

*Aktuelne teme/  
Current topics*

TOKSIKOLOŠKO-HEMIJSKE ANALIZE U  
CENTRU ZA KONTROLU TROVANJA  
U PERIODU OD 2010. DO 2012. GODINE

TOXICOLOGICAL ANALYSIS OF THE  
POISON CONTROL CENTER DURING  
THE PERIOD 2010-2012.

**Correspondence to:**

**Branislava Rusić**

Centar za kontrolu trovanja  
Vojnomedicinska akademija  
Crnotravska 17  
11000 Beograd  
Tel. 011/36-09-481  
denickristina@yahoo.com  
branslavarusic@gmail.com

Branislava Rusić, Kristina Denić, Snežana Đorđević,  
Vesna Kilibarda, Jasna Jović-Stošić, Slavica Vučinić

Centar za kontrolu trovanja, Vojnomedicinska akademija, Beograd

*Ključne reči*

akutna trovanja, lekovi, benzodiazepini

*Key words*

acute poisonings, drugs,  
benzodiazepines

*Sažetak*

Zloupotreba lekova jedan je od najrasprostranjenijih problema u svetu. U prilog tome govore podaci svetske zdravstvene organizacije (SZO) po kojima su lekovi najčešći uzročnici akutnih trovanja. U Odeljenju za toksikološku hemiju, Centra za kontrolu trovanja, VMA u skoro polovini analiziranih uzoraka akutno otrovanih detektovano je prisustvo lekova. Najzastupljenija su trovanja lekovima koji se koriste za lečenje psihičkih i nervnih poremećaja. Među njima najčešći su lekovi iz grupe benzodiazepina. Statističkom obradom podataka godišnjih izveštaja analiza za period od 2010. do 2012. godine dobijeni su rezultati koji ukazuju na visoku zastupljenost medikamentoznih trovanja. Obzirom na to da su najčešća trovanja benzodiazepinima dat je prikaz učestalosti upotrebe različitih benzodiazepina u 2012. godini kao uzročnika mono i polimedikamentoznih trovanja. Osim toga predstavljeni su podaci o istovremenoj zloupotrebi benzodiazepina i etanola. Pored benzodiazepina, antiepileptici su u visokom procentu zastupljeni u akutnim trovanjima, a karbamazepin je vodeći među njima. Na osnovu obrađenih rezultata može se zaključiti da, kao i prethodnih godina dominiraju analize na prisustvo lekova, pre svega benzodiazepina.

**UVOD**

Akutna trovanja lekovima nalaze se na trećem mestu po učestalosti odmah iza kardiovaskularnih i malignih oboljenja. Najveći procenat akutnih trovanja čine samotrovanja sa suicidalnim karakterom. Nisu retka ni slučajna (zadesna) trovanja koja su karakteristična za određene populacione grupe kao što su starije osobe i deca. Najčešći uzročnici trovanja lekovima su upravo oni medikamenti koji se nalaze u širokoj upotrebi. Pored kardiotropnih lekova i lekova korišćenih u terapiji bola, najzastupljenija su trovanja lekovima koji se upotrebljavaju za lečenje psihičkih i nervnih poremećaja (antidepresivi, antipsihotici, anksiolitici, antiepileptici). (1-3)

Prema podacima svetskih centara za kontrolu trovanja, paracetamol se nalazi na prvom mestu kao uzročnik trovanja, a odmah iza njega su lekovi iz grupe benzodiazepina (BDZ). (1-4) Podaci Centra za kontrolu trovanja u VMA, ukazuju da je od svih medikamentoznih intoksikacija dominantan efekat BDZ-a. Razlog tome je višegodišnja tradicija propisivanja ovih lekova kako zbog efikasnosti, bezbednosti i širine terapijske primene tako i niskih cena. Osim

zloupotrebe pojedinačnih, česta su i polimedikamentozna trovanja benzodiazepinima. Posebno je opasna kombinacija alkohola i BDZ-a zbog farmakoloških i farmakokinetičkih interakcija, što za posledicu ima potencirano depresivno delovanje alkohola na CNS. (5)

Benzodiazepini su lekovi koji pripadaju grupi anksiolitika. Koriste se u terapiji anksioznih poremećaja i insomnije, a zbog miorelaksantnog i antikonvulzivnog efekta sve više imaju primenu i u neurologiji. Svoj farmakološki efekat, BDZ ispoljavaju selektivnim vezivanjem za GABA<sub>A</sub> podtip receptora čime se povećava afinitet vezivanja gama-aminobuterne kiseline (GABA) za GABA receptore. Kao rezultat toga javlja se povećan influks hloridnih jona kroz membranu postsinaptičkog neurona i njena hiperpolarizacija. Na ovaj način BDZ ostvaruju svoj inhibitoryni efekat na nivou centralnog nervnog sistema. (6-8)

Benzodiazepini se brzo i potpuno apsorbuju nakon oralne primene. Maksimalna koncentracija u krvi dostiže se 1-3 sata od ingestije. Karakteriše ih visok procenat vezivanja za proteine plazme (85-99%) i velika liposolubilnost što

za posledicu ima stvaranje depoa u masnom tkivu, a time i produženo dejstvo leka. Pored oralne primene, pojedini BDZ mogu se aplikovati intravenski i intramuskularno.<sup>(6-8)</sup>

U organizmu podležu procesima demetilacije i hidroksilacije, a potom i konjugacije sa glukuronskom kiselinom da bi se eliminisali urinom u obliku glukuronida. Nastali metaboliti mogu biti farmakološki aktivni sa dužim poluvremenom eliminacije u odnosu na polazni lek. Većina BDZ podleže procesu demetilacije pri čemu kao aktivni metabolit nastaje N-dezmetil diazepam čije je poluvreme eliminacije i do 60h. Stvaranje farmakološki aktivnih metabolita produžava dejstvo, a pri hroničnoj upotrebi može dovesti i do kumulativnih efekata leka. Benzodiazepini se međusobno razlikuju po dužini delovanja pa su podeljeni na kratko, srednje i dugo delujuće benzodiazepine (Tabela 1). Pojedini kratkodelujući BDZ se direktno konjuguju sa glukouronskom kiselinom i u obliku glukouronida izlučuju iz organizma.<sup>(5-8)</sup>

**Tabela 1.** Podela benzodiazepina po poluvremenu eliminacije

Kratkodelujući	Srednje dugodelujući	Dugodelujući
Alprazolam	Oxazepam	Chlordiazepoxide
Bromazepam	Flunitrazepam	Cloxazolam
Brotizolam	Nimetazepam	Diazepam
Clotiazepam	Nitrazepam	Fludiazepam
Etizolam		Flurazepam
Flutazolam		Flutoprazepam
Midazolam		Haloxazolam
Lorazepam		Medazepam
Lormetazepam		Prazepam
$t_{1/2}$ 1-5h	$t_{1/2}$ 6-20h	$t_{1/2}$ > 21h

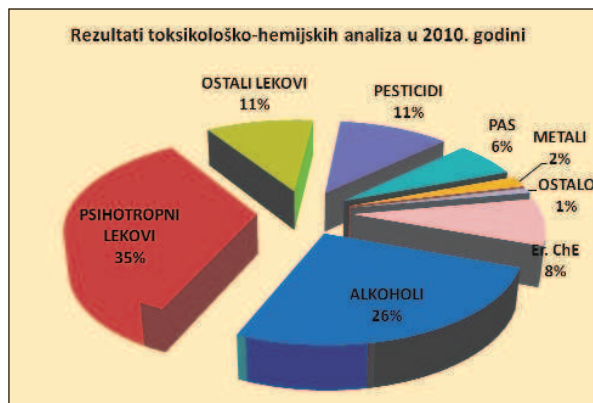
Cilj ovog rada je da prikaže učestalost akutnih trovanja lekovima u ukupnom broju analiza biološkog materijala urađenih u Odeljenju za toksikološku hemiju Centra za kontrolu trovanja u VMA u periodu od 2010. do 2012. godine. Takođe, dat je prikaz zastupljenosti trovanja benzodiazepinima u odnosu na ostale lekove.

## MATERIJAL I METODE

Podaci dobijeni nakon retrospektivnog pregleda protokolskih rezultata toksikološko-hemijskih analiza za period od 2010. do 2012. godine statistički su obrađeni u programu Excel Microsoft Office softwear-a. Rezultati statističke obrade prikazani su tabelarno i grafički.

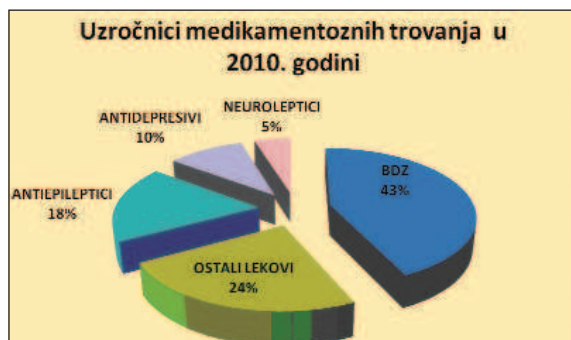
## REZULTATI I DISKUSIJA

Tokom 2010.godine u Odeljenu za toksikološku hemiju, VMA urađeno je ukupno 6405 analiza. Analize na prisustvo alkohola, psihoaktivnih supstanci (PAS), pesticida, metala, određivanja aktivnosti eritrocitne holinesteraze (ErChe) i identifikacije nepoznatog uzročnika trovanja čine 54% ukupnog broja obrađenih uzoraka. Preostalih 46% su medikamentozna trovanja, od kojih 35% čine psihotropni lekovi (antidepresivi, antiepileptici, neuroleptici, anksiolitici) i 11% ostali lekovi (uglavnom kardiotropni lekovi i lekovi za terapiju bola) (Slika 1).



**Slika 1.** Rezultati toksikološko-hemijskih analiza u 2010.godini

Obradom rezultata medikamentoznih trovanja u 2010. godini dobijeni podaci ukazuju da su od psihotropnih lekova, benzodiazepini najčešće zlopotrebljivani medikamenti. U prilog tome je i podatak da čak 43% ukupnog broja akutnih trovanja lekovima čine lekovi iz grupe BDZ-a. Antiepileptici, antidepresivi i neuroleptici zastupljeni su u 18%, 10% odnosno 5% akutnih trovanja lekovima. Kardiotropni lekovi (beta blokatori, blokatori Ca kanala, kardiotonični glikozidi i dr.) i lekovi za terapiju bola (opioidni analgetici, nestereoidni antiinflamatorni lekovi-NSAIL) su najzastupljeniji u preostalim 24% medikamentoznih trovanja (Slika 2).



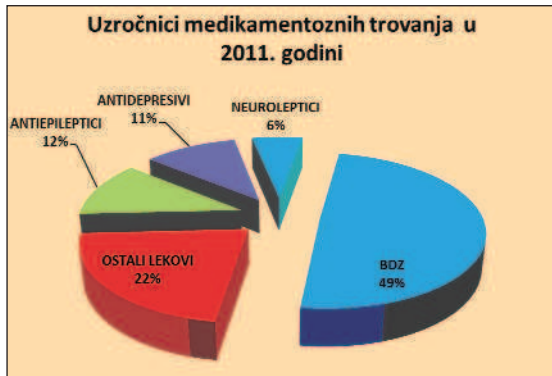
**Slika 2.** Uzročnici medikamentoznih trovanja u 2010. godini

U 2011. godini analizirano je 5623 uzoraka akutno otrovanih. Od toga u 44% analiza (2474 uzoraka) uzročnici trovanja bili su lekovi. Psihotropni lekovi su zastupljeni u 34% uzoraka, dok ostali lekovi čine 10% ukupnog broja analiza (Slika 3.).



**Slika 3.** Rezultati toksikološko-hemijskih analiza u 2011.godini

Analizom medikamentoznih trovanja u 2011. godini, benzodiazepini sa zastupljenošću od 49% najčešći su uzročnici trovanja. Ostali psihotropni lekovi zauzimaju 29%, a lekovi za lečenje kardiovaskularnih oboljenja i terpiju bola čine 22% ukupnih trovanja lekovima (Slika 4).



Slika 4. Uzročnici medikamentoznih trovanja u 2011. godini

U 2012. godini analizirano je ukupno 5911 uzoraka akutno otrovanih. Trovanja lekovima zauzimaju 46% svih analiza. Od toga 36% čine analize u kojima su detektovani antidepresivi, anksiolitici, antiepileptici i neuroleptici. Lekovi iz drugih farmakoloških grupa čine 10% ukupnih analiza. Od ukupnog broja analiziranih uzoraka 54% čine uzorci u kojima su dokazani alkohol, psihoaktivne supstance (PAS), pesticidi, metali, eritrocitna holinesteraza (ErChe) i identifikacija nepoznatih uzročnika trovanja (Slika 5).



Slika 5. Rezultati toksikološko-hemijskih analiza u 2012. godini

Kod medikamentoznih trovanja i u 2012. godini najzastupljeniji su benzodiazepini sa 51%. Antidepresivi, antiepileptici i neuroleptici zauzimaju 12%, 8% i 7% svih trovanja lekovima, a 22% čine ostali lekovi.



Slika 6. Uzročnici medikamentoznih trovanja u 2012. godini

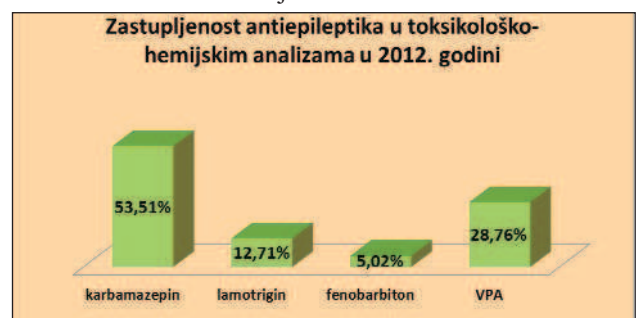
Zbog višegodišnjeg dominantnog prisustva BDZ u uzorcima akutno otrovanih, izvršena je detaljnija analiza uzoraka pozitivnih na benzodiazepine u 2012. godini.

Uzorci su podeljeni prema vrsti benzodiazepina. Takođe, praćena je učestalost kombinovanja BDZ sa etanolom (Slika 7).



Slika 7. Učestalost upotrebe različitih BDZ-a u 2012. godini

Kao što se može videti iz prikazanih rezultata, skoro polovina analiziranih uzoraka u periodu od 2010. do 2012. godine odnosi se na medikamentozna trovanja. Bez obzira što se može primetiti blagi pad ukupnog broja analiza u pomenutom periodu, ne može se reći da je došlo do smanjenja broja akutnih trovanja lekovima koji su ostali na srazmerno visokom nivou. Od svih uzročnika medikamentoznih trovanja, psihotropni lekovi zauzimaju najveći procenat, a benzodiazepini su vodeći među njima. Trovanje benzodiazepinima beleži značajan porast tokom perioda od 2010. do 2012. godine. U 2011. godini zabeležen je porast upotrebe BDZ-a za 6%, a u 2012. godini za 8% u odnosu na 2010. godinu. S obzirom na ovakav trend porasta upotrebe BDZ-a u 2012. godini izvršena je detaljnija analiza učestalosti korišćenja različitih benzodiazepina (Slika 7). Dobijeni rezultati ukazuju da je bromazepam sa 37,23% zastupljenosti najčešće korišćeni lek u odnosu na ostale lekove iz ove grupe. Odmah iza bromazepama po učestalosti upotrebe nalazi se diazepam sa 32,84%. Ovo je značajan podatak uzimajući u obzir činjenicu da je ranijih godina na prvom mestu bio diazepam.<sup>(1-4)</sup> Osim pojedinačnih nisu retke ni međusobne kombinacije benzodiazepina, ali ni njihova istovremena upotreba sa etanolom. Analizom rezultata iz 2012. godine od ukupnog broja trovanja BDZ-ima 11,81% uzoraka su kombinacija BDZ i etanola. Njihovom istovremenom upotrebom dolazi do sinergističkog inhibitornog efekta na CNS što u krajnjem slučaju može dovesti do depresije centra za disanje i smrti. Zbog toga ovakve kombinacije mogu biti opasnije u odnosu na pojedinačnu upotrebu benzodiazepina ili alkohola. Široka i često neopravdana upotreba benzodiazepina može biti razlog zašto je već dugi niz godina ova grupa lekova vodeća u akutnim medikamentoznim trovanjima.<sup>(7,9)</sup>



Slika 8. Analize antiepileptika u 2012. godini

Posmatrajući svaku godinu ponaosob u periodu od 2010. do 2012. godine zapaža se i visoka zastupljenost antiepileptika kao uzročnika trovanja lekovima. Najčešći uzročnik trovanja iz ove grupe lekova je karbamazepin. U prilog tome su i podaci iz 2012. godine prema kojima je karbamazepin sa 53,51% zastupljenosti vodeći među antiepilepticima (Slika 8). Razlog ovome je sve šira upotreba karbamazepina, kako u terapiji epilepsije i manično-depresivnih poremećaja, tako i u terapiji neuropatskog bola.

Za razliku od podataka kojima raspolaže Centar za kontrolu trovanja u Srbiji, gde su najzastupljenija trovanja lekovima iz grupe benzodiazepina, podaci drugih Centara za kontrolu trovanja pokazuju da je paracetamol na prvom mestu kao uzročnik trovanja. Važno je pomenuti da pored zloupotrebe psihotropnih lekova koji su svakako dominantniji u odnosu na ostale lekove, lekovi iz grupe NSAID (paracetamol, salicilati) i u našoj zemlji predstavljaju česte uzročnike medikamentoznih trovanja.<sup>(1-4)</sup>

## ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da i dalje dominiraju medikamentozna u odnosu na ostala trovanja. U proteklom trogodišnjem periodu nije došlo do značajne promene kako u broju ukupnih analiza tako i u broju trovanja lekovima. Zastupljenost akutnih trovanja benzodiazepinima još uvek je na visokom nivou. Bromazepam i diazepam su benzodiazepini koji se najčešće zloupotrebljavaju. Ovo se može objasniti sve prisutnijom anksioznošću u populaciji, ali i često neopravdanom propisivanju i izdavanju lekova iz ove grupe. Pored BDZ, antiepileptici imaju visok procenat zastupljenosti u akutnim trovanjima. Posebno je izražena dominacija karbamazepina u odnosu na druge antiepileptike. Razlog tome je sve već broj indikacija za upotrebu karbamazepina. Imajući u vidu prikazane podatke, uvođenje rigoroznijih kontrola o upotrebi i propisivanju lekova moglo bi dovesti do smanjenja broja akutnih trovanja lekovima.

## Abstract

Drug abuse is world's widespread problem. According to World Health Organization, drugs are the most often cause of acute poisoning. In Department of Toxicological Chemistry, National Poisoning Control Centar, Medical Military Academy drugs are identified in almost half of analyzed samples of acute poisoned patients. Benzodiazepines are the most frequently used drugs. Statistical analysis of annual reports in period 2010 - 2012 shows high frequency of drugs intoxication. Having in mind the fact that benzodiazepines poisonings are the most common, the frequency of usage of different benzodiazepines as cause of mono and polydrug intoxications in 2012 is presented in this paper. Data of often concurrent abuse of benzodiazepines and ethanol are presented, also. Beside benzodiazepines, antiepileptics are present in high percentage in acute poisonings. Carbamazepin is the most frequently abused from all other antiepileptic drugs. On the base of analysed results it can be concluded that like in the previous years, drugs poisonings (especially benzodiazepines) are still the leading ones.

## LITERATURA

1. Godišnjak Centra za kontrolu trovanja 2010, Vojnomedicinska akademija, Beograd 2011.
2. Godišnjak Centra za kontrolu trovanja 2011, Vojnomedicinska akademija, Beograd 2012.
3. Godišnjak Centra za kontrolu trovanja 2012, Vojnomedicinska akademija, Beograd 2013.
4. Matović V, Buha A, Akutna trovanja lekovima, Arh. Farm, 2012; 62: 83-91
5. Joksović D, Akutna trovanja lekovima 1999, Rivel Co, Beograd
6. Rang H. P et all, Farmkologija 2005, Data status ,Beograd
7. World health organization, Rational use of benzodiazepines, 1996
8. Vlastelica M et all, Why benzodiazepines are still in wide use, Acta Med Croatica 2012 66(2):137-40
9. Tanaka E, Toxicological interactions between alcohol and benzodiazepines, Clinical Toxicology 2002 40(1), 69-75