотензија и срчани застој (*cardiac arrest*) су описивани након интравенске примене бензодиазепа. Мерење артеријског крвног притиска, срчане фреквенце и ЕКГ-а учињено је на пријему, после 24 и 48 сати. За пацијенте са тешком клиничком сликом, те продуженим опоравком стања свести или виталних функција ови параметри су праћени до стабилизације општег стања. За срчану фреквенцу нормалним опсегом се сматра 60-100 откуцаја у минути. Нормалне вредности систолног притиска се крећу у границама од 90 -140 mmHg, а дијастолног притиска у границама од 60- 90 mmHg. У табели бр. 29 су приказане средње вредности крвног притиска и срчане фреквенце на пријему. Поређењем међу различитим добним групама нису уочене статистички значајне разлике.

Табела бр. 29. Просечне вредности срчане фреквенце и крвног притиска на пријему у различитим добним групама

Параметар	I група		II група		III група		Anova p=
	$\bar{x}\pm SD$	Интервал	$\bar{x}\pm SD$	Интервал	$\bar{x}\pm SD$	Interval	
Срчана фреквенца	75,47±15,57	37-112	80,96±8,76	60-96	76,5±16,58	50-129	0,343
Систолни притисак	111,50±13,59	90-140	125,00±16,83	90-150	131,13±26,23	60-190	0,056
Дијастолни притисак	68,00±7,61	60-90	68,00±7,61	60-90	75,13±11,96	40-90	0,06

Табела бр. 30. Учесталост кардиоваскуларних поремећаја на пријему у различитим добним групама

Поремећаји	I grupa		II grupa		III grupa	
	N	%	N	%	N	%
Брадикардија	5	16,66%	0	0,00%	10	25,00%
Тахикардија	5	16,66%	5	20,00%	10	25,00%
Хипотензија	0	0%	0	0%	5	12,50%
Хипертензија	0	0%	7	28,00%	16	40,00%

Табеларно је приказана учесталост појединих поремећаја по добним групама, видети табелу.30.

Хипотензија на пријему је присутна само у групи старијих од 65 година, код 5 (12,5%) болесника.

Хипертензија је најчешће била присутна у групи старијих од 65 година, укупно 16 (40%) болесника, док је у средњој добној групи од 41-64 године, 7 (28%) болесника било хипертензивно.

Брадикардија је регистрована на пријему код 5 (16,66%) болесника из групе млађих од 40 година, најнижа фреквенца у овој групи је 40/мин. Код старијих од 65 година 5 (12,5%) болесника је на пријему имало брадикардију, са најнижом фреквенцом од 50/мин. Синусна тахикардија је забележена код 10 (25%) пацијента старијих од 65 година, код 5 (20%) пацијената у доби од 41-64 године и код 5(16,66%) пацијената млађих од 40 година. С обзиром да је бромазепам најчешћи узрочник интоксикације, брадикардије и тахикардије су забележене у интоксикацијама овим леком.

6.5.2. Електрокардиографске промене

ЕКГ, као један од најкориснијих клиничких тестова, по плану истраживања код наших пацијената рађен је на пријему, после 24 и 48 сати. У случају витално угрожених пацијената спровођен је мониторинг ЕКГ-а. Значај ЕКГ је првенствено у дијагностици поремећаја ритма и раном откривању исхемијских промена, али свакако и у евалуацији нежељених ефеката лекова, дијагностици синкопа и праћењу кардиомиопатија.

6.5.2.1. PR интервал

После сваког нормалног Р таласа следи QRS комплекс, а PR интервал је период од почетка Р таласа до почетка Q зупца и мери се у милисекундама (msec). PR интервал се сматра се продуженим уколико траје дуже од 200 msec, када говоримо о AV блоку I степена. Изолован AV блок I степена не изазива хемодинамске поремећаје и не захтева специфичну терапију. Може бити физиолошки у младих особа са појачаним тонусом

вагуса. AV блок I степена може да укаже на развој других поремећаја ритма или да је изазван лековима (John и Fleisher, 2006).

Tabela br. 31. Анализа PR интервала на пријему и после 24 сата

PR интервал	I група		II група		III група	
	N	%	N	%	N	%
PR интервал \geq 200 msec (пријем)	0	0,00%	2	8,00%	5	12,50%
PR интервал \geq 200 msec (после 24 сата)	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%

Продужење PR интервала преко 200 msec, односно AV блок I степена имало је 7 болесника код којих је PR интервал био у распону од 205 до 238 msec. Овај поремећај спровођења је регистрован је код 2 болесника II групе и 5 болесника III добне групе и код свих је био транзиторан (видети табелу бр. 31).

6.5.2.2. QT_c интервал

QT интервал у EKG-у је еквивалент акционог потенцијала комора, њихове деполаризације и реполаризације (Савић и Букарица-Гојковић, 2008). С обзиром да је QT интервал зависан од срчане фреквенце, краћи је уколико је фреквенца већа, ради боље интерпретације, као прецизнија мера срчаног циклуса комора узима се коригована вредност QT интервала (QT_c). Савремени EKG апарати, какав је и кориштен током овог истраживања у свом запису дају вредност QT_c. Продужењем QT_c интервала код мушког пола се сматрају вредности веће од 430 ms, а код женског пола веће од 450 msec. Веће вредности у особа женског пола се објашњавају хормонским осцилацијама. Продужење QT_c интервала је најчешће асимптоматско, а QT_c пролонгација преко 500 ms повећава ризик за настанак аритмија, првенствено по типу торсаде де поинт (Martin и сар., 2011).

Анализом EKG-а, у различитим тачкама, само на пријему уочавамо продужење QT_c интервала, а поредећи старосне групе, само код старијих те вредности прелазе 430 ms, а највиша прелази 500 ms (видети табелу бр. 32).

Табела бр. 32. Анализа QT_c интервала на пријему

QT _c интервал	$\bar{x} \pm SD$	Интервал (ms)
I група	407,00 \pm 19,58	380,0-448,0
II група	403,24 \pm 19,28	380,0-450,0
III група	437,97 \pm 31,4	380-508

p<0,001

Ни-квадрат тест је примењен за процену повезаности пола, старости и дужине QT_c интервала. Није постојала значајна повезаност између пола пацијената и учесталости продужења QT_c (QT_c за жене > 450, за мушкарце > 430) (χ^2 (1, N=95) = 1,224, p = 0,0265). Применом t теста за независне узорке није забележена статистички значајна разлика у дужини QT_c интервала међу половима када се посматра целокупан узорак (t(95) = 0,017, p = 0,987) ни када се посматра разлика у дужини QT_c по полу унутар различитих старосних група.

Постоји статистички значајна разлика у дужини између посматраних група након поређења помоћу једносмерне Anove (F (2,95)=19,44, p=<0,001). Post hoc Тукеу тест је показао да група старијих од 65 година имала дужи QT_c интервал (437,97 \pm 31,398) у односу на групу средњих година (403,24 \pm 19,28, p<0,001 и млађих од 40 година (407,00 \pm 19,58, p<0,001). Није постојала статистички значајна разлика између групе млађих од 40 година и групе средњих година.

Учесталост продужења QT_c интервала изнад физиолошких вредности разликовала се по старосним групама (χ^2 (2, N=95) = 8,086, p = 0,012). Продужење QT_c је забележено код 6 пацијената старијих од 65 година (15%), у другим старосним групама ова појава није регистрована. Учесталост EKG промена видети у табелама бр. 33 и 34.

Табела бр. 33. Учесталост EKG промена у односу на старосну доб

EKG промене	I група		II група		III група	
	N	%	N	%	N	%
PR интервал \geq 200 msec	0	0,00%	2	8,00%	5	12,50%
QT _c \geq 450 жене	0	0,00%	0	0,00%	2	5,00%
QT _c \geq 430 мушкарци	0	0,00%	0	0,00%	4	10,00%

Анализирајући ЕКГ, осим синусне тахикардије и брадикардије, забележена су 3 случаја атријалне фибрилације, сви у групи старијих од 65 година. Реч је о перманентној атријалној фибрилацији, које нису у вези са акутном интоксикацијом.

Табела бр. 34. Учесталост поремећаја срчаног ритма на пријему у односу на старосну доб

Поремећаји	I група	II група	III група
Синусна брадикардија	5	0	5 (12,5%)
Синусна тахикардија	5	5	10 (25%)
Атријална фибрилација	0	0	3 (7,5%)

6.6. ЛАБОРАТОРИЈСКИ ПАРАМЕТРИ

Свим болесницима при пријему, након 24 и 48 сати од пријема урађена је крвна слика (Er, Hgb, Le, Tr) и одређене вредности следећих биохемијских параметара: глукоза, урее, креатинин, натријум, калијум, хлориди, аспартат аминотрансфераза (AST), аланин аминотрансфераза (ALT), креатин фосфокиназа (СРК). У табелама бр. 35, 36, 37, приказане су средње вредности биохемијских параметара и појдиних елемената крвне слике. Статистички значајне разлике између старосних група се уочавају само за вредности глукозе, урее и албумина. Одступања у крвној слици и биохемијским анализама приказана су табеларно, видети табелу бр. 38 и 39.

Табела бр. 35. Просечне вредности лабораторијских параметара у I групи (од 18-40)

ПАРАМЕТАР	$\bar{x} \pm SD$	Интервал	Јединица мере
Глукоза	5,37±1,91	3,9-11,3	mmol/L
Уреа	4,17±1,22	2,1-5,8	mmol/L
Креатинин	62,93±8,86	46,0-89,0	μmol/L
Албумини	42,10±3,01	37,0-47,0	g/L
Протеини	67,87±4,13	60,0-76,0	g/L
Натријум	139,27±2,53	136,0-145,0	mmol/L
Хлориди	103,33±4,40	98,0-118,0	mmol/L
Калијум	4,19±0,31	3,3-4,8	mmol/L
AST	22,07±13,76	80,0-86,0	U/L
ALT	20,43±22,73	70,0-110,0	U/L
СРК	104,52±38,93	40,0-190,0	U/L
СРК-рабдомиолиза	-	-	U/L
Хемоглобин	125,63±12,07	111,0-165,0	g/L
Тромбоцити	236,57±67,20	116,0-370,0	10 ⁹ /L
Леукоцити	8,32±2,44	3,5-11,4	10 ⁹ /L

Табела бр. 36. Просечне вредности лабораторијских параметара у II групи (41 до 65)

ПАРАМЕТАР	$\bar{x}\pm SD$	Интервал	Јединица мере
Глукоза	5,16±1,04	2,8-7,5	mmol/L
Уреа	5,23±1,74	2,3-9,7	mmol/L
Креатинин	68,20±15,87	40,0-118,0	$\mu\text{mol/L}$
Албумини	43,76±9,11	30,0-74,0	g/L
Протеини	66,16±7,41	45,0-78,0	g/L
Натријум	139,28±5,38	121,0-147,0	mmol/L
Хлориди	102,88±5,09	87,0-110,0	mmol/L
Калијум	4,08±0,43	3,1-5,0	mmol/L
AST	38,64±31,84	12,0-156,0	U/L
ALT	40,16±32,43	10,0-134,0	U/L
CPK	136,21±65,42	55,0-267,0	U/L
CPK-рабдомиолиза	3000±2687,01	1100-4900	U/L
Хемоглобин	132,12±11,86	108,0-149,0	g/L
Тромбоцити	229,88±63,89	156,0-404,0	$10^9/L$
Леукоцити	10,53±4,41	4.5-19,4	$10^9/L$

Табела бр. 37. Просечне вредности лабораторијских параметара у III групи (старији од 65 година)

ПАРАМЕТАР	$\bar{x}\pm SD$	Интервал	Јединица мере
Глукоза	7,03±3,39	3,5-21,4	mmol/L
Уреа	6,44±3,46	1,7-16,4	mmol/L
Креатинин	81,98±35,55	40,0-205,0	$\mu\text{mol/L}$
Албумини	36,6±5,44	25,0-48,0	g/L
Протеини	64,65±7,58	49,0-79,0	g/L
Натријум	138,75±6,03	123,0-146,0	mmol/L
Хлориди	101,1±4,97	88,0-114,0	mmol/L
Калијум	4,05±5,3	3,2-5,4	mmol/L
AST	171,48±828,88	13,0-5275,0	U/L
ALT	88,55±377,21	6,0-2412,0	U/L
CPK	406±719,56	37,0-332,0	U/L
CPK-рабдомиолиза	2881.00±3662.55	124-7896	U/L
Хемоглобин	121.08±17,19	84,0-152,0	g/L
Тромбоцити	220,55±73,28	87,9-435,0	$10^9/L$
Леукоцити	8,07±2,86	2,84-17,6	$10^9/L$

Табела бр. 38. Поремећаји у крвној слици

Лабораторијска одступања	I група		II група		III група	
	N	%	N	%	N	%
Леукоцитоза	0	0%	4	16%	9	22,5%
Леукопенија	0	0%	0	0%	1	2,50%
Анемија (снижен бр. еритроцита и хемоглобин)	0	0%	1	4%	14	35%
Тромбоцитопенија	2	6,66%	0	0%	2	5%

Табела бр. 39. Средње вредности биохемијских параметара код којих се региструју значајна одступања

Лабораторијска одступања	I група		II група		III група		Јединице мере	Аноva
	$\bar{x} \pm SD$	Интервал	$\bar{x} \pm SD$	Интервал	$\bar{x} \pm SD$	Интервал		
Глукоза	5,37±1,91	3,9-11,3	5,16±1,04	2,8-7,5	3,5-21,4	3,5-21,4	mmol/L	0,05
Уреа	4,17±1,22	2,1-5,8	5,23±1,74	2,3-9,7	6,44±3,46	1,7-16,4	mmol/L	0,01
Креатинин	62,93±8,86	46,0-89,0	81,98±35,55	40,0-118,0	81,98±35,55	40,0-205,0	μmol/L	0,06
Албумини	42,10±3,01	37,0-47,0	36,6±5,44	30,0-74,0	36,6±5,44	25,0-48,0	g/L	0,01

6.6.1. Анализа најчешћих лабораторијских одступања

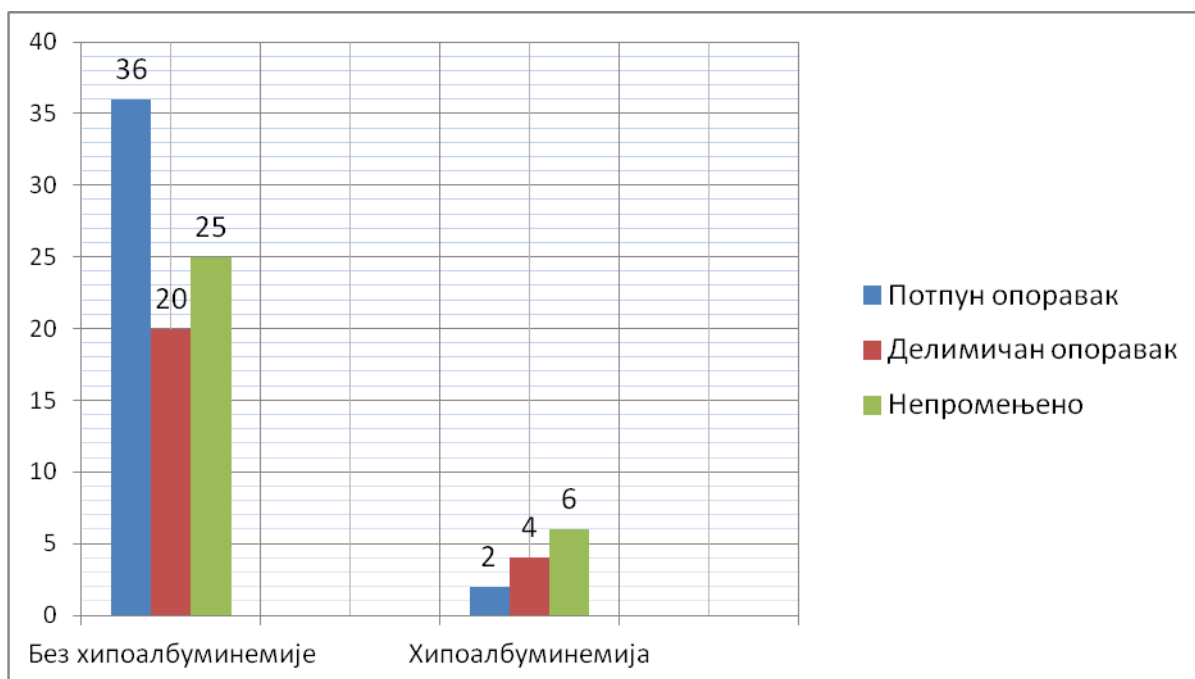
Код 13 болесника леукоцитоза је забележена у склопу акутних инфективних компликација. Транзиторну леукопенију имао је један пацијент, са најнижом вредношћу леукоцита од $2,84 \times 10^9$, узрочник тровања био је бромазепам. Анемијски синдром, са сниженим бројем еритроцита и вредностима хемоглобина имало је 15 болесника, 1 из средње групе, а осталих 14 су били старији од 65 година. Код једног болесника са улкусном болешћу желуца и дуоденума и гатроинтестиналним крварењем забележена је најнижа вредност хемоглобина од 84g/l. Тромбоцитопеније су забележене у I и III групи. У групи пацијената млађих од 40 година, тромбоцитопенија је регистрована код два пацијента и одговарала је минималном снижењу броја тромбоцита у односу на референтне вредности. У групи старијих од 65 година тромбоцитопенија је забележена такође код 2 пацијента. Најнижа вредност тромбоцита у овој групи износила је $87,9 \times 10^9$. Све регистроване тромбоцитопеније су биле транзиторне и нису регистроване после 48 сати. Видети табелу бр. 38.

Повишене вредности СРК уз пратећи пораст AST и ALT потврђене су код 21 болесника, код 4 (16%) болесника у доби од 40 до 65 година и 17 (42,5%) болесника старијих од 65 година. Максимални пораст СРК, са потврђеном рабдомиолизом у групи II износио је 4900 i.j., док је макс. СРК у групи старијих од 65 (III група) износио 7896 i.j.

Пораст креатинина лакшег степена забележен је код 9 болесника, сви су из групе старијих од 65 година, са максималном вредношћу креатинина од 205 U/J. Код ових пацијената је потврђена рабдомиолиза и последична акутна бубрежна инсуфицијенција.

6.6.2. Хипоалбуминемија и стање свести

Обзиром да се бензодиазепини у високом проценту везују за албумине, те да ефекат лека зависи од слободне фракције, анализирали смо утицај хипоалбуминемије на опоравак стања свести. На графикону бр. 8 приказан је опоравак свести код пацијената са хипоалбуминемијом. Постојале су разлике у опоравку стања свести након 48 сати у зависности од присуства хипоалбуминемије, али ове разлике нису биле статистички значајне ($\chi^2(2, N=95) = 3,424, p = 0,180$). У субпопулацији пацијената са физиолошким вредностима албумина након 48 сати од пријема код 44,4% долази до потпуног опоравка свести, код 24,7% до делимичног а код 30,9% стање свести је непромењено. У групи са потврђеном хипоалбуминемијом (N=12) код 16,7% пацијената долази до потпуног опоравка свести, код 33,3% до делимичног а код чак 50% пацијената стање свести је непромењено.



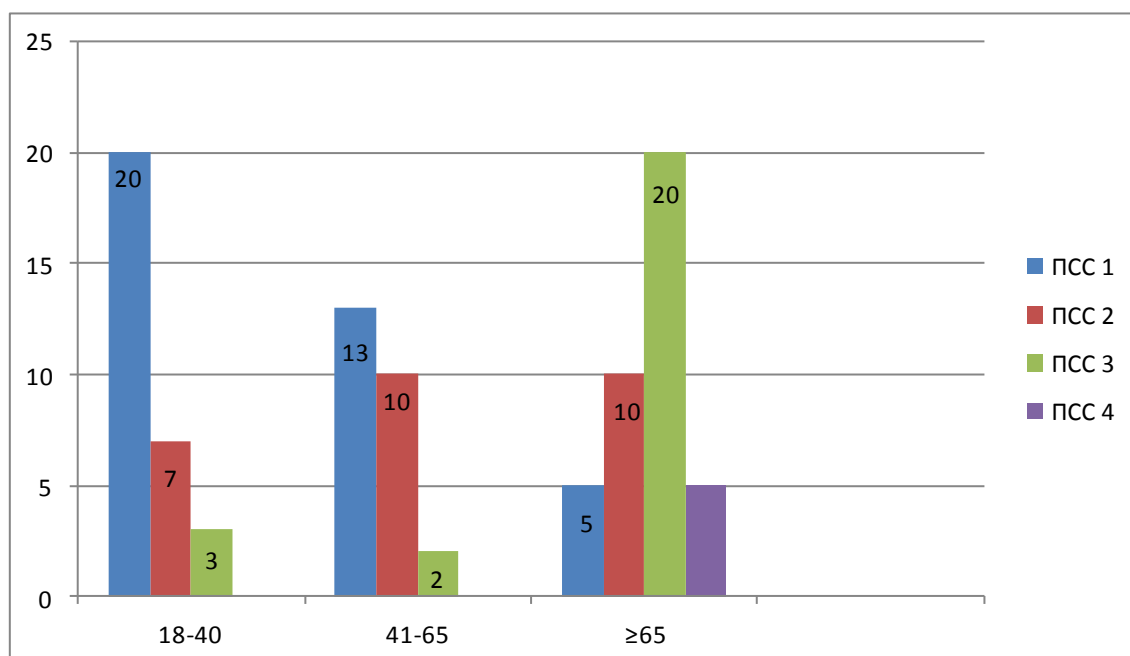
Графикон бр. 8. Утицај хипоалбуминемије на опоравак стања свести

6.7. ТЕЖИНА ТРОВАЊА

На основу клиничких симптома и знакова тровања, поремећаја стања свести, поремећаја респираторне функције, хипотензије, поремећаја ритма и спровођења, а у складу са PSS-ом извршено је степеновање тежине тровања код испитиваних

пацијената у оквиру добних група, на крају лечења. Према степену тежине тровања (engl. Poisoning Severity Score, PSS) разликују се четири степена тежине тровања, PSS 1, PSS 2, PSS 3 и PSS 4.

Учесталост лаког тровања (PSS1) највећа је у I добној групи, 20 (66,67%) пацијената, док у старијим добним групама опада. Учесталост тешког тровања је највећа у III добној групи, а постепено опада у средњој и млађој. Највећи број тешких тровања, (PSS3) (66,7%), забележен је у групи пацијената старијих од 65 година и значајно је већи него у остале две групе. Графички се јасније уочава заступљеност тешких тровања, видети график бр.9. Сви летални исходи (PSS 4) су регистровани код пацијената старијих од 65 година.



Графикон бр. 9. Дистрибуција болесника према PSS – у, по добним групама, на крају лечења

Поредили смо просечне вредности PSS-а на пријему са вредностима на крају лечења (видети табеле бр.40. и 41.) Уочава се да су вредности PSS-а далеко више у групи млађих од 40 година и групи од 41-65 година, на пријему, у односу на тежину тровања процењену на крају лечења. За разлику од њих пацијенти старији од 65 година имају сличне просечне вредности PSS- на пријему и на крају лечења.

Табела бр. 40. Разлике у PSS-у међу добним групама на пријему

Старосна група	$\bar{x}\pm SD$	Интервал	p
млађи од 40	1,63±0,72	1,00-3,00	p<0.001
40-65	1,64±0,95	0,00-3,00	
старији од 65	2,60±0,50	2,00-3,00	

Табела бр. 41. Разлике у PSS-у међу добним групама на крају лечења

Старосна група	$\bar{x}\pm SD$	Интервал	p
млађи од 40	0,47±0,73	0,00-3,00	p<0,001
40-65	0,72±0,89	0,00-3,00	
старији од 65	2,2±1,18	0,00-4,00	

Постоји статистички значајна разлика у вредности PSS скорa између посматраних група након поређења помоћу једносмерне Anove ($F(2,92)=31,82$, $p<0,001$). Post hoc Tukey тест је показао да је група старијих од 65 година имала је веће вредности PSS скорa $2,2\pm 1,18$, $p<0,001$) у односу на групу средњих година ($0,72\pm 0,89$, $p<0,001$) и млађих од 40 година ($0,47\pm 0,73$, $p<0,001$). Није постојала статистички значајна разлика између групе млађих од 40 година и групе средњих година ($p=0,609$).

6.8. СПЕЦИФИЧНА АНТИДОТСКА ТЕРАПИЈА

Флумазенил је специфични антидот који се користи у диференцијалној дијагностици поремећаја стања свести, као и у терапији предозирања и акутних тровања бензодиазепинима. У циљу диференцијалне дијагностике, примењиване су болус дозе у распону од 0.3-1 mg интравенски. Код тешких поремећаја свести (кома, сопор) флумазенил је примењиван континуирано у спорој интравенској инфузији у дози од 0.2 mg/h до опоравка стања свести. У табелама бр. 42, 43, 44, приказан је однос диференцијално-дијагностичке и терапијске примене флумазенила по добним групама.

У I добној групи, флумазенил је код 6 (20%) пацијената примењиван диференцијално дијагностички, а код 3 (10%) терапијски.

Табела бр. 42. Диференцијално дијагностичка и терапијска примена флумазенила у I групи (18-40)

Терапија	N	%
Диференцијално-дијагностичка примена флумазенила	6	20,00%
- примењен	24	80,00%
- није примењен		
Терапијска примена флумазенила	3	10,00%
- примењен	27	90,00%
- није примењен		

У другој добној групи, флумазенил је примењиван терапијски код 10 (40%) пацијената.

Табела бр. 43. Диференцијално дијагностичка и терапијска примена флумазенила у II групи (41-65)

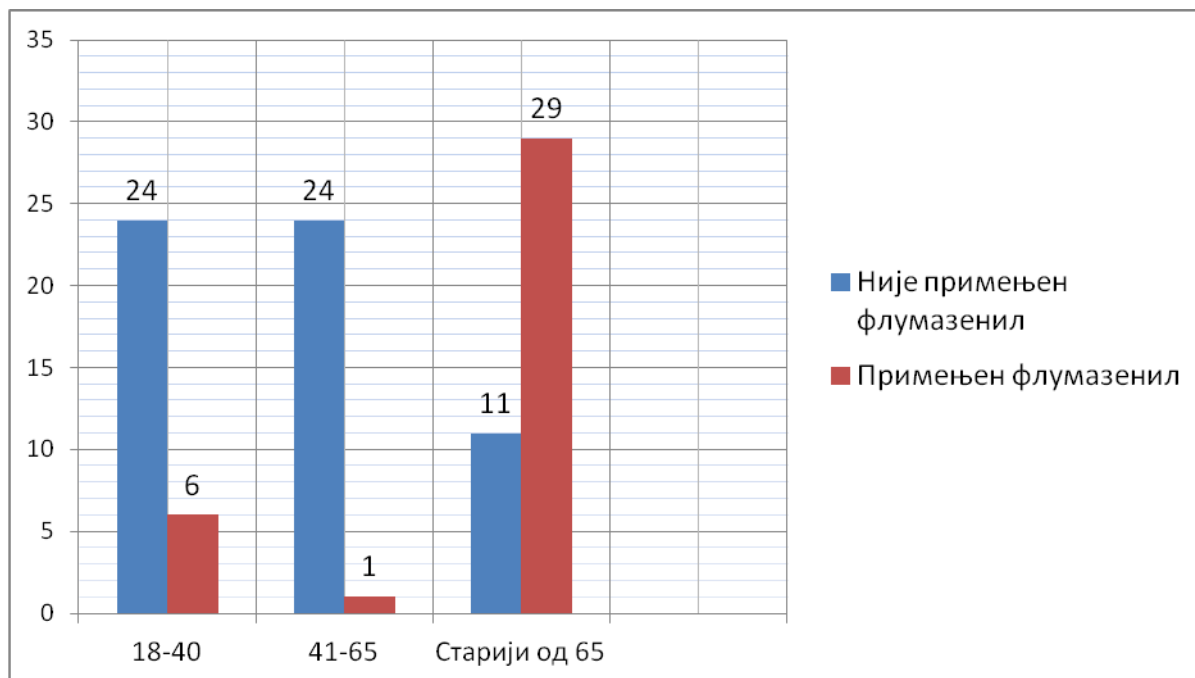
Терапија	N	%
Диференцијално-дијагностичка примена флумазенила	1	4,00%
- примењен	24	96,00%
- није примењен		
Терапијска примена флумазенила	10	40,00%
- примењен	15	60,00%
- није примењен		

Примена флумазенила у групи пацијената старијих од 65 година је била чешћа, како диференцијално-дијагностички, тако и у терапијском режиму. У овој групи диференцијално дијагностичка примена је била највећа, 28 (70%) болесника. Флумазенил је у овој групи примењиван код 26 (65%) болесника.

Табела бр. 44. Диференцијално дијагностичка и терапијска примена флумазенила у III групи (старији од 65)

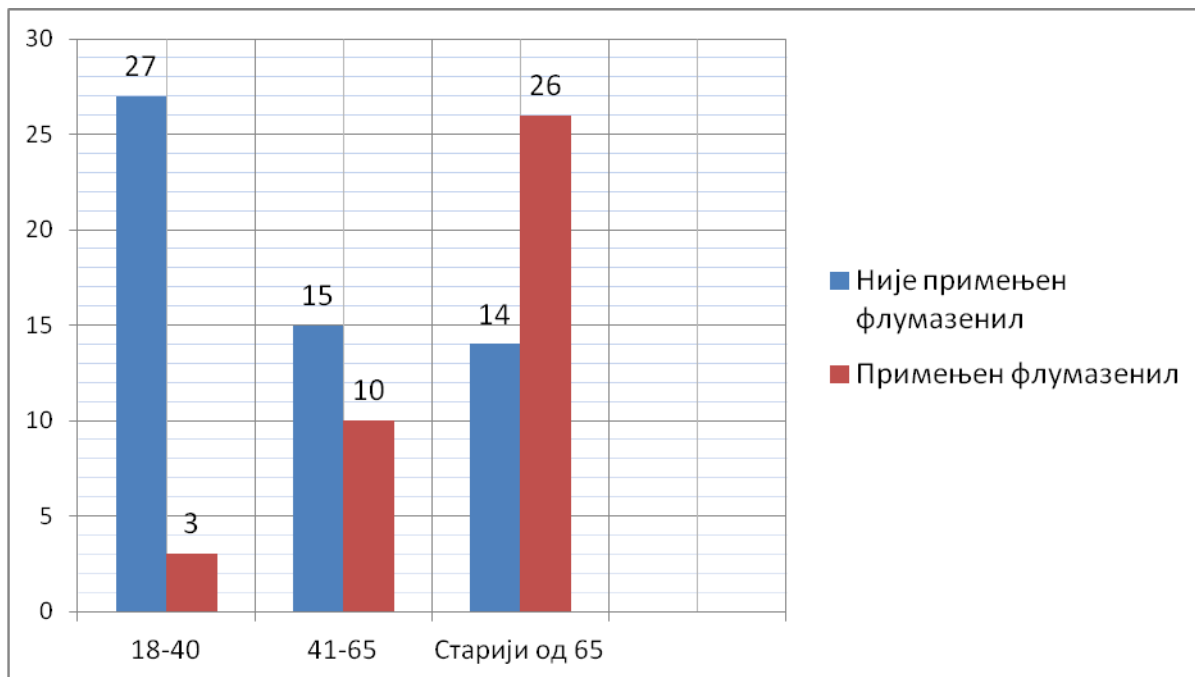
Терапија	N	%
Диференцијално- дијагностичка примена флумазенила	- примењен	70,00%
	- није примењен	30,00%
Терапијска примена флумазенила	- примењен	65,00%
	- није примењен	35,00%

Ни-квадрат тестом су забележене статистички значајне разлике (χ^2 (2, N=95) = 36,339, $p < 0,001$.) у учесталости примене флумазенила у диференцијално дијагностичке сврхе код пацијената различитих старосних група. Флумазенил је диференцијално дијагностички примењен код чак 70% пацијената старијих од 65 година на према 4% у групи средњих година и 20% код млађих од 40 година, видети график бр.10.

**Графикон 10.** Дијагностичка примена флумазенила

Chi-квадрат тестом су забележене статистички значајне разлике (χ^2 (2, N=95) = 21,445, $p < 0,001$.) у учесталости примене флумазенила у терапијске сврхе код

пацијената различитих старосних група. Флумазенил је примењен у терапији код чак 65% пацијената старијих од 65 година на према 40% у групи средњих година и 10% пацијената млађих од 40 година. Учесталост терапијске примене флумазенила била је већа код пацијената старији од 65 година у односу на остале старосне групе, видети график бр. 11.

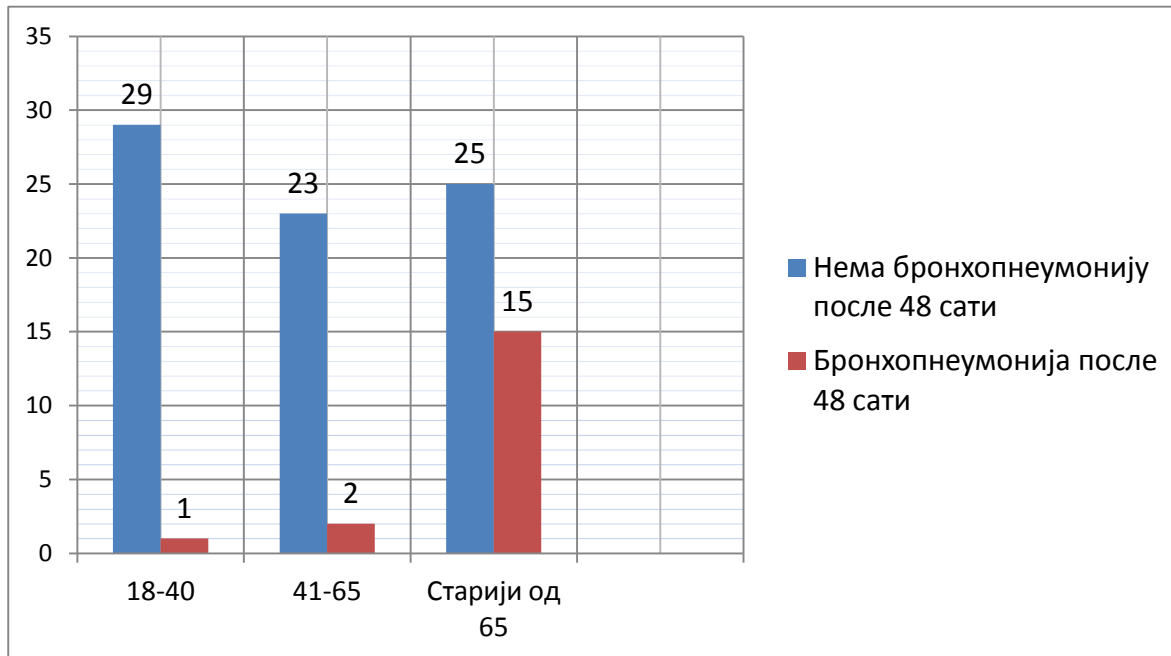


Графикон бр. 11. Учесталост терапијске примене флумазенила у различитим добним групама

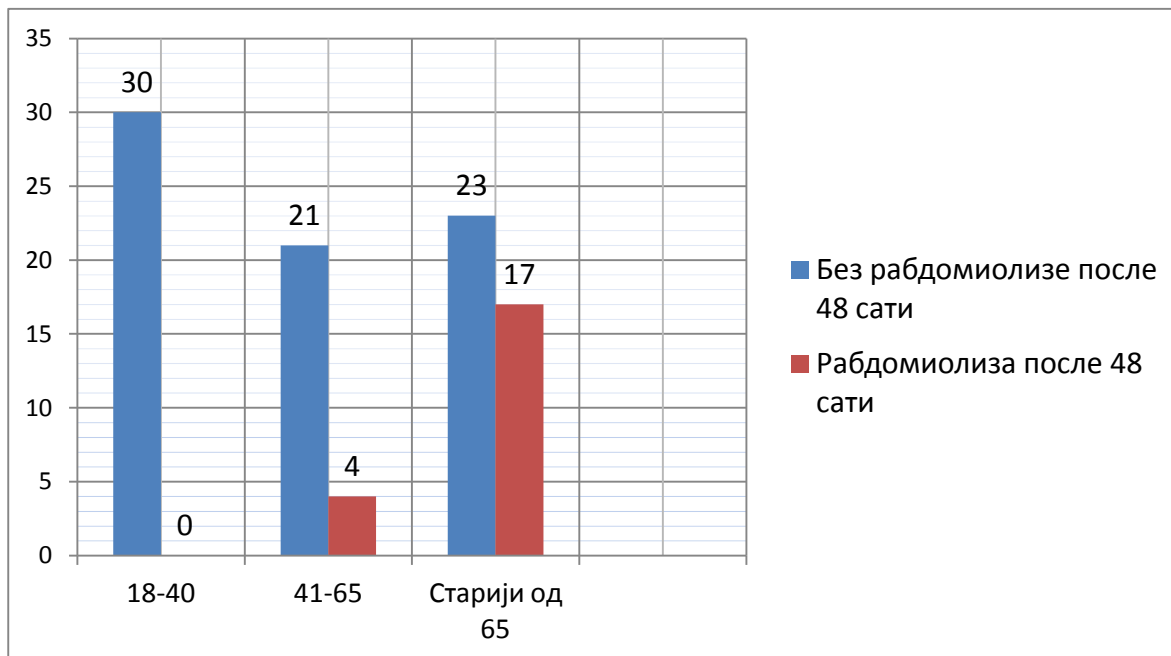
6.9. КОМПЛИКАЦИЈЕ

За процену повезности старијег животног доба и развоја компликација током хоспитализације примењен је χ^2 -квадрат тест. Постоје статистички значајне разлике између посматраних група (χ^2 (2, N=95) = 14,697, $p < 0,001$) у развоју бронхопнеумоније. Код пацијената старије животне доби чак 37,5% је развило бронхопнеумонију, на према свега 8% у средњој и 3,3% пацијената у најмлађој групи. Старији пацијенти су такође након 48 сати чешће захтевали механичку вентилацију у односу на остале групе, али ова разлика није била статистички значајна (χ^2 (2, N=95) = 4,260, $p=0,119$). На графикону бр. 12, приказна је учесталост бронхопнеумоније у различитим добним групама. И разлика у учесталости појаве рабдомиолизе међу посматраним групама такође је била статистички значајна (χ^2 (2, N=95) = 18,17, $p < 0,001$). Након 48 сати, компликацију у виду рабдомиолизе имало је 42,5% пацијента

старијих од 65 година на према 16% у средњој старосној групи, док у најмлађој групи није дошло до развоја рабдомиолизе након 48 сати. Старија животна доб повезана је са већом учесталашћу бронхопнеумоније и рабдомиолизе. Учесталост рабдомиолизе у различитим добним групама може се видети на графикону 13.



Графикон бр. 12. Учесталост бронхопнеумоније 48 сати од пријема у различитим добним групама



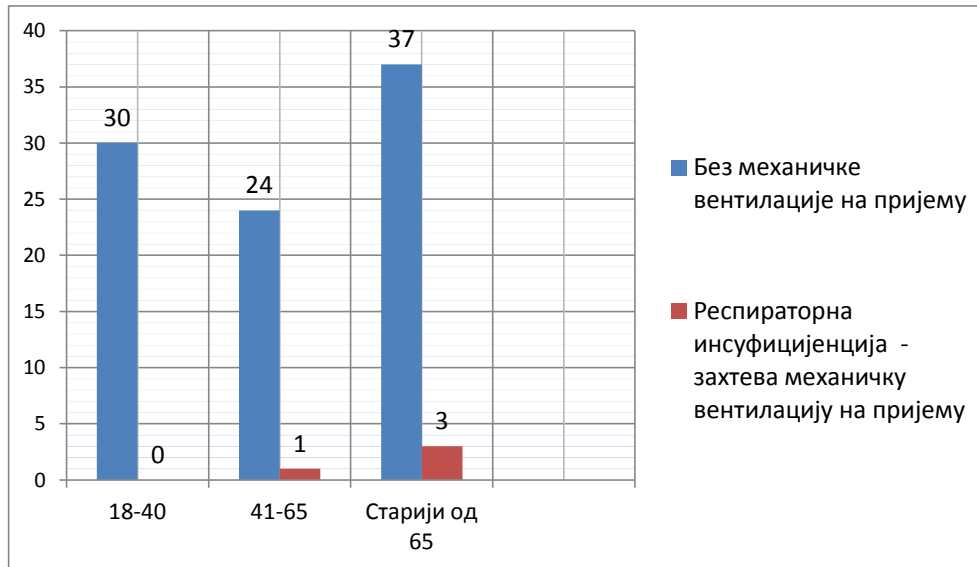
Графикон бр. 13. Рабдомиолиза у различитим старосним групама 48 сати након пријема

6.10. ИНТУБАЦИЈА И МЕХАНИЧКА ВЕНТИЛАЦИЈА

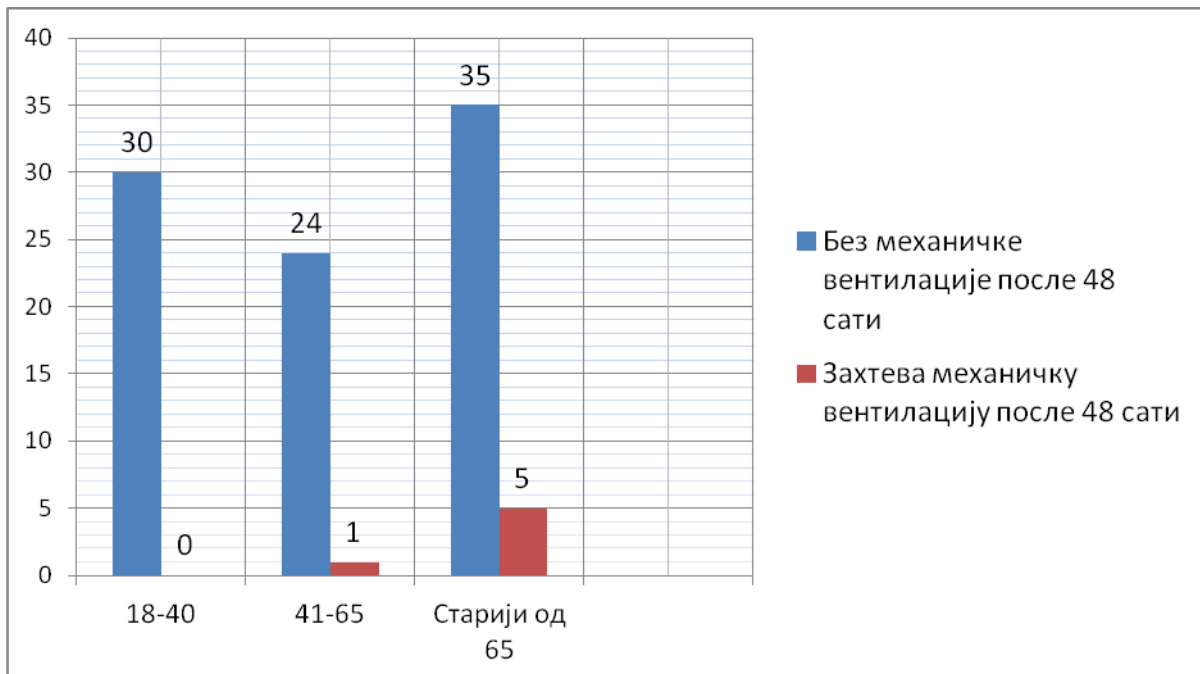
Анализирали смо учесталост $GCS \leq 8$ и интубације ради заштите дисајних путева, респираторне инсуфицијенције и потребу за применом механичке вентилације у различитим добним групама на пријему (видети табелу бр.45) У групи пацијената млађих од 40 година, 4 пацијента је на пријему имало $GCS \leq 8$ од којих су 2 била интубирана. У овој групи није било испољене респираторне инсуфицијенције, као ни потребе за механичком вентилацијом. Након 48 сати ниједан пацијент није био интубиран и сви су делимично или потпуно опоравили свест. У II добној групи 2 пацијента су на пријему била интубирана. Један од њих је био респираторно инсуфицијентан те је била индикована примена механичке вентилације, како на пријему, тако и после 48 сати. Уочавамо да у групи пацијената старијих од 65 година, 24 пацијента има на пријему $GCS \leq 8$, а да је четвртина тих пацијената ($n=6$) на пријему интубирана. У овој, III добној групи, 3 пацијента (7,5%) је на пријему имало респираторну инсуфицијенцију и захтевало механичку вентилацију. Иако се види да је респираторна инсуфицијенција чешћа код старијих од 65 година, те да је реч о ретком поремећају у акутној интоксикацији бензодиазепинима, због малог броја није показана статистичка значајност. Ови резултати се јасније уочавају на графиконима бр 14 и 15. То је већи проценат у односу на 0 (0%) код млађих од 40 година и 1 (3,33%) у групи од 40-65 година, али ова разлика није била статистички значајна ($\chi^2 (2, N=95) = 4,260, p=0,119$). Међутим потребу за механичком вентилацијом, после 48 сати, имало је 5 (12,5%) пацијената, али статистичка значајност није потврђена.

Табела бр. 45. Учесталост $GCS \leq 8$, потребе за интубацијом, респираторне инсуфицијенције и потребе за механичком вентилацијом у различитим добним групама

Поремећаји	I група		II група		III група	
	Пријем	48сати	Пријем	48сати	Пријем	48 сати
$GCS \leq 8$	4 (16%)	-	6 (20%)	-	24 (60%)	17 (42,5%)
Респираторна инсуфицијенција	-	-	1	1	3(7,5%)	5(12,5%)
Интубација	2 (8%)	-	2 (6%)	1	6 (15%)	10 (25%)
Механичка вентилација	-	-	1	1	3	5



Графикон бр. 14. Учесталост респираторне инсуфицијенције и потребе за механичком вентилацијом по добним групама на пријему



Графикон бр. 15. Учесталост респираторне инсуфицијенције и потребе за механичком вентилацијом по добним групама после 48 сати

6.11. УТИЦАЈ КОМОРБИДИТЕТА

Одређен је Пирсонов коефицијент корелације за процену повезаности између броја коморбидитета (соматских) и старости пацијената, PSS скара на пријему и након 48 сати, GCS на пријему и након 48 сати и трајања хоспитализације. Постоји умерена позитивна повезаност између старости пацијената и броја соматских коморбидитета ($R=0,59$, $p<0,001$) (видети табелу бр. 46). Анализирана је повезаност бројних хроничних (соматских) болести, као и малигнитета са тежином тровања. У табели бр. 45, приказан је број хроничних болести од којих болују анализирани пацијенти. Уочава се слаба позитивна повезаност између броја соматских коморбидитета и PSS скара на пријему ($R=0,339$, $p<0,001$) и PSS скара након 48 сати ($R=0,433$, $p=0,001$). Постоји слаба негативна корелација између броја коморбидитета и GCS на пријему ($R= -0,327$, $p=0,001$) и након 48 сати ($R=-0,424$, $p<0,001$). Са порастом броја соматских болести, вредност GCS опада. Број коморбидитета је у позитивној корелацији са дужином хоспитализације ($R=0,398$, $p<0,001$).

Вредности PSS скара ($F=3,328$, $p=0,071$) и GCS ($F=1,571$, $p=0,213$), како на пријему, тако и након 48 сати, нису се статистички значајно разликовале код пацијената са малигном болешћу у односу на остале пацијенте.

Статистички значајно се разликовала вредност PSS скара код пацијената са психијатријском дијагнозом депресије и неком другом психијатријском дијагнозом у односу на оне без постављене психијатријске дијагнозе ($F=8,113$, $p=0,001$). Пацијенти са депресијом ($1,50\pm 0,74$) имају ниже вредности ПСС скара у односу на оне са неком другом психијатријском дијагнозом ($2,50\pm 0,632$, $p=0,006$) и на пацијенте без психијатријске дијагнозе ($2,12\pm 0,847$, $p=0,001$).

Табела бр. 46. Присуство хроничних и малигнух болести по добним групама

	Животна доб		
	I група 18-40 година	II група 41 - 65	III група Старији од 65
Соматски здрави/без хроничног обољења	29 (96,66%)	13 (52%)	2 (5%)
1 хронична болест	1 (3,33%)	10 (40%)	9 (22,5)
2 хроничне болести	0	1 (4%)	9 (22,5%)
3 хроничне болести	0	0	10 (25%)
4 хроничне болести	0	0	10 (25%)
Малигно обољење	0	1	10

6.12. ПСИХИЈАТРИЈСКА ЕВАЛУАЦИЈА БОЛЕСНИКА

Анализирајући све добне групе већина пацијената укључених у истраживање није раније била на прегледу код психијатра.

Табела бр. 47. Учесталост психијатријског прегледа пре покушаја самотровања

Ранији психијатријски преглед	I група		II група		III група	
	N	%	N	%	N	%
Имају психијатријски преглед	6	20,00%	10	40,00%	7	17,50%
Немају психијатријски преглед	22	73,30%	11	44,00%	32	80,00%
Хоспитално психијатријско лечење	2	6,70%	4	16,00%	1	2,50%

Према анамнестичким подацима и увидом у доступну медицинску документацију 6 (20%) пацијената из I групе је раније посетило психијатра, на према 10 (40%) болесника II групе и 7 (17,50%) болесника старијих од 65 година. Мали удео пацијената у све три добне групе је раније хоспитално лечен. Наведени подаци могу се видети у табели бр. 47.

За све болеснике укључене у истраживање обављена је психијатријска консултација (евалуација) без обзира да ли су раније лечени у некој психијатријској установи или су били на психијатријском прегледу. С обзиром да је реч о намерним самотровањима примарни циљ психијатријске консултације био је процена суицидалног ризика, а након прегледа добили и психијатријски закључак и дијагнозу. У табелама бр. 48, 49 и 50, приказане су психијатријски поремећаји по МКВ класификацији болести.

Табела бр. 48. Учесталост психијатријских поремећаја у групи I (18- 40 година)

МКВ 10		n	%
Афективни поремећаји		5	16,67%
F31	Афективно биполарно душевно обољење	5	16,67%
Депресивни поремећаји		15	50,00%
F32	Депресија-депресијско душевно обољење	5	16,67%
F32.1	Умерена депресијска епизода	2	6,67%
F32.2	Тешка депресијска епизода без симптома психозе	8	26,67%
Анксиозни поремећаји		7	23,33%
F41.2	Мешовит анксиозни и депресијски поремећај Други мешовит анксиозни поремећај Реакција на тежак стрес, неозначена	2	6,67%
F43.2		4	13,33%
F43.9		1	3,33%
F60.3	Емоционални настабилни поремећај личности	2	6,67%
Укупно		30	100,00%

Табела бр. 49. Учесталост психијатријских поремећаја у групи II (41-65 година)

МКВ 10		n	%
Депресивни поремећаји		15	60,00%
F32	Депресија-депресијско душевно обољење	4	16,00%
F32.1	Умерена депресијска епизода	3	12,00%
F32.2	Тешка депресијска епизода без симптома психозе	6	24,00%
F33.2	Тежак повратан депресијски поремећај без симптома психозе	2	8,00%
Афективни поремећаји		1	4,00%
F31.2	Афективно биполарно душевно обољење, манијска епизода са симптомима психозе	1	4,00%
Анксиозни поремећаји		6	24,00%
F43	Реакција на тежак стрес и поремећај прилагођавања	6	24,00%
Остало		3	12,00%
F06.3		1	4,00%
F22		1	4,00%
F41		1	4,00%
Укупно		25	100,00%

Табела бр. 50. Учесталост психијатријских поремећаја у групи III (старији од 65 година)

МКВ 10		n	%
Деменција		8	20,00%
F03	Деменција, неозначена	8	20,00%
Органска остецења мозга		9	22,50%
F06	Други душевни поремећаји узроковани оштећењем и дисфункцијом мозга и телесном болешћу	2	5,0%
	Органски поремећаји расположења (афеката)	7	17,50%
Депресивни поремећаји		12	30,00%
F32	Депресија-депресијско душевно обољење	7	17,50%
	Тешка депресијска епизода без симптома психозе	5	12,50%
F43	Анксиозни поремећаји	9	22,50%
Остало		2	5,00%
F10	Душевни поремећаји и поремећаји понашања узроковани употребом опијата-акутно тровање	1	2,50%
F31	Афективно биполарно душевно обољење, манијска епизода са симптомима психозе	1	2,50%
Укупно		40	100,00%

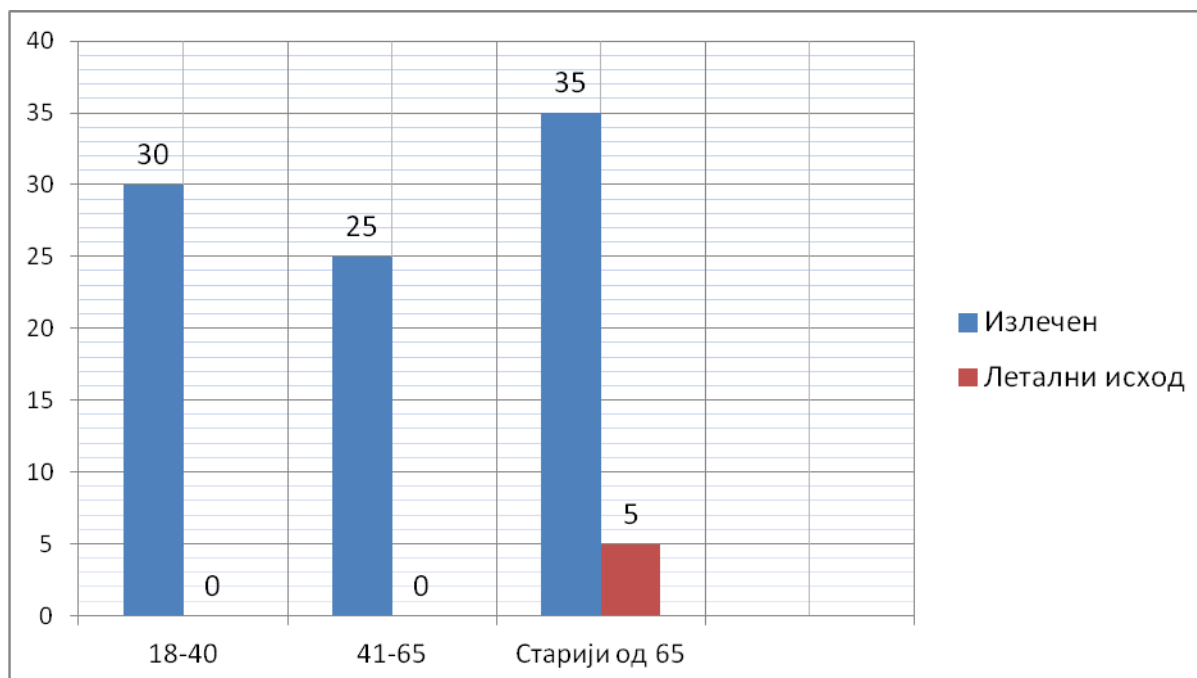
* МКВ 10 – Међународна класификација болести – 10 ревизија

Учесталост депресије, поредећи по добним групама, је највећа у II (41-64) групи, чак 60%, на према 50% у групи млађих од 40 година, те према 30% код старијих од 65 година. Вредност PSS скорa се статистички значајно разликовала код пацијената

са психијатријском дијагнозом депресије и неком другом психијатријском дијагнозом у односу на оне без постављене психијатријске дијагнозе ($F=8,113$, $p=0,001$). Пацијенти са депресијом ($1,50 \pm 0,74$) имају ниже вредности PSS скора у односу на оне са неком другом психијатријском дијагнозом ($2,50 \pm 0,632$, $p=0,006$) и на пацијенте без психијатријске дијагнозе ($2,12 \pm 0,847$, $p=0,001$).

6.13. ИСХОД ЛЕЧЕЊА

Н_i-квадрат тест је примењен за процену повезаности старости и исхода лечења. Постојала је значајна повезаност између старости пацијената и терпијског исхода ($\chi^2(2, N=95) = 7,57$, $p = 0,027$). У графикону бр. 15. приказан је исход лечења. Летални исход је забележен код 5 пацијената, сви су били старији од 65 година, што чини 12,5% ове старосне групе. У осталим старосним групама није забележен летални исход (видети график бр.16). Старија животна доб је повезана са већом учесталošћу леталног исхода.



Графикон бр. 16. Исход лечења

6.14. ТРАЈАЊЕ ХОСПИТАЛИЗАЦИЈЕ

У групи испитаника старијих од 65 година просечна старост је износила $77,78 \pm 8,33$ година. У овој групи било је 14 (35%) испитаника у доби између 65 и 75 година, док је 26 (65%) испитаника било старије од 75 година. Трајање хоспитализације у групи старијих од 65 година је просечно $9,97 \pm 7,98$ дана (видети табелу бр.51)

Табела бр. 51. Повезаност старосне доби и дужине хоспитализације

Параметар	I група	II група	III група
	X \pm SD	X \pm SD	X \pm SD
Просечна старост	28,67 \pm 6,08	53,12 \pm 6,68	77,78 \pm 8,33
Трајање хоспитализације	2,79 \pm 0,96	3,92 \pm 1,91	9,97 \pm 7,98

Анализирали смо статистичку повезаност животне доби, дужине хоспитализације и PSS-а. Одређен је Пирсонов коефицијент корелације за процену повезаности старости пацијената и дужине хоспитализације. Утврдили смо да постоји умерена позитивна повезаност између старости пацијената и дужине хоспитализације ($R=0,497$, $p<0,001$), али и умерена позитивна повезаност између вредности PSS скорa и дужине хоспитализације ($R=0,56$, $p<0,001$).

Анализирали смо утицај времена од ингестије, ингестиране дозе и концентрације лека на пријему са дужином хоспитализације. Постоји слаба позитивна повезаност времена од ингестије ($R=0,291$, $p=0,009$) и концентрације лека на пријему ($R=0,292$, $p=0,006$) и дужине хоспитализације. Није показана повезаност између ингестиране дозе ($R=0,127$, $p=0,312$). Са порастом година пацијената, времена од ингестије лека пре пријема, PSS скорa и концентрације измерене на пријему повећава се и дужина хоспитализације.

7. ДИСКУСИЈА

Бензодиазепини се убрајају у лекове са најширим индикацијским подручјем, али се због своје ефикасности и безбедности често и некритички прописују особама са било каквим симптомима стреса, незадовољства или мањих телесних сметњи. Бележи се и пораст самоиницијативног узимања ових лекова за решавање стресних, али и нормалних животних ситуација.

Према подацима Националног центра за контролу тровања, последњих пет година, у нашој земљи најчешћа су тровања психоактивним лековима. На првом месту по учесталости су бензодиазепини, потом следе неуролептици, антидепресиви, аналгетици и кардиоваскуларни лекови (Бокоњић и сар., 2015).

Резултати Америчке Асоцијације Центара за контролу тровања показују да је у 2012 години у САД регистровано 29 554 токсичних експозиција бензодиазепинима, уз 306 случајева тешких тровања (1%) и 17 леталних исхода (0.06%) (Mowry и сар., 2013).

Бензодиазепини су најчешће коришћени агенси у случајевима самотровања у европским земљама (Muhleberg и сар., 2005; Cassidy и сар., 2008), али прецизних података за Србију нема (Јовић Стошић и сар., 2006). Разлози су бројни, између осталих је и тај да се део пацијената збрине у психијатријским установама, те да се не пријављују сви случајеви тровања.

Иако је леталитет у тровањима бензодиазепинима мали, смртност код пацијената старијих од 65 година је два пута већа него код млађе популације (Juurlink, 2004). С обзиром да смо и ми у свакодневном клиничком раду приметили да код старијих особа

ова тровања имају тежи клинички ток, основна идеја овог истраживања је да се на узорку наших болесника идентификују фактори који доприносе тој појави.

Сви болесници укључени у студију примљени су на болничко лечење због намерног самотровања лековима. Иако у нашој најстаријој добној групи, старији од 65 година, има болесника код којих су потврђени различити облици деменције и ови пацијенти су члановима породице или лекару на пријему потврдили намеру о самотровању. Најчешће је реч о остављеном опроштајном писму у коме исказују своју намеру и наводе количину и врсту лека који су попили.

У нашој студији било је 79 (83,16%) особа женског пола и 16 (16,84%) особа мушког пола. У најмлађој групи заступљеност жена је највећа, где чине 93,33%. У средњој добној групи износи 80%, а у најстаријој добној групи жене чине 77,50%. Процентуална заступљеност мушкараца је слична у најстаријој и средњој групи где износи 22,50% и 22%, а најмања је у доби испод 40 година и износи 6,67%. Већу заступљеност жена показује SADO (engl-Self-administred drug overdose) студија која испитује два временска периода, жене су чиниле 66% у периоду од 1992 до 1993, а 69% у периоду од 2001 до 2002 године (Staikowsky и сар., 2003). Изостанак социјалне подршке, тежи положај у друштву и породици, психолошки профил који се односи на начин савладавања проблема, само су нека од могућих објашњења чешћег самотровања лековима код жена.

Анализирајући различите социјалне аспекте код болесника укључених у студију уочили смо да је учесталост егзистенцијалних проблема била значајно већа код групе млађих од 40 година. У овој групи 12 (40%) болесника је навело егзистенцијалне проблеме као разлог самотровања. Код болесника старијих од 65 година егзистенцијална проблематика је била спорадична и наводи је један болесник (2,5%), док је у средњој добној групи пријављује 3 (12%) болесника. У групи болесника старијих од 65 година недостатак породичне подршке је као разлог самотровања навело 31 (77,5%) болесника. Овако висок проценат указује да су усамљеност и недостатак породичне бриге предиспонирајући фактори за самотровање доступним лековима.

Широко индикационо подручје чини бензодиазепине лако доступним и без претходног психијатријског прегледа. Прва (18 - 40 год.) и друга (41 – 65 год.) добна група

наших пацијената припада радно способном становништву, а свега 20 % из прве групе и 40 % из друге групе је пре самотровања било код психијатра. Међу болесницима старијим од 65 година ранији психијатријски преглед је имало 17,5%. Осталим болесницима бензодиазепински препарат је прописан од стране изабраног лекара, а први психијатријски преглед је обављен у оквиру актуелне хоспитализације током које је и спроведено ово истраживање.

Анксиозни поремећаји представљају најчешће менталне поремећаје и повећају ризик од појаве коморбидтета, али и ризик за коришћење психоактивних супстанци. Ово су разлози због чега анксиолитици постају најчешће прописивана група психоактивних лекова, посебно у развијеним земљама (Kessler i sar., 2010; Altamura и сар., 2013).

Према британској ретроспективној анализи за период од 1980-1989 године, било је 1576 тровања бензодиазепинима са смртним исходом. Поредећи агенсе који су коришћени у циљу самотровања и животну доб, хипнотици су били најчешћи узрок тровања у свим добним групама, а потом су следили анксиолитици (Serfaty i Masterton, 1993). Код болесника укључених у наше истраживање, апсолутну доминацију су имали анксиолитици као узрочници тровања. Од хипнотика, нитразепам је био узрочник тровања код само једног (2,5%) пацијента старијег од 65 година, а лечење је завршено леталним исходом. Мала учесталост хипнотика као агенса за самотровање указује да су они ређе доступни пацијентима и да се у нашој земљи ређе прописују. Такође, стиче се утисак да се у нашим условима анксиолитици користе и за лечење несанице.

Бромазепам је најчешће коришћени анксиолитик у циљу самотровања у свим добним групама. У групи болесника старијих од 65 година бромазепам је токсични агенс код 85% акутних тровања, у средњој групи код 84%, а код млађих од 40 година код 73,33%. На другом месту је диазепам, док су клоназепам, алпразолам и лоразепам заступљени много ређе. Оваква учесталост тровања бромазепамом указује и на чешће прописивање бромазепама у поређењу са другим бензодиазепинима.

У студији француских аутора испитивани су трендови употребе лекова за акутно самотровање. У студији која је носила назив SADO (Self-administred drug overdose) поређена су два једногодишња периода, први од 1992-1993 и други 2001-2002 година. По

броју акутних самотровања оба периода су била слична, у првом је било 804, а у другом 830 самотровања. Психотропни лекови су доминирали у оба периода, али су они у првом периоду чинили 67%, док у другом периоду опадају на 55%. У овој студији, као и у нашем испитивању, бромазепам је најчешће коришћени бензодиазепински препарат у оба периода. У првом периоду је био узрок у 30% самотровања, а 35% у другом. Употреба алпразолама се повећала са 6% на 17% (Staikowsky и сар.,2005). За разлику од ових резултата, у нашој земљи се не уочавају промене у учесталости појединих агенаса, бромазепам је већ годинама најчешћи (Бокоњић и сар.,2015).

У већини случајева акутна тровања бензодиазепинима нису тешка и клинички се манифестују сомноленцијом, атаксијом, дизартријом, хипотонијом, мидријазом и хоризонталним нистагмусом (Јоксовић, 1999). Тровања са тежим поремећајем свести нивоа сопора и пролонгираном комом, као и фатални исходи су ретки (Gaudreault и сар., 1991). Ипак, велике ингестиране дозе могу бити узрок коме са респираторном депресијом и леталним исходом (Henderson и сар.,1993).

За брзу процену коме различитих етиологија, тријажу и процену тежине болести, те прогнозу морбидитета и морталитета користе се бројне бодовне кома скале. Неке су врло популарне и опште прихваћене због прецизности и једноставности примене. Скала RLS85 (enl. Reaction Level Scale-RLS85) је доказано клинички корисна, али је мање прихваћена ван скандинавских земаља. Новија скала FOUR (енгл. Full Outline of UnResponsiveness-FOUR) је прецизна, у све широј је употреби, а посебно је примењива код пацијената са флукутирајућим стање свести. Упоредним анализама различитих скала, Глазгов кома скала (Glasgow Coma Score-GCS) се показала једноставном, поузданом и лаким за примену. Она је најпознатија и највише употребљавана скала у процени нивоа стања свести (Kornbluth i Bhardwaj, 2011). Кроз дугогодишњу употребу у евалуацији поремећаја стања свести различитих етиологија и праћењу пацијената, ова је скала и поред уочених мана, опстала због једноставности и клиничке корисности. Поремећаји свести су често знак тровања различитим хемијским агенсима, а посебно психотропним лековима. Иако примарна намена GCS није процена стања свести у акутно отрованих пацијената, у свакодневном раду и стручној литератури она се примењује као основна скала (Henderson

A, Wright M, 1993). У нашој токсиколошкој клиничкој пракси, GCS је незамењива и незаобилазна у процени акутно отрованих болесника.

У овој студији, на пријему, код болесника млађих од 40 година, лакши поремећај стања свести нивоа сомноленције ($GCS \geq 13$) имало је 30 % испитаника, стање свести нивоа сопора ($GCS 9 - 12$) имало је 56,67%, а у коми ($GCS \leq 8$) је било 13,33%. Објашњење за неочекивано високу учесталост сопора у најмлађој добној групи је у томе да је одређени број болесника млађих од 40 година са лакшим поремећајем стања свести опоравио се у току 24 сата и није пристао на даље клиничко праћење. Ови болесници нису могли бити укључени у анализу што је допринело већој учесталости средње тешких поремећаја свести.

У другој добној групи, која је обухватала пацијенте између 41 и 65 година, сва три нивоа поремећаја свести која смо рангирани су били слично заступљени. Поремећај стања свести нивоа сомноленције ($GCS \geq 13$) имало је 32% болесника, сопор ($GCS 9 - 12$) је регистрован код 36%, а у коми ($GCS \leq 8$) је било 24% болесника из II групе. Група болесника старијих од 65 година при пријему је имала тежак и средње тежак поремећај стања свести, а лакши поремећај свести нивоа сомноленције се у овој групи не региструје. Из ове групе, при пријему у јединицу интензивне неге, у коми са $GCS \leq 8$ је било 60% болесника, а стање свести нивоа сопора са GCS од 9 - 12 је имало 40% болесника. Оваква заступљеност поремећаја стања свести у акутним тровањима бензодиазепинима указује да су тежи поремећаји стања свести карактеристични за старије животно доба. Поред тога што је у групи болесника старијих од 65 година поремећај стања свести био израженији, у овој групи је он био и дуготрајнији, што је имало и статистичку значајност. После 48 сати свест није опоравило 67,50% болесника, а делимичан опоравак свести имало је 22,50%. Комплетни опоравак свести имало је само 10% болесника старијих од 65 година. Опоравак свести, у групи млађих од 40 година је значајно бржи у односу на друге две добне групе. После 48 сати потпуни опоравак свести у групи болесника млађих од 40 година имало је 83,33%. У другој добној групи (41-65) опоравак стања свести после 48 сати је био спорији у односу на млађе пацијенте. Потпуни опоравак се бележи код 36%, делимични опоравак код 48%, а непромењено стање свести у односу на пријем има 8%.

Наведени резултати потврђују хипотезу, да су код пацијената старије животне доби са акутном интоксикацијом бензодиазепинима поремећаји свести тежи и дуготрајнији.

У раду Isbistera и сар. ретроспективно су анализирани 2063 интоксикације искључиво једним бензодиазепинским агенсом. Процењивана је токсичност алпрозолама у поређењу са диазепамом и другим бензодиазепинима, а за процену поремећаја стања свести кориштен је GCS. Код болесника са тровањем алпрозоламом којих је било 131, тежак поремећај стања свести са GCS < 9 је имало 12%, у поређењу са 10% болесника у случају других бензодиазепина (Isbister и сар., 2004). За разлику од ових аутора, у нашем истраживању смо уочили да тешки поремећаји свести, у овим тровањима, нису реткост, те да су доминантни код особа старијих од 65 година.

Особине лека као што су почетак деловања и трајање клиничких ефеката, важне су за терапијски дозни режим, међутим морамо их имати на уму и у предозирању. Док фармакокинетика анализира апсорпцију, дистрибуцију, метаболизам и екскрецију лека, фармакодинамика описује одговор рецептора на лек и механизме који доводе до тог одговора. Постоје интериндивидуалне разлике у одговору на исти лек, а ти различити одговори указују на различиту фармакокинетичку и фармакодинамичку међу пацијентима. Почетак дејства лека и трајање ефеката зависи од начина примене, апсорпције и волумена дистрибуције (V_d). Карактеристике лека, липосолубилност, степен везивања за протеине плазме и величина молекула утичу на волумен дистрибуције (V_d) (Trevor и Way, 2011).

Релативна токсичност појединих бензодиазепина зависи од бројних фактора. Трајање клиничких манифестација у акутној интоксикацији бензодиазепинима није у корелацији са концентрацијом лека на пријему, на шта је указала наша претходна студија спроведена у Клиници за токсикологију. Наиме, средње концентрације лека на пријему су биле сличне у свим добним групама, али су тровања тешког степена, са дубљим поремећајем свести и GCS < 8 статистички значајно чешћа у групи старијих од 65 година. Статистичка значајност је анализирана за најчешћи агенс, а то је био бромазепам (Перковић Вукчевић и сар., 2016).

У овом истраживању, поредили смо средње концентрације бромазепама и диазепама на пријему са тежином тровања исказаном PSS-ом. Основна идеја за ово поређење је да кроз PSS сублимирамо читав ток тровања и тестирамо какав значај има концентрација агенса на пријему на процену тежине тровања. Није утврђено постојање

статистички значајне линеарне корелације између PSS-а на пријему и средњих вредности концентрација бромазепама ($R=0,188, p=0,102$).

У фармакокинетском моделу можемо претпоставити да је концентрација лека у плазми директно пропорционална концентрацији лека на рецепторском месту. Друга претпоставка је, да је клинички ефекат лека у директној корелацији са концентрацијом лека у плазми која је изнад минималне ефективне концентрације (Dettli L, 1986). С обзиром да су бензодиазепини високо липофилни и да лако пролазе хемато-енцефалну баријеру и успостављају еквилибријум, прва претпоставка може бити прихватљивија. Међутим идеалан однос концентрације лека и ефекта је могућ само у експерименталном моделу. Ово је прва студија која је на неки начин започела праћење фармакокинетских параметара у интоксикацијама бензодиазепинима. Максимална концентрација у плазми C_{\max} и време протекло од ингестије би могли указивати на брзину ресорпције.

У појединим случајевима у овом истраживању доказане су на пријему врло високе концентрације, у нивоу леталних, а лечење је код тих болесника успешно завршено. Тако је највиша концентрација бромазепама од 8,52 mg/l, на пријему, потврђена код пацијента у доби од 25 година, са клиничком сликом средње тешког тровања, односно PSS2. Лечење је у овом случају завршено без акутних компликација, а хоспитализација је трајала 3 дана. За разлику од пацијената млађих од 40 година, повишене концентрације бензодиазепина сличног ранга у групи болесника старијих од 65 година, прати другачији клинички ток. Код пацијенткиње у доби од 86 година са концентрацијом бромазепама на пријему од 7,22 mg/l, тровање је било тешког степена, PSS3, манифестовало се пролонгираном комом, аспирационом бронхпнеумонијом и респираторном инсуфицијенцијом. С обзиром на деликатан и компликован ток лечења код ове пацијенткиње, концентрације су праћене више пута након времена планираног овим испитивањем. У случају ове пацијенткиње серумске концентрације бромазепама су до 20-тог дана одговарале токсичним (0,56 mg/l), корелирале су са поремећајем стања свести (сопор), а хоспитализација је трајала 27 дана. Максимална концентрација концентрација диазепам (у нивоу леталних) на пријему, од 7,68 mg/l, уз дезметилдиазепам 2,1 mg/l, потврђена је код пацијенткиње у доби од 37 година, са клиничком сликом средње тешког тровања односно PSS 2 и компликацијом у виду рабдомиолизе. У групи старијих од 65 година, потврђена је концентрација диазепам сличног ранга, 7,00 mg/l уз активни метаболит дезметилдиазепам 1,10 mg/l. Реч је о

болесници у доби од 83 године, са тешким тровањем и спорим опоравком стања свести, са знацима аспирације на пријему, те последичним компликацијама, аспирационом бронхопнеумонијом и респираторном инсуфицијенцијом. Заједничко обележје за напред описане случајеве, који су старији од 65 година, је да нису примљени у болницу непосредно након ингестије. Период од ингестије до пријема, који је трајао 6 сати и више (12 и 24 сата) имало је 75% наших болесника, док је скоро половина болесника стигла у болницу 12 сати после ингестије. Анализирајући повезаност времена од ингестије у свим добним групама ($R=0,291$, $p=0,009$) и концентрације лека на пријему уочили смо умерену позитивну повезаност. Међутим, болесници старије животне доби у нашем истраживању могу се посматрати и као серија случајева, где је код појединих случајева после 24 сата дошло до повећања концентрације лека. Овај пораст концентрације лека и дуго време протекло од ингестије до пријема могу да укажу на продужену ресорпцију. С обзиром да је лаважа желуца рађена спорадично, намеће се идеја о другим модалитетима за елиминацију агенса из гастроинтестиналног тракта. Дуго време од ингестије до пријема на лечење је за старије болеснике предиспонирајући фактор за развој компликација (аспирација и рабдомиолиза).

Процес биотрансформације бензодиазепина одвија се у јетри уз помоћ микрозомалних ензима, процесима оксидације, деалкилације, алифатичне хидроксилације и глукуронидације. Неки бензодиазепини имају активне метаболите, што је важно како за праћење њихових ефеката, тако и за њихову елиминацију и трајање дејства. Диазепам, дугоделујући агенс, има активне метаболите, дезметилдiazепам, темазепам и оксазепам што продужава његово дејство. Полувреме елиминације дезметилдiazепама је нешто дуже од полувремена елиминације самог изворног лека и износи више од 40 сати. Биотрансформацијом бромазепама настаје више активних метаболита, али је за праћење фармскокинетских и клиничких ефеката значајан само 3-ОН бромазепам чије је полувреме елиминације слично као и код изворног лека, око 17 сати. Хроничне болести (коморбидитет) и измене условљене годинама утичу на полувреме елиминације лека што је за бензодиазепине врло важно. Полувреме елиминације ($t_{1/2}$) је време потребно да се концентрација лека у плазми смањи на 50% (у фази елиминације), директно је пропорционално волумену дистрибуције V_d и обрнуто пропорционално клиренсу лека. Болести јетре и бубрега мењају V_d и клиренс, те посредно утичу на полувреме

елиминације. Због измена које прате старење, смањење мишићне масе и повећање количине масног ткива, запажен је пораст V_d за неке бензодиазепине (Дураковић и сар., 2011). Анализирајући V_d , кроз математичку формулу која доводи у везу унету дозу лека и концентрацију у плазми (доза лека/концентрација у плазми), у случајевима познате ингестиране дозе и познате концентрације, може се израчунати приближан V_d у случају тровања. Просечна ингестирана доза бромазепама у најстаријој добној групи је око 12 пута већа од препоручене дневне дозе, а средње концентрације бромазепама на пријему у овој добној групи су 4 пута веће од горње границе токсичних, што указује да је V_d за бромазепам 3 пута већи, те да лек није расподељен само у циркулаторном систему већ и у екстрацелуларној течности. У старијем животном добу, у случају интоксикација бензодиазепинима са великим ингестираним дозама, долази до вишеструког повећања волумена дистрибуције.

У овој студији елиминација бензодиазепамина је праћена одређивањем концентрације лекова на пријему, после 24 сата и након 48 сати, те одређивањем процентуалног смањења концентрације. Елиминација је посматрана за све агенсе и уочено је да постоји статистички значајна разлика у елиминацији лекова између посматраних добних група након поређења помоћу једносмерне $A_{\text{пове}}$ ($F(2,92)=4,440$, $p=0,014$) после 24 сата од пријема. У другим временским тачкама нису постојале статистички значајне разлике. $Post\ hok\ Tukey$ тест је показао да група старијих од 65 година елиминира лекове спорије ($10,80\% \pm 73,76\%$) у односу на групу средњих година ($42,27\% \pm 19,84\%$, $p=0,041$) и млађих од 40 година ($41,49\% \pm 18,21\%$, $p=0,034$). Није постојала статистички значајна разлика између групе млађих од 40 година и групе средњих година.

Код 5 пацијента у најстаријој групи, једног у средњој добној групи и 2 пацијента најмлађе групе, после 24 или 48 сати дошло је до повећања концентрације лекова. Иако је акумулација лекова забележена код већег броја пацијената старијих од 65 година, није постојала статистички значајна повезаност између старости и учесталости акумулације лекова ($\chi^2(2, N=95)=3,547$, $p=0,170$). До акумулације је дошло код болесника са тровањем диазепамом, бромазепамом и нитразепамом, а реч је о лековима који током биотрансформације стварају активне метаболите. Квантификација дезметилдиазепама је спроведена, док за 3-ОН бромазепам и 7-амино нитразепам није била могућа. На примеру

диазепама можемо говорити о споријој елиминацији којој је допринело дуго полувреме елиминације основног лека и стварање активног метаболита са такође дугим полувременом елиминације У случају тровања бромазепамом споријој елиминацији је вероватно више допринело стварање активних метаболита, јер је полувреме елиминације ових препарата краће (средњеделујући). Праћењем елиминације диазепама уочава се да постоји статистички значајна разлика у елиминацији диазепама између посматраних група, поређењем помоћу једносмерне Anove ($F(2,5)=8,97$, $p=0,023$) између 24 и 48 сати по пријему. Post hoc Tukey тест је показао да је смањење концентрације диазепама у периоду од 24 до 48 сати у групи млађих пацијената било значајно мање ($13,71\% \pm 7,61\%$) у односу на групу старијих од 65 година ($58,23\% \pm 15,99\%$, $p=0,026$). Није постојала статистички значајна разлика у елиминацији диазепама између средње и најстарије групе пацијената ($p=0,80$) и средње и најмлађе групе ($p=0,653$). У другим временским тачкама нису постојале статистички значајне разлике. У циљу појашњења ове анализе, испраћена је и елиминација дезметилдиазепама, активног метаболита који се могао квантификовати HPLC-ом. Наша студија је јединствена по томе што је поред кинетике основног лека, праћена и кинетика активног метаболита. После 24 сата, концентрације активног метаболита диазепама, дезметилдиазепама, су биле више код групе млађих од 40 година ($3,95 \pm 1,77$ mg/L) у поређењу са групом болесника старијих од 65 година ($0,84 \pm 0,71$ mg/L, $p=0,061$) и групом средње животне доби ($0,49 \pm 0,16$ mg/L, $p=0,058$). Издашно стварање активних метаболита у групи болесника млађих од 40 година указује на бољи метаболички клиренс у овој групи. Мање стварање активних метаболита у првих 24 сата код старијих од 65 година указује на смањен метаболички клиренс (хепатични) Болесници старије животне доби укључени у наше истраживање су имали очувану функцију јетре, без претходних обољења. Један од услова за укључење болесника у истраживање био је да је токсиколошким анализама потврђен један бензодиазепински препарат. На овај начин избегли смо утицај других лекова, који се метаболишу путем јетре, на метаболизам и елиминацију бензодиазепина. Спорија елиминација бензодиазепина у старијој групи може бити последица лошијег метаболичког клиренса и субклиничких поремећаја јетрине функције. Претходно наведени резултати потврђују хипотезу да је елиминација бензодиазепина, из организма, код особа старије животне доби спорија, не само у односу

на најмлађу, већ и на средњу добну групу, Они указују да је одржавање токсичних концентрација дуже, те да је метаболички клиренс снижен.

Лоразепам је једини препарат који прескаче први (I) фазу метаболичке трансформације која се одвија у јетри и директно подлеже глукуронидацији. Због ове карактеристике лоразепам се може користити код пацијената са поремећајима функције јетре и бубрега, а препоручује се и старијим особама (Olkola KT и Ahonen J, 2008). У нашем истраживању, мали број болесника је примљен на хоспитализацију због тровања лоразепамом, а сва ова тровања су имала повољан исход. Код свих пацијената, без обзира на доб, стопа елиминације лоразепама је била слична. Ови подаци могу бити препорука за избор бензодиазепинског препарата. Уколико индикације пацијента захтевају лечење бензодиазепинима, код особа старије животне доби лек избора би био лоразепам.

Специфичности организма биолошки старије животне доби су бројне и другачије у односу на остале добне групе. Са порастом животне доби дешавају се промене органа и органских система што за последицу има опадање њихове функције.

У студији која је користила фармакокинетски модел, базиран на физиолошким параметрима (концентрација албумина у серуму, проток крви кроз јетру, маса јетре и процентуална заступљеност микрозомалних ензима по граму јетре) уз примену екстраполације у *in vivo/in vitro* условима са симулацијом у *Simcyp* програму, показано је смањење метаболичког клиренса лекова са порастом животне доби. Ово смањење метаболичког клиренса лекова у вези са старењем (за 20 до 40%) односило се на широк спектар лекова са различитим фармакокинетским карактеристикама. Један од 5 испитиваних лекова био је и мидазолам, лек који се метаболише преко CYP 3A ензимског система и карактерише га низак степен екстракције у јетри, као и везивање за протеине плазме у високом проценту. Ови подаци су били у складу са подацима клиничких испитивања спроведених на много мањем броју испитаника (Polasek и сар. 2012).

Микрозомална активност јетре се смањује са старењем, а нарочито активност цитохрома P450. Појачана је осетљивост на неке лекове, нарочито барбитурате, што је примећено у уобичајном терапијском дозном режиму. Ипак није доказано да се глобална функција јетре у старости смањује. Старије особе често имају хипоалбуминемију која

настаје због смањене синтезе албумина у хепатоцитима али и због катаболизма албумина. Фармакокинетско истраживање спроведено ради оптимизације дозирања мидазолама скренуло је пажњу на значај хипоалбуминемије. Наиме, снижење нивоа албумина је условило снижење клиренса самог лека (Franken и сар., 2016)

У нашој студији сви болесници су имали искључиво потврђене бензодиазепине као једини токсични агенс уз нормалне вредности лабораторијских параметара који указују на очувану функцију јетре. Упркос уредним параметрима јетрине функције, поређењем средњих концентрација албумина, по добним групама, наших пацијената, уочавају се статистички значајне разлике. Наиме, у добној групи старијих од 65 година, вредности албумина су значајно ниже у односу на друге две групе. Сви бензодиазепини се у високом проценту везују за протеине плазме, због чега хиполабуминемија доприноси повећању фракције слободног лека и претераној седацији и у случају терапијских доза. Ово би указало да хипоалбуминемија код старијих од 65 година доприноси дужем одржавању токсичних концентрација и споријем опоравку стања свести. Анализирали смо повезаност хипоалбуминемије и опоравак свести после 48 сати. Међу нашим болесницима постојале су разлике у опоравку стања свести у зависности од присуства хипоалбуминемије, али због малог броја особа (12) са хипоалбуминемијом ове разлике нису статистички значајне. У групи болесника са хипоалбуминемијом потпуни опоравак свести има само 16,70%, делимичан опоравак има 33,30%, а без опоравка стања свести је чак 50%. Хипоалбуминемија је чешћа код старијих од 65 година, представља фактор ризика за спорији опоравак свести и теже тровање. Корекција хипоалбуминемије (супституција албуминима) се може разматрати као део терапијског протокола за старије особе.

Благо снижење реналне функције почиње после 40-те године, просечно за 1% по години, што одговара снижењу клиренса за 1 мл/мин/по години (Griffin и сар., 2013). Клиренс креатинина као одраз гломерулске филтрације смањује се по деценији живота за 8 ml/min на 1,73 m² површине тела, после четврте деценије. Са старењем пропорционално се смањује како гломеруларна филтрација тако и мишићна маса због чега смањење филтрације не мора бити нужно у вези са порастом концентрације креатинина у серуму. Гломерулска филтрација у доби од 90 година смањена је за 50% у односу на доб од 40 година. Ниво креатинина од 124 $\mu\text{mol/l}$ компатибилан је са смањењем гломерулске

филтрације до једне трећине (Griffin и сар., 2013). У свим добним групама код наших пацијената, средње вредности креатинина су биле у рангу нормалних вредности, без статистички значајних разлика. Међутим, у болесника старије животне доби, уочава се да су вредности креатинина нешто више, чак код 9 (22,50%) болесника вредности су изнад референтног опсега, а максимално до 205 $\mu\text{mol/l}$. Ови резултати, иако се статистички значајно не разликују, говоре у прилог спорије реналне елиминације код болесника старијих од 65 година.

У бројним истраживањима је показано да је старија популација осетљивија на деловање бензодиазепина у поређењу са млађим испитаницима. Тако је примећено да бензодиазепини примењени у терапијским дозама изазивају израженију седацију код особа старије животне доби у односу на млађу популацију (Vates и сар., 1995) Такође, доза мидазолама потребна за постизање седације код старих износи 50% од оне индиковане код млађих испитаника, без обзира што не постоје разлике у фармакокинетици лека између група испитаника (Albrecht и сар., 2012).

Мидазолам је најчешће коришћен лек за седацију терминално оболелих особа у хоспиталним условима у Холандији (Franken и сар., 2016). Група аутора која је спровела ово истраживање је закључила да поред бројних коморбидитета, није у свим случајевима могуће снижавање дозе мидазолама, те да је за оптимизацију дозе потребно спровести фармакокинетско истраживање. Поред концентрације основног лека, одређивана је и концентрација 1-ОН мидазолама, као и 1-ОН мидазолам глукуронида. Закључак овог фармакокинетског истраживања је да је снижење (смањење) гломеруларне филтрације условило смањење клиренса 1-ОН мидазолам глукуронида и на тај начин довело до појачане седације. Снижени нивои албумина, услед појачаног инфламаторног одговора, код ових болесника су били удружени са снижењем клиренса мидазолама. Гломеруларна филтрација и ниво албумина могу бити клинички параметри корисни за индивидуализацију дозирања.

У нашој претходној студији акутна тровања мидазоламом су била ређа, али присутна у све три групе. Поредећи добне групе, болесници у доби од 41-65 година су најчешће користили мидазолам, на другом месту су били старији од 65 година, а следили су их млађи од 40 година (Перковић Вукчевић и сар., 2016). У актуелном истраживању

није било болесника са интоксикацијом мидазоломом, што говори у прилог да је мидазолам био мање прописиван у периоду када је спроведено истраживање. У раду Аврама и сар. анализирана је кинетика мидазолама након интравенске примене, код жена, у две добне групе, млађе (22 до 30 година) и старије (50 до 60 година). Нису уочене разлике између група у погледу концентрација лека у плазми и његовог клиренса, а уочено је минимално повећање волумена дистрибуције код жена старије животне доби. Ово истраживање је указало да мидазолам има предности у односу на друге бензодиазепине, не само због хидросолубилности и кратког полувремена елиминације, већ и због минималних промена у кинетици који настају са старењем (Avram MJ, и сар., 1983).

Кардиоваскуларни ефекти бензодиазепина су минимални у здравих особа. Познато је да преанестетичке дозе бензодиазепина доводе до снижавања артеријског притиска и убрзања срчане фреквенце. У случају мидазолама секундарно се смањује периферна васкуларна резистенција. Диазепам повећава коронарни проток, а могући механизми су пораст концентрације аденозина и акумулација кардиодепресорних метаболита, што може објаснити његов негативни инотропни ефекат (Brenner GM и Stevens CW, 2010) Упркос безбедном профилу ове групе лекова, у случају интоксикација бензодиазепинима ипак се региструје мањи број пацијената са хипотензијом, а фатални исход је последица тешких респираторних поремећаја и кардиоциркулаторног ареста (Hojer, 1989).

У нашој студији су процењивани учесталост и ефекти кардиоваскуларних поремећаја. Хипотензију при пријему има само 5 (12,5%) болесника из групе старијих од 65 година, а до нормализације крвног притиска дошло је уз парентералну инфузиону терапију изотоним растворима. Хипертензију при пријему је имало 16 (40%) болесника старијих од 65 година, као и 7 (28%) болесника у доби изнад 40 година, а реч је о пацијентима који се лече због хипертензије. Брадикардију при пријему је имало 9 (9,47%) болесника млађих од 40 година, као и 4 (10%) болесника старијих од 65 година, сви са акутном интоксикацијом бромазепамом. Тахикардија је забележена само у групи болесника старијих од 65 година, код 5 (12,5%) болесника (бромазепам, диазепам, нитразепм). Приликом анализе ЕКГ-а, осим синусна брадикардије и тахикардије, бележи се и продужење PR интервала код 7 болесника, чешће у старијој добној групи. Ова појава је била транзиторна, не региструје се после 24 сата. Продужење PR интервала и појава AV

блока I степена се описује у акутним интоксикацијама бензодиазепинима (Хрвачевић и сар., 1987). Описан је случај интоксикације алпразоламом, код младог мушкарца, са хемодинамски значајним AV блок I степена који је повољно одреаговао на примену флумазенила (Mullins, 1999) У групи болесника старијих од 65 година запазили смо и продужење коригованог QTc интервала код 6 болесника. У овој старосној групи региструјемо и перманентну атријалну фибрилацију, што је и најчешћи поремећај ритма старије популације. Статистичком анализом се уочава да постоји значајна разлика у дужини QTc интервала између посматраних добних група након поређења помоћу једносмерне Anove. Post hoc Тукеу тест је показао да група старијих од 65 година имала дужи QTc интервал у поређењу са групом средње и млађе животне доби. Учесталост кардиоваскуларних поремећаја била је чешћа у групи старијих од 65 година, те иако не региструјемо статистичку значајност, ово указује да су старије особе под повећаним ризиком за испољавање кардиоваскуларних догађаја. Кардиоваскуларни поремећаји се региструју у акутним интоксикацијама бромазепамом, али је тешко проценити да ли је реч о већој токсичности бромазепама или је ово последица највеће учесталости бромазепама.

Са старењем се мења реакција организма на циркулишуће катехолаmine, али се смањује и реакција рецептора на остале трансмитере и хормоне. У старијих особа срчана фреквенца се успорава, постепеније се развија тахикардија, а једно од могућих објашњења је и мања еластичност артеријског зида и смањена осетљивост барорецептора (Дураковић и сар., 2011).

Основ терапије акутне интоксикације бензодиазепинима чини супортивна терапија уз мере опреза везане за проходност дисајног пута, дисање и кардиоциркулаторни статус. Сви пацијенти у овом испитивању су добили неспецифичну детоксикациону терапију интравенском применом изотоних раствора глукозе и електролита. Гастрична лаважа је разматрана код болесника који су примљени на болничко лечење до 2 сата после ингестије, а најчешће изведена у групи болесника до 40 година, код 8 (26,67%) болесника, а потом у другој групи код 6 (24%) болесника. У групи старијих од 65 година лаважа је много ређе разматрана. Неки од разлога за то су време протекло од ингестије до пријема на хоспитално лечење, али и респираторна и хемодинамска нестабилност. Лаважа је

урађена код само 2 (5%) болесника старија од 65 година. Поред супортивне терапије, код средње тешког и тешког тровања укључивана је специфична антидотска терапија.

Флумазенил, специфични компетитивни антагонист бензодиазепинских рецептора, током овог истраживања примењиван је у циљу диференцијалне дијагностике поремећаја свести, али и терапијски до опоравка свести. У диференцијално-дијагностичке сврхе, примењиван је на пријему, у болус дози (0,5-1mg), код 20% болесника млађих од 40 година, код свега 4% болесника II групе и чак 70% болесника старијих од 65 година. Учесталост примене флумазенила у диференцијално-дијагностичке сврхе код старијих од 65 година се статистички значајно разликовала у односу на друге добне групе.

Код болесника у дубокој коми, са циљем да се избегне интубација и превенира аспирација или развој респираторне депресије, флумазенил је примењиван континуирано у спорој интравенској инфузији 0,2 mg/h до опоравка стања свести, код чак 65% пацијената старијих од 65г, на према 40% у групи средњих година и 10% пацијената од 40 г. Укупна дневна доза флумазенила кретала се у распону од 2-5 mg. Учесталост терапијске примене флумазенила међу добним групама се статистички значајно разликовала, старији су чешће добијали флумазенил у спорој интравенској инфузији.

Ефикасност флумазенила у реверзији бензодиазепинима изазване депресије CNS-а је готово 100%. Прихваћен је као део терапијског протокола за буђење пацијената након краткотрајне интравенске седације мидазоламом. Потврђено је и да флумазенил има двојако корисно дејство на респираторни систем, првенствено повратак заштитних дисајних рефлекса, али и повишен тонус дисајне мускулатуре који обезбеђује проходност дисајних путева након буђења пацијента (Ritz и сар., 1988). Учесталост примене флумазенила нам посредно говори о тежини тровања, али и о токсичности самог агенса. У раду аустралијских аутора где су ретроспективно анализирани подаци о интоксикацијама бензодиазепинима, флумазенил је најчешће примењиван код тровања алпрозоламом у 14%, према 8% код тровања диазепамом и 10 % код тровања другим бензодиазепинима. Просечна старост пацијената у случају најфреквентније примене флумазенила (14%) била је 36 година за жене и 42 године за мушкарце (Isbister и сар., 2004). За разлику од ове студије, просечна старост пацијената у нашем истраживању је била много виша, али и учесталост примене флумазенила много већа. Једино је учесталост примене флумазенила

била слична код пацијената наше најмлађе добне групе, који су по старости слични испитаницима аустралијске студије. Код осталих пацијената учесталост примене флумазенила је много већа, а за старије од 65 година је 100%. Оваква учесталост примене флумазенила код болесника старијих од 65 година указује да флумазенил може да представља део (обавезног) терапијског протокола.

С обзиром да је реч о интоксикацијама само бензодиазепинима, те да смо имали и детаљну анамнезу, ризик за нежељена дејства је био минималан. Наша искуства у примени флумазенила у овом истраживању су охрабрујућа. Наиме, озбиљнији поремећаји, конвулзије или аритмије нису регистровани. Реседација, односно (у случају наших пацијената) поновно погоршање стања свести, до нивоа сопора и коме, представља део клиничке слике акутног тровања бензодиазепинима те га нисмо посматрали као нежељено дејство. У таквим ситуацијама искусни клиничари су титрирањем дозе флумазенила постизали задовољавајућу будност болесника.

У групи од 1700 пацијента који су примили флумазенил, код 14 пацијента су примећена нежељена дејства, у виду изненадне узнемирености. Код 2 пацијента, који су у личној анамнези имали податак о епилепсији, регистроване су тонично-клоничне конвулзије, а код једног пацијента миоклоничне конвулзије. Сматра се да су ова нежељена дејства дозно-зависна, те да мала укупна доза (доза мања од 1mg) са спорим давањем смањује могућност од појаве конвулзија (Amrein и сар., 1987).

У клиничком истраживању спроведеном у Великој Британији закључено је да се флумазенил неоправдано ретко користи у јединицама интензивне неге код акутног тровања бензодиазепинима. У групи од 4504 испитаника флумазенил је примећен код 80 пацијената, а међу њима 68 пацијената није имало респираторну инсуфицијенцију и препознате контраиндикације за примену флумазенила. У овој студији проконвулзивни ефекат се испољио код малог броја пацијената, међутим био је израженији код старије популације (Veiraiiah и сар., 2012). Ова студија свакако указује на посебан опрез при примени флумазенила код особа старије животне доби и оставља утисак да је примена флумазенила резервисана за искусне клиничаре или специјализоване токсиколошке јединице.

Примена флумазенила је анализирана код око 3500 пацијената широм света, а реч је о здравим добровољцима, акутно отрованим пацијентима, или пацијентима који су подвргнути краткотрајној интравенској седацији. Безбедност флумазенила је потврђена код здравих добровољаца, а нису примећени симптоми и знаци који указују на нежељена дејства. Међутим, уочена је појава конвулзија код пацијената зависних од бензодиазепина, као и појава аритмија код пацијената са коингестијом проаритмијских лекова. Нежељеним дејством може се сматрати и појава реседације у интервалу од 20 до 120 минута, након примене флумазенила, код пацијента подвргнутих краткотрајној интравенској седацији (Howland MA, 2011).

Ефикасност и безбедност флумазенила у предозирањима искључиво бензодиазепинима је потврђена, док је његов учинак у мешовитим тровањима и даље део дебате која се води међу токсиколозима. У ревијалном приказу, који је обухватио 30 различитих студија, анализирано је 758 пацијената са интоксикацијама лековима. Код половине пацијента радило се о мешовитим интоксикацијама. Примењена доза флумазенила је износила од 0,2-5 mg. Код 5 пацијента развиле су се конвулзије које су у вези са применом флумазенила у великој болус дози, а код 3 од ових 5 пацијента у крви су потврђене високе концентрације трицикличних антидепресива. Конвулзије су се спонтано повукле или уз примену малих доза бензодиазепина. Аритмије су регистроване код два пацијента који су примили мале дозе флумазенила, али су оба пацијента имала мешовите интоксикације, такође уз потврду трицикличних антидепресива у крви (Geller и сар., 1991). У десетогодишњој анализи европских Центара за контролу тровања забележен је један летални исход у вези са применом флумазенила, а учесталост конвулзија је била 1,4%. Ова студија је показала да је у случају мешовитих тровања (са проконвулзивним агенсима) учесталост конвулзија виша (8%). Више од половине пацијента је након примене флумазенила опоравило свест (Kreshak и сар., 2012). У целини према напред наведеним резултатима, потврдили смо хипотезу, да је потреба за применом специфичног антидота-флумазенила већа код пацијената старије животне доби. Сматрамо да је код особа старије доби значај терапијске примене доминантан. Флумазенил је примењиван континуирано, у случају пролонгиране коме, а због превенције поремећаја који настају због продужене депресије CNS-а.

Скала тежине тровања (енгл. Poisoning Severity Scor, PSS) је стандардизована и генерално применљива скала за градирање тежине тровања, квалитативну евалуацију морбидитета и упоређивање података (Person и сар., 1998). Ова скала је препоручена од Европске асоцијације центара за контролу тровања и клиничких токсиколога, узима у обзир најтеже симптоме и знакове тровања, а не разматра количину унетог агенса и концентрацију у плазми. PSS скала је ретроспективна, с обзиром да захтева праћење целокупног клиничког тока. Међутим, ово не искључује примену PSS скале у било ком другом моменту у току тровања. У нашој студији је одређиван PSS на пријему и на крају лечења. Уочава се да су просечне вредности PSS-а много више, на пријему, у групи млађих од 40 година и групи средњих година, у односу на тежину тровања процењену на крају лечења. За разлику од њих, пацијенти старији од 65 година имају сличне вредности PSS-а на пријему и на крају лечења. Ово може указивати, како на тежину и озбиљност тровања код старијих, тако и на лакши и бржи опоравак код млађих особа.

Узимајући у обзир целокупан ток тровања, најизраженије поремећаје, као и дужину опоравка одредили смо PSS. Учесталост тровања тешког степена-PSS 3 и средње тешког степена-PSS 2 је највећа у болесника старијих од 65 година, а постепено опада ка млађим добним групама. Насупрот тровањима тешког степена, учесталост тровања лаког степена је највећа код пацијената млађих од 40 година. У средњој добној групи је такође учесталост тровања лаког степена највећа, али је слична учесталости средње тешког тровања (52%, на према 40%). Постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима PSS-а међу добним групама, односно у старијих од 65 година ове вредности су значајно више ($2,2 \pm 1,18$) у поређењу са групом средње и млађе животне доби. Летални исходи, односно PSS 4, су присутни само код старијих од 65 година. Тешко тровање на пријему, односно PSS 3, се може издвојити као предиктивни фактор за морталитет код старијих особа. Према подацима Центра за контролу тровања Војномедицинске академије стопа леталитета услед интоксикације бензодиазепинима током 2011. године, износила је 0,5% (Бокоњић и сар., 2012). У актуелном истраживању леталитет је далеко виши и износи 5,20%, док је леталитет у групи старијих од 65 година 12,50%. Најважнији разлог овако високог леталитета јесте чињеница да су у фокусу ове студије биле особе старије животне доби, чиниле су нешто више од трећине пацијената, а сви летални исходи су се догодили у овој добној групи. Овакви подаци указују да су особе старије животне доби

вулнерабилна популација чије лечење изискује посебан опрез, али и говоре у прилог хипотези да су летални исходи и тешка тровања чешћи код старијих.

У студији, турских аутора, анализирана су акутна тровања одраслих која су примљена у јединицу интензивне неге. Резултати ове студије указују да су токсичност супстанце, закаснили пријем у болницу од више од 2 сата (одложена медицинска помоћ) и степен тежине тровања главни предиктивни фактори за стопу морталитета уопште. У фокусу ове студије била је и старија популација, а након мултиваријантне регресионе анализе као предиктивни фактори за морталитет код старијих особа издвојени су: тровања хербицидима, хипотензија и респираторна инсуфицијенција (Seydaoglu и сар., 2005).

Поремећај стања свести је чест разлог за пријем на хоспитално лечење уопште или у случају тежих поремећаја свести (кома) у јединицу интензивне неге. У случају трауме $GCS \leq 8$ представља индикацију за интубацију, због снижених или угашених заштитних рефлекса дисајног пута. Међутим, код акутно отрованих пацијената поред GCS потребно је размотрити и друге аспекте. У студији која је спроведена на одељењу са искусним клиничарима, анализирано је 73 пацијента са акутним тровањем лековима или алкохолом који су имали снижени GCS испод 15. Ризичну групу у овој студији представљало је 12 пацијената који су имали $GCS \leq 8$, али нису захтевали интубацију и није дошло до аспирације. Међутим код једног пацијента са GCS 12 била је неопходна интубација, управо због аспирације повраћеног садржаја. Ова студија указује да код акутно отрованих пацијената са изменом стања свести је неопходно обезбедити минуциозно праћење виталних параметара, те да снижење GCS није једини фактор на основу ког се клиничар одлучује за интубацију (Duncan и Thakore, 2009).

У нашој студији 34 (35,78%) болесника, што чини нешто више од једне трећине, при пријему има дубљи поремећај стања свести са $GCS \leq 8$, већина њих је из добне групе старије од 65 година, 24 (60%) болесника, 4 (16%) болесника млађих од 40 година и 6 (20%) болесника из средње добне групе. При пријему је интубирано укупно 10 (10,50%) болесника. Највећи проценат интубираних је код старијих од 65 година, 6 (15%) болесника, а само по два болесника у средној и најмлађој групи (6,66%). После 48 сати $GCS \leq 8$ има 17 (42,5%) болесника, старијих од 65 година, а интубирано је 10 (25%) болесника из ове групе. Уочили смо да је број интубираних пацијената у групи старијих

од 65 година већи после 48 сати. Разлог за одложу интубацију је спор опоравак свести и потреба за тоалетом респираторног тракта. Наиме, само 10 % наших старијих пацијената је после 48 сати потпуно опоравило свест. С обзиром да су остали пацијенти ове групе без опоравка или са делимичним опоравком свести уз адинамију и ослабљен рефлекс кашља, још 11 болесника је накнадно интубирано.

Хипнотичке дозе бензодиазепина не утичу на респираторну функцију у здравих особа, али је посебан опрез потребан код деце и особа са оштећеном функцијом јетре. Примењени у већим дозама, као увод у анестезију или за краткотрајну интравенску седацију за ендоскопске процедуре, бензодиазепини могу довести до благе депресије алвеоларне вентилације и последичне респираторне ацидозе, више хипоксичне но хиперкапнијске форме. Ови лекови могу изазвати апнеу током анестезије, много чешће када се комбинују са опиоидима, али и самостално када се говори о дозно зависној респираторној депресији (Griffin и сар., 2013). Сматра се да пацијенти са тешким тровањем бензодиазепинима захтевају респираторну подршку само уколико је истовремено ингестиран и неки други депресор CNS, на пример алокохол (David CL., 2011).

Међутим у овом испитивању респираторну инсуфицијенцију при пријему, без клиничких знакова за аспирациону бронхопнеумонију и претходног хроничног плућног обољења, имало је 4 болесника, један из II групе (од 41 до 65 година), а три су болесници старији од 65 година. После 48 сати респираторну инсуфицијенцију, је развило 6 болесника (6,31%), а 5 болесника је било старије од 65 година. Инциденца респираторне инсуфицијенције је била много већа код болесника старијих од 65 година у поређењу са млађим животним добом, 12,5% према 1,8%, али се статистичка значајност не може проверити због малог броја болесника са овим поремећајем. Механичку вентилација је била неопходна код 6 болесника, а 5 (12,5%) болесника је било старије од 65 година, један (1,8%) болесник је припадао групи од 41 до 65 година. Болесници на механичкој вентилацији су после 48 сати имали поред респираторне инсуфицијенције и аспирациону бронхопнеумонију, а лечење је спровођено и двојном антибиотском терапијом. Старији пацијенти су након 48х чешће захтевали механичку вентилацију у односу на остале групе, али ова разлика није била статистички значајна (χ^2 (2, N=95) = 4.260, p=0.119.).

Респираторна инсуфицијенција и потреба за механичком вентилацијом су чешћи код особа старије животне доби.

Бензодиазепини могу као последица касног ефекта изазавати хиповентилацију и хипоксемију код пацијената са тешком опструктивном болешћу плућа (Farel SE, 2001). Ови лекови могу смањити мишићни тонус у зиду горњег дисајног пута, те на тај начин продужити трајање апнеје. Интоксикација ултракраткоделујућим бензодиазепинима, као што је триазолам, много чешће доводи до апнеје и смртог исхода у поређењу са дугоделујућим препаратима. Алпразолам иако препарат са кратким дејством сматра се такође много токсичнијим агенсом у поређењу са другим бензодиазепинима, не по интензитету поремећаја свести, већ по инциденци респираторне инсуфицијенције (Isbister и сар., 2004).

Аспирациона бронхопнеумонија се сматра најчешћом компликацијом у акутним тровањима бензодиазепинима (Farrell SE, 2001). Ова компликација настаје услед аспирације орофарингеалног или повраћеног желудачног садржаја услед слабљења рефлекса кашља при дубљим поремећајима свести. Ризик за настанак аспирационе пнеумоније расте са опадањем бројчане вредности GCS-а (Adnet и Baud, 1996). Предиспонирајућим факторима за развој аспирационе бронхопнеумоније сматрају се болести десни и лоша орална хигијена, старост, хронична опструктивна болест плућа, дијабетес и алкохолизам. Као најчешћи узрочници аспирационе бронхопнеумоније могу се издвојити *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и грам негативне бактерије, а обзиром да је реч о релативно вирулентним бактеријама и мали инокулум је довољан да изазове пнеумонију (Marik PE, 2001). Клиничка сумња на аспирациону пнеумонију потврђена је радиографски, а присуство инфилтрата лево или десно у плућима, указивала је на положај у коме је пацијент дуго лежао. Лечење се започиње емпиријским избором антибиотика, обично цефтриаксон и азитромицин или левофлоксацин (Magno и сар., 2014). У нашим условима најчешће се емпиријска терапија започиње комбинацијом цефтриаксон и метронидазол. Ова компликација, која је веома честа у акутним тровањима психотропним лековима, повећава морбидитет и морталитет, продужава трајање хоспитализације и увећава трошкове лечења (Вучинић С, 2005). Анализирајући болеснике у нашој студији, уочавамо да постоји значајна разлика између

посматраних група (χ^2 (2, N=95) = 14,697, $p < 0,001$.) у развоју бронхопнеумоније. У групи болесника старијих од 65 година чак 37,5% пацијената је развило бронхопнеумонију у првих 48 сати, на према свега 8% у средњој и 3,3% пацијената у најмлађој групи. Резултати других аутора показују да је учесталост бронхопнеумоније код болесника лечених у јединици интензивне неге због тровања бензодиазепинима износила је 25 %, а стопа морталитета 3,5%. У овој студији није вршена анализа учесталости бронхопнеумоније у односу на животну доб, а није ни разграничен удео болничких пнеумонија од аспирационих (Seydaoglu и сар., 2005).

Психотропни лекови су чести узрочници рабдомиолизе. Бензодиазепини не показују орган специфичну токсичност, а рабдомиолиза у овим тровањима је последица локалне компресије мишића због дуготрајне имобилизације код пацијената у коми. Услед мишићне исхемије или компресије долази до оштећења миоцита и ослобађања њиховог садржаја у циркулацију (Larbi, 1998; Melli и сар., 2005). Класични тријас за рабдомиолизу (бол у мишићима, слабост и тамно црвено-браон пребојен урин) виђа се код само 10% болесника. Публикован је рад који указује да је око 50% пацијената имало болове у мишићима, а код само 5% пацијената је био присутан оток мишића (Gabow и сар., 1982). Имајући у виду ову чињеницу да одсуство мишићних симптома и знакова не искључује рабдомиолизу, код тровања са тешким поремећајима свести треба имати на уму могући развој овог поремећаја. Лабораторијски се рабдомиолиза потврђује петоструко повишеном вредношћу креатинфосфокиназе у односу на горњу границу нормалног налаза (24 U/L-195 U/L и присуством миоглобина у урину. Међутим, због кратког полувремена елиминације миоглобина, одсуство миоглобина у урину не искључује рабдомиолизу (Singh и сар., 2005; Bagley и сар., 2007). Блага рабдомиолиза подразумева пораст СРК до 1500 U/L , средње тешка од 1500 до 10 000 U/L) и тешка више од 10 000 U/L. Честе компликације рабдомиолизе су акутна бубрежна инсуфицијенција, цомпартмент синдром, аритмије, дисеминована интраваскуларна коагулација и дисфункција јетре (Khan FY, 2009). Интензивирана рехидратациона терапија се сматра стандардном терапијском мером за лечење рабдомиолизе и спречавање акутне бубрежне инсуфицијенције, а могу се примењивати манитол и бикарабонати, али је њихова улога контроверзна (Броун и сар., 2004).

Резултати истраживања која је спроведено у Србији указују да су психотропни лекови чести узрочници тровања уопште, али и рабдомиолизе лаког и средње тешког степена. Међу њима су бензодиазепини (диазепам, мидазолам, бромазепам, лоразепам и празепам), антиепилептици (карбамазепин и фенобарбитон), неуролептици (халоперидол, хлорпромазин, тиоридазин), антидепресив мапротилин и антипаркинсоник бипериден. Инциденца рабдомиолизе у акутним тровањима бензодиазепинима, у овој студији, није висока и износи 14,5%. (Јанковић и сар., 2013).

У нашем истраживању уочена је разлика у учесталости рабдомиолизе, међу посматраним добним групама, која је статистички значајна (χ^2 (2, N=95) = 18.17, p <0,001.). Након 48 сати, компликацију у виду рабдомиолизе имало је 42,5% пацијената старијих од 65 година на према 16% у средњој старосној групи (II), док у најмлађој групи није дошло до развоја рабдомиолизе након 48 сати. Максимални пораст СРК, са потврђеном рабдомиолизом у групи II износио је 4900 U/L., док је максимални СРК у групи старијих од 65 (III група) износио 7896 U/L. Иако је реч о рабдомиолизи лаког и средње тешког степена, развој ове компликације допринео је озбиљнијем клиничком току и тежем степену тровања.

Пораст креатинина лакшег степена забележен је код 9 болесника, сви су из групе старијих од 65 година, са максималном вредношћу креатинина од 205 U/L. Код ових пацијената је потврђена рабдомиолиза и последична акутна бубрежна инсуфицијенција. Наведени резултати указују да је старија животна доб повезана са већом учесталошћу рабдомиолизе., али да и рабдомиолиза средње тешког степена доводи до акутне бубрежне инсуфицијенције код ових болесника. Претходно наведени резултати потврђују хипотезу да су код старијих пацијената са акутном интоксикацијом бензодиазепинима компликације, аспирациона бронхопнеумонија и рабдомиолиза, чешће.

Утицај животне доби на морбидитет и морталитет у акутним тровањима анализирао је лонгитудинална ретроспективна студија на основу података о лечењу 5883 пацијената лечених у Токсиколошкој јединици интензивне неге у Нирнбергу. Наиме, студијом су обухваћене три године, 1982, 1992. и 1997. године, а за 3740 пацијената постојали су потпуни подаци о узроку тровања, клиничком току и исходу. У овој групи од 3740 болесника морталитет је износио 0,24%, наспрам 2,17% у групи болесника

старијих од 65 година (пацијената старијих од 65 је било 184). Дуже трајање хоспитализације може да укаже на тежи клинички ток код старијих особа у поређењу са млађима, али је продужење хоспитализације запажено само у случају акутних тровања лековима, док код других агенаса то није био случај. Дужина лечења у Јединици интензивне неге, у случају тровања лековима, за особе старије животне доби износила је $3,6 \pm 5,0$ дана, а код млађих пацијента $1,3 \pm 2,1$ дана. За пацијенте код којих није реч о задесним предозирањима лековима, већ о намерним самотровањима у циљу суицида, просечна дужина боравка у Јединици интензивне неге је 4,7 дана (Mühlberg и сар.2005). Сви болесници укључени у нашу студију су имали намерно самотровање лековима, односно покушај суицида, а просечно укупно трајање хоспитализације за особе старије од 65 година износило је $9,97 \pm 7,98$ дана. Најкраћа хоспитализација износила је 3 дана, а најдуже лечење је трајало 42 дана. У Токсиколошкој интензивној нези у Нирнбергу, се по стабилизацији општег стања пацијента, лечење компликација наставља на одговарајућим другим одељењима. За разлику од овог примера, хоспитално лечење већине акутно отрованих пацијената у нашим условима до краја се изводи у интензивној нези Клинике за токсикологију. Један од разлога је и тај што је Клиника за токсикологију као део Центра за контролу тровања једина високо специјализована установа за лечење акутних тровања у Србији. У наших пацијената у доби од 18 до 40 година просечно трајање хоспитализације је $2,79 \pm 0,96$ дана, док је у средњој добној групи $3,92 \pm 1,91$ дана. Трајање хоспитализације у најмлађој добној групи је више у односу на свакодневну праксу, јер смо се дизајном студије обавезали на праћење болесника током 48 сати (најмање 2 дана). Са порастом година пацијената и тежине тровања значајно се продужавало трајање хоспитализације.

Социјална изолација, депресија, рана појава деменције, тешке хроничне болести и сиромаштво су фактори ризика који повећавају учесталост покушаја самотровања код старије популације. Подаци показују да са порастом броја хроничних болести расте и ризик од извршења суицида. Најчешће болести које се повезују са самотовањем и суицидом су малигне болести, неуролошки поремећаји, тешка оштећења вида, исхемијска болест срца и хроничне плућне болести. Објашњење је у доступности бројних медикамената неопходних за спровођење свакодневне терапије (Eddelston M, 2006).

Пацијенти старији од 65 година су у личној анамнези имали бројне хроничне болести, као што су хипертензија, исхемијска болест срца, кардиомиопатија, дијабетес меллитус, хипотиреоза, полинеуропатија, дегенеративни артритис. У овој студији је уочена умерена позитивна повезаност између старости пацијената и броја соматских коморбидитета. Постојање коморбидитета је било у позитивној корелацији са PSS-ом на пријему и PSS-ом на крају лечења. Уочава се да су тежи поремећаји свести и ниже вредности GCS при пријему били чешћи код пацијената са већим бројем хроничних болести. Потврђена је негативна корелација између GCS-а на пријему и после 48 сати, са бројем хроничних болести. Овакав однос указује да постојање хроничних болести утиче на тежи клинички ток. У трећој, најстаријој, добној групи 10 (25%) болесника је имало потврђену малигну болест, што су навели као разлог самотровања. Међутим, вредности PSS-а како на пријему, тако и на крају лечења се нису статистички значајно разликовале код пацијента са малигнитетом у односу на остале пацијенте. Наши резултати могу да говоре у прилог да је сазнање о малигној болести, страх и непредвидив ток болести, могући окидачи за самотровање код старијих особа. Малигна болест, за разлику од других хроничних болести, није утицала на тежину тровања старијих од 65 година.

У раду грчких аутора анализирана је серија случајева коју су чинили 44 пацијента старија од 65 година, који су примљени у Јединицу интензивне неге због покушаја самотровања лековима у периоду од 3,5 године. Сви пацијенти су примљени у болницу са симптомима и знацима тровања који се повезују са медицинским и са психосоцијалним факторима. У свим, осим у 3 случаја, до предозирања је дошло лековима који су прописани за лечење неке хроничне болести. Жене су биле чешће, однос жена према мушкарцима био је 2,7 : 1. Око 60 % је лечено због једне или више хроничних болести. Најчешће су лечени због кардиоваскуларних поремећаја, хипертензије, дијабетеса и артритиса, а за ова обољења су имали прописане лекове. Велики удео пацијената, око 80 %, имало је у анамнези податак о хроничном депресивном поремећају, али мање од трећине је имало психијатријски преглед (консултацију). Стрес узрокован хроничним болестима, отежано кретање, социјална изолација и конфликт са чланом породице су најчешће навођени као узроци тровања. Највише покушаја суицида изведено је за време викенда и током зиме. Психосоцијална депресија, хроничне болести и доступност

прописаним лековима су биле најчешће детерминанте суицидалног покушаја (Gravieletos и сар., 2006).

Пораст удела старије популације захтева веће интересовање за њихово, како физичко, тако и ментално здравље. Ово животно доба прати анксиозност, депресија, деменција и алкохолна зависност, а ризик од појаве менталних поремећаја расте са годинама (Kniht, 1986). Анксиозни симптоми су присутни код 10 до 20% старије популације, али се тешко дијагностикују и често остају препознати (Beekman и сар., 1988; Scogin и сар., 2000).

Анксиозне поремећаје, у нашем истраживању, у групи старијих од 65 година имало је 22,5% болесника, а врло слична учесталост је потврђена и у друге две добне групе. Анксиозни поремећаји су често удружени са другим соматским поремећајима или су удружени са депресивним поремећајима (Blazer, 2002).

Психијатријском евалуацијом наших болесника, депресивни поремећаји су били најчешћи у II групи (41-65) где су потврђени код 15 (60%) болесника, у најмлађој групи су заступљени са 50%, а код старијих од 65 година депресивне поремећаје имало је 12 (30%) болесника. Овако високом проценту депресије, у свим добним групама, при првом психијатријском прегледу доприноси и кратко време које психијатар има за процену суицидалног ризика. Да би се смањио ризик од неадекватне процене, пацијенти са дијагнозом депресије су упућивани на даље (амбулантно или хоспитално) психијатријско праћење. Код болесника старијих од 65 година у палети психијатријских дијагноза, издвајају се деменција у 8 (20%) особа и органска оштећења мозга у 9 (22,5%) особа. Епидемиолошки подаци указују да у старијој животној доби клинички значајна депресија има преваленцу од 4,4%. Међутим, између 10% и 25% старијих особа које живе саме имају депресивну симптоматологију, али не испуњавају критеријуме за мајор депресију (major depressiv disorder (MDD) (Blazer, 2002). Рана дијагноза и терапија депресије код старих може поправити квалитет живота и функционални статус и спречити смртни исход.

Смртни исход у тровањима бензодиазепинима је редак, али неки аутори већ више од десетак година указују да је стопа смртности за особе старије од 65 година два пута већа него код млађе популације (Juurlink и сар. 2004). У претходној студији која је спроведена у

Центру за контролу тровања анализирано је 387 болесника са акутним тровањем бензодиазепинима у двогодишњем периоду, али су готово половину чиниле особе млађе од 40 година, а особе старије од 65 година чиниле су свега 9,8%. Летални исход је регистрован код 2 болесника, један из групе старијих од 65 година, а други из средње добне групе. Узрочни агенси у тровањима са леталним исходом су били бромазепам и диазепам (Перковић Вукчевић и сар. 2016).

Током ове студије код 5 болесника лечење је завршено леталним исходом, а реч је о особама старијим од 65 година, што указује да је леталитет у овој групи висок, чак 12,5%. Ови пацијенти су већ на пријему имали слику тешког тровања, са дубоком комом и $GCS \leq 8$, респираторном депресијом и хипотензијом, окарактерисану као PSS 3 у складу са степеном тежине тровања. Ови пацијенти су имали придружене кардиоваскуларне коморбидитете, хипертензију, исхемијску болест мозга и срца и кардиомиопатију. Најчешћи узрочник тровања са леталним исходима је бромазепам, код три пацијента. Поред бромазепама, диазепам и нитразепам, дугоделујући агенси су били узрочници тровања са леталним исходом. Безбедан профил и мала стопа смртности су важне карактеристике бензодиазепина, које пацијенти старијег животног доба у овој студији демантују. Иако је леталитет у тровањима бензодиазепинима мали, старија животна доб се у овом истраживању повезује са већом учесталашћу леталног исхода, а смртном исходу доприносе и друге тешке болести.

Последњих година више пажње се обраћа на суициде у каснијем животном добу (Galager и сар., 1997). У старијем животном добу постоје бројни симптоми који су последица губитка физичког здравља, чести су знаци туговања и депресивна симптоматологија, због чега је важно рано постављање дијагнозе и започињање терапије. Старији извршавају суицид чешће но било која друга старосна група. Истраживања показују да стопа суицида креће драматично да расте после 60-те године, а врхунац достиже са 85 година. У Америци, стопа смртности је код мушкараца старијих од 85 година 5 пута је виша од укупне националне стопе смртности. Старија популација чини 13% становништва, а извршава 19% суицида, што је већи однос, у поређењу са осталим добним групама (Mosicki и сар., 1995).

Значај и улога бензодиазепина као лекова којима старија популација покушава или извршава суицид, указују да се ови лекови морају прописивати са посебним опрезом. Анализирајући период од 1992. до 1996. године, Carlsten и сарадници су показали да хипнотици, флунитразепам и нитразепам, су били ајчешћи агенси којима су старије особе извршиле суицид (Carlsten, и сар., 2003). Слични подаци постоје и за Енглеску и Велс, где су бензодиазепини били најчешће коришћени агенси за предозирање у периоду од 1993. до 1999. године (Shah, и сар., 2002). Подаци Националног центра за контролу тровања у Ирској скрећу пажњу, на интоксикације бензодиазепинима и лековима уопште у старијој животној доби. Они говоре да су тровања бензодиазепинима најчешћа, чине две трећине тровања лековима, упркос мањем броју прописаних бензодиазепина (Cassidy и сар., 2008). У нашој студији, код свих пацијената реч је о акутној интоксикацији бензодиазепинима која је последица самотровања. Депресивна симптоматологија је потврђена у свим добним групама па тако и код старијих. У овој добној групи важан фактор који утицао на одлуку о самотровању била је усамљеност и недостатак породичне подршке. Ипак, суицидални ризик није могао бити прецизно процењен, те на овај начин нисмо потврдили хипотезу да је покушај суицида чешћи код старијих особа.

8. ЗАКЉУЧЦИ

У доступној литератури постоје студије о повећаној осетљивости старије популације на ефекте бензодиазепина. Међутим, нема студија које су пратиле елиминацију и клиничке ефекте бензодиазепина у акутној интоксикацији, код особа старије животне доби, што је било тежиште нашег истраживања. Из прикупљених резултата извели смо следеће закључке:

- Праћењем елиминације бензодиазепина у периоду од 48 сати уочили смо да група пацијената старијих од 65 година ове лекове елиминише значајно спорије у поређењу са пацијентима других добних група, а одржавање токсичних концентрација је значајно дуже.
- Анализирајући концентрације активних метаболита и њихову елиминацију запазили смо повећано стварање активних метаболита у првих 24 сата у групи пацијената млађих од 40 година, док је стварање активних метаболита у групи старијих од 65 година у овом временском интервалу значајно смањено. Ови резултати указују на смањен метаболички клиренс код старије популације.
- Хипоалбуминемија је чешћа код пацијената старијих од 65 година и значајно доприноси одржавању токсичних концентрација бензодиазепина.
- Праћењем лабораторијских параметара бубрежне функције уочили смо да су вредности урее и креатинина статистички значајно више у групи старијих од 65 година, што говори у прилог спорије реналне елиминације.

- На основу праћења целокупног клиничког тока тровања, применом PSS-а је показано да су код особа старије животне доби акутна тровања бензодиазепинима значајно тежа и да је опоравак спорији.
- Као главне манифестације тровања код особа старије животне доби уочени су значајно тежи и дуготрајнији поремећаји свести мерени GCS-ом.
- Учесталост кардиоваскуларних поремећаја који су се испољили у току тровања била је већа у групи пацијената старијих од 65 година.
- Анализирајући повезаност коморбидитета са тежином тровања и поремећајима стања свести, уочено је да су тровања значајно тежа и поремећаји свести дубљи код болесника са већим бројем хроничних обољења.
- У складу са претходним закључцима је и потврда хипотезе, да је потреба за применом специфичног антидота-флумазенила значајно већа код пацијената старије животне доби. Продужена терапијска примена флумазенила је индикована у циљу реверзије депресије CNS-а и превенције акутних компликација тровања. Тежа нежељена дејства у вези са применом флуамзенила, конвулзије или аритмије, нису регистровани у овом истраживању.
- Код старијих пацијената са акутном интоксикацијом бензодиазепинима компликације које се првенствено манифестују аспирационом бронхопнеумонијом и рабдомиолизом су значајно чешће у односу на друге добне групе.
- Трајање хоспитализације се значајно продужавало са порастом година пацијената и степеном тежине тровања.
- Старија животна доб је, у акутним интоксикацијама бензодиазепинима, повезана са значајно већом учесталом леталног исхода.
- Психијатријска евалуација пацијената није указала да постоје разлике међу добним групама у погледу суицидалних намера.

9. ЛИТЕРАТУРА

1. Altamura, AC., Moliterno, D., Paletta, S., Maffini, M., Mauri, MC., Bareggi, S. (2013). Understanding the pharmacokinetics of anxiolytic drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* Apr;9(4):423-40. doi: 10.1517/17425255.2013.759209. Epub 2013 Jan 21.
2. Amrein, R., Leishman, B., Bentzinger, C., Roncari, G. (1987). Flumazenil in benzodiazepine antagonism: actions and clinical use in intoxications and anaesthesiology. *Med Toxicol.*; 2:411-429.
3. Avram, MJ., Fragen, RJ., Caldwell N. (1983). Midazolam kinetics in women of two age groups. *Clin Pharmacol Ther.* Oct; 34(4):505-8.
4. Ballenger, JC. (2001). *Benzodiazepines receptor agonists and antagonists*. In: Sadock, VA., Sadock, BJ., Kaplan, HI., editors. *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. 7th edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 2317-123.
5. Bates, DW. Cullen, DJ. Laird, N. et al. (1995). Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* :274(1):29-34.
6. Beck, A., Epstein, N., Brown, G., Steer, R. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 56, 893-897.
7. Bergeron, N., Dubois, MJ., Dumont, M., Dial, S., Skrobik, Y. (2001). Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* May; 27(5):859-864.
8. Blazer, D. (2002). *Depression in late life*. New York: Springer.
9. Bokonjić, D., (2012). *Godišnjak Centra za kontrolu trovanja*. Beograd: VMA.
10. Brown, CV., Rhee, P., Chan, L., Evans, K., Demetriades, D., Velmahos, GC. (2004). Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? *The Journal of Trauma*. 56(6): 1191-6.
11. Buckley, NA., Dawson, AH., Whyte, IM., O'Connell, DL. (1995). Relative toxicity of benzodiazepines in overdose. *PubMed, BMJ* 1995; 310(6974):219-21.
12. Calvo, G., Garcia-Gea, C., Luque, A., et al. (2004). Lack of pharmacologic interaction between paroxetine and alprazolam at steady state in healthy volunteers. *Journal Clin Psychopharmacol*; 24(3):268-76.

13. Carlsten, A., Waern, M., Holmgren, P. and Allebeck, P. (2003). The role of benzodiazepines in elderly suicides. *Scand.J. Public Health*, 31:224-228.
14. Cassidy, N. Lee, SKK. Donegan, CF. Tracy, JA. (2008). Poisoning in older adults: the experience of the National Poisons Information Centre. *Ir Med J* :268-70
15. Chouinard, G., Young, SN., Annable, L. (1983). Antimanic effect of clonazepam. *Biol Psychiatry*. Apr; 18(4):451-466.
16. Chouinard, G., Labonte, A., Fontaine, R., Annable, L. (1983). New concepts in benzodiazepine therapy: rebound anxiety and new indications for the more potent benzodiazepines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*.7(4-6):669-673.
17. De Haro, L., Valli, M., Bourdon, JH., et al. Diazepam poisoning with one month monitoring of diazepam and nordiazepam blood levels. (2001). *Vet Hum Toxicol*. 43(3):174-5.
18. Demyttenaere, K., Bruffaerts, R., Posada-Villa, J., et al. (2004). Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA*, 291:2581-90.
19. Deruvo, G., Vendramin, A., Di Sciascio, GD. (2009). Psychoactive drugs and prolongation of the QT interval. *Heroin Addict Relat Clin Probl*. 11(4):11-20.
20. Desai, B. (2012). Rhabdomyolysis: evaluation and emergent management. *Emerg Med* 44(1): 11i6.
21. Dettli, L. (1986). Benzodiazepines in the treatment of sleep disorders: pharmacokinetic aspects. *Acta Psychiatr Scand*. 74 (Suppl 332):9-19.
22. Dunton, AW., Schwam, E., Pitman, V., et al. (1988). Flumazenil: US clinical pharmacology studies. *Eur J Anaest*. 2 (Suppl):233-235.
23. Duncan, R., Thakore, S. (2009). Decreased Glasgow Coma Scale score does not mandate endotracheal intubation in the emergency department. *J Emerg. Med* 37:451-5.
24. Eddelston, M., Dissanayake, M., Sheriff, MHR., et al. (2006). *Physical vulnerability fatal self harm in the elderly*. *Br J Psychiatry*. 189: 278-279.
25. Efstratiadis, G., Voulgaridou, A., Nikiforou, D., Kyventidis, A., Kourkouni, E., Vergoulas, G. (2007). Rhabdomyolysis updated. *Hippokratia* 11(3): 129i37.
26. Farrel, SE. (2001). *Benzodiazepines*. (Chapter 69 pp 575-581), in Marsha, D. Ford s *Clinical toxicology*, 1st edition. St. Louis: W.B. Saunders Company.
27. Fox, C., Liu, H., Kaye, AD. (2011). *Antianxiety agents*. In: Manchikanti, L., Trescot, AM., Christo, PJ., et al, (2011). eds. *Clinical Aspects of Pain Medicine and Interventional Pain Management*. A Comprehensive Review. Paducah: KY: ASIP Publishing; 543-552.
28. Franken, LG.B., Winter, de M.BC. ,Esch, van HJ., Zuylen, van LF., P. M. Baar, PM., Tibboel, D., et all.(2016). Pharmacokinetic considerations and recommendations in palliative care, with focus on morphine, midazolam and haloperidol. Apr: 669-680.

29. Fulton, SA., Mullen, KD.(2000). Completion of upper endoscopic procedures despite paradoxical reaction to midazolam: a role for flumazenil? *Arch J Gastroenterol.* 95: 809-811.
30. Gabow, PA., Kaehny, WD., Kelleher, SP. (1982). The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine* (Baltimore) 61(3): 141-52.
31. Gaudreault, P., Guay, J., Thivierge, RL., Verdy, I. (1991). Benzodiazepine poisoning. Clinical and pharmacological considerations and treatment. *Drug Saf* 6(4): 247-65.
32. Gelenberg, AJ. (1983). *Anxiety*. In: Bassuk, EL.,Schoonover, SC., Gelenberg, AJ., editors.*The Practitioner's guide to psychoactive drugs*. 2nd edition. New York: Plenum Press.
33. Geller, E., Crome, P., Schaler, MD., et al. (1991). Risk and benefits of therapy with flumazenil (Anexat) in mixed drug intoxications. *Eur Neurol.* 31 :241-250.
34. Gleason, PP., Schulz, R., Smith, NL., et al. (1998). Correlates and prevalence of benzodiazepine use in community-dwelling elderly. *J GenIntern Med.* 13(4):243-50.
35. Georg, M. Brenner, Craig, W. Stevens. (2013). *Sedative-Hypnotic and Anxiolytic Drugs*, Chapter 19; Pharmacology 4th edition. Philadelphia: Elsevier/Saunders.
36. Gerecke, M. (1983). Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol.* 16(Suppl 1):11S-16S. Gerecke, M. (1983). Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol.* 16 (Suppl 1):11S-16S.
37. Girdler, NM., Fairbrother, KJ., Lyne, JP. (2002). A randomised crossover trial of postoperative cognitive and psychomotor recovery from benzodiazepine sedation: effects of reversal with flumazenil over a prolonged recovery period. *Br Dent J.* 192:335-339.
38. Graham, K. and Vidal Zebalos, D. (1998). Analysis of the use of tranquilizers and sleeping pills across five surveys of the same population (1985-1991): The relationship with gender, age, and use of other substances. *Social Science and Medicine*, 46, 381-395.
39. Greenblatt, DJ., Divoll, M., Abernethy, DR., et al. (1983). Benzodiazepine kinetics: implications for therapeutics and pharmacogeriatrics. *Drug Metab Rev* 14:251-92.
40. Greenblatt, DJ. (1981). Clinical pharmacokinetics of oxazepam and lorazepam. *PubMed*, Mart-april; 6(2):89-105.
41. Greenblatt, DJ., Divoll, MK., Soong, MH.,et al. (1988). Desmethyldiazepam pharmacokinetics: studies following intravenous and oral desmethyldiazepam, oral clorazepate, and intravenous diazepam. *J Clin Pharmacol.* 28(9):853-9.
42. Griffin, CE., Kaye, AM., Bueno, FR., Kaye, AD. (2013). Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System-Mediated Effects. *The Ochsner Journal.* 13(2):214-223.

43. Gueye, P., Lofaso, F., Borron, S., et al. (2002). Mechanism of respiratory insufficiency in pure or mixed drug induced coma involving benzodiazepines. *Clin.Tox.* 40: 35-47.
44. Gupta, B., Chopra, SC., Mahajan, R., et al. (2006). Effects of fluoxetine, risperidone and alprazolam on pharmacokinetics of lithium in patients with psychiatric illness. *Indian J Pharmacol* 38(2):133-4.
45. Haefly, W., Hunkler, W. (1988). The story of flumazenil. *Eur J Anaesth.* 2:3-14.
46. Haefely, W., Kyburz, E., Gerecke, M., et al. (1985). Recent advances in the molecularpharmacology of benzodiazepinereceptors and in the structure activityrelationships of their agonists andantagonists. *Adv Drug Res.* 14:165-332.
47. Harvey, SC. (1975). *Hypnotics and sedatives*. In: Goodman Gilman A, Goodman LS, Dall TW, et al. editors. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutic. 7th edition. New York: Macmilan. p.339.
48. Hirota, N., Ito, K., Green, CE., et al. (2001). In vitro/in vivo scaling of alprazolam metabolism by CYP3A4 and CYP3A5 in humans. *Biopharm Drug Dispos* 22(2):53-71.
49. Henderson, A., Wright, M., Pond, SM. (1993) Experience with 732 acute overdose patients admitted to an intensive care unit over six years. *Med J Aust.* 1993;158:28–30.
50. Howland, MA., *Flumazenil*. In: *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 11 th ed. Stamford, Connecticut: Appleton Lange. 1072-77.
51. Hrvačević, R., Joksović, D., Jovanović, D. (1987). Elektrokardiografske promene u bolesnika sa akutnom intoksikacijm benzodiazepinima, *Vojnosanitetski preglad*, 44:3, 194-196.
52. Isbister, GK., O'Regan, L., Sibbritt, D., Whyte, IM. (2004). Alprazolam is relatively more toxic than other benzodiazepines in overdose. *Br J Clin Pharmacol.* Jul. 58(1):88-95. [Medline].
53. Janković, S. Farmakologija i toksikologija. (2009) Medicinski fakultet Kragujevac:102-6.
54. Janković, R. S., Jasmina, Jović-tošić, Vučinić, Perković Vukčević, N., Vuković Ercegović, G., (2013). Causes of rhabdomyolysis in acute poisonings. *Vojnosanit Pregl.* 70(11): 1039–1045.
55. Joksović, D. (1999).Anksiolitici, U: Akutna trovanja lekovima. Rivel Co, Beograd.
56. John, AD., Fleisher, LA. (2006). Electrocardiography: the ECG. *Anesthesiol Clin.* Dec. 24(4):697-715, v-vi. [Medline].
57. Juurlink, D., Herman, N., Szalai, J., et al. (2004). Medical illness and the risks of suicide in the elderly. *Arch Intern Med.* 164:1179-1184.
58. Katzung, M., Trevor, A., Way, W., (2011). Sedativ-Hypnotic and Anxiolytic Drugs. In: Basic and Clinical Pharmacology, 11th Edition. New York, McGraw Hill Lange.
59. Kilibarda, V. (2011). *Akutna trovanja benzodiazepinima*. Beograd: Zadužbina Andrejević.

60. Kessler, RC., Ruscio, AM., Shear, K., Wittchen, HU. (2010). Epidemiology of anxiety disorders. *Curr Top Behav Neurosci.* 2:21-35.
61. Khan, FY. (2009). Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med.* 67(9): 272-83.
62. Kornbluth, JI., Bhardwaj, A. (2011). Evaluation of coma: a critical appraisal of popular scoring systems. *Neurocrit Care.* 14(1):134-43.
63. Kothary, SP., Brown, AC., Pandit, UA., Samra, SK., Pandit, SK. (1981). Time course of antirecall effect of diazepam and lorazepam following oral administration. *Anesthesiology.* Dec; 55(6):641-644.
64. Kreshak, AA., Cantrell, FL., Clark, RF., Tomaszewski, CA. (2012) A poison center's ten-year experience with flumazenil administration to acutely poisoned adults. *J Emerg Med.* ;43(4):677-82.
65. Larbi, EB. (1998). Drug-induced rhabdomyolysis. *Ann Saudi Med.* 18(6): 525-30.
66. Lauderdale, S.A. and Sheikh, J.I. (2003). Anxiety disorders in older adults. *Clinics in Geriatric Medicine*, 19(4), 721-741.
67. Lechevallier-Michel, N., Berr, C, Fourrier-Re'glat, A. (2005). Incidence and characteristics of benzodiazepine use in an elderly cohort: the EVA study. *Therapie.* 60(6):561-6.
68. Lee, D.C., Ferguson, L. K. (2011). *Sedative-hypnotics. In: Goldfrank's toxicologic emergencies.* 11 th ed. Stamford, Connecticut: Appleton Lange. 1060-71.
69. Lenox, RH., Modell, JG., Weiner, S. (1986). Acute treatment of manic agitation with lorazepam. *Psychosomatics.* Jan; 27(1 Suppl):28-32.
70. Litchfield, NB. (1980). Complications of intravenous diazepam. Adverse psychological reactions. *Anesth Prog.* 27:175-183.
71. Mandrioli, R., Mercolini, R., Raggi, MA. (2008). *Benzodiazepine metabolism: an analytical perspective.* *Curr Drug Metab.* New York: Macmillan. 9:827-44.
72. Marraffa, JM., Cohen, V., (2012) Howland MA. Antidotes for toxicological emergencies: a practical review. *Am J Health Syst Pharm.* Feb 1. 69(3):199-212. [Medline]. Flumazenil.
73. Marks, J. (1985). *The Benzodiazepines: use, overuse, misuse, abuse.* Lancaster: MTP Press.
74. McNicoll, L., Pisani, MA., Zhang, Y., Ely, EW., Siegel, MD., Inouye, SK. (2003). Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *J Am Geriatr Soc.* May; 51(5):591-598
75. Meltzer, H. (2009). *Antipsychotic agents and lithium.* In: Katzung, BG., Masters, SB., Trevor, AJ., editors. *Basic and Clinical Pharmacology.* 11th ed. New York: McGraw Hill.
76. Midtling, JI. (1987). Midazolam: a new drug for intravenous sedation. *Anesth Prog.* May-Jun; 34(3):87-89.

77. Mihic J.S., Harris A.R. (2006). Hypnotics and sedatives in: Goodman, L. S., Gilman, A., Brunton, L. L., Lazo, J. S., & Parker, K. L. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill.
78. Modell, JG., Lenox, RH., Weiner, S. (1985). Inpatient clinical trial of lorazepam for the management of manic agitation. *J Clin Psychopharmacol*. 1985 Apr; 5(2):109-113. Modell, JG., Lenox, RH., Weiner, S. (1985) Inpatient clinical trial of lorazepam for the management of manic agitation. *J Clin Psychopharmacol*. Apr; 5(2):109-113.
79. Moltke von LL, Tran TH, Cotreau MM, Geenblatt D. (2000) Unusually low clearance of two CYP3A substrates, alprazolam and trazodone, in a volunteer subject with wild-type CYP3A4 promoter region. *J Clin Pharmacol* 40 (2): 200-4
80. Mosicki, E.K. (1995). Epidemiology of suicide. *International Psychogeriatrics*, 7, 137-148.
81. Mousavi, SR., Taghaddosinejad, F., Talaei, H., Zare, Gh. A., Sadeghi, M., Rajaei, P., et al. (2010). Clinical and laboratory evaluation of rhabdomyolysis in 165 patients with severe acute poisonings. *JBUMS*. 17(2): 136-42. (Persian)
82. Mowry, JB., Spyker, DA., Cantilena, LR., Jr, Bailey, JE., Ford, M. (2013). 2012 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila.)* 51(10):949-1229.
83. Mühlberg, W., Becher, K., Heppner, HJ. et al. (2005). Acute poisoning in old and very old patients: a longitudinal retrospective study of 5883 patients in a toxicological intensive care unit. *Z Gerontol Geriatr*. 38: 182.
84. Mullins, ME. (1999). First-degree atrioventricular block in alprazolam overdose reversed by flumazenil. *J Pharm Pharmacol*. 51:367-70.
85. Nardi, AE., Perna, G. (2006). Clonazepam in the treatment of psychiatric disorders: an update. *Int Clin Psychopharmacol*. May; 21(3):131-142.
86. Obradović, D. Savić, M. Ugrešić, N. Bokonjić, D. (2003). GABA A receptori: molekularni supstrat za razvoj novih anksiolitika, *Vojnosanitetski Pregled*, 60(3): 345-52.
87. Olkkola, KT., Ahonen, J. (2008). Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol*. (182):335-360.
88. Papini, O., Pereira, Da Cunha, S., Do Carmo, Da Silva, Mathes, A., et al. (2006). Kinetic disposition of lorazepam with focus on the glucuronidation capacity, transplacental transfer in parturients and racemization in biological samples. *J Pharm Biomed*. 40(2):397-403.
89. Pieri, L. (1983). Preclinical pharmacology of midazolam. *Br J Clin Pharmacol*. 16 (Suppl 1):17S-27S.
90. Pisani, MA., Araujo, KL., Van Ness, PH., Zhang, Y., Ely, EW., Inouye, SK. (2006). A research algorithm to improve detection of delirium in the intensive care unit. *Crit Care*. 10(4):R121.

91. Pisani, MA., Murphy, TE., Van Ness, PH., Araujo, KL., Inouye, SK. (2007). Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med.* Aug 13-27; 167(15):1629-1634.
92. Preskorn, SH., Greenblatt, DJ., Harvey, AT. (2000). Lack of effect of sertraline on the pharmacokinetics of alprazolam. *J Clin Psychopharmacol.* 20(5):585-6.
93. Reves, JG., Fragen, RJ., Vinik, HR., Greenblatt, DJ. (1985). Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology.* Mar; 62(3):310-324.
94. Richter, RW., Challenor, YB., Pearson, J., Kagen, LJ., Hamilton, LL., Ramsey, WH. (1971). Acute myoglobinuria associated with heroin addiction. *JAMA.* 216(7): 1172-6.
95. Ritz, R., Elsasser, S., Schwander, J. (1988). Control sedation in ventilated intensive care patients. *Rescue Ireland.* 16: S83-S89.
96. Romazicon (package insert). Nutley, NJ. (2004). *Roche Laboratories, Inc;* September.
97. Savić, N., Bukarica-Gojković, Lj. (2008). Long QT syndrome: genetic implications and drug influence. *Vojnosanit pregl.* 65(4):308-12.
98. Schlant, RC., Adolph, RJ., DiMarco, JP., Dreifus, LS., Dunn, MI., Fisch, C., et al. (1992). Guidelines for electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Electrocardiography). *Circulation.* Mar. 85(3):1221-8.
99. Seydaoglu, G., Satar, S., Alparslan, N. (2005). Frequency and mortality risk factors of acute adult poisoning in Adana, Turkey, 1997-2002. *Mt Sinai J Med.* 72:393-401.
100. Singh, D., Chander, V., Chopra, K. (2005). Rhabdomyolysis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 27(1): 39-48. 15. Bagley, WH., Yang, H., Shah, KH. (2007). Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med.* 2(3): 210-8.
101. Stuart, B., Kamal-Bahl, S., Briesacher, B., et al. (2003). Trends in the prescription of inappropriate drugs for the elderly between 1995 and 1999. *Am J Geriatr Pharmacother.* Dec; 1(2):61-74.
102. Tobin, JM., Lewis, N. (1960). New psychotherapeutic agent chlordiazepoxide. *JAMA.* 174:1242-1249.
103. Valenstein, M., Taylor, KK., Austin, K., et al. (2004). Benzodiazepine use among depressed patients treated in mental health settings. *Am J Psychiatry.* 161(4):654-61.
104. Van Harten, J., Holland, RL., Wesnes, K. (1992). Influence of multiple-dose administration of fluvoxamine on the pharmacokinetics of the benzodiazepines bromazepam and lorazepam: a randomized, cross-over study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2(3):381-1.
105. Veiraiah, A., Dyas, J., Cooper, G., Routledge, PA., Thompson, JP. (2012) Flumazenil use in benzodiazepine overdose in the UK: a retrospective survey of NPIS data. *Emerg Med J.* 29(7):565-9.

106. Weinbroum, A., Szold, O., Ogorek, D., et al. (2001). The midazolam-induced paradox phenomenon is reversible by flumazenil. Epidemiology, patient characteristics and review of the literature. *Eur J Anaesthesiology*. 18:789-797.
107. Williams, JA., Ring, BJ., Cantrell, VE., et al. (2002). Comparative metabolic capabilities of CYP3A4, CYP3A5, and CYP3A7, *Drug Metab Dispos*, Aug; 30(8):883-91.
108. Woods, JH., Katz, JL., Winger, G. (1992). Benzodiazepines: use, abuse and consequences. *Pharmacol Rev*. 44:151-347.
109. World Psychiatric Association Task Force Report. (1996). *Programme on substance abuse. Rational use of benzodiazepines*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

Прилог бр. 1. Glasgow Coma Scale (GCS)

GLASGOW COMA SCALE		
Отварање очију	– Спонтано	4
	– По налогу	3
	– На бол	2
	– Нема одговора	1
Говорне функције	– Спонтан говор	5
	– Конфузан говор	4
	– Неразумљиве речи	3
	– Неразумљиви гласови	2
	– Немогућност говора	1
Моторне реакције	– Извршава налог	6
	– Извршава циљану радњу	5
	– Локализује бол	4
	– Флексија	3
	– Екстензија	2
	– Без одговора	1
Максималан број поена је 15, а минимални је 3 поена		