

transportované do vezikúl prostredníctvom vezikulárnych transportérov (napr. vezikulárny transportér pre monoamíny – VMAT). Ak sa molekula neurotransmitera uvoľní do cytoplazmy, môže dôjsť k jej degradácii, prípadne môže vykazovať na daný neurón aj toxické pôsobenie (napr. katecholamíny). Vezikuly teda predstavujú zásobáreň neurotransmiterov, pričom ich chránia pred pôsobením cytoplazmatických enzýmov. Malomolekulové neurotransmitery sú uskladnené v malých, priehľadných vezikulách s priemerom okolo 50 nm. Z rezervnej oblasti sú vezikuly premiestnené do aktívnej zóny presynaptického zakončenia, kde sú ukotvené s komplexom SNAPs (Soluble N-ethylmaleimide Attachment Proteins). Vstup iónov Ca^{2+} do nervového zakončenia spôsobuje fúziu vezikúl s presynapticou membránou a uvoľnenie neurotransmitera do synaptickej štrbiny. Na rozdiel od malomolekulových neurotransmiterov sú prekursori neuropeptidov syntetizované a uskladňované do sekrečných granúl a vezikúl v tele neurónu, kde sa nachádza potrebný syntetický aparát (napr. bunkové jadro, ribozómy, endoplazmatické retikulum a Golgiho aparát). Následne sú premiestnené rýchlym axónovým transportom prostredníctvom neurotubulov do zakončenia axónu. Neuropeptidy sú uskladnené vo veľkých (elektrónovomikroskopicky denzných) vezikulách s priemerom okolo 120 nm.

Malomolekulové neurotransmitery a neuropeptidy sa môžu spoločne vyskytovať v jednom presynaptickom zakončení. Spoločné uvoľňovanie viacerých neurotransmiterov z presynaptického zakončenia a prítomnosť zodpovedajúcich receptorov na postsynaptickej membráne vytvára podklad pre prenos rôznych signálov v jednej synapse [4].

7.2.4 Väzba neurotransmiterov na receptory

Uvoľnený neurotransmitter difunduje cez synaptickú štrbinu a viaže sa na špecifické receptory nachádzajúce sa na postsynaptickej membráne, čím zahajuje kaskádu následných zmien. Na základe účinkov sa chemické látky uvoľnené z presynaptického zakončenia delia na neurotransmitery a neuromodulátory. Toto delenie nie je ale absolútne, nakoľko viaceré neurotransmitery pôsobia tak na iónotropné, ako aj metabotropné receptory (napr. acetylcholín, glutamát). Acetylcholín uvoľnený z pregangliových neurónov v autonómnych gangliách alebo z motorických neurónov predných rohov miechy v oblasti nervovosvalovej platničky po väzbe na iónotropné (nikotínové) receptory vyvoláva rýchlu excitáciu postgangliových autonómnych neurónov, alebo kontrakciu priečne pruhovaného svalstva. V mozgu a vo vnútorných orgánoch (napr. srdce) však môže acetylcholín väzbou na metabotropné (muskarínové) receptory vyvolávať pomalšiu a dlhšie pretrvávajúcu, modulačnú zmenu na postsynapticom neuróne.

Neurotransmitery sú podľa užšej definície chemické látky, ktoré priamo ovplyvňujú iónové kanály na postsynaptickej membráne, pretože sa viažu na receptory, ktorých sú iónové kanály integrálnou súčasťou (tzv. iónotropné receptory; obrázok 7.4 A). Väzba neurotransmitera na iónotropný receptor, vyvolá primárne zmenu priepustnosti iónového kanála, ktorý je súčasťou receptora. Výsledkom je relatívne rýchla zmena polarity postsynaptickej membrány. Medzi neurotransmitery, ktoré sa viažu na iónotropné receptory, patria acetylcholín, glutamát, aspartát, kyselina γ -aminomaslová (GABA) a glycín. Väzbou

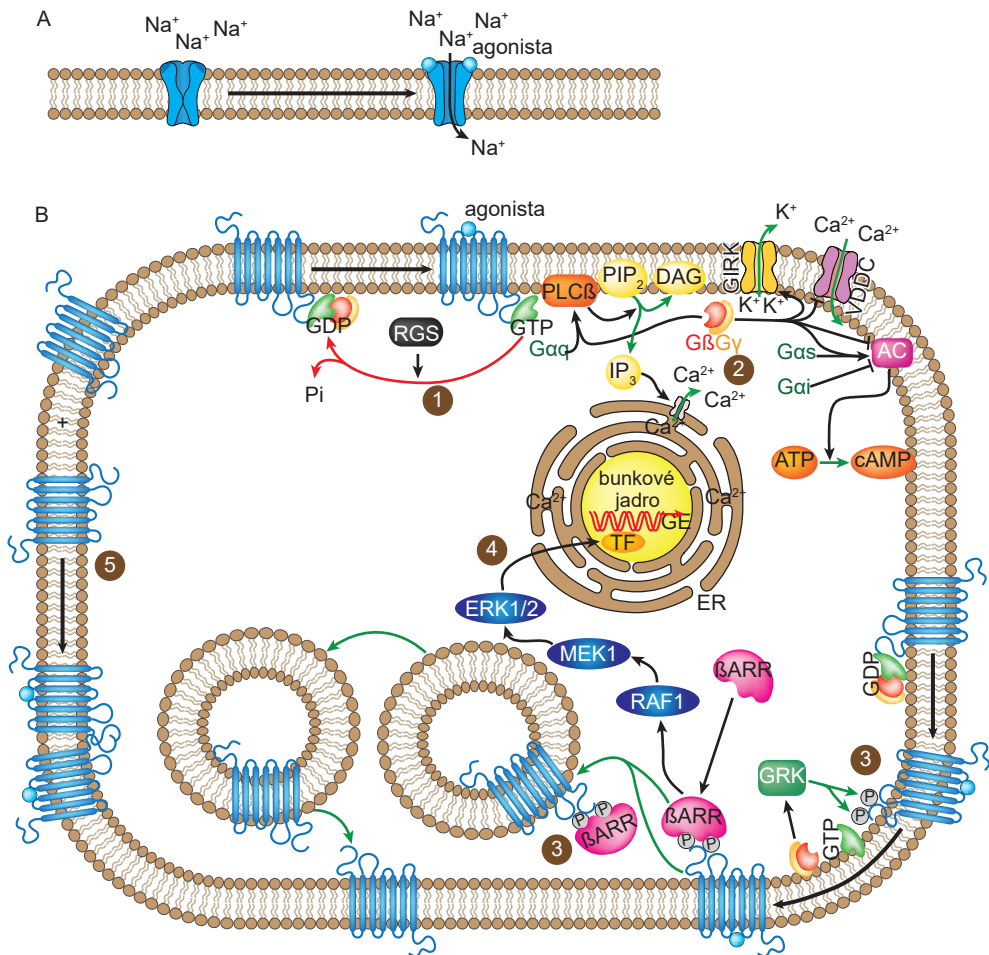
na tieto receptory rýchlo vyvolávajú vznik excitačných postsynaptických potenciálov (EPSP) alebo inhibičných postsynaptických potenciálov (IPSP). Tieto lokálne potenciály vznikajú v zlomkoch milisekúnd po uvoľnení neurotransmitera a máločasy pretrvávajú dlhšie ako 100 ms. Zatiaľ čo glutamát ako excitačný neurotransmiter vyvoláva EPSP, GABA a glycín (inhibičné neurotransmitery) vyvolávajú vznik IPSP.

Ako neuromodulátory sa označujú chemické látky, ktoré skôr modifikujú alebo

modulujú nervovú aktivitu, nepôsobia teda priamo na vznik nervových impulzov. Vázba neuromodulátora na metabotropný receptor vyvoláva prostredníctvom G proteínov a následne druhých poslov kaskádu zmien, ktorých výsledkom je aj zmena priepustnosti iónových kanálov (obrázok 7.4 B). Ich účinky nastupujú s určitým oneskorením, ale môžu pretrvávať niekoľko sekúnd až hodín, v niektorých prípadoch aj dlhšie. Medzi neuromodulátory patria monoamíny dopamín, noradrenalín,

Obrázok 7.4

Schematické znázornenie aktivácie iónotropného a metabotropného receptora (upravené podľa [7])



adrenalin, sérotonín a histamín, ako aj neuropeptidy. V ďalšom texte sa používa označenie neurotransmitery aj pre chemické látky zo skupiny neuromodulátorov tak, ako je to zaužívané v odbornej literatúre.

Aktivácia iónotropných a metabotropných receptorov vyvoláva okrem zmien priepustnosti iónových kanálov a následných zmien polarity membrán neurónov, aj ďalšie deje (od aktivácie proteínkináz až po zmeny na úrovni génovej expzie). Ide zväčša o deje, ktoré prebiehajú s určitou latenciou a často pretrvávajú, v porovnaní so zmenami polarity membrán, aj dlhšiu dobu. Špecifickou skupinou sú plynne neurotransmitery (napr. oxid uhoľnatý – CO, oxid dusnatý – NO), ktoré môžu uplatňovať svoj efekt väzbou na intracelulárne lokalizovaný enzým guanylátcyklázu. Neurosteroidy zasa môžu pôsobiť prostredníctvom väzby na intracelulár-

ne receptory, ale aj prostredníctvom väzby na membránové receptory pre iné neurotransmitery. Väzba neurosteroidov na intracelulárne receptory vyvoláva taktiež zmeny, ktoré sa prejavujú s latenciou a majú dlhšie trvanie. Môže ísť o tvorbu nových proteínov, z ktorých sa vytvárajú receptory alebo iónové kanály. Naproti tomu väzba neurosteroidov na membránové receptory môže vyvolať relatívne rýchle zmeny v činnosti neurónov ovplyvnením aktivity receptorov pre iné neurotransmitery (napr. GABA_A receptory). Predpokladá sa, že rýchly (tzv. negenómový) účinok neurosteroidov môže byť sprostredkovaný aj receptormi spriahnutými s G proteínmi [4].

7.2.5 Odstraňovanie a spätný transport neurotransmiterov

Väčšina neurotransmiterov je po uvoľnení z nervových zakončení rýchlo od-

◀ Komentár k obrázku 7.4:

A) Iónotropné receptory.

Obsadenie iónotropného receptora vedie ku konformačnej zmene, ktorej výsledkom je zmena priepustnosti pre ióny, čím dochádza k zmene elektrického náboja na povrchu neurónu (depararizácia alebo hyperpolarizácia).

B) Metabotropné receptory.

1. Obsadenie metabotropného receptora vedie k aktivácii G proteínu (zloženého z podjednotiek α a $\beta\gamma$), pričom na podjednotke α dochádza k výmene GDP za GTP. Podjednotka α vykazuje vnútornú GTP-ázovú aktivitu, ktorá je potencionovaná RGS proteínom.

2. G proteín podmieňuje tvorbu druhých poslov, ktorí aktivujú efektorové molekuly. Príkladom modulačného pôsobenie na efektorové molekuly je stimulačný ($G\alpha_s$) alebo inhibičný ($G\alpha_{i/o}$) vplyv na adenylylátcyklázu podmienujú tvorbu cAMP alebo aktiváciu PLC β prostredníctvom $G\alpha_{q/11}$. Aktivácia PLC β vedie k tvorbe IP₃ a k následnému uvoľneniu intracelulárneho vápnika z endoplazmatického retikula (ER). G proteín môže tiež meniť priepustnosť iónových kanálov.

3. Po aktivácii agonistom dochádza k desenzitizácii metabotropných receptorov prostredníctvom ich fosforylácie, väzbou β -arestínu a následnou internalizáciou do endozómov. Následne sú tieto receptory recyklované späť na povrch bunky, alebo degradované v lyzozómoch.

4. Aktivované metabotropné receptory modulujú génovú expziu (GE) prostredníctvom aktivácie transkripčných faktorov (TF). Aktivácia týchto faktorov prebieha prostredníctvom MAPK dráh.

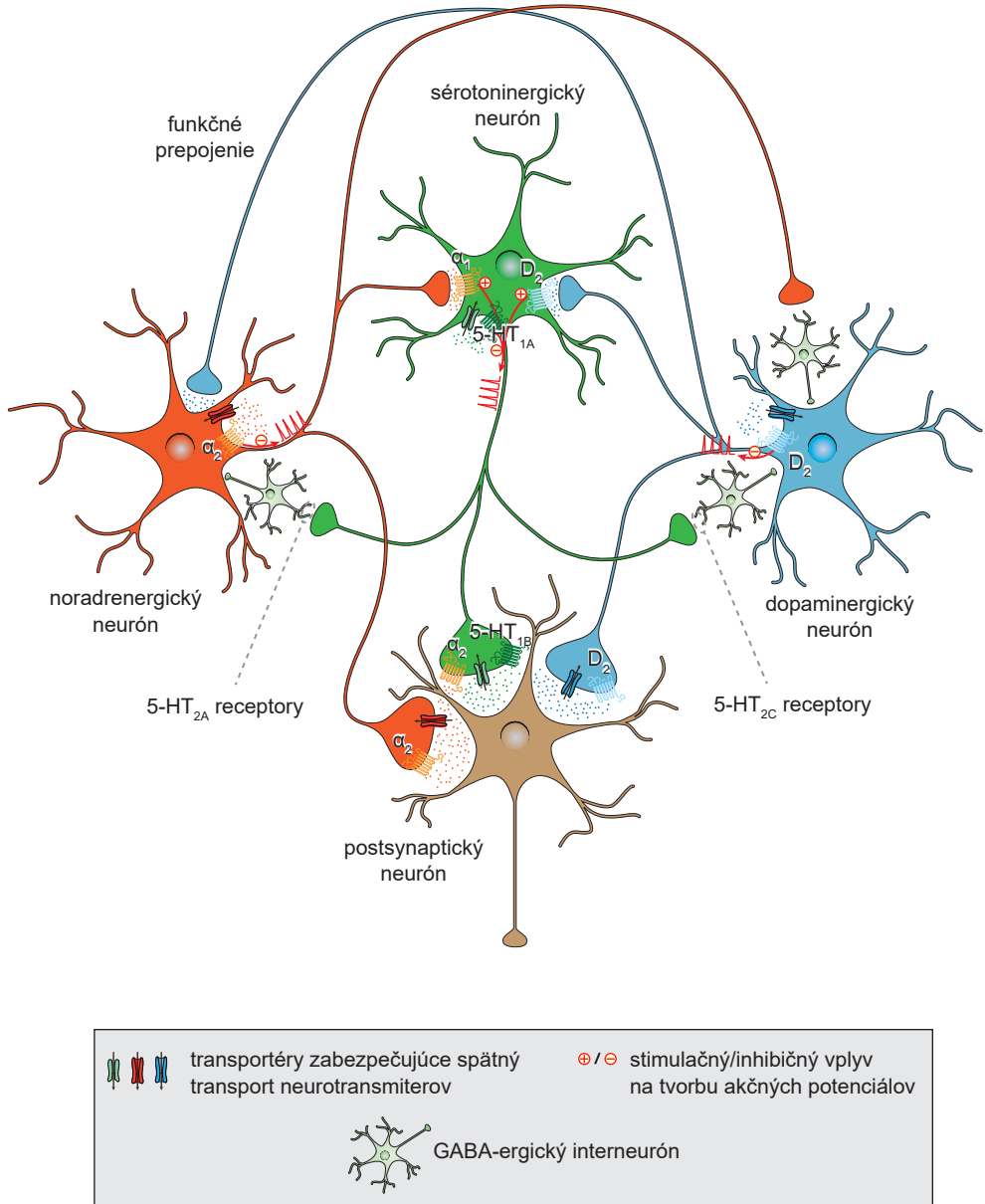
5. Väzba agonistov môže podmieňovať dimerizáciu metabotropných receptorov.

Vysvetlivky:

ATP – adenosín trifosfát; β ARR – β -arestín; cAMP – cyklický adenosínmonofosfát; DAG – diacylglycerol; GDP – guanosín difosfát; GTP – guanosín trifosfát; GIRK – G proteínom aktivované K⁺ kanály; GRK – kináza spojená s receptorom spriahnutým s G-proteínom; IP₃ – inozitoltrifosfatáza VDCC – napätím riadené Ca²⁺ kanály; PIP – fosfatidylinozitol; PIP₂ – bifosfát; PIP₃ – trifosfát; RAF1, MEK1, ERK1/2 – mitogénom aktivované kinázy proteínov (MAPK); RGS – regulátor signalizácie zabezpečovanej G proteínom

Obrázok 9.2

Funkčná konektivita so vzťahom k mechanizmu účinku antidepresív – sieťový efekt (podľa [21])



cíp triedenia podľa mechanizmu účinku jednotlivých antidepresív alebo celých skupín. Tak je napr. bupropión, ktorý bol časovo zaraďovaný do druhej generácie, teraz jediným predstaviteľom samostatnej skupiny NDRI. Klasifikácia antidepresív v kombinácii časového hľadiska a mechanizmu účinku je uvedená v tabuľke 9.1.

Aj keď je v nej viacero nekonzistentností, priradenie antidepresív do jednotlivých skupín má význam pre klinické uvažovanie – napr. pri rozhodovaní sa o výmene antidepresíva pre neúčinnosť, pri predikcii nežiaducich účinkov typu A (→ tabuľka 6.2) alebo pri kombinácii antidepresívnej liečby.

Tabuľka 9.1 Klasifikácia antidepresív		
Skupina/liečivá		Poznámka
TcA tricyklické antidepresíva/ antidepresíva I. generácie	amitriptylín imipramín klomipramín dosulepín dibenzepín*	Definované podľa chemickej štruktúry, niektoré z nich preferenčne ovplyvňujú špecifické monoamínové systémy.
II. generácia	maprotilín viloxazín* (bupropión)	Oproti TcA odlišné v chemickej štruktúre (tetracyklické, heterocyklické). Bupropión je NDRI, viloxazín sa približuje NARI.
IMAO inhibítory monoaminoxidázy	fenelzín* tranylcypromín* moklobemid (RIMA)	RIMA – reverzibilný inhibítor monoaminoxidázy A.
SSRI (<i>Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors</i>)	citalopram escitalopram (ASRI) fluvoxamín fluoxetín paroxetín sertralín	Selektívna inhibícia spätného vstrebávania sérotonínu; jednotlivé liečivá sa od seba mierne, ale klinicky významne odlišujú. ASRI – <i>Allosteric Serotonin Reuptake Inhibitor</i> .
SNRI (<i>Serotonin and Norepinephrine Re-uptake Inhibitors</i>)	duloxetín milnacipran* venlafaxín	Jednotlivé liečivá majú rôzny podiel inhibície transportu sérotonínu a noradrenalínu.
NARI (<i>Norepinephrine Re-uptake Inhibitors</i>)	reboxetín* (atomoxetín)	Atomoxetín s rovnakým mechanizmom účinku je indikovaný na liečbu ADHD.
NDRI (<i>Norepinephrine and Dopamine Re-uptake Inhibitors</i>)	bupropión	Aj niektoré antidepresíva, označované ako selektívne (SSRI) blokujú pri vyšších dávkach transportéry pre noradrenalín a dopamín.
NaSSA (<i>Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants</i>)	mirtazapín mianserín	Blokujú presynaptický noradrenergický receptor a špecifické postsynaptické sérotonínové receptory.
SARI (<i>Serotonin Antagonists and Reuptake inhibitors</i>)	trazodón	Nefazodón s podobným mechanizmom účinku bol deregistrovaný pre nežiaduce účinky.

Skupina/liečivá	Poznámka
tianeptín	Potencuje re-uptake sérotonínu do presynaptického neurónu. Označovaný ako SRE (<i>Serotonin Reuptake Enhancer</i>)
agomelatín	Má agonistický účinok na melatonínové receptory a antagonistický na 5-HT _{2c} receptor. Zasahuje do cirkadiánnych rytmov. Označovaný ako MASSA (<i>Melatonin Agonist and Selective Serotonin Antagonist</i>).
vortioxetín	Blokuje re-uptake sérotonínu a má účinok na viacero sérotonínových receptorov. Označovaný ako SMS (<i>Serotonin Modulator and Stimulator</i>).
* neregistrované v SR	

Delenie antidepresív podľa klinického účinku môže byť zviazané s poznáním ich mechanizmu účinku, alebo môže byť založené na vyhodnocovaní účinnosti u rôznych podtypov porúch. V našich podmienkach je známy tzv. Náhunkov index publikovaný v roku 1973, ktorý je založený na vyhodnotení pomeru účinnosti rôznych antidepresív a iných postupov v liečbe inhibovaných a agitovaných foriem depresie [32,33]. V literatúre sa môžeme stretnúť aj s označením tymoleptiká – antidepresíva „rozpúšťajúce“ patickú depresívnu náladu (väčšina TcA) a tymo-eretiká – „energizéry“ (IMAO), ktorých cieľovým symptómom je anhedónia [34]. Podobný princíp je v pozadí delenia na aktivujúce tymoleptiká (nortriptylín, desipramín) a sedatívne/anxiolytické tymoleptiká (napr. amitriptylín, klomipramín, imipramín) [33].

Známe je schematické priradenie vedúceho účinku antidepresív podľa ovplyvnenia troch hlavných neurotransmiterov – ovplyvneniu sérotonínu sa prisudzuje antidepresívny a anxiolytický efekt, noradreálnu aktivačný efekt a dopamínu efekt spočívajúci v zvýšení hedonistického prežívania a plasticity emocionálnej reakti-

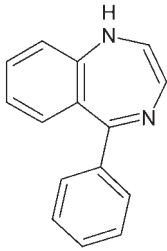
vity. Sérotoninergický efekt je dôležitý pre účinnosť na obsedantné príznaky a zníženie impulzivity, kombinácia sérotoninergického a noradrenergického mechanizmu zasa pre ovplyvnenie neuropatickej bolesti. V dobe medicíny založenej na dôkazoch sú rozdiely v účinnosti na liečbu depresie, posudzované na základe kontrolovaných klinických štúdií, malé. Skôr sa stretujeme so zdôrazňovaním špecifických vlastností konkrétnych novších antidepresív, čo je podložené výsledkami štúdií a odlišnosťami v mechanizme účinku, ale zároveň to treba chápať aj ako súčasť marketingovej stratégie s cieľom podporiť výnimočnosť lieku na ovplyvnenie konkrétnych príznakov (napr. anhedónia, kognitívne dysfunkcie, sexualita).

9.4 Skupinové nežiaduce účinky antidepresív

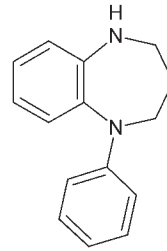
9.4.1 Časté NÚ typu A spojené s monoamínovým pôsobením

Načastejšími NÚ spojenými so zvýšením sérotoninergickej signalizácie sú **gastrointestinálne** NÚ. Sú typické pre skupinu SSRI, ale aj ďalšie AD, ktoré majú

Obrázok 10.2 Základná štruktúra benzodiazepínov



5-fenyl-1,4-benzodiazepín



1-fenyl-1,5-benzodiazepín

skupine. Pri porovnaní skupín anxiolytík a hypnotík je tiež zaujímavé, že napr. päť z ôsmich benzodiazepínových hypnotík má na niektorej pozícii substituovaný fluór, ktorý ale nie je inkorporovaný v chemickej štruktúre žiadneho benzodiazepínového anxiolytika.

Benzodiazepínové anxiolytiká a hypnotiká, ako aj tzv. Z-hypnotiká, účinkujú na GABA_A receptory tak, že sa viažu na benzodiazepínové, resp. nebenzodiazepínové miesto receptora a ortostericky alebo alostericky zvyšujú citlivosť na GABA, čo spôsobuje častejšie/dlhšie otváranie chloridového kanála. Barbituráty dokážu účinkom na GABA_A receptory otvárať chloridový kanál aj bez prítomnosti GABA.

V závislosti od špecifickej kombinácie podjednotiek, ktoré sú súčasťou receptora a exprimácie receptorových subtypov, má stimulácia GABA_A receptorov špecifický účinok. GABA_A receptory s α_2 podjednotkami prednostne sprostredkujú anxiolytický účinok, hypnoticko-sedatívny účinok receptory s α_1 podjednotkami, myorelaxačný s α_2/α_3 alebo α_5 podjednotkami, antikonvulzívny s α_1 podjednotkami. Aj nežiaduce účinky liečiv pôsobiacich cez GABA_A-ergické receptory závisia od ich usporiadania – kognitívne inhibičný (amnestický) účinok je sprostredkovaný GABA_A receptormi s α_1 a α_5 podjed-

notkami, návykový s α_1 podjednotkami. Benzodiazepíny ani Z-hypnotiká neinteragujú s α_4 ani α_6 podjednotkami GABA receptorov, zatiaľ čo barbituráty áno [4].

GABA_A-ergické farmaká sa v klinickej praxi využívajú v rôznych odboroch medicíny. Terapeuticky sa uplatňujú v liečbe úzkosti, nespavosti, svalovej spasticity, ako premedikácia pred chirurgickým zákrokom, na ukončenie epileptického záchvatu i v liečbe epilepsie, či na zvládnutie alkoholového abstinenčného syndrómu [5].

Väčšina GABA_A-ergických psychofarmák má v SPC upozornenie, že nie sú určené na dlhodobú základnú liečbu psychóz, depresí, úzkostných porúch či demencií, ani na zlepšenie psychického komfortu pri každodenných životných situáciách.

Delenie benzodiazepínov na **anxiolytiká a hypnotiká** je do istej miery formálne a čiastočne marketingové. Viaceré benzodiazepíny registrované ako anxiolytiká majú aj hypnotický účinok, a naopak, benzodiazepínové „hypnotiká“ aj Z-hypnotiká vykazujú aj isté anxiolytické vlastnosti [6]. Do pozornosti dávame tiež klonazepam, ktorý je registrovaný ako antiepileptikum, avšak svojimi farmakodynamickými aj farmakokinetickými vlastnosťami sa nijako nevymyká z portfólia benzodiazepínov. Napokon GABA_A-ergické spektrum psychofarmák dopĺňajú barbituráty a klome-

Tabuľka 10.1
Porovnanie vybraných charakteristík benzodiazepínov podľa biologického polčasu

Vlastnosť	Biologický polčas	
	Krátky (< 12 hod.)	Dlhý (> 18 hod.)
kumulácia v organizme	nižšia	vyššia
rebound anxieta/insomnia	častejšie	menej časté
riziko vzniku závislosti*	vyššie	nižšie
použitie v liečbe závislosti (substitúcia a detoxifikácia)	menej výhodné	viac výhodné
hypnosedatívny účinok*	výraznejší	menej intenzívny
príklady	alprazolam cinolazepam midazolam	diazepam chlórdiazepoxid klonazepam

* pri rovnakej afinite k podjednotkám GABA_A receptora

tiazol, ktoré opisujeme v samostatnej časti. Praktický prístup k deleniu benzodiazepínov ponúka ich triedenie podľa biologického polčasu (tabuľka 10.1).

Zaujímavú perspektívu ponúka **amnestický efekt** niektorých benzodiazepínov. Využitie tohto efektu v klinickej praxi je pri malých chirurgických výkonoch a invazívnych vyšetreniach, zvlášť u detí. Ich podaním je možné zabrániť vzniku spomienky na traumatizujúci zákrok. Dlhoo sa diskutuje aj o ich účinnosti v pre-

vencii rozvoja posttraumatickej poruchy, najnovšie metaanalýzy ich v tejto indikácii neodporúčajú [5,7]. Známe sú však aj prípady ich zneužitia ako tzv. znásilňovacích drog, čo malo aj významnú spoločenskú a legislatívnu odozvu.

Predávkovanie benzodiazepínmi a Z-hypnotikami má rôzny klinický obraz v závislosti od dávky, klinický obraz a liečba sú zhrnuté v rámečku 10.1; doplňujúce informácie o špecifickom antidote (flumazenil) sa nachádzajú v rámečku 10.2.

Rámček 10.1 Klinický obraz a manažment intoxikácie benzodiazepínmi a Z-hypnotikami (upravené podľa [8,9])

Lahký stupeň intoxikácie:

eufória alebo letargia, dyzartria, porucha stability a ataxia, únava alebo ospalosť, zmätenosť

Ťažký stupeň intoxikácie:

hypotenzia, hyporeflexia až areflexia, útlm dýchania až kóma

Manažment:

- diferenciálna diagnostika stavu
- zaistiť priechodnosť dýchacích ciest a monitorovať vitálne funkcie
- zväziť výplach žalúdka (zmiešaná intoxikácia, včasná intervencia)
- aktívne uhlie (zabránenie ďalšej absorpcii)
- podať špecifické antidotum: flumazenil

Rámček 10.2**Flumazenil – antidotum pri intoxikácii benzodiazepínmi**
(podľa SPC a [10–13])**Farmakodynamická charakteristika:**

Flumazenil je derivátom imidazobenzodiazepínu, pôsobí ako kompetitívny antagonist GABA_A receptorov, najväčšiu afinitu má k α_1 , α_5 a γ_2 podjednotke receptora.

Farmakokinetické parametre (pri intravenóznom podaní):

t_{\max} = 2 minúty

$t_{1/2}$ = 1 hodina

PPB ~ 50 %

metabolizmus – hepatálny (CYP3A4 a následná konjugácia); eliminácia – obličkami

Indikácie, dávkovanie a spôsob použitia:

Hlavnou indikáciou použitia flumazenilu je manažment intoxikácie benzodiazepínmi a Z-hypnotikami a diferenciálna diagnostika pri podozrení na intoxikáciu týmito látkami.

Úvodná odporúčaná dávka flumazenilu je 0,2 mg i.v. Následne je možné dávku zopakovať každé 2 minúty (až do dávky 2 mg), až kým pacient nadobudne dostatočnú úroveň vedomia a stabilného dýchania.

Štandardné podanie je intravenózne (ako bolus alebo v infúzii). Overovali sa a sú opísané aj iné spôsoby podania (intramuskulárne, sublingválne), čo môže byť východiskom v naliehavých situáciách. Klinický účinok trvá 30 – 60 minút. Nakoľko benzodiazepínové agonisty (lieky) vykazujú dlhšie trvanie klinického účinku ako flumazenil, je potrebné monitorovanie pacienta minimálne 12 hodín a podľa potreby opakované podanie flumazenilu. Dávkovanie musí byť opatrné pre riziko indukcie agitovanosti, epileptického záchvatu a srdcových dysrytmíí.

Užívanie GABA_A-ergických farmák môže viesť k rozvoju telesnej a psychickej **závislosti**. Nebezpečenstvo vzniku závislosti sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou trvania liečby, je taktiež vyššie u farmák s rýchlym nástupom účinku a kratším biologickým polčasom, ako aj u pacientov so závislosťou od alkoholu a liekov v anamnéze [14,15].

Medzi benzodiazepínmi, Z-hypnotikami, barbiturátmi a alkoholom existuje vzhľadom na ich podobné farmakodynamické vlastnosti **skrížená tolerancia**. Táto skutočnosť je dôvodom, prečo niektorí pacienti so závislosťou od jednej látky z uvedených skupín pomerne hladko prejdú pri jej nedostupnosti k užívaniu inej. Na druhej strane, vďaka podobným vlastnos-

tiam týchto látok, môžeme v detoxifikačnej fáze liečby substituovať pôvodnú látku jedným, štandardne zvoleným liečivom.

Pri uvažovaní o rizikách, resp. nežiaducich účinkoch GABA_A-ergických farmák sa stretávame s dvoma pojmi, ktoré je potrebné od seba odlíšiť: 1) **abstinčný syndróm** (syndróm z odňatia) ako príznak závislosti a 2) **rebound fenomén** (syndróm z vysadenia) ako vedľajší účinok [16]. Rozdiely sú uvedené v rámčeku 10.3.

Z hľadiska hodnotenia miery rizika sú významnými informáciami údaje o **mortalite** pacientov užívajúcich anxiolytiká a hypnotiká. Nedávna metaanalýza 25 štúdií (N = 2 350 093) zistila, že užívatelia týchto liekov majú o 43 % vyššie riziko