

Bartosz JENNER
Ewa GOMÓŁKA

Pracownia Toksykologii Analitycznej
i Terapii Monitorowanej
Katedry Toksykologii
i Chorób Środowiskowych
Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum, Kraków
Kierownik Katedry
Prof. dr hab. n. med.
Krzysztof Obtułowicz

Słowa kluczowe:

- benzodiazepiny
- epidemiologia
- zatrucia

Key words:

- benzodiazepines
- epidemiology
- poisoning

Pozytywne oznaczenia benzodiazepin w materiale Pracowni Toksykologii Analitycznej i Terapii Monitorowanej Katedry Toksykologii i Chorób Środowiskowych UJ CM w Krakowie. Analiza trendów

W pracy opisano zjawisko zatruc lekami z grupy benzodiazepin (BZD). W oparciu o dane Zakładu Toksykologii Analitycznej i Terapii Monitorowanej w Krakowie z lat 2002-2005 przeprowadzono analizę częstości potwierdzonych zatruc BZD, zbadano problem powtarzających się zatruc BZD oraz przedstawiono, z jakimi innymi substancjami (lekami, alkoholem) są one nadużywane. Wykazano, że BZD stanowiły istotny czynnik zatruc wśród pacjentów leczonych wielokrotnie. Wśród zatruc mieszanych najczęstszymi substancjami towarzyszącymi w zatruciu benzodiazepinami były: etanol (6,9% zatruc BZD), fenotiazyny (5,8%), trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (3,8%) oraz barbiturany (2,5%). Średnia dzienna liczba zatruc BZD wahała się (w różnych okresach) wśród kobiet między 0,5 a 0,8, zaś u mężczyzn od 0,4 do 0,6. Stwierdzono, że rozkład współczynnika zatruc BZD w 5 letnich grupach wiekowych wykazywał dwa maksima: dla osób w wieku 35-49 lat oraz 85-89 lat.

Positive determinations of benzodiazepines in research material in the Analytical Toxicology and Drug Monitoring of the Chair of Toxicology and Environmental Diseases Jagiellonian University Medical College in Krakow. Analysis of trends

We tried to present the problem of benzodiazepine (BZD) intoxications. The analysis of frequency of BZD poisonings was based on the data from the Department of Analytical Toxicology and Drug Monitoring CM UJ in Krakow from the period 2002-2005. The problems of repeated BZD intoxications and mixed with other substances (ethanol, drugs) were examined. We demonstrated that BZD were significant factors among patients treated for repeated intoxications. In the mixed poisonings, BZD accompanied ethanol (6.9%), phenothiazines (5.8%), tricycles antidepressants (3.8%) and barbiturates (2.5%). The average daily frequency of BZD intoxications in various periods was 0.5-0.8 for women and 0.4-0.6 for men. We showed the frequency of BZD poisoning in 5 year interval populations showed two maximums: age 35-49 and 85-89.

Wstęp

Benzodiazepiny (BZD) to popularne leki o działaniu nasennym, uspokajającym, przeciwlękowym i przeciwdrgawkowym. Są to leki uważane za bezpieczne ze względu na szeroki wskaźnik terapeutyczny jeżeli nie są łączone z innymi substancjami. Od lat 90 ubiegłego wieku obserwuje się stały wzrost liczby potwierdzonych zatruc BZD w Klinice Toksykologii w Krakowie [1-3]. Benzodiazepiny obok etanolu należały do najczęściej stosowanych i nadużywanych substancji psychoaktywnych, które oznaczano w Pracowni Kliniki Toksykologii CM UJ w Krakowie w latach 2001-2004 [1]. Benzodiazepiny były też na początku XXI wieku najczęściej nadużywanymi lekami w innych krajach, np. w USA oraz na Słowacji [4,5]. Inne prace potwierdzały, że były one najczęściej stosowanym czynnikiem stosowanym próbach samobójczych wśród młodzieży i młodych dorosłych oraz u osób w wieku starszym [6-9].

Zatrucia BZD, zwłaszcza w połączeniu z innymi lekami i/lub alkoholem cechuje ciężki przebieg kliniczny, ryzyko powikłań, duży wskaźnik śmiertelności [10,11].

Celem pracy jest opis zjawiska zatruc BZD. W szczególności, zostanie omówione zjawisko powtarzających się zatruc benzodiazepinami u tych samych pacjentów, problem współwystępowania BZD z innymi substancjami w zatruciach mieszanych, dynamika liczby zatruc BZD oraz dynamika zmian średniego wieku zatrutych. Podane też będą oszacowania współczynnika częstości zatruc BZD w poszczególnych grupach wiekowych.

Materiały i metody

Dane

Dane do pracy zaczerpnięto z prowadzonej w Zakładzie Toksykologii Analitycznej i Terapii Monitorowanej Kliniki Toksykologii CM UJ w Krakowie bazy danych "Duch" z lat 2002 - 2005. W tym okresie odnotowano ponad 1600 przypadków pozytywnych oznaczeń benzodiazepin. Na potrzeby pracy przyjęto, że nastąpiło zatrucie benzodiazepinami, gdy wynik oznaczenia tych substancji w moczu wskazywał na ich obecność. Tak zdefiniowane zatrucia stanowiły około 16,5% ogółu pozytywnych oznaczeń. Tym samym, benzodiazepiny były drugim najczęściej potwierdzanym ksenobiotykiem, który był oznaczany w Zakładzie.

Benzodiazepiny oznaczane były dwoma metodami ilościowymi: metodą EMIT na aparacie Viva firmy Dade Behring oraz metodą FPIA na aparacie firmy AxSym firmy Abbott.

Adres do korespondencji:

Bartosz Jenner

Klinika Toksykologii UJ CM

31-531 Kraków, os. Złotej Jesieni 1

Dane o strukturze wiekowej mieszkańców Małopolski pobrano ze strony internetowej Głównego Urzędu Statystycznego.

Analiza statystyczna

Do oceny prawdopodobieństwa potwierdzenia benzodiazepin w kolejnych epizodach zatruciu u tej samej osoby użyto procedury NLMIXED w programie SAS. Parametryzowano następujący model:

$\ln(p/(1-p)) = b_0 + b_1 \cdot \text{rec} + b_2 \cdot \text{sex} + \text{osoba}$, gdzie:

p - prawdopodobieństwo zatrucia BZD,

rec - kolejny (1, 2, 3... itd.) incydent zatrucia,

sex - płeć,

osoba - czynnik o charakterze losowym o rozkładzie normalnym

ze średnią równą 0 i estymowanym w modelu odchyleniu standardowym.

Dynamikę liczby zatruciu badano za pomocą regresji Poissona z logarymiczną funkcją wiążącą. Parametryzowano następujący model:

$\ln(\text{dzienna liczba zatruciu}) = \text{stała} + \text{okres} + \text{płeć} + \text{dzień_tygodnia} + \text{miesiąc} + \text{okres} \cdot \text{data} + \text{płeć} \cdot \text{okres} + \text{płeć} \cdot \text{dzień_tygodnia}$.

Zmienna okres wskazuje, czy dane pochodziły z pierwszych 120 tygodni od daty rozpoczęcia obserwacji (w tym okresie odnotowywano wzrost liczby zatruciu), czy też dane pochodzą z późniejszego okresu kiedy odnotowano tendencję spadkową.

Średni wiek zatruciu benzodiazepinami analizowano parametryzując następujący model ANCOVA:

średni wiek = stała + data + recydywizm + płeć + dzień_tygodnia + miesiąc + zatrucie_mieszane.

Zmienna recydywizm zawierała wskaźnik mówiący o tym czy pacjent był leczony w Klinice Toksykologii więcej niż jeden raz. Dzień_tygodnia i miesiąc traktowano jako zmienne jakościowe. Zatrucie_mieszane to zmienna wskazująca, czy w materiale biologicznym pacjenta w danym epizodzie zatrucia zidentyfikowano tylko benzodiazepiny, czy też jeszcze jakieś inne substancje.

Oszacowania wartości rocznych współczynników zatruciu uzyskano dzieląc zaobserwowaną liczbę zatruciu w danej klasie wiekowej przez 3,75 (1369 dni to 3,75 roku) a następnie dzieląc uzyskany wynik przez podaną przez GUS liczbę ludności Małopolski w danej klasie wiekowej, w dniu 31 grudnia 2003. Otrzymane wartości należy więc traktować jedynie jako przybliżenie. Podanie współczynnika zatruciu ma na celu jakościowe zaprezentowanie pewnych tendencji, nie zaś podanie wartości dokładnych.

W pracy przyjęto konwencję przedstawiania na wykresach wartości średnich wraz z 95% przedziałem ufności.

Baza danych „Duch” prowadzona jest za pomocą programu Excel. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programów STATISTICA i SAS.

Wyniki

Częstość potwierdzenia zatrucia benzodiazepinami była wyższa wśród pacjentów leczonych w Klinice Toksykologii więcej niż jeden raz w porównaniu z pacjentami leczonymi po raz pierwszy (22,0% vs. 16,7%). Nie wydaje się, by u osoby należącej do grupy recydywistów prawdopodobieństwo potwierdzenia benzodiazepin zmieniało się w miarę kolejnych epizodów zatruciu ($t_{965}=0,77$; $p=0,4439$), prawdopodobnie nie zależało także od płci danej osoby ($t_{965}=1,37$; $p=0,1710$). Prawdopodobieństwo to utrzymywało się na charakterystycznym dla danej osoby poziomie (oszacowanie wariacji logitu wynosi 0,81; $SEE=0,22$; $t_{965}=3,71$; $p=0,0002$). W kolejnych pierwszych ośmiu wizytach proporcje te wynosiły (Npacjentów z potwierdzonymi benzodiazepinami/Npacjentów recydywistów razem): 216/966=0,224; 205/966=0,212; 72/310=0,232; 30/150=0,200; 24/84=0,286; 10/49=0,204; 10/29=0,345; 3/19=0,158.

Tabela I wskazuje na najczęstsze kombinacje zatruciu mieszanych z udziałem benzodiazepin. W badanym okresie odnotowano występowanie BZD w 126 różnych kombinacjach z innymi substancjami. Mieszane zatrucia benzodiazepinami częściej występowały u mężczyzn niż u kobiet (m. 46,1 vs. k. 37,3%, $\chi^2=11,6$; $p=0,0007$). Najbardziej typowe zatrucia mieszane z udziałem BZD obejmowały przypadki zatruciu dwoma ksenobiotykami (485 przypadków), zdarzały się jednak także zatrucia trzema (137), czterema (41) a nawet pięcioma substancjami (3) jednocześnie.

Tabela II prezentuje substancje, które najczęściej towarzyszyły benzodiazepinom w zatruciach mieszanych. Do najczęściej współwystępujących z benzodiazepinami substancji w zatruciach mieszanych należały fenotiazyny, etanol, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne i barbiturany.

Tabela II zawiera testy istotności modelu dziennej liczby zatruciu. Rycina 1 przedstawia dynamikę dziennej liczby zatruciu z uwzględnieniem płci. Na tym wykresie, w celu poprawy jego czytelności usunięto odchylenia wynikające z wpływu dnia tygodnia i miesiąca. Wyniki analizy wskazały, że do początku roku 2004 dzienna liczba zatruciu BZD wzrastała wykładniczo z poziomu około 0,43 przypadków/dzień do poziomu 0,72 w okresie szczytowym. W okresie wzrostu szybciej wzrastała liczba zatruciu wśród

Tabela I

Występowanie benzodiazepin wraz z innymi substancjami z uwzględnieniem płci w najczęstszych kombinacjach (tylko dla zespołów, gdzie liczba przypadków ≥ 10).

The most popular sets of substances ingested together with benzodiazepines (only for sets where number of patients was ≥ 10).

zespół	Kobiety (% kobiet)	mężczyźni (% mężczyzn)	Razem (% zatruciu)
benzodiazepiny	568 (62,7)	383 (53,9)	951 (58,8)
benzodiazepiny, etanol	63 (7,0)	49 (6,9)	112 (6,9)
benzodiazepiny, fenotiazyny	53 (5,8)	54 (7,6)	107 (6,6)
benzodiazepiny, TCA*	34 (3,8)	15 (2,1)	49 (3,0)
barbiturany, benzodiazepiny	23 (2,5)	21 (3,0)	44 (2,7)
benzodiazepiny, karbamazepina	17 (1,9)	23 (3,2)	40 (2,5)
benzodiazepiny, opiaty	8 (0,9)	12 (1,7)	20 (1,2)
acetaminofen, benzodiazepiny	12 (1,3)	5 (0,7)	17 (1,1)
benzodiazepiny, tramal	8 (0,9)	7 (1,0)	15 (0,9)
benzodiazepiny, fenotiazyny, TCA*	9 (1,0)	5 (0,7)	14 (0,9)
amfetamina, benzodiazepiny, opiaty	5 (0,6)	8 (1,1)	13 (0,8)
benzodiazepiny, chlorprotiksen	9 (1,0)	4 (0,6)	13 (0,8)
barbiturany, benzodiazepiny, fenotiazyny	7 (0,8)	4 (0,6)	11 (0,7)
benzodiazepiny, etanol, fenotiazyny	5 (0,6)	5 (0,7)	10 (0,6)

TCA - trójcykliczne leki przeciwdepresyjne

Tabela II

Najczęściej występujące substancje w zatruciach benzodiazepinami. Listę ograniczono do tych substancji, które wystąpiły więcej niż 5 razy.

The commonest substances ingested together with benzodiazepines. The list refers only to those substances that were present more than 5 times.

substancja	liczba przypadków	% z zatruciu mieszanych
fenotiazyny	184	27,6
etanol	166	24,9
TCA*	102	15,3
barbiturany	94	14,1
karbamazepina	60	9,0
opiaty	44	6,6
amfetamina	37	5,6
acetaminofen	29	4,4
chlorprotiksen	26	3,9
THC**	22	3,3
tramal	22	3,3
hydroksyzyna	14	2,1
salicylany	12	1,8
fenobarbital	12	1,8
haloperidol	10	1,5
kwas walproinowy	9	1,4
pramololan	7	1,1

TCA* - trójcykliczne leki przeciwdepresyjne;

THC** - tetrahydrokanabinole (marihuana)

kobiet, dzięki temu przewaga kobiet z początku tego okresu (1:1,15) w okresie maksymalnej częstości zatruciu jeszcze bardziej się powiększyła (1:1,8).

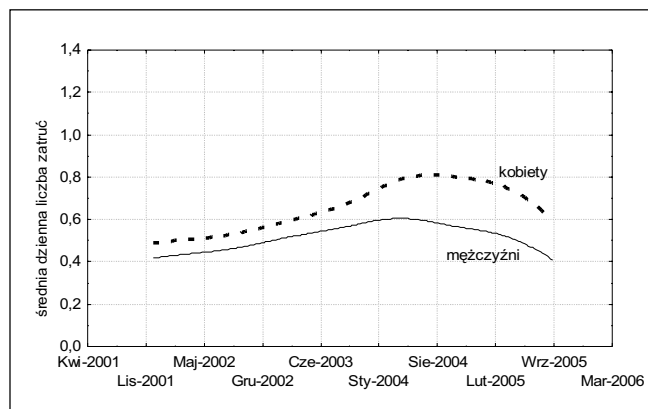
Na dynamikę dziennej liczby zatruciu BZD miał wpływ miesiąc

Tabela III

Testy istotności modelu dziennej liczby zatruc. Dopasowanie modelu mierzone ilorazem df i χ^2 Pearsona $2700/2767,16=1,02$.

Tests of significance of factors shaping daily number of poisonings. The fit of the model measured as df and Pearson χ^2 ratio equals $2700/2767,16=1,02$.

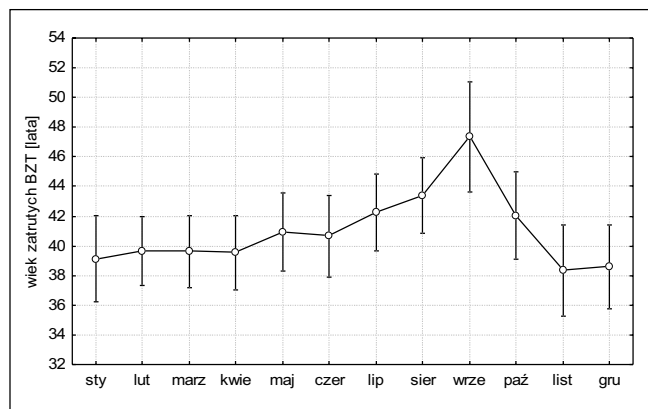
czynnik	df	χ^2	p
data	1	0,74	0,3909
okres	1	18,60	0,0000
pleć	1	27,00	0,0000
dzień tygodnia	6	11,56	0,0725
miesiąc	11	39,26	0,0000
okres*data	1	18,55	0,0000
pleć*okres	1	4,73	0,0296
pleć*dzień tygodnia	6	8,04	0,2349
miesiąc*okres	11	15,36	0,1664



Rycina 1

Dynamika dziennej liczby zatruc benzodiazepinami z uwzględnieniem płci. Linie trendów uzyskano stosując wykładzenie najmniejszych kwadratów ważone odległościami do wartości przewidywanych przez model.

Dynamics of daily number of benzodiazepines poisonings for both sexes. The trend lines were obtained using weighted least squares to values predicted from the Poisson regression model.



Rycina 3

Średnie skorygowane wieku zatrutych benzodiazepinami w poszczególnych miesiącach.

Adjusted means of age of patients poisoned with benzodiazepines in months.

(tabela III). Zależność tę można odczytać z ryciny 2. Największa częstość zatruc BZD charakterystyczna była dla lutego. W pozostałych miesiącach roku częstość zatruc benzodiazepinami spadała i do sierpnia utrzymywała się na wyrównanym poziomie z wyjątkiem września, kiedy osiągała wartości najniższe.

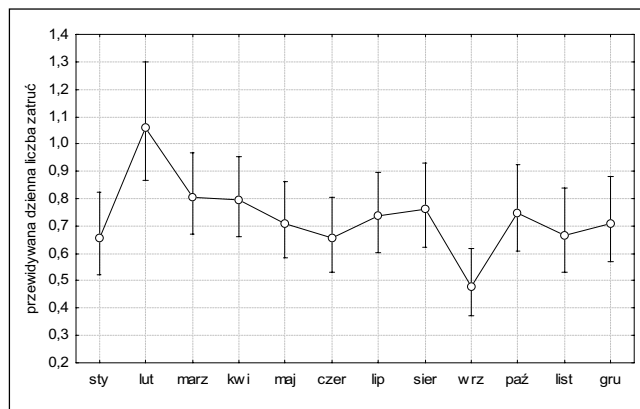
Analiza kowariancji ujawniała dwa czynniki (pleć i miesiąc) mające statystycznie istotny wpływ na średni wiek pacjentów zatrutych benzodiazepinami (tabela IV). Zebrany materiał pozwolił na stwierdzenie, że w grupie osób zatrutych benzodiazepinami

Tabela IV

Testy istotności czynników kształtujących średni wiek osób zatrutych benzodiazepinami. Ogólne dopasowanie modelu $R^2=0,03$; $F_{21,1446}=2,24$; $p=0,0012$.

Significance tests of factors influencing average age of patients poisoned with benzodiazepines. The overall fit of the model: $R^2=0,03$; $F_{21,1446}=2,24$; $p=0,0012$.

	SS	df	MS	F	p
data	814,1	1	814,1	3,51	0,0610
recydywizm	350,8	1	350,8	1,51	0,2186
pleć	1023,8	1	1023,8	4,42	0,0357
dzień_tygodnia	1622,6	6	270,4	1,17	0,3210
miesiąc	6220,0	11	565,5	2,44	0,0051
zatrucie_mieszane	239,3	1	239,3	1,03	0,3096
błąd	334917,2	1446	231,6		



Rycina 2

Liczba zatruc w poszczególnych miesiącach. Są to średnie uzyskane przez parametryzację modelu.

Adjusted means of daily number of patients poisoned with BZT in months.

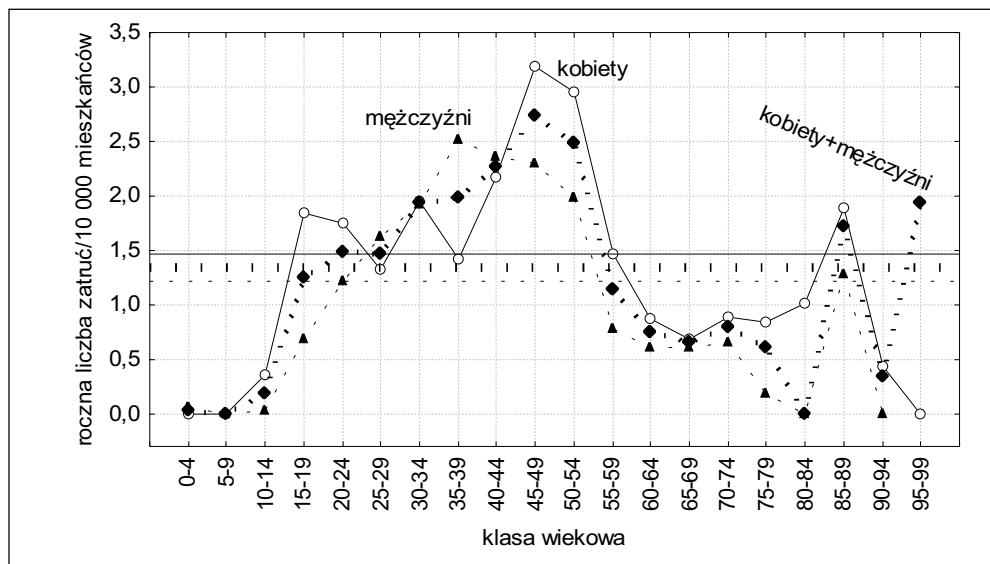
kobiety były nieco starsze od mężczyzn (39,8 vs. 41,7). Rycina 3 ilustruje sposób, w jaki średni wiek zmieniał się wraz z miesiącem roku. Średni wiek pacjentów utrzymywał się na stałym poziomie od stycznia do kwietnia. Następnie, od maja powoli rósł do września, kiedy osiągał wartość maksymalną. Od września do listopada szybko opadał. W ostatnich dwóch miesiącach roku utrzymywał się na stałym, najniższym w ciągu roku poziomie.

Przeprowadzona analiza ujawniła także tendencję, wzrostu średniego wieku pacjentów wraz z czasem. Średnie tempo starzenia się populacji zatrutych benzodiazepinami oszacowano na około 0,73 lat/rok ($SEE = 0,39$). Nie prezentowany czytelnikowi model GAM nie wykazał, aby zmiana średniego wieku miała charakter nieliniowy (pewność nieliniowego=0,2130).

Roczne współczynniki zatruc obliczone dla badanego okresu, dla 20 grup wiekowych przedstawione są na rycinie 4. Największe wartości współczynnik zatruc BZD osiągał dla kobiet w grupach wiekowych 45-49, zaś dla mężczyzn 35-39 lat. Analiza rozkładu współczynnika zatruc w poszczególnych grupach wiekowych ujawniła dwumodalność tego rozkładu dla obu płci. Poza wymienionymi klasami wiekowymi charakterystyczny był też wzrost ryzyka zatruc benzodiazepinami dla starszych klas wiekowych 85-89 lat.

Dyskusja

U pacjentów leczonych wielokrotnie w Klinice Toksykologii częściej potwierdzano w badaniach moczu obecność benzodiazepin niż u tych, którzy byli leczeni z powodu zatrucia po raz pierwszy. Jest tak przypuszczalnie dlatego, że leki te stosowane są m.in. przez pacjentów uzależnionych od substancji psychoaktywnych (np. etanolu, narkotyków) i same także posiadają potencjał uzależniający. To może tłumaczyć, dlaczego ponowne hospitali-



Rycina 4
Rozkład rocznych współczynników zatruc benzodiazepinami w różnych klasach wiekowych. Poziome linie odzwierciedlają ogólny roczny wskaźnik zatruc od góry: dla kobiet - 1,47 zatruc / 10 000 mieszkańców woj. Małopolskiego, obie płcie - 1,34; mężczyźni - 1,22.
Distribution of annual coefficients of poisonings with benzodiazepines in age categories. Horizontal lines represent the overall coefficients. Lines from top to bottom were calculated for women - 1,47 poisonings / 10 000 inhabitants of the Małopolska region, men and women pulled - 1,34, men - 1,22.

zacje w Klinice Toksykologii potwierdzały często te same - stosowane wcześniej przez pacjentów leki z grupy benzodiazepin. Z tego samego powodu BZD tak często były przyczyną zatruc mieszanych i współwystępowały głównie z etanolem, innymi lekami psychoaktywnymi oraz narkotykami (tabela I, II).

Dzienna liczba pozytywnych oznaczeń BZD wynosiła u mężczyzn 0,4-0,6, a u kobiet 0,5-0,8 przypadków (rycina 1). W praktyce oznaczało to u mężczyzn 2 do 4, a u kobiet 3 do 5 przypadków zatruc benzodiazepinami tygodniowo.

Przedstawiony na rycinie 4 rozkład współczynnika zatruc w poszczególnych grupach wiekowych pozwala lepiej zrozumieć przewagę liczebną kobiet ujawnioną w modelu regresji Poissona. Przewaga ta nie była wynikiem szczególnie licznej reprezentacji kobiet tylko w jednej specyficznej klasie wieku, lecz była wynikiem wyższych wartości współczynnika zatruc w większości grup wiekowych. Rycina 4 pozwala także na lepsze zrozumienie dynamiki średniego wieku pacjentów zatrutych benzodiazepinami. Dokonane obserwacje pozwoliły na oszacowanie średniego wieku pacjentów leczonych z powodu zatrucia lub nadużycia leków z grupy benzodiazepin. Współczynnik zmian dynamiki średniego wieku ujawnił słabą (nie istotną statystycznie) tendencję starzenia się populacji pacjentów zatrutych benzodiazepinami. Rozkład współczynników zatruc wskazuje, że średni wiek pacjentów zależał nie tylko od najbardziej dominującej grupy wiekowej (ludzi w sile wieku - 35-49 lat), lecz od grupy pacjentów starszych 85-89. Zaistnienie tych dwóch maksimum badanego rozkładu pozwoliło domniemywać, że grupa zatrutych benzodiazepinami nie była grupą jednorodną. Z jednej strony istotny wzrost liczby zatruc BZD w grupie wiekowej 15-19 lat osiągające maksimum przypadające na 35-49 lat potwierdziło zjawisko wzrostu częstości zatruc samobójczych z zastosowaniem benzodiazepin wśród młodzieży i dorosłych [7, 12]. Kolejne maksimum przypadające na grupę wiekową 85-89 lat potwierdziło obserwacje innych autorów opisujących duży odsetek samobójstw i prób samobójczych dokonywanych przez osoby w wieku podeszłym [9]. Pacjenci leczeni benzodiazepinami (w tym też z powodu ich nadużycia lub przedawkowania) to często osoby leczone psychiatrycznie, uzależnione od substancji psychoaktywnych a także pacjenci geriatryczni [6, 11].

Wnioski

Można się spodziewać wzrostu odsetka osób wielokrotnie leczonych z powodu zatrucia benzodiazepinami. BZD należą do substancji bardzo często nadużywanych z innymi ksenobiotykami, w tym najczęściej z etanolem, fenotiazynami, trójcyklicznymi antydepresantami i barbituranami. Starzenie społeczeństwa może spowodować wzrost średniego wieku populacji nadużywającej leki z grupy benzodiazepin i/lub stosującej je jako czynnik do popełnienia próby samobójczej.

Piśmiennictwo

- Gomółka E, Wilimowska J, Piekoszewski W, Groszek B. Substancje psychoaktywne w materiale biologicznym - dane z laboratorium toksykologicznego. *Przegl Lek* 2004; 61: 323-327.
- Jenner B, Gomółka E. Toksyczne koktajle, czyli zatrucia mieszane w materiale laboratorium toksykologicznego. *Przegl Lek* 2006; 63: 482-486.
- Targosz D, Szkolnicka B, Radomska M, Kaczmarczyk A. Drugs of abuse - an analysis based on cases from Kraków Department of Clinical Toxicology of Jagiellonian University College of Medicine in 1997-2000. *Przegl Lek* 2001; 58: 232-236.
- Krenzelok EP. Alternatives to the traditional substances of abuse in U.S. adolescents. *Przegl Lek* 2005; 62: 334-338.
- Kresanek J, Plackova S, Caganova B, Klobusicka Z. Drugs of abuse in Slovak Republic. *Przegl Lek* 2005; 62: 357-360.
- Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 2: 5-99.
- Kroch S, Chrostek Maj J, Polewka A, Groszek B, Szkolnicka B. Samobójstwa usiłowane u młodzieży i młodych dorosłych. *Przegl Lek* 2004; 61/4: 278-282.
- Michel K, Waeber V, Valach L, Arestegui G, Spuhler T. A Comparison of the drugs taken in fatal and nonfatal self-poisoning. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90: 184-189.
- Polewka A, Chrostek Maj J, Szczepańska Ł, Foryś Z, Chmiest W. Samobójstwa usiłowane u osób w wieku podeszłym i późnej starości hospitalizowanych w Klinice Toksykologii w Krakowie w latach 2003-2005 - ocena czynników klinicznych i demograficznych. *Przegl Lek* 2006; 63/6: 365-368.
- Chodorowski Z, Sein Anand J, Nowicki Z, Kujawska H, Hajduk A. Ostre zatrucia benzodiazepinami. *Przegl Lek* 2006; 63: 441-443.
- Ciszowski K, Jenner B, Gawlikowski T. Stan zdrowia pacjentów podczas kolejnych incydentów zatruc benzodiazepinami. *Przegl Lek* 2006; 63: 437-440.
- Polewka A, Bolechała F, Kołodziej J, Chrostek Maj J, Groszek B, Trela F, Foryś Z. Suicide and suicide attempts in adolescents and young adults in Kraków in the years 2002-2003. *Przegl Lek* 2005; 62: 422-426.