

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ – ВАРНА**

Симеонка Димитрова Димитрова

**ПРОУЧВАНЕ ЕФЕКТИТЕ НА ИНТРАВЕНОЗНА ЛИПИДНА
ИНФУЗИЯ ПРИ ОСТРИ ИНТОКСИКАЦИИ С НЯКОИ
КСЕНОБИОТИЦИ**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“
по научна специалност „Токсикология“

Научен ръководител:

Проф. д-р Петко Маринов, д. м., МУ – Варна

Варна, 2021

Дисертационният труд е обсъден на заседание на катедрен съвет на Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“, Факултет „Фармация“ при Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, състояло се на 05.03.2021 година и е насочен за публична защита пред научно жури в състав:

Вътрешни членове

1. Проф. д-р Петко Пенков Маринов, д. м. – председател (становище)
2. Доц. инж. Хим. Юличка Събева Събева д. м. (рецензия)

Външни членове

3. Проф. д-р Тоньо Илиев Шмилев, д. м. (рецензия)
4. Доц. д-р Юлия Венкова Раденкова - Саева, д. м. (становище)
5. Доц. д-р Евгения Иванова Бързашка-Христова, д. м. (становище)

Резервни членове

1. Доц. маг. фарм. Калоян Добринов Георгиев, д. ф. н – вътрешен член
2. Проф. Васил Насков Атанасов, д. м. –външен член

Дисертационният труд съдържа общо 189 страници, онагледен е със 7 таблици, 67 фигури и 6 снимки. Библиографската справка обхваща 329 източника, от които 13 на кирилица и 316 на латиница.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 19.05.2021г. от 14.00 часа в електронна среда чрез Blackboard платформата в стая „Катедра фармакология, токсикология и фармакотерапия” на Факултет „Фармация“.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

СПИСЪК НА НАЙ-ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ.....	8
I. ВЪВЕДЕНИЕ	10
II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	13
A. ТОКСИЧНО УВРЕЖДАНЕ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА	13
Б. ОСТРИ ИНТОКСИКАЦИИ С ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, ПРОЯВЯВАЩИ НЕВРОТОКСИЧНО ДЕЙСТВИЕ	14
1. Антиепилептици	15
<i>1.1. Бензодиазепини</i>	15
<i>1.2. Барбитурати</i>	17
<i>1.3. Карбоксамиди (Carbamazepine и Oxcarbamazepine)</i>	18
<i>1.4. Валпроати</i>	20
<i>1.5. Lamotrigine</i>	21
<i>1.6. Хидантоини (Phenytoin)</i>	21
В. ОСТРИ ИНТОКСИКАЦИИ С ПЕСТИЦИДИ	22
1. Класификация и токсично действие на пестицидите	22
2. Фосфорорганични пестициди	24
<i>2.1. Токсично действие</i>	24
<i>2.2. Остри интоксикации</i>	26
<i>2.2.1. Фази в развитието на клиничната картина при остри интоксикации с ФОП</i>	27
<i>2.2.2. Клинична картина на отравянето</i>	28
<i>2.2.3. Лечение на интоксикацията</i>	28
<i>2.3. Диметоат</i>	30
<i>2.3.1. Обща характеристика. Приложение</i>	30
<i>2.3.2. Остра токсичност на диметот</i>	31
Г. ЛИПИДНИ ЕМУЛСИИ	34
1. Исторически данни за липидните емулсии	34

2. Състав на липидните емулсии	35
2.1. Соевото масло в състава на липидните емулсии	35
2.1.1. <i>Омега-6</i> мастни киселини в соевото масло, част от състава на интравенозните липидни емулсии. Видове. Физиологични ефекти и ползи.....	37
2.1.2. <i>Омега-3</i> мастни киселини в соевото масло, част от състава на интравенозните липидни емулсии. Видове. Физиологични ефекти и ползи.....	38
2.1.3. Фосфолипиди в соевото масло, влизащо в състава на липидните емулсии.....	40
2.2. Стабилизиращи липидните емулсии агенти	41
3. Видове липидни емулсии	42
4. Невропротективна роля на липидните емулсии	44
5. Приложение на липидните емулсии при остри отравяния	44
5.1. Механизъм на действие на интравенозните липидни емулсии при остра системна токсичност	46
5.1.1. Основен механизъм.....	46
5.1.2. Алтернативни механизми при остри отравяния.....	49
5.2. Интравенозните липидни емулсии в клиничната токсикологична практика. Остри отравяния с лекарствени продукти	53
5.2.1. Ефекти на ЛЕ при остри интоксикации с кардиотоксични лекарства.....	53
5.2.2. Ефекти на ЛЕ при остри интоксикации с медикаменти, влияещи върху нервната система. Антиепилептични лекарства	55
5.3. Интравенозните липидни емулсии в клиничната токсикологична практика. Остри отравяния с фосфорорганични пестициди	60
5.3.1. Антidotно лечение на органофосфорната интоксикация	61
5.3.2. Липидната емулсия – потенциален нов антidot.....	66
5.3.2.1. Експериментални изследвания с използване на животински модели	66
5.3.2.2. Изследвания при пациенти с остри екзогенни интоксикации.....	73
III. ОБОБЩЕНИЕ НА ДАННИТЕ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР	76
1. Текущи препоръки и практически съображения за приложението на интравенозните липидни емулсии в клиничната токсикология	76
2. Безопасност на липидните емулсии	79
3. Перспективи в приложението на интравенозните липидни емулсии ...	80
IV. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	82
V. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	83

1. Клиничен материал	83
2. Експериментални животни	83
3. Фармакологични средства и химикали	84
4. Апарати и прибори	84
5. Методи, използвани при анализа на клиничните данни	84
<i>5.1. Документални</i>	84
6. Методи, използвани при изследване на протективния ефект на липидна емулсия при опитни плъхове	85
6.1. Поведенчески експериментални протоколи	85
<i>6.1.1. Метод за изследване на двигателната активност – тест на откритото поле (Open field test)</i>	85
<i>6.1.2. Тест за проследяване на проучвателната активност (Hole board test)</i>	85
6.2. Експериментален модел на индуцирана с диметоат остра интраперитонеална интоксикация при плъхове	86
<i>6.2.1. Дизайн на лабораторен експеримент № 1</i>	87
<i>6.2.2. Дизайн на лабораторен експеримент № 2</i>	89
7. Статистическа обработка на данните	91
VI. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	92
A. ПРОУЧВАНЕ НА КЛИНИЧНИТЕ ДАННИ	92
1. Остри екзогенни интоксикации с бензодиазепини и антиепилептици...	94
1.1. Анализ на основните демографски и клинични данни, вписани в медицинската документация на пациентите	94
<i>1.1.1. Пол и възраст</i>	94
<i>1.1.2. Причина за възникване на острата интоксикация и вид на токсичната нокса</i> ...	95
<i>1.1.3. Клинични прояви</i>	98
<i>1.1.4. Съпътстващи заболявания и усложнения в хода на терапията</i>	108
1.2. Анализ на промените в измерените клинично-лабораторни показатели	114
1.3. Продължителност на болничния престой и леталитет при пациентите	119
2. Остри екзогенни интоксикации с пестициди	122
2.1. Анализ на основните демографски и клинични данни, вписани в медицинската документация на пациентите	122
<i>2.1.1. Пол и възраст</i>	123

2.1.2. Причина за възникване на острата интоксикация и вид на токсичната нокса ...	124
2.1.3. Клинични прояви	126
2.1.4. Съпътстващи заболявания и усложнения в хода на терапията.....	130
2.2. Анализ на промените в измерените клинично-лабораторни показатели.....	135
2.3. Продължителност на болничния престой и леталитет при пациентите	136
Б. ПРЕДКЛИНИЧНО ПРОУЧВАНЕ. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН МОДЕЛ.....	141
1. Ефекти на ЛЕ върху сърдечната и дихателната честота, и преживяемостта при експерименталните плъхове с диметоат-индуцирана остра интоксикация	141
<i>1.1. Сърдечна честота</i>	141
<i>1.2. Дихателна честота</i>	144
<i>1.3. Преживяемост</i>	146
2. Ефекти на ЛЕ върху поведенческите функции при експерименталните плъхове с диметоат-индуцирана остра интоксикация	147
<i>2.1. Проследяване на общата двигателна активност при гризачите с тест на откритото поле (Open field test).....</i>	147
<i>2.2. Проследяване на проучвателната активност при гризачите с Hole board test</i>	150
3. Ефекти на ЛЕ върху изследваните биохимични показатели в кръвната плазма при експерименталните плъхове с диметоат-индуцирана остра интоксикация	152
В. СРАВНЯВАНЕ НА ЕФЕКТИТЕ НА ЛИПИДНАТА ЕМУЛСИЯ ПРИ ХОРА И ПРИ ОПИТНИ ЖИВОТНИ С ОСТРА ИНТОКСИКАЦИЯ С ФОП....	160
1. Сравняване на ефектите на ЛЕ върху общата двигателна активност ..	160
2. Сравняване на ефектите на ЛЕ върху ЦНС	161
3. Сравняване на ефектите на ЛЕ върху вегетативните функции в ЦНС (проследяване дихателната и сърдечната честота)	161
4. Сравняване на ефектите на ЛЕ върху преживяемостта	162
VII. ИЗВОДИ	164

A. ИЗВОДИ ОТ ПРОУЧВАНЕ НА КЛИНИЧНИТЕ ДАННИ	164
B. ИЗВОДИ ОТ ЛАБОРАТОРНИЯ ЕКСПЕРИМЕНТ	164
VIII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	166
IX. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ И УЧАСТИЯТА В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	167
X. БИБЛИОГРАФИЯ	168

СПИСЪК НА НАЙ-ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

А. НА КИРИЛИЦА

ГИТ	–	гастроинтестинален тракт
ДМЕ	–	диметоат
ЕЕГ	–	електроенцефалограма
ЕКГ	–	електрокардиограма
ИЛЕ	–	интравенозни липидни емулсии
КИЛООТ	–	Клиника за интензивно лечение на остри отравяния и токсикоалергии при ВМА – МБАЛ – Варна
ЛЕ	–	липидни емулсии
ЛПО	–	липидна пероксидация
МК	–	мастни киселини
ОБН	–	остра бъбречна недостатъчност
ОЕИ	–	остри екзогенни интоксикации
ОМЕ	–	ометоат
ОФ	–	органофосфати
ССС	–	сърдечно-съдова система
ФОП	–	фосфорорганични пестициди
ХОП	–	хлорорганични пестициди
ЦНС	–	централна нервна система

Б. НА ЛАТИНИЦА

AA	–	арахидонова киселина
ACh	–	ацетилхолин
AChE	–	ацетилхолинестераза
AE	–	антиепилептици
ALA	–	α -линоленова киселина
ALAT	–	аланин аминотрансферазата
ARDS	–	остър респираторен дистрес синдром
ASAT	–	аспартат аминотрансферазата
ATP	–	аденозин трифосфат
BDZ	–	бензодиазепини
CAT	–	каталаза
ChE	–	холинестераза

CYP450	–	цитохром P-450
DHA	–	докозахексанова киселина
EPA	–	ейкозапентаенова киселина
GABA	–	гама-аминомаслена киселина
GCS	–	Glasgow Coma Scale
GGT	–	гамаглутамилтрансфераза
GLU	–	глутамат
GPx	–	глутатионпероксидаза
GSH	–	глутатион
IPCS	–	Международна програма за химическа безопасност
LA	–	линолова киселина
LA	–	локални анестетици
LAST	–	локална анестетична системна токсичност
LCT	–	дълговерижните триглицериди
LD₅₀	–	средна смъртна доза
LDH	–	лактат дехидрогеназа
LDH	–	лактат дехидрогеназа
MCT	–	средноверижни триглицериди
OA	–	олеинова киселина
PL	–	фосфолипиди
PUFA	–	полиненаситени мастни киселини
RCTs	–	рандомизирани контролирани проучвания
ROS	–	реактивни кислородни видове
ROS	–	реактивни кислородни видове
TCA	–	трициклични антидепресанти
VPA	–	валпроева киселина

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Водещи в световен мащаб са острите медикаментозни интоксикации, най-често свързани с прием на лекарствени вещества от групите на бензодиазепините, невролептиците и сърдечно-съдовите (Patel, 2013), следвани от отравянията с препарати за битови нужди, включително пестициди и в частност най-широко използваните органофосфатни инсектициди. Те, както и лекарствата от групите на аналгетиците, седативно-сънотворните, антидепресантите и антиепилептиците, водят до поява на различни токсични увреждания на нервната система.

По данни на Appellaniz и Manzanaro (2005), за период от 25 години (1986 ÷ 2001), острите медикаментозни интоксикации са с честота 3.58/100000 и представляват 0.45 % от всички причини за летален изход. За град Варна този показател е 0.4/100000, при население от 476 000 (Маринов, 2018).

През последните години в токсикологична практика навлиза един сравнително нов метод за лечение на остри интоксикации с липофилни вещества – интравенозната инфузия на мастни емулсии. Открит преди около 16 години за овладяване на системната токсичност на локалните анестетици, в частност на Bupivacaine, методът се базира на способността на някои мастни емулсии, добавени в голямо количество към кръвния ток, да образуват разширена липидна фаза (феноменът „липидна мивка“), която поглъща („улавя“) липидоразтворими лекарства и по този начин ги извлича от зоните с висока концентрация (сърце, мозък), задържа ги далече от мястото на токсично действие и предотвратява свързването им с таргетните рецептори.

Независимо от това, че напредъкът в научните изследвания предоставя все по-голям обем информация за положителния терапевтичен ефект на мастната емулсия и за прилагането ѝ като допълнителен метод в лечебната схема при остри интоксикации, в научната литература не е налична достоверна информация за предполагаема невропротективна роля на липидната емулсия. Докладваните изследвания са спорадични и недостатъчни.

У нас този иновативен подход намира сравнително ограничено приложение. От 2012 г. интравенозните липидни емулсии (ИЛЕ) се прилагат епизодично при лечение на остри отравяния с някои невролептици, антидепресанти и бензодиазепини, а в последно време със сърдечно-съдови и антиепилептични лекарствени продукти. През 2014 г. и 2018 г. успешно са включени в лечебната схема при пациенти на Клиника за интензивно лечение на остри отравяния и токсикоалергии при ВМА – МБАЛ – Варна (КИЛООТ), след отравяне, съответно с фосфоорганичен пестицид (Fenitrothion/Агрис 1050) (Marinov et al., 2018) и с мастноразтворими морски токсини (отравяне от мекотели и след консумация на някои рифови риби).

Към момента не са извършвани изследвания върху невропротективния ефект на ИЛЕ при остри отравяния с липофилни агенти, както при експериментални животни, така и при хора.

Редица проучвания показват, че с най-висока честота сред медикаментозните интоксикации са отравянията с бензодиазепини, което се потвърждава и от данните на КИЛООТ. Бензодиазепините се свързват със специфични рецептори, потенцирайки ефектите на ГАВА, която е основния задържен медиатор в ЦНС. Инхибирането на провеждането на импулсите във възходящата активизираща система на ретикуларната формация, лимбичната система и хипоталамуса.

С висока социална значимост са отравянията с антиепилептични (антиконвулсивни) лекарствени продукти, които са фармакологично свързани с бензодиазепините и чието класическо приложение цели намаляване броя, тежестта и/или продължителността на гърчовете (конвулсиите) при епилепсия. Техните НЛР се характеризират предимно със симптоми от страна на ЦНС. Основните им механизми на действие са свързани с блокиране на потенциал-зависими йонни канали, повишаване активността на инхибиторната (потискащата) ГАВА-ергична медиация, намаляване активността на възбудната глутаматергична система. Могат да действат по един или повече от посочените основни механизми. Според Mottram и сътр. (2011) свободните мастни киселини намаляват инхибирането на транспортната функция на Na^+ -каналите, предизвикано от *Verivacaine*, в хетероложна тъканна култура, в резултат на което модулацията на сърдечните Na^+ -каналите може да допринесе за намаляване проявите на токсичност на локалния анестетик. Потискане блокирането на Na^+ -каналите предполага повлияване на тези транспортери и при остра токсичност, иницирана от други блокери на тези канали (в т. ч. някои антиепилептици).

Пестицидите са отровни химични съединения, специално създадени от човека за борба срещу вредителите. Наименованието им произлиза от латинските думи „pest“ (вреда) и „cide“ (убивам) т. е., това са вещества, унищожавщи вредителите. Най-често използваните за растителна защита препарати, с разнообразно действие, са фосфоорганичните пестициди, които се прилагат масово в селското стопанство и бита като инсектициди, фунгициди и родентециди. Органофосфатите оказват токсично действие върху редица органи и системи, като се характеризират предимно с невро- и хепатотоксичност. Поради широкото си разпространение и висок леталитет отравянията с фосфорорганични пестициди се явяват световен проблем (Kang et al., 2009, Cander et al., 2011, Chien, 2012, Lee et al., 2013, Sun et al., 2015). Според Маринов (2002) тези химически съединения предизвикват 55 % от всички отравяния с пестициди, като най-чести са интоксикациите с диметоат (Би 58) (Маринов и кол., 1999).

Повечето ксенобиотици (от *xenos* – чужд и *bios* – свързано с "живот") нямат специфичен антидот. В клиничната картина на острите отравяния с лекарствените средства, проявяващи невротоксично действие и с пестициди, се наблюдават разнообразни психични и сомато-вегетативни симптоми, а понякога фатални неврологични и сърдечно-съдови усложнения. Те са резултат от прякото въздействие на токсичните агенти върху различни структури на централната и периферната нервна система (екзогенна токсикоза) или на първични поражения и недостатъчност на паренхимни органи и системи, отговорни за детоксикацията (ендогенна токсикоза).

Най-тежките клинични прояви на токсично увреждане на нервната система са токсичната кома и острите интоксикационни психози. Токсичната кома най-често се развива при отравяния с вещества, потискащи ЦНС. От съществено значение за практиката е определянето на степента на потискане на съзнанието, респективно дълбочината на коматозното състояние. Тези критични състояния изискват незабавно интензивно лечение, което налага внедряване в рутинната практика на по-ефективни методи.

Настоящият дисертационен труд е свързан с изследване на протективната роля на интравенозната инфузия на мастни емулсии в качеството ѝ на антидот при остри интоксикации с невротоксични медикаменти от групите бензодиазепини и антиепилептици, и с пестициди.

Проучването върху ефектите на ИЛЕ при остри екзогенни интоксикации с някои липофилни ксенобиотици, проявяващи невротоксично действие, като лекарствени продукти и пестициди, в т. ч. фосфорорганични, може да бъде принос в посока подобряване качеството и ефективността на лечението при пациенти с индуцирани токсични неврологични увреждания.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

A. ТОКСИЧНО УВРЕЖДАНЕ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА

В клинична практика се използва класификацията за количествени промени в съзнанието, според която съществуват четири степени на подтискане на съзнанието:

1. Обнибулация (най-леката степен на помраченост на съзнанието) – пациентът е унесен, не е в състояние да съсредоточи активното си внимание

2. Сомнолентност (патологична сънливост) – контактът с пациента е затруднен и непълноценен, той разбира само елементарни въпроси и отговаря с кратки думи

3. Сопор (невъзможен контакт) – пациентът реагира на болка с отбранителни движения, може да произнася неясни звукове и думи; зениците реагират на светлина; запазени са всички сухожилни, надкостни, кожни и лигавични рефлексии; гълтането е възможно; има инконтиненция на тазовите резервоари

4. Кома (пълна загуба на съзнание) (Божинов, 1978)

За обективна оценка на съзнанието през последните години широко се използва т. нар. *Glasgow coma scale (GCS)*. Публикувана е през 1974 г. от двама професори по неврохирургия в Института по неврологични науки на университета в Глазгоу (Teasdale and Jennett, 1974). Първоначално намира приложение за преценка нивото на съзнание след черепно-мозъчни травми, а днес се използва, както в спешната, така и в интензивната медицина – при пациенти с остри травми и заболявания и при хронично болни в терминални състояния. Установено е, че GCS е приложима и при острите отравяния.

Според Глазгоу кома скалата мозъчните увреждания биват:

- **тежки** – оценка под 9
- **средно тежки** – оценка от 9 до 12
- **леки** – оценка по-голяма или равна на 13

В неврологичната картина на острите отравяния важно място заемат сомато-вегетативните нарушения (Маринов, 2018), които се характеризират със симетрични изменения в ширината на зениците; разстройство в потоотделянето, както и с нарушена секреция на слюнчени, бронхиални жлези. Съпътстващите симптоми най-често са: миоза (BZD и ФОП); мускариноподобен синдром, включващ миоза, обилно изпотяване, хиперсаливация, бронхорея, бронхоспазм, брадикардия, ускорена чревна перисталтика – при отравяния с ФОП; токсични моно- и полиневрити, засягащи нерядко долните крайници, чувствителността, рефлексите, моториката, при които морфологичните промени се откриват в тялото на нервната клетка, миелиновата или швановата обвивки (нерядко при остри интоксикации с ХОП).

Едно от най-опасните усложнения на екзотоксичната кома е мозъчният оток, в патогенезата на който най-голяма роля играят следните фактори: *хипоксия; нарушения в метаболизма; увредени транспортни свойства на клетъчните мембрани;*

увреждане на хемато - енцефалната бариера; разстройства на мозъчното кръвообращение.

Развитието на мозъчен оток се съпровожда с разнообразна неврологична симптоматика, включваща преходни парези, епилептиформни гърчове, хипертермия, булбарни разстройства и застойни папили.

Токсична кома

Безсъзнателното състояние е често срещан феномен в спешните отделения. Не само острите отравяния, но и редица други заболявания могат да са в основата на потиснатото съзнание. **Най-честите причини за коматозното състояние са** екзогенни интоксикации, обменни разстройства и церебрални увреди.

Комата се характеризира с пълна загуба на съзнание за продължително време. Коматозното състояние трябва да се различава от **Синкоп** (краткотрайна загуба на съзнание – от няколко секунди до минути, която има преходен характер) и от **Ступор** (ареактивност при запазено будно съзнание, която се среща предимно при психични заболявания, като шизофрения).

Комата при острите интоксикации настъпва внезапно, често при видимо здрави хора. В резултат на дългогодишни клинични проучвания при пациенти, Събева и кол. (2006), Zlateva и кол. (2007), установяват, че идентификацията и количественото определяне на токсичната нокса чрез химико-токсикологично изследване на кръв и урина, е от съществено значение за диагностиката.

Б. ОСТРИ ИНТОКСИКАЦИИ С ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, ПРОЯВЯВАЩИ НЕВРОТОКСИЧНО ДЕЙСТВИЕ

Острите отравяния са сериозен социален и здравен проблем в целия свят (Sencan et al., 2009, Piekarska-Wijatkowska et al., 2013, Zohre et al., 2015). От всички интоксикации, лекарствените вещества са най-честата етиологична причина за хоспитализация (Tufekci et al., 2004, Islambulchilar et al., 2009, Zohre et al., 2015, Yaylaci, 2016, Akkose et al., 2005, Satar et al., 2009, Krakowiak et al., 2011). При деца острите лекарствени интоксикации са на второ място по честота след отравянията с въглероден оксид (Karadeniz et al., 2015). Честотата на острите медикаментозни интоксикации в отделните държави варира в широки граници – от 2.3 до 5.4 % (Viertel et al., 2001, Tufekci et al., 2004, Islambulchilar et al., 2009), до 13.8 % според Liu и сътр. (2009), а по данни на Yaylaci (2016), достига до 88.2 %. В редица, предимно азиатски страни, те са на второ място след отравянията с пестициди (Kim et al., 2015), а в други, първото място заемат етаноловите интоксикации (Muller and Desel, 2013). Отравянията са честа причина и за смърт (Appellaniz and Manzanaro, 2005). По данни на Маринов (2018), през периода 1991 – 2015 г. в Клиника за интензивно лечение на остри отравяния и токсикоалергии (КИЛООТ) към ВМА – МБАЛ –

Варна са хоспитализирани 6601 пациенти с остри медикаментозни интоксикации. Относителният им дял спрямо всички отравяния е 37.85 % и заемат водещо място в етиологията на острите отравяния.

1. Антиепилептици

Класическите антиепилептици потискат ексцесивната възбудимост, възникваща в ЦНС, чрез блокиране на Na^+ -канални или чрез повлияване на GABA-ергичната невротрансмисия. Към тях се отнасят препарати като карбоксамиди (Carbamazepine и Oxcarbamazepine), валпроати, бензодиазепини и барбитурати. Честите и сериозни нежелани ефекти ограничават приложението на хидантоини (Phenytoin). Някои представители, като валпроатите, притежават повече от един механизъм на повлияване на епилепсията. Освен потискане на GABA-трансаминазата, отговорна за метаболизирането на инхибиторния невротрансмитер GABA, те блокират и Ca^{2+} -канални в хипокампа.

1.1. Бензодиазепини

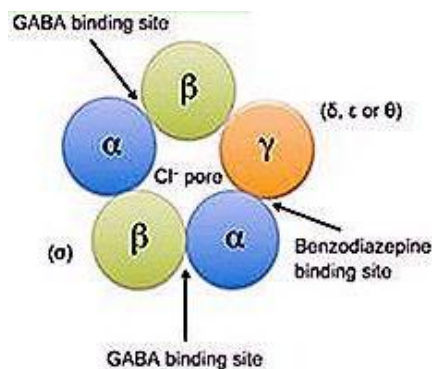
Бензодиазепините (BDZ) са класически седативно-сънотворни лекарствени продукти, въведени в практиката през 60-те години на 20-ти век. Създадени са в резултат на многобройни изследвания, използващи за прототип химическата структура на барбитуратите, а целта е преодоляване на нежеланите им ефекти, увеличаване на терапевтичната ширина и намаляване на риска от лекарствена зависимост. BZD широко се използват за лечение при нарушения на съня с различна етиология, тревожност, състояния на абстиненция, купиране на гърчове с различен произход, епилепсия, като миорелаксанти, за премедикация в хирургията и други. Днес на световния пазар се предлагат повече от 50 лекарствени продукта от този клас. Разнообразието от препарати и широкото им предписване са предпоставка за остри отравяния (Ameline et al., 2019).

1.1.1. Класификация

В зависимост от периода на полуелиминиране ($t_{1/2}$), който определя бързината и продължителността на действието, BZD се разпределят в следните групи:
Дългодействащи (1 ÷ 3 дни): Clorazepate, Chlordiazepoxide, Diazepam, Flurazepam (Rohypnol);
Междинно действащи (16 h): Alprazolam, Bromazepam, Clonazepam, Clotiazepam, Lorazepam, Loprazolam, Nitrazepam, Oxazepam, Temazepam, Triazolam;
Краткодействащи (3 ÷ 8 h): Midazolam, Triazolam.

1.1.2. Кратка фармакологична характеристика. Механизъм на действие

Бензодиазепините осъществяват ефектите си чрез модулация на GABA_A рецепторите. Свързват се с конкретен участък от пентамерната структура на този лиганд-опериращ йонен канал, увеличават честотата на отварянето му и инфлукса на Cl⁻, което предизвиква мембранна хиперполяризация и потискане възбудимостта на неврона. Резултатът е стимулиране ефектите на ендогенния невротрансмитер GABA – основният инхибиторен медиатор в централната нервна система (Фиг. 1).



Фиг. 1. Място на свързване на бензодиазепините към GABA рецептора
(източник: <https://bul.acousticbiotech.com/gabaergic-inhibitory-neurons-966494>)

Повишената GABA-ергична невротрансмисия води до проявата на анксиолитични, седативни, сънотворни, миорелаксиращи и антиконвулсантни свойства, и в частност повишен гърчов праг, а стимулацията на GABA рецепторите в периферната нервна система – до понижен миокарден контрактилитет и вазодилатация (Araújo et al., 2018).

1.1.3. Интоксикация с бензодиазепини – симптоми при остра токсичност

Редица проучвания показват, че отравянията с BZD са с най-висока честота сред интоксикациите с лекарствени средства (Islambulchilar et al., 2009, Hutton et al., 2010, Lam et al. 2010, Sorodoc et al., 2011, Krayeva et al., 2013, Vallersnes et al., 2015). По данни на Marinov и сътр. (2016) относителният им дял е 26.37 %, резултат са предимно на суицидни опити и са особено характерни за жените във възрастта до 30 години. Широкото приложение на BZD се свързва с повишен риск от толеранс и лекарствена зависимост. Злоупотребата се дължи на приемането им във високи дози, самостоятелно или в комбинации с други психоактивни вещества, най-често алкохолни напитки. Самостоятелният им прием в токсични дози рядко причинява значителен токсидром, но те потенцират церебротоксичните ефекти на останалите психотропни средства, в т. ч. етиловия алкохол. Това води до значителна депресия на дишането и компрометиране на дихателните пътища и често до животозаствашаващи интоксикации. При пациентите с такъв тип отравяния се наблюдава хиперемия и оток на меките обвивки и мозъчните структури (Андонова, 2008). Освен посочените изменения в главния мозък, във

вътрешните органи се появява застой. Клиничните симптоми на острата интоксикация включват депресия на ЦНС – неясна реч, затруднено, забавено и повърхностно дишане, потиснат терморегулационен център, потисната сърдечно-съдова дейност, хипотония, атаксия и променен психически статус, нарушения в съзнанието от сомнолентност до кома. Смъртта настъпва от спиране на дишането. Респираторната депресия е необичайна при самостоятелно отравяне с BZD.

1.2. Барбитурати

1.2.1. Класификация

В зависимост от периода на полуелиминиране ($t^{1/2}$), който определя бързината и продължителността на действието им, барбитуратите се групират функционално в 4 групи: **с ултракъсо действие (< 0.5 h):** Methohexital, Thiamylal, Thiopental; **с кратко действие (3 ÷ 4 h):** Hexobarbital, Nembutal, Pentobarbital, Secobarbital; **с интермедиерно действие – средно продължителен ефект (4 ÷ 6 h):** Amobarbital, Aprobarbital, Hexadorm Ca (Cyclobarbital) и **с продължително действие (6 ÷ 12 h):** Barbitol, Phenobarbital (Маринов, 2018).

1.2.2. Кратка фармакологична характеристика

В клиничната практика най-често се използват като антиепилептични средства (Phenobarbital) и като медикаменти за въвеждане в обща анестезия (Thiopental). Те са масово предписвани през годините преди развитието на по-малко токсичните лекарства – BZD, които в днешно време в голяма степен заменят барбитуратите. Причината за това е техния по-широк терапевтичен прозорец, по-ниската лекарствена толерантност, по-слабото предразположение към злоупотреба и по-ниският риск от предозиране, а също и наличието на антидот (Agulnik et al., 2017). Толерансът към барбитуратите настъпва сравнително бързо – за няколко дни, а продължителното лечение причинява психическа и физическа зависимост, което е сериозен аргумент в полза на ограничаване употребата им.

Седативно-хипнотичните лекарства са неселективни по своето въздействие. При пониски дози водят до намаляване на безпокойството и емоционалното напрежение. При повисоки дози седацията е последвана от нарастващите нива на анестезия и евентуално смърт. Психоактивните ефекти на барбитуратите представляват висок риск от злоупотреба, което ограничава клиничното им приложение. През последните години се наблюдава изключително ниска честота на острите отравяния, което се свързва с намалената им употреба.

1.2.3. Интоксикация с барбитурати – симптоми при остра токсичност

Барбитуратите като цяло имат малка терапевтична ширина, т. е., дори слабо превишаване на препоръчаната доза крие опасност за живота и води до нарушения в дишането, рязка хипотония и хипотермия. Това може да доведе и до смърт на пациента. Особено проблемна е комбинацията им с други потискащи ЦНС лекарства и алкохол.

Съществуват индивидуални различия по отношение на леталната доза на барбитуратите. Основните причини за смъртта са подтискане на дишането, екзотоксичен шок или пневмония. Симптомите на отравяне се изявяват обикновено около 2 часа след поглъщането им и достигат своя максимум след 12 часа. Характерен симптом за интоксикация с барбитурати е хипотермията. Ранната смъртност се свързва с депресия на ЦНС и остра дихателна недостатъчност. На по-късен етап се наблюдават сърдечна, бъбречна недостатъчност, мозъчен и белодробен оток (Roberts и Buckley, 2011). Усложнения като пневмония, кървене от ГИТ, инфекции в уринарния тракт и тромбозите се наблюдават често в хода на барбитуровата интоксикация (Hadden et al., 1969).

В картина на интоксикацията основен е церебралният синдром, характеризиращ се с 6 форми: церебротоксична, респираторна, кардио-циркулаторна, дисметаболична, епидермална (при тежки степени на фона на коматозно състояние) и делириозна (при излизане от коматозното състояние). В зависимост от церебралния синдром, проявен в неговите форми се определят 4 степени на остро отравяне: лека, средно тежка, тежка и крайно тежка.

1.3. Карбоксамиди (Carbamazepine и Oxcarbamazepine)

1.3.1. Кратка фармакологична характеристика. Механизъм на действие

Carbamazepine е често предписван препарат за лечение на епилепсия и други състояния като невропатична болка, в т. ч. постхерпетична невралгия, шизофрения и биполарно разстройство при педиатрични и възрастни пациенти.

Основните механизми на действие са свързани с инхибиране на потенциал зависимите Na^+ -каналы и намаляване на мембранната възбудимост. Carbamazepine също така блокира повторното поемане на норадреналин и е мускаринов, никотинов и NMDA (N -метил-D-аспартат)-рецепторен анатагонист, както и блокер на централния аденозинов рецептор. Предозирането на Carbamazepine се характеризира с предсказуема дозозависима депресия на ЦНС и антихолинергични ефекти (Spiller, 2001). Избирателно потиска моторната зона на мозъчната кора, потиска предаването на възбудни импулси в невроните в епилептогенното огнище и намалява потенциала на разпространението от огнището към съседните области.

Oxcarbamazepine е кето аналог на Carbamazepine и функционира като пролекарство, което бързо се превръща в 10-хидроксикарбазепин. Тези карбоксамиди по химична структура са иминостилбени. Oxcarbamazepine е сравнително по-ново антиепилептично лекарство, прилагано както като монотерапия, така и като допълнителна терапия за

лечение на частични припадъци със или без вторична генерализация при възрастни и деца над 4 години (САЩ) и при деца над 6-годишна възраст в Европа. Въпреки, че е разработен чрез структурна вариация на Carbamazepine с цел да се избегнат метаболитите, причиняващи странични ефекти, между двете лекарства има значителни разлики. Механизмът на действие на Oxcarbamazepine, включва главно блокада на Na^+ -каналите, но за разлика от Carbamazepine, модулира различни по вид Ca^{2+} -каналите. Участието на чернодробните CYP450-зависими ензими в метаболизма на Oxcarbamazepine е незначително (Schmidt and Elger, 2004).

1.3.2. Интоксикация с Carbamazepine и Oxcarbamazepine – симптоми при остра токсичност

Първият случай на предозиране с Carbamazepine е съобщен през 1967 г. (Ferrey et al., 2018). Установено е, че остра токсичност се проявява при концентрации $> 40 \text{ mg/L}$ (обичайните терапевтични стойности са $4 \div 12 \text{ mg/L}$). Токсичността на Carbamazepine може да бъде разделена на три нива: дезориентация и атаксия при концентрации в кръвта от $11 \div 15 \text{ mg/L}$; агресия и халюцинации – при $15 \div 25 \text{ mg/L}$; гърчове и кома при количества $> 25 \text{ mg/L}$. Периодът на полуелиминиране ($t_{1/2}$) е 30 h след поемане на първата доза (Nelson et al., 2011). Предозирането на Carbamazepine има предсказуема дозозависима депресия на ЦНС и антихолинергични ефекти. Симптомите на острата интоксикация включват световъртеж, сънливост, генерализирани гърчове, дихателна недостатъчност и сърдечна аритмия, флукутиращ психически статус с периодично възбуждане, водещо до кома. Често се наблюдават и антихолинергични симптоми. Съобщава се също за хиперхромна анемия и незначителна рабдомиолиза, както и произтичащи от това двигателни нарушения. Заключение е, че серумните нива на Carbamazepine точно предсказват тежестта на интоксикацията при масивно отравяне при възрастни (Hojer et al., 1993).

Интерес представлява случай на остра интоксикация с Oxcarbamazepine при 20-годишна жена, бременна, с придружаващо заболяване – епилепсия, погълнала умишлено с цел прекратяване на бременността, около 2 часа преди хоспитализацията, Трилептал (600 mg tabl. film) или общо около 36.0 g Oxcarbamazepine. Постъпва в КИЛООТ при ВМА – МБАЛ, Варна в леко увредено общо състояние, контактна, адекватна с бледа кожа. Самостоятелно подвижна. Наблюдава се лека сънливост и адинамия. Дишането е везикулярно с дихателна честота 16 вдишвания/мин, без хрипове. От страна на сърдечно-съдовата система няма отклонения, сърдечната честота е 90 удара/мин, с лека хипотония RR 110/70 mm/Hg. Матката е увеличена, отговаряща на състоянието-бременност V л.м. Биохимичните лабораторни показатели показват, че няма повишаване на чернодробните ензими (ALAT, ASAT, GGT). Без видими травматични увреждания. Не се наблюдават очакваните токсични синдроми, а плодът е жив (В. Апостолова, С. Златева, 2019 година, непубликувани данни).

1.4. Валпроати

1.4.1. Кратка фармакологична характеристика. Механизъм на действие

Валпроатите са лекарства, използвани главно за лечение на епилепсия, биполярно разстройство, а също така и за предотвратяване на мигренозно главоболие (Rossi, 2013). Валпроатът (Valproate/VPA) съществува в два основни молекулни варианта – натриев валпроат (Sodium valproate) и валпроева киселина (Valproic acid). Сместа между двете форми се нарича полунатриев валпроат или валпроат семинарий (Vvalproate semisodium forms). Не е ясно дали има някаква разлика в ефикасността между 3-та варианта, с изключение на това, че за да се компенсира самия натрий, валпроатът трябва да е с около 10 % повече от валпроевата киселина без натрий (Taylor et al., 2009).

Установено е, че валпроатите са ефективни при генерализирани епилептични припадъци, абсанси, тонични, атонични и миоклонични гърчове. Могат да се прилагат интравенозно или през устата, а таблетните форми са с обикновена или контролирана форма на освобождаване. VPA се прилага самостоятелно или заедно с други антиепилептични средства за лечение на абсансни пристъпи, генерализирани тонично-клонични припадъци и епилептични пристъпи, като намалява тежестта и честотата им (ASHP, 2015). Включена е в списъка на СЗО (World Health Organization (2019)). В повечето държави-членки на ЕС валпроатът е одобрен като антиепилептично лекарствено средство във всички форми, а от Ръководството на СРМР (Комитет за патентованите лекарствени продукти) и за лечение на пациенти с биполярно разстройство (одобрен в 25 европейски страни, а в 21 страни – с показание за лечение от първа линия) (СРМР/EWP/567/98). През 1978 г., VPA е одобрена от Американската администрация по храните и лекарствата за лечение на генерализирани гърчове и абсанси. Посочени са и някои допълнителни индикации за приложения като биполярно разстройство, кататония, хорея, клъстерно главоболие, миелодиспластичен синдром, невропатична болка, панически разстройства и социални фобии, които го правят широко употребяван медикамент (<http://www.clinicalpharmacology.com>).

1.4.2. Интоксикация с VPA – симптоми при остра токсичност

При остра интоксикация с VPA се наблюдава депресия на ЦНС, варираща от сънливост, тремор, ступор, респираторна депресия, метаболитна ацидоза до кома и смърт. Концентрациите на VPA в серума или плазмата са в диапазона от 20 ÷ 100 mg/L по време на контролирана терапия, но могат да достигнат 150 ÷ 1500 mg/L след остро отравяне. Респираторна депресия, въпреки че не е често срещан симптом, е докладвана от Farrar и съавт. (1993). Генерализираните тонично-клонични припадъци се появяват рядко при отравяне с VPA, най-често са при пациенти с масивно предозирание (Eeg-Olofsson and Lindskog, 1987, Connacher и сътр., 1987). Наблюдаван е и мозъчен оток, както и метаболитна ацидоза, хипогликемия, хипофосфатемия, хипокалциемия и хипернатриемия

(Doyon, 2006). VPA също така инхибира β -окисляването на митохондриалните мастни киселини, което води до автоинхибиране или насищане на собствения метаболизъм. Това води до алтернативни метаболитни пътища, които могат да доведат до производство на множество хепатотоксични съединения (Dreifuss and Bryant, 1986).

1.5. Lamotrigine

1.5.1. Кратка фармакологична характеристика. Механизъм на действие

Lamotrigine е антиепилептик, използван за лечение на парциални и тонично-клонични гърчове. Може да се прилага и както стабилизатор на настроението при биполарно разстройство. Пациентите с епилепсия, както и тези с психични разстройства, са изложени на повишен риск от умишлено предозиране.

Lamotrigine има смесен механизъм на действие. Той инхибира потенциал зависимите Т-тип Ca^{2+} -каналы и блокира волтаж-зависими Na^{+} -каналы, като така потиска глутаматната екзоцитоза (Stefani et al., 1996). Lamotrigine оказва влияние върху серотонинергичния път с инхибиране на обратното поемане на серотонина, което може да обясни неговото антидепресивно действие (Sagud et al., 2008).

1.5.2. Интоксикация с Lamotrigine – симптоми при остра интоксикация

Токсичните ефекти на Lamotrigine са върху централната нервна и сърдечно-съдовата системи. Съществува риск от серотонинов синдром, особено когато лекарството се поглъща заедно с други вещества, които могат да потенцират този ефект. Характеристиките на серотониновия синдром на ЦНС включват тежка депресия с променено психическо състояние, което може да варира от възбуда до кома; нервномускулна хиперактивност, която може да се прояви с хиперрефлексия, атаксия, нистагъм и генерализирани тонично-клонични припадъци. От страна на ССС проявите най-често се изразяват със забавяне на сърдечната проводимост, тахикардия и смърт (Iqbal et al., 2012).

1.6. Хидантоини (Phenytoin)

1.6.1. Кратка фармакологична характеристика. Механизъм на действие

От откриването си през 1908 година, Phenytoin е един от най-добре проучените антиконвулсанти. Независимо от това неговият тесен терапевтичен индекс, както и повсеместната му ежедневна употреба, често водят до остри интоксикации (Drugs and Lactation Database, 2006). Phenytoin действа чрез блокиране на мембранните потенциал-зависими Na^{+} -каналы, отговорни за активиране на възбудния потенциал в неврона. По този начин, чрез възпрепятстване на положителната обратна връзка, предотвратява

възбудната невротоксичност (Yaari et al., 1986).

1.6.2. Интоксикация с Phenytoin – симптоми при остра интоксикация

Phenytoin показва основните си признаци на токсичност върху нервната и сърдечно-съдовата системи. Предозирането с Phenytoin при перорален прием причинява главно невротоксичност и много рядко – сърдечно-съдова токсичност. Невротоксичните ефекти зависят от концентрацията и могат да варират от лек нистагъм до атаксия, неясна реч, повръщане, летаргия и в крайна сметка до кома и смърт. Парадоксално е това, че при много високи концентрации медикаментът може да доведе до гърчове. Phenytoin е антиаритмичен препарат от клас IB. Токсичният му ефект върху ССС се проявява с аритмия, блокада на възбудно-проводната система на сърцето (SA и AV), по-рядко проявени след поглъщане на орална форма.

V. ОСТРИ ИНТОКСИКАЦИИ С ПЕСТИЦИДИ

1. Класификация и токсично действие на пестицидите

За постигане на целта, която е унищожаването на различни вредители, е необходимо тези съединения да притежават висока биологична активност и токсичност. Едновременно с това, не трябва да са токсични или да са възможно най-слабо токсични за човека и за животните, да не се натрупват в организма и в природата, и напълно да се разлагат в течение на един вегетационен период, да са съвместими с други подобни и да се разлагат до 2 години.

Класификация според предназначението им

- **Инсектициди** – най-голямата група пестициди, които се използват за борба с вредните насекоми в т. ч. акари, паяци (акарициди) – ФОП, ХОП, дихлор-дифенил-трихлорметилметан (ДДТ), линдан, карбамати, синтетични пиретроиди
- **Хербициди** – голяма група пестициди за борба с плевелите (динитро-о-крезол; 2,4-динитрофенол)
- **Фунгициди (бактерициди)** – за борба с болестите по растенията и семена (дитиокарбамати, органични Hg препарати, CuSO₄ и други)
- **Родентициди** – за борба с гризачи (мишки, плъхове и други вредни гризачи – цинков фосфид, кумаринови антикоагуланти (Варфарин)
- **Фумиганти** – с тях се обгазват складове, оранжерии и други закрити помещения за производство на храни – газове или лесно изпаряващи се течности, които достигат до трудно достъпни пространства и се използват като инсектициди, родентициди,

нематоциди (циановодородна киселина, акрилонитрил, $AlPO_3$, тетрахлометан, тетрахлоретан, трихлоретан, дихлоретан, етилендиброид, сероводород)

- **Репеленти** – отлъскват неприятелите на растенията от животински произход (диетилтолуамид, перметрин, бифентрин, делтаметрин)

- **Лимициди** – за борба срещу охлюви

- **Камбициди** – за борба с дървояди

- **Атрактанти** – привличат вредните насекоми на места, където да бъдат унищожени с инсектициди

- **Бактерициди** – химични средства със силно действие спрямо бактериите, носители на болести по растенията

Класификация на пестицидите според токсичността, определена на база средна смъртна перорална доза за плъх (СЗО)

- Изключително опасни (не се допускат): LD_{50} – до 50 mg/kg
- Много опасни (допускат се по изключение): LD_{50} – от 51 до 100 mg/kg
- Умерено опасни (допускат се): LD_{50} – от 101 до 1000 mg/kg
- Слабо опасни (допускат се за широко приложение): LD_{50} – над 1000 mg/kg

Независимо от безспорното значение на пестицидите, все повече нарастват данните за техните неблагоприятни ефекти. Те оказват токсично действие върху редица органи и ситеми. Характеризират се с нефротоксичност (органични съединения на Hg, paraquat, ДДТ и други); невротоксичност (ХОП, ФОП, пиретроиди и други); хепатотоксичност (ХОП, динитро-о-крезол, ДДТ, ФОП, Paraquat, дитиокарбамати), хематотоксичност (ХОП, дитиокарбамати, карбамати и кумаринови производни). Предизвикват увреждане на ендокринната система (дитиокарбамати), на зрителния нерв (органични съединения на Hg, Parathion), увреждане на репродукцията (органични съединения на Hg, карбамати).

През ХХ век се появяват синтетичните пестициди, които започват да се използват широко през 1939 година, когато швейцарският химик Паул Херман Мюлер (1899 ÷ 1965 г.) открива инсектицидните свойства на ДДТ. Създаването на този ХОП спасява живота на милиони хора. С негова помощ са унищожени насекомите – преносители на маларията, коремния тиф и други опасни болести, с много висок леталитет по това време. На обработените с ДДТ места “вредните“ насекоми не се появяват дълго време. За това свое откритие, през 1948 г. Паул Мюлер е удостоен с Нобелова награда по физиология и медицина.

Години по-късно се проявяват негативните ефекти на органохлорните пестициди – тяхната устойчивост и стабилност. Най-токсичните от тях имат период на полуразпад няколко десетки години. Остават изключително дълго време в почвата (повече от 30 години) и независимо от слабата им водоразтворимост преминават в подпочвените води и водоемите, а оттам – в растенията и в хранителната верига, тъй като кумулирайки в растенията, постъпват и се депонират в мастната тъкан на животните, рибите, а чрез тях и

в човека. Така чрез кръговрата в природата се явяват глобален замърсител, който създава здравословни проблеми за големи групи от населението, предизвиквайки сериозни заболявания и даже смърт. След доказване на канцерогенно и мутагенно действие на част от тях и най-вече на ДДТ и линдан (гама-хексахлороциклохексан) от около 38 години, в повечето страни в света, включително у нас, производството и употребата на ХОП са забранени.

Хлорорганичните пестициди са заместени от фосфорорганичните и карбаматните, които намират голямо приложение в домакинството, градината, селско стопанството и във ветеринарната практика, а по-късно и от синтетичните пиретроидни инсектициди (пиретроид, перметрин, циперметрин, λ - и γ -цихалотрин), някои от тях използвани и в хуманната медицина, в частност за борба с главовата въшка.

2. Фосфорорганични пестициди

Най-често използваните препарати с разнообразно действие са ФОП – диметоат, фозалон, фенитроцион, релдан, хлорпирифос, метафос, карбофос, дурсбан, нецидол, негувон, нуреле Д, актелик, азодрин, дурсбан, малатион, паратион. Поради високата токсичност за човека някои от тях са вече забранени за употреба, в т. ч. и в нашата страна. Представяват течности или кристали с добра разтворимост в мастни разтворители. В търговската мрежа се предлагат под голямо разнообразие от търговски наименования. Налични са като прахове, пудра или гранули, течности (спрейове, шампоани), нашийници за домашни животни и други. Някои от тях трябва да бъдат разтворени във вода преди употреба, а други да бъдат запалени, така, че отделеният газ да унищожи насекомите.

Както личи от името им, те са група органични вещества, които съдържат в молекулата си фосфор. Химическата им структура е много близка до тази на нервнопаралитичните бойни отровни вещества, а оттам и действието им е подобно – те не само могат да причинят остри отравяния, но и тежки увреждания на ЦНС. Положителното при тях е това, че периодът им на полуразпадане е сравнително кратък (до няколко месеца) и не кумулират.

2.1. Токсично действие

Органофосфатните съединения постъпват в организма през храносмилателната и дихателната система, кожата и лигавиците. Най-разпространен е *оралният* път на проникване (60 %) > *дермален* > *инхалаторен* > *комбиниран*. При хроничните интоксикации, които са свързани с професионална експозиция, ФОП постъпват предимно по *дермален* и *инхалаторен* път, както и *комбинирано*.

Благодарение на добрата си липидо- и водоразтворимост ФОП проникват лесно през неувредена кожа, през различните биологични мембрани и хематоенцефалната бариера. При орално поглъщане резорбцията от стомаха и червата е много бърза (15 ÷ 40 min). Кожната резорбцията е по-бавна, тъй като за трайно свързване с ChE са необходими 4 ÷ 6

h. Манифестацията на интоксикацията започва след няколко минути или до 12 и повече часа, в зависимост от вида на съединението.

Биотрансформацията се извършва чрез оксидация, хидролиза, десулфуриране, деметилиране и други. Около 50 % от ФОП се метаболизира в черния дроб с участието на оксидази, редуктази, хидролази, като част от тези реакции са от типа „летален синтез“. След хидролизата се образуват конюгати с глюкуроновата, сярната киселина и глутатиона. Отделят се основно през бъбреците и дихателните пътища.

Патогенеза. Водещият патогенетичен механизъм, обуславящ невротоксичното действие на ФОП, се свързва с фосфорилиране на мозъчната AChE, потискане на активността и блокиране на функциите ѝ, с последващо свръхактивиране на парасимпатиковата нервна система във връзка с повишените по този начин нива на ацетилхолина.

Нормално в организма ChE разгражда невротрансмитера ACh на холин и оцетна киселина. При отравяне с ФОП фосфорните атоми се свързват с активния център на ChE чрез фосфорилиране, поради което тя не може да разгради ACh, който участва в предаването на нервните импулси в централната и периферната нервна система. От това следва натрупване на токсични количества от неметаболизирания ACh и нарушаване на медиаторните му функции в централните (междуневронните), ганглиевите и мионевралните синапси в мозъка и непрекъснато стимулиране на холинергичните системи на организма (Jokanović, 2009, King and Aaron, 2015). В резултат на всичко това, настъпва ендогенно ацетилхолиново отравяне, а наблюдаваните симптоми са свързани с развитието на остра парасимпатикова дисфункция ((Blain, 2011). Холинестеразата се възстановява бавно, нерядко в продължение на 1 месец след интоксикация с ФОП.

Освен това, OF въздействат непосредствено върху централните и периферните M- и N-холинорецептори, което оказва твърде неблагоприятно влияние върху функциите на различни органи и системи, в които са разположени тези рецептори.

Независимо от въздействието на органофосфатните съединения върху AChE, те фосфорилират множество ензими, ензимни системи и протеини в тялото (Lotti, 2001, Casida and Quistad, 2004). Известна е мощната им инхибираща активност върху млечната липаза, химотрипсин, тромбин, дихателния ензим на Варбург, псевдохолинестеразата (бутирилхолинестераза), плазмените и хепаталните карбоксиестерази, параоксоназите и други неспецифични протеази. При разгръщане на клиничната картина на отравянето се повишава съдържанието на кръвната захар, млечната киселина и фосфатите, а се понижават каталазната активност и количеството на калция и калия в кръвта. Клиничното значение на по-голямата част от тези взаимодействия обаче, понастоящем е неясно. Предполага се, че наблюдаваната периферна невропатия, която се развива от 4 до 6 седмици след настъпването на остро OF отравяне, се дължи на фосфорилацията на невротоксичната естераза (<http://medicine-bg.net/the-ancient-art-of-the-treatment/dr-kehayov/1745-toxicilogija-organofosfatno-otravjane>).

При много проучвания за изясняване механизма на късните невротоксични увреждания е установено, че се касае за потискане на специфична невротоксична естераза,

неидентична с ChE (Стоянов, 1999). Под понятието „късни невротоксични увреждания“ се разбират невъзвратимите последици от остро, подостро или краткотрайно, най-често еднократно отравяне, станало преди седмици, месеци или дори години. Като типични симптоми се посочват парализи на краката и подлакътниците, намаляване на мускулната маса и дълготрайна атаксия. Тези промени се долавят още през ранния стадий чрез ЕЕГ и хистопатологично. Основен механизъм за предизвикване на лезиите е инхибирането на невротоксичната естераза в главния и гръбначния мозък. Известно е, че инхибирането на естеразата настъпва от 1 до 36 h след експозицията на ФОП, а началото на атаксията – след 10 до 14 дни. Определянето на степента на инхибирането на естеразата е мярка за оценка на невротоксичния потенциал на пестицидите. Безвредни се смятат препаратите, които не водят до атаксия след еднократна експозиция.

2.2. Остри интоксикации

Острите екзогенни интоксикации с ФОП, които са ~ 74 % от всички отравяния с пестициди, са предизвикателство за клиничната токсикология, защото се срещат често, протичат тежко и са с висок леталитет. Водещо място у нас заема инсектицида **диметоат** (Маринов, 1999), който е част от обекта на настоящия дисертационния труд.

Според Eddleston и Phillips (2004), Mew и съвт. (2017), самоотравянията, както и суицидните перорални интоксикации с органофосфорни инсектициди, които са с нарастваща честота през последните години, са най-важната глобална форма на остро отравяне, засягаща над 1 000 000 души всяка година и убиваща около 100 000.

Eddleston и кол. (2005) провеждат мащабно проучване при 802-ма души със суицидни интоксикации с ФОП (*хлорпирифос*, **диметоат** и *фентион*). За да се оцени отговора на пациентите към приложената терапия са извършени изследвания за идентификация и количествено определяне на токсичната нокса и измерване активността на ChE в кръвта. Установен е най-висок дял на смъртните случаи при **диметоат** – 61 от 264 (23.1 %), следван от *хлорпирифос* – 35 от 439 (8.0 %) и *фентион* – 16 от 99 (16.2 %), като при отровените с **диметоат** пациенти, леталният изход настъпва най-рано и по-често от хипотензивен шок. Инхибираната от *фентион* и **диметоат** AChE реагира слабо на лечението с антидота Pralidoxime в сравнение с инхибираната от *хлорпирифос*. Според Bhatt и съвт. (1999) обичайните неврологични усложнения на органофосфорната интоксикация са остра холинергична криза, междинен синдром и забавена сензомоторна полиневропатия. Индуцирана от ОФ забавена невропатия (*OPIDN*), дължаща се на инхибиране на ChE, може да се появи няколко седмици след експозицията.

Многобройни клинични проучвания при остри екзогенни интоксикации с ФОП, проведени в КИЛООТ при ВМА – МБАЛ – Варна, показват, че определянето на активно действащото вещество в биологични среди, чрез химико-токсикологично изследване, е от решаващо значение за прецизиране на диагнозата, която е силно затруднена поради еднотипната клинична изява на интоксикацията, избора на метод за активна детоксикация и преди всичко – за определяне на хематогенната фаза и от тук – за адекватно клинично

поведение. По данни на Маринов и кол. (1999) в края на 1-я час след орален прием на **диметоат**, концентрацията на пестицида в кръвта е близка до максималната. Резултатите от динамичните изследвания, проведени в хода на интоксикацията, очертават основния етап в лечението на този тип отравяния – извеждането на отровата от организма, при съобразяване с биологичния период на полуюелиминиране и продължителността на хематогенната фаза (неизвестни за повечето препарати). Доказаните бърза резорбция, с достигане на максимални плазмени концентрации и сравнително краткия хематогенен стадий (в пряка зависимост от количеството постъпило вещество), големият обем на разпределение след абсорбцията и фиксирането на препарата в моторната плочка, следва да се имат предвид при лечението на този вид интоксикации и преди всичко, при определяне на сроковете на екстракорпоралното почистване – максимално рано след отравянето и най-късно до 24-я час. Това налага незабавно активно лечение след поставянето на диагнозата.

2.2.1. Фази в развитието на клиничната картина при остри интоксикации с ФОП (Yang and Deng, 2007; Lee et al., 2015)

◆ **Остра холинергична криза, изразяваща се с холиномиметични (мускаринергични) ефекти.** Развива се минути до 1 h след експозицията с типични прояви като гадене, повръщане, диарични изхождания, изпотяване, коремни болки, уринна инконтиненция, миоза, хиперсаливация, лакримация, кашлица, бронхорея, бронхоспазъм, брадикардия, артериална хипотония, миофибрилации, гърчове, абдоминални крампи, парализи, белодробен оток, кома и смърт (Yang and Deng, 2007, Peter et al., 2014).

◆ **Интермедиерен или никотиноподобен синдром.** Характеризира се с ексцесивен инфлукс на Ca^{2+} в мускулните клетки с последваща мускулна некроза, слабост на отделни мускулни групи с фибрилации и парализа, а също така с обща слабост, хипертония, тахикардия, сърдечни аритмии и проводни дефекти. Развива се от 24 до 96 h след интоксикацията. По данни на Garcia и сътр. (2015) синдромът се проявява при 20 % от пациентите с орални отравяния с ФОП. Според Kang и сътр. (2009), Peter и сътр. (2014) при острите органофосфорни интоксикации се засягат предимно проксималните мускули на крайниците, флексорите на шията, дихателната мускулатура и моторните черепно-мозъчни нерви. Този синдром се наблюдава в продължение на 1 ÷ 2 седмици.

◆ **Отдалечена невропатия с централни ефекти.** Развива се от 10 до 20 дни след от началото на остро отравяне и се проявява с раздразнителност, различна степен на тревожност, безпокойство, обърканост, главоболие, тремор, сънливост, нарушение в говора, атаксия, конвулсии, слабост до парализи на долните крайници и отзвучава до месец (Aygün et al., 2003, Patil et al., 2016). Възможна е кома в късните стадии. Смърт настъпва поради развитие на дихателна недостатъчност.

Диагнозата се поставя на базата на анамнестични данни, наличие на двата основни клинични синдрома и чрез доказване активността на серумната ChE, която при някои болни достига до нулеви стойности.

Диференциална диагноза включва други пестициди (карбамати, пиретроиди), кардиогенен белодробен оток и исхемичен или хеморагичен мозъчен инсулт.

2.2.2. Клинична картина на отравянето

- **Латентен период** – от няколко минути до 1 ÷ 2 h
- **Гастроинтестинален синдром** – гадене, повръщане, болки в корема, диария
- **ЦНС** – миоза, изпотяване, интоксикационни психози, количествени промени в съзнанието до кома, гърчове
- **Дихателна система**
 - обтурационно-аспирационни нарушения – поради бронхорея и бронхоспазъм
 - белодробен оток, пневмонии
 - парализа на дихателната мускулатура
- **Сърдечно съдова система**
 - ранен хипертоничен синдром
 - ритъмни и проводни нарушения
 - екзотоксичен шок
- **Черен дроб и бъбреци.** Увреждането се проявява с токсичен хепатит и остра бъбречна недостатъчност (Agostini and Bianchin, 2003, Cavari et al., 2013).
- **Синдром на полиорганна недостатъчност.** Този синдром е често явление при острите екзогенни интоксикации с ФОП (Маринов и кол., 1998, Mishra et al., 2013). Многоорганната дисфункция след отравяне с ОФ се свързва и с висока смъртност (Agostini and Bianchin, 2003).

Всеки един представител на ФОС се характеризира със специфика в хода на клиничната картина и слединтоксикационните прояви.

2.2.3. Лечение на интоксикацията

На база на дългогодишния и богат клиничен опит, Маринов и кол. (1999 г.) установяват, че изхода от органофосфорната интоксикация зависи в голяма степен от обема и качеството на спешната медицинска помощ. Такива пациенти изискват незабавно започване на лечението за предотвратяване на леталния изход (Маринов и кол., 2000, Dharmani and Jaga, 2005). Терапевтичната схема включва стандартната реанимационна и детоксично-депурационна терапия. В качеството на антидот се използва Atropine (компетитивен антагонист на ACh, чието приложението блокира мускаринните манифестации на органофосфатното отравяне), а като реактиватор на ChE – Obidoxime Chloride (само в първите 2 денонощия). Поддържащото лечение с атропинизация трябва да продължи още 5 ÷ 10 дни и след нормализиране стойностите на серумната ChE, тъй като

ФОП кумулират в мастните депа и могат периодично да оказват въздействие върху ензима. След острата интоксикация могат да се изявят късните парези (предимно на крайниците), поведенчески промени, нарушения в паметта, активността и други. Оформя се слединтоксикационния синдром на острото отравяне.

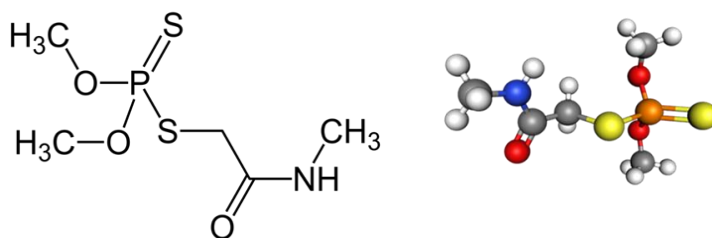
Въпреки съвременните методи на лечение леталитетът при отравянията с ФОП е около 20 ÷ 30 % (Ahmed et al., 2014, Ke et. al., 2015). Сигнификантни рискови фактори за настъпване на смъртта при органофосфорните интоксикации са наличието на кома, дихателна недостатъчност, артериална хипотония и удължен QTc-интервал (Akdur et al., 2010, Liu et al., 2012, Lin et. al., 2014). Според Lee и кол. (2014), пациентите със затлъстяване се нуждаят от по-продължителни механична вентилация и интензивно лечение, и от по-дълъг болничен престой. В резултат на множество изследвания, Маринов и Йовчева (2008), Zlateva и кол. (2008), Marinov и Iovcheva (2009) посочват, че отравянията с пестициди, основно ФОП, са най-честа причина за летален изход при ОЕИ.

Независимо, че острите отравяния с ФОП са източник на един от най-сериозните проблеми в клиничната токсикология, към този момент не съществува система от утвърдени клинични критерии, чрез които да бъде предвиден резултата от интоксикацията. Целта на проучването, извършено от Marinov и кол. (2017), е да се разработи прогноза за изхода от ОЕИ с ФОП с помощта на основни клинични критерии. Обект на изследването са 160 пациенти между 14 и 86 години (96 мъже и 64 жени), лекувани през 10-годишен период в КИЛООТ, ВМА – МБАЛ – Варна, разделени на две групи: основна група – 140 и контролна – 20 пациенти. С помощта на дискриминационен статистически анализ е изследвано значението на 5 от най-типичните клинични показатели на острото отравяне с ОФ съединения за резултата от интоксикацията и необходимостта от изкуствена белодробна вентилация. Избраните индикатори формират модел с автоматично изградена функция за дискриминация. Проведеното проучване позволява да се определят основните клинични показатели, които са свързани с прогнозата за лечебния резултат при остри екзогенни интоксикации с ФОП – степен на нарушено съзнание, наличие на миофибрилации (спазми), белодробен оток, шок, и синдром на полиорганна недостатъчност (MODS). Получените класификационни коефициенти, съдържащи основни оценки, са предназначени за практическо приложение. Едновременно с това, на база на същите клинични критерии, е разработена индивидуална прогноза за продължителността на хоспитализацията при пациенти с остри отравяния с ФОП. За целта авторите използват опростени математически изрази. Прогнозната оценка е свързана с влиянието на разширения коригиран QT интервал и стойностите по GCS върху честотата на развиващата се остра белодробна недостатъчност и смъртност. Изследвана е средната продължителност на болничното лечение, което също е от решаващо значение. Установено е, че на първо място продължителността на терапията се определя от тежестта на интоксикацията и продължава от 3 до 26 дни. В резултат на проучването е представена прогнозна матрица, която дава възможност да се предвиди индивидуалната продължителност на болничното лечение за всеки пациент и е потвърдена значимостта на клиничните показатели "MODS", "съзнание" и "спазъм".

2.3. Диметоат

2.3.1. Обща характеристика. Приложение

Диметоатът е фосфорорганичен хербицид (естер на фосфорната киселина), използван в целия свят като системен инсектицид и акарицид; наименование по IUPAC – O, O-диметил S- [2- (метиламино) -2-оксоетил] дитиофосфат; други имена – O, O-диметил S-метилкарбамоилметил фосфородитиоат, фосфородитиева киселина, O, O-диметил S- (2-(метиламино) -2-оксоетилил) естер. Той е патентован и представен през 50-те години на миналия век от American Cyanamid, а от 1982 г. не се произвежда в САЩ (ЕРА/Агенция за защита на околната среда, 1998). Представява безцветно кристално твърдо вещество с камфороподобна (меркаптанова) миризма (Worthing, 1987, OHS/Служби по трудова медицина, 1991). На фигура 2 е представена структурната химична формула на диметоат (ДМЕ).



Фиг. 2. Химична формула на диметоат

В резултат на термично разлагане при температура по-висока от 35° могат да се отделят опасни и токсични изпарения от диметилсулфид, метил меркаптан, въглероден оксид, въглероден диоксид, фосфорен пентоксид, нитрогеноксида (Howard, 1989, OHS, 1991, Meister, 1992).

Диметоатът притежава системна активност, благодарение на която прониква в растенията и унищожава скритите вредители. Като инхибитор на ChE, действа върху нервната система и причинява дихателна и сърдечна депресия. Използва се срещу широк спектър от акари и насекоми – паякообразни акари, листни въшки, червени паяци, трипси, плодови мухи, листни пчели и белокрылки върху декоративни растения, люцерна, ябълки, царевица, памук, грейпфрут, грозде, лимони, пъпеша, портокали, круши, пекани, шафран, сорго, соя, мандарини, тютюн, домати, дини, пшеница, други плодове и зеленчуци, а също и като спрей за домашни мухи в селскостопански сгради. Инсектицидът се предлага под форма на разтворими прахове, аерозолни спрейове, емулгируем концентрат (Hayes and Laws, 1990, Meister, 1992). Известни са редица търговски наименования (Hayes and Laws, 1990, Meister, 1992, Dimethoate. EXTOXNET, 1993). У нас е популярен и като Би-58. Диметоатът бързо се разгражда от глутатион трансфераза и карбокси амидаза в

нетоксичен деметилиран диметоат, поради което може да се използва и срещу паразити при домашни животни.

2.3.2. Остра токсичност на диметоат

Както всички ОФ, веществото се абсорбира лесно от стомашно-чревния тракт, белите дробове и през кожата. Хората с дихателни заболявания, със скорошно излагане на холинестеразни инхибитори, с нарушено производство на ChE или с чернодробна недостатъчност могат да бъдат изложени на повишен риск при експозиция. Високите температури на околната среда или излагането на ДМЕ на видима или UV светлина могат да увеличат неговата токсичност (OHS, 1991).

Подобно на другите ФОП, начинът му на действие се медира от инхибирането на AChE, упражнявано от неговия токсичен метаболит диметоат-оксон или ометоат (OME), който също се използва като пестицид с пряко действие. При вдишване първите ефекти обикновено са респираторни и могат да включват кървави секрети или хрема, кашлица, дискомфорт в гърдите, затруднено или кратко дишане и хрипове поради бронхоконстрикция или повишено количество на бронхиалния секрет. Контактът с кожата може да причини локално изпотяване и неволни мускулни контракции. Контактът с очите причинява болка, кървене, съзене, миоза и замъглено зрение. Независимо от начина на експозиция, други системни ефекти могат да се проявят в рамките на няколко минути или да се забавят до 12 часа. Те могат да включват бледност, гадене, повръщане, диария, коремни спазми, главоболие, световъртеж, объркване, болка в очите, замъглено зрение, миоза или мидриаза, съзене, слюноотделяне, изпотяване. Известно е, че при високите дози на ФОП инхибирането на AChE ензими в нервната система, води до излишък на ACh в нервните терминали. Острите холинергични симптоми включват гадене, повръщане, парализа на дишането, мускулна слабост и гърчове. Острото отравяне, засягащо ЦНС, води до нарушена координация, неясна реч, загуба на рефлексии, слабост, умора, неволни мускулни контракции, потрепвания, треперене на езика или на клепачите и в крайна сметка, парализа на крайниците на тялото и на дихателните мускули. В тежки случаи може също така да има неволни дефекация или уриниране, психоза, неравномерен сърдечен ритъм, безсъзнание, конвулсии и кома. Смъртта може да бъде причинена от дихателна недостатъчност или сърдечен арест. Някои ОФ, в т. ч. ДМЕ, могат да предизвикат забавени симптоми с начало от 1 до 4 седмици след острото отравяне, което може да доведе до поява на внезапни симптоми, като изтръпване, слабост и спазми в долните крайници, които да прогресират до липса на координация и парализа. Подобрието може да настъпи в продължение на месеци или години, но с известно остатъчно увреждане (OHS, 1991).

По данни на Международна програма за химическа безопасност (IPCS, 1989), ДМЕ има умерена остра токсичност при бозайници (LD_{50} при *мишки* и *плъхове* е съответно 150 и 400 mg/kg телесно тегло/т.т.). OME е около 10 пъти по-токсичен и по-мошен инхибитор на ChE от ДМЕ (FAO/WHO/СЗО, 1997, Hassan et al, 1969). При насекомите ДМЕ също се

метаболизира до ОМЕ, но изглежда, че бозайниците имат по-ниски нива на ензима, отговорен за това метаболитно превръщане.

Sanderson и Edson (1964) в проучвания върху животни установяват, че ДМЕ се абсорбира бързо след перорално дозиране и по-бавно след дермално приложение. Той се разпространява широко в телесните тъкани и се метаболизира в черния дроб до ОМЕ (най-вероятно чрез ензимната система СУР450), който след това бързо се разгражда до няколко метилирани диалкил фосфатни метаболити, които се екскретират в урината в рамките на 1 ÷ 2 дена (IPCS, 1989; Menzer and Best, 1968).

Пероралната LD₅₀ на технически ДМЕ при *плъхове* е 60 ÷ 387 mg/kg, 60 mg/kg при *мишки*, 400 mg/kg при *кучета*, 200 mg/kg при *хамстери*, 300 mg/g при *зайци*, 350 mg/kg за *морски свинчета* и 100 mg/kg за *котки* (OHS, 1991; Meister, 1992).

В проучвания за остра токсичност при *плъхове* Gallo и Lawryk (1991) определят средна летална доза на диметоат при интраперитонеално приложение – LD₅₀ i.p. в диапазона 180 ÷ 330 mg/kg.

Дермалната LD₅₀ при *зайци* е 1000 mg/kg и 353 mg/kg – при *плъхове* (OHS, 1991). (Occupational Health Services, Inc. 1991 (Sept. 16). MSDS for Dimethoate. OHS Inc., Secaucus, NJ.). При *плъхове* се съобщава за дермална LD₅₀ > 2000 mg/kg и 4-часова инхалаторна LC₅₀ – 1.2 mg/L (Cheminova Agro A/S., 1991).

Според съответната Директива на OECD (*Organisation for Economic Co-operation and Development/Организация за икономическо сътрудничество и развитие*) леталните дози за *плъхове* и за *мишки* са представени на Таблица 1:

Таблица 1. Средни летални дози при експериментални гризачи – плъхове и мишки

Плъх	Мишка
LD ₅₀ (орална): 300 ÷ 500 mg/kg	LD ₅₀ (орална): 156.3 mg/kg
LD ₅₀ (инхалаторна): ~ 3 mg/l 4 h	LD ₅₀ (перкутанна): 700 ÷ 1150 mg/kg
LD ₅₀ (дермална): > 2.000 mg/kg	LD ₅₀ (интраперитонеална): 184 mg/kg

Hayes и Laws (1990) установяват, че в рамките на 24 h експерименталните *плъхове* отделят около 60 % от приложената доза ДМЕ с урината и с издишания въздух. В друго проучване *плъхове*, получили еднократна орална доза, за 24 h екскретират 50 % от нея с урината и 25 % с изпражненията. Девет дни по-късно в тъканите се открива само от 0.9 до 1.1 % от дозата. За 24 h *доброволци* екскретират от 76 до 100 % от приложения ДМЕ. Скоростта на метаболизма и елиминирането варира при няколко тествани вида бозайници, като ДМЕ изглежда по-малко токсичен за животните с по-високи съотношения на теглото на черния дроб към това на тялото, както и за тези с най-висока скорост на метаболизма.

Според проучване на Mirajkar and Pore (2005) ДМЕ при *бозайници* се абсорбира бързо, независимо от начина на приложение, след което бързо се метаболизира в черния дроб, като скоростта на биотрансформацията и елиминирането варира при различните видове. Подобно на други ФОП, изходното съединение се активира от СУР450 до

активния метаболит ОМЕ, като основен път на детоксикация е хидролизата на С-N връзката. Експериментите при *мишки*, предварително третирани с Phenobarbital (класически СYP450 индуктор), показват повишаване на чувствителността към ДМЕ. При мъжки *плъхове* ~ 60 ÷ 80 % от перорално приложената доза ДМЕ се екскретира през бъбреците в рамките на 24 h след експозицията, като елиминирането е почти завършено в рамките на 48 h. Авторите считат, че женските *плъхове* елиминират диметоата по-бавно. Потвърдена е установената от Hayes и Laws (1990) по-ниска токсичност при животни с по-високи нива на активност, респективно по-висока скорост на метаболизма, както и при тези с високи съотношения на телното на черния дроб спрямо тялото.

Серийните измервания на ДМЕ в урината при възрастен, който по погрешка поглъща голямо количество от инсектицида, показват полуживот на елиминиране от 23.8 h и кинетика от I-ви ред (Huffman and Papendorf, 2006). При друг възрастен човек, приел храна, съдържаща 17 ppm ДМЕ (доза ~ 0.1 mg/kg), са изследвани серия уринни проби. През следващите 50 h 97 ÷ 99 % от дозата, погълнат ДМЕ, се открива под формата на метаболити на диалкилфосфат в урината и < 1 % като ДМЕ (Krieger and Thonginthusak, 1993).

По данни на (NIOSH RTECS/Национален институт за безопасност и здраве при работа, Регистър на токсичните ефекти на химичните вещества) пероралната летална доза (LD₅₀) варира от 30 mg/kg при *хора* до 400 mg/kg при *кучета*.

Установено е, че нивата на ДМЕ и ОМЕ в урината отразяват скорошна експозиция (CDC/Центрове за контрол и профилактика на заболяванията, 2013).

Проучвания върху животни показват, че пониженият брой на еритроцитите, но не и инхибирането активността на плазмената ChE, изглежда е най-чувствителният индикатор за експозиция на ДМЕ и за токсичност (Sanderson and Edson, 1964, IPCS, 1989). В краткосрочни проучвания лабораторните животни демонстрират намалена активност на ChE в червените кръвни клетки, плазмата и мозъка, въпреки липсата на клинични признаци за токсичност (IPCS, 2003).

Интерес представляват предоставените от Buratti и Testai (2007) доказателства за автоактивиране на CYP3A4 при десулфурирането на ДМЕ от човешкия черен дроб. Човешката чернодробна ДИМ биоактивация на токсичния метаболит ОМЕ се характеризира с използване на с-DNA експресирани човешки CYPs и човешки чернодробни микростоми (HLM), в присъствието на CYP-специфични химични инхибитори, с метод, базиран на AChE инхибиране. Получените кинетични параметри и AChE IC₅₀ кривите са сравнени с тези, получени при предишни изследвания с други ФОП, което показва по-ниска ефективност при ДИМ реакция на десулфурация и по-ниска сила при инхибиране на AChE. Резултатите показват, че подобно на другите ОФ, тествани досега, при ниска ДИМ концентрация, образуването на ОМЕ се катализира главно от CYP1A2, докато ролята на 3A4 е от значение при високи ДИМ нива. За разлика от другите органофосфати, ДИМ реакцията на десулфурация показва атипичен кинетичен профил, вероятно поради автоактивиране на CYP3A4. Степента на сигмоидност на кривата на активност се увеличава с нивото на CYP3A4 в HLM или изчезва в присъствието на

химичен инхибитор на СYP3A4. Според авторите, това нетипично кинетично поведение може да се счита за едно от възможните обяснения на предишни техни констатации, че сред пациентите, хоспитализирани след интоксикация с ФОП, при погълналите *диметоат*, се наблюдават различни симптоми и по-тежко отравяне (23.1 % фатални случаи спрямо общите) в сравнение с тези при хлорпирифос (причина за 8 % от смъртните случаи), при който стойността на LD₅₀ е по-ниска. Тъй като отровените с ДМЕ пациенти слабо реагират на Pralidoxime, възможността да се използват инхибитори на СYP3A4 може да се разглежда като допълнително лечение.

Проучванията на Astiz и кол. (2013) са свързани с провъзпалителния ефект на диметоата и неговата намеса в синтеза на стероиди. Механизмът на токсичното действие на веществото е свързан с повишена експресия на TNF- α и IL-6 и РНК в хипокампа, активиране на микроглията в *gyrus dentatus* и *substantia nigra* със стимулирана продукция на свободни кислородни радикали, доказани чрез морфологичен анализ.

Терапията при острите интоксикация с диметоат се провежда по утвърдената лечебна схема за останалите фосфорорганични пестициди.

Г. ЛИПИДНИ ЕМУЛСИИ

1. Исторически данни за липидните емулсии

Данни за експериментално използване на ЛЕ има още от 18-ти век. За първи път мазнините са приложени парантерално през 1712 г. от William Courten, който влива интравенозно маслиново масло на куче, което умира в рамките на няколко часа от респираторен дистрес, вследствие на мастна емболия (Vinnars and Wilmore, 2003). През 1869 г. Wentzel и Perco, след множество експерименти с животни, инжектират подкожно мазнини на пациент, страдащ от болест на Потс в тежка астенична фаза. През 1873 г. Hodder в Торонто, използва интравенозна инфузия на мляко за лечение на холера при 3-ма пациенти, 2-ма от които оздравяват. Първите систематични опити за прилагане на емулсия на изкуствени мазнини при хора, са извършени в Япония между 1920 и 1930 година. В САЩ, независимо от обсъждането на тази тема, до 1950 г., няма данни за постигнати резултати. Едва през 1957 г. са публикувани първите клинични и експериментални данни за използване на мастната емулсия *Lipomul* от памучно масло, която след вливането предизвиква някои остри нежелани реакции с клинична стойност (треска, увреждане на черният дроб, жълтеница, кървене), поради което е прекратено прилагането ѝ (Meuer et al., 1957).

През 1963 г. шведският лекар и изследовател по хранене Arvid Wretling разработва първите липидни емулсии за интравенозно приложение при хора под наименованието *Intralipid* (Isaksson, 2002). Вече близо 60 години *Intralipid* е все още най-използваната ЛЕ за милиони пациенти по целия свят (Ekman, 2002).

Ранните емулсии са използвани предимно като ефективен енергиен източник без съдържание на глюкоза с цел намаляване на неблагоприятните ефекти от високия прием

на декстроза. Те имат две основни функции – да осигуряват източник на енергия и да доставят незаменими мастни киселини в парантералното хранене на пациентите (Calde, 2010).

Интравенозната мастна емулсия като източник на енергия за пациентите на парентерално хранене осигурява от 30 % до 50 % от неазотните калорийни нужди, което е около 20 % до 30 % от общите калории или 9 kcal/g енергия. Калорийната стойност на липидните емулсии варира в зависимост от тяхната концентрация. Така 10 % разтвор *Intralipid* осигурява 1.1 kcal/mL, 20 % – 2 kcal/mL, а 30 %, съответно 3 kcal/mL (Teitelbaum et al., 2012).

2. Състав на липидните емулсии

Мастната емулсия за интравенозно приложение обикновено съдържа растително масло във вода, както и един или два емулгатора за стабилизиране на емулсията. През последните години са изследвани голям брой мазнини и триглицериди. Петте търговски марки мастни емулсии, налични в началото на създаването им – *Infonutrol*, *Intralipid*, *Lipofundin*, *Lipomul* и *Lipiphysan*, съдържат памучно или соево масло. Като емулгатори се използват различни PL. За да се получи изотоничност с кръвта, водната фаза съдържа глюкоза, сорбитол или глицерол.

У нас, по данни на Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) към Министерството на здравеопазването на Република България, към 2019 година, са налични следните липидни емулсии: Интралипид – 20 % (*Intralipid*, Fresenius Kabi AB), Липофундин МСТ/LCT – 10 % и 20 % (*Lipofundin*, B. Braun Melsungen AG), Липовеноз (*Lipovenoes*®, Fresenius Kabi) – 10 % и 20%, Омегавен (*Omegaven 10 %*, Fresenius Kabi) (Регистър ИАЛ, 2019) Липидите в емулсиите са под форма на диспергирани частици, богати на триглицериди и стабилизирани от фосфолипиди. Размерите им са сравними с тези на хиломикроните (200 ÷ 400 nm). Триглицеридите обикновено са базирани на растителни масла или на рибено масло (*Omegaven*) – в по-новите емулсии с концентрация от 10 до 30 % (Carpentier и Dupont, 2000).

Съставът на мастните киселини е различен в различните видове емулсии.

2.1. Соевото масло в състава на липидните емулсии

В зависимост от концентрацията на соево масло в 1000 ml интравенозен разтвор, липидните емулсии се класифицират както следва: *Intralipid 30 %* – 300 g; *Intralipid 20 %* – 200 g; *Intralipid 10 %* – 100 g; *Lipofundin 20 %* – 100 g; *Lipofundin 10 %* – 50 g масло.

Към настоящия момента в предлаганите на световния пазар и у нас ИЛЕ, соевото масло е основен компонент. То е богато на фитостероли и на полиненаситени мастни киселини, като 1/4 от тях са ω -9 мастни киселини (МК) (*олеинова киселина*) (Табл. 2)

Таблица 2. Основни характеристики на широко достъпните парентерални ЛЕ

	Intralipid	Lipoven	Lipo fundin-MCT	Structolipid	Omegaven	Lipoplus	ClinOleic	SMOFLipid
Производител	Fresenius-Kabi, Germany	Fresenius-Kabi, Germany	B. Braun, Germany	Fresenius-Kabi, Germany	Fresenius-Kabi, Germany	B. Braun, Germany	Baxter, France	Fresenius-Kabi, Germany
Източник на масло (тегловни %)	Соево	Соево	Кокосово (50), соево (50)	Кокосово (36), соево (64)	Рибено (100)	Кокосово (50), соево (40), рибено (10)	Маслиново (80), соево (20)	Кокосово (30), соево (30), маслиново (25), рибено (15)
Състав на мастните киселини (% от общото количество)								
Caproic			0.5					
Caprylic			28.5	26		30		10
Capric			20	10		19.5		11
Lauric			1					
Myristic					5	0.5		1
Palmitic	11	12	7.5	7	12	6	12	10
Stearic	4	5	2	3	4.5	2.5	2	3.5
Palmitoleic					9	0.5	1.5	1.5
Oleic	24	24	11	14	15	8	62	31
Linoleic	53	53	29	35	4.5	24.5	19	20
α-Linolenic	8	8	4.5	4	1.8	3.5	2.5	2
Arachidonic					2			
Eicosapentaenoic					20	3.5		3
Docosapentaenoic					2	3		
Docosahexaenoic					12	2.5		2
α-Tocopherol ($\mu\text{mol/L}$)	87	132	502	16	505	562	75	500

Средното съдържание на МК в 100 g от соевото масло е, съответно 16 g наситени мазнини, 23 g мононенаситени мазнини и 58 g полиненаситени мазнини. Основните ненаситени мастни киселини са полиненаситените α -линоленова киселина (C-18:3, n-6) – от 7 до 10 % и линолова киселина (C-18:2, n-3) – 51 %. Съдържанието на мононенаситената олеинова киселина (C-18:1) е 23 %, а това на наситените мастни киселини, съответно 4 % стеаринова киселина (C-18:0) и 10 % палмитинова киселина (C-16:0) (Min and Thomas, 1986). Както се вижда, соевото масло е богато на ω -6 (n-6) полиненаситени мастни киселини (PUFA), като осигурява големи количества линолова

киселина (LA) и умерени количества α -линоленова киселина (ALA), в съотношение ω -6/ ω -3 ~ 7:1 (Antonione, 2011).

Соевото масло има висока концентрация на фитостерол (~300 mg в 100 g масло). По данни на Vanek и сътр. (2012) преобладава β -фитостеролът (около 60 % от общите фитостероли), а съдържанието на кампестерол и стигмастерол е по около 20 % от всеки.

2.1.1. Омега-6 мастни киселини в соевото масло, част в състава на интравенозните липидни емулсии. Видове. Физиологични ефекти и ползи

Омега-6 мастните киселини (ω -6 или n -6 мастни киселини), са полиненаситени мастни киселини в състава на липидните емулсии (Табл. 3).

Таблица 3. Представители на омега 6-мастни киселини

Наименование	Липидно число	Химично име
Linoleic acid (LA)	18:2 (n -6)	<i>all-cis</i> -9,12-octadecadienoic acid
Gamma-linolenic acid (GLA)	18:3 (n -6)	<i>all-cis</i> -6,9,12-octadecatrienoic acid
Calendic acid	18:3 (n -6)	8E,10E,12Z-octadecatrienoic acid
Eicosadienoic acid	20:2 (n -6)	<i>all-cis</i> -11,14-eicosadienoic acid
Dihomo- γ -linolenic acid (DGLA)	20:3 (n -6)	<i>all-cis</i> -8,11,14-eicosatrienoic acid
Arachidonic acid (AA, ARA)	20:4 (n -6)	<i>all-cis</i> -5,8,11,14-eicosatetraenoic acid
Docosadienoic acid	22:2 (n -6)	<i>all-cis</i> -13,16-docosadienoic acid
Adrenic acid	22:4 (n -6)	<i>all-cis</i> -7,10,13,16-docosatetraenoic acid
Osbond acid	22:5 (n -6)	<i>all-cis</i> -4,7,10,13,16-docosapentaenoic acid
Tetracosatetraenoic acid	24:4 (n -6)	<i>all-cis</i> -9,12,15,18-tetracosatetraenoic acid
Tetracosapentaenoic acid	24:5 (n -6)	<i>all-cis</i> -6,9,12,15,18-tetracosapentaenoic acid

Основен техен представител е линоловата киселина (LA). Тя е най-късоверижната ω -6 МК (C-18:2, n -6) и се категоризира като есенциална мастна киселина. Клетките на бозайниците не притежават ензима ω -3 десатураза, поради което те не могат да конвертират ω -6 МК в ω -3. Свободните ω -3 и ω -6 МК действат като конкурентни субстрати за едни и същи ензими. Това подчертава важността на съотношението на ω -3/ ω -6 МК (Farvid et al., 2014). Линоловата киселина участва в биосинтезата на арахидонова киселина (AA), някои простагландини, левкотриени (LTA, LTB, LTC) и тромбоксан (TxA). Намира се в липидите на клетъчните мембрани.

Според Krohn и Koletzko (2006) потенциален недостатък на съществуващите емулсии от соево масло е относително високото съдържание на ω -6 PUFA и в частност на LA. Високите нива на ω -6 МК водят до повишено производство на AA, респективно до повишен синтез на мощни провъзпалителни медиатори като тумор некротизиращ фактор-

алфа (TNF- α) и интерлевкин-6 (IL-6). Тези концентрации на ω -6 МК корелират с имunosупресивни ефекти, като нарушена функция на ретикуло-ендотелната система, инхибиране функцията и синтеза на лимфоцити, макрофаги и неутрофили. Предполагаеми проинфламаторни и имunosупресорни свойства на ω -6 PUFA, довеждат до разработването на по-сложни липидни емулсии, представляващи смес от различни масла (Calder, 2006). В резултат на това в последното поколение ИЛЕ, съдържащи ω -3 МК, се осигурява по-балансирана комбинация от ω -6 и ω -3, със съотношение ω -6/ ω -3 в диапазона 2:1 ÷ 4:1 (Mayer et al., 2006).

По тази причина второто и третото поколение ИЛЕ съдържат не само соево масло, но и алтернативни липидни източници като МСТ, зехтин или рибено масло, ω -3 мастни киселини. В частност ИЛЕ, съдържащи ω -3 МК, получават по-специално внимание, което се дължи на способността им да модулират ключови метаболитни функции, включително възпалителна реакция, коагулация и клетъчна сигнализация (Carpentier and Dupont, 2000).

При разглежданите в настоящия труд интралипидни емулсии – *Intralipid* 10, 20 и 30 %, а също *Lipofundin* МСТ/LCT 10 и 20 %, съотношението ω -6/ ω -3 е 7:1, а най-ниско е при *Omegaven* 10 % (0.08:1).

2.1.2. Омега-3 мастни киселини в соевото масло, част от състава на интравенозните липидни емулсии. Видове. Физиологични ефекти и ползи

Видове омега-3 мастни киселини

Омега-3 мастните киселини (ω -3, n-3) са група от девет полиненаситени мастни киселини (PUFAs). Трите основни типа ω -3 МК, участващи в човешката физиология, са ALA, EPA и DHA. Омега-3 МК са от особено значение за нормалния метаболизъм на организма, поради което са важна част в състава на липидните емулсии.

Ейкозапентановата киселина активно участва във функционирането на главния мозък и ЦНС, предпазвайки миелина (защитната обвивка на нервните клетки) от увреждане. Чрез кръвния ток, EPA се свързва със свободните триглицериди, неутрализира ги и подобрява циркулацията на кръвта, като по този начин оказва протективно действие върху артериите (Blasbalg, 2011).

Докозахексановата киселина се намира в изобилие в човешкия мозък. Основни източници на DHA, а също и на EPA са морските водорасли и фитопланктона. Те се съдържат в значителни количества в риба, рибено масло, кокоши яйца, калмари и масло от антарктически скариди (*Meganycitiphanes norvegica*) (Tur et al., 2012).

Алфа-линоленовата киселина се набавя от различни растителни източници – орехи, водорасли, ленено масло, масло от саша инчи и конопено масло (Tur et al., 2012).

Физиологични ефекти

♦ **Кардиопротективен, антихипертензивен и антитромботичен.** В животински модели на атерогенеза, ω -3 МК инхибират чернодробния синтез на триглицериди (Antonione, 2011). ЕРА и ДНА забавят агрегацията на тромбоцитите и прогресирането на атерогенезата. Това се осъществява чрез намаляване наличността на получени от АА мастни киселини – субстрат за синтез на ейкозаноиди, с участието на ензимите циклооксигеназа и липоксигеназа в тромбоцитите, моноцитите и макрофагите (Calder, 2009). Консумирането на ω -3 PUFA от рибено масло е полезно за профилактика на сърдечно-съдови заболявания и свързаните с тях усложнения, както е установено в рандомизирани контролирани проучвания. При общи дози > 3 g/ден, комбинацията от ЕРА и ДНА намалява рисковите фактори за ССЗ, като намалява плазмените триглицериди, кръвното налягане, агрегацията на тромбоцитите и възпалението, и подобрява съдовата реактивност (Breslow, 2006).

♦ **Антикахетични ефекти и инхибиране на туморния растеж.** Доказано е, че ω -3 PUFA намаляват клетъчния растеж, потискат ангиогенезата и ендотелната пролиферация и индуцират апоптоза в различни човешки ракови клетъчни линии като рак на дебелото черво, панкреаса, простатата и гърдата (Wendel and Heller, 2009). Изследванията показват, че ω -3 МК действат синергично с химиотерапевтичните агенти, поради което могат да се използват и като радиосенситайзъри (повишаване на чувствителността на тумора при лъчетерапия) (Хуе, 2015). С помощта на препарати на основата на рибено масло, провъзпалителните процеси при онкоболни пациенти с кахексия могат да бъдат модулирани чрез потискане, както на възпалителната среда, така и на освобождаваните провъзпалителни медиатори (цитокини и простагландини) (Barber, 2002). Основните механизми за постигане на тези ефекти са включване на ω -3 МК в биологичните мембрани, както и модулирането на експресията на протеини, участващи в регулацията на клетъчния цикъл и апоптозата, като Bcl-2, Вах и с-Мус (Chang et al., 1998). Очевидно е, че за пълна оценка на ефектите на ω -3 PUFA в лечението и профилактиката на рака са необходими още много проучвания.

♦ **Ефекти върху липидния метаболизъм и инсулиновата чувствителност.** Eslick и сътр. (2009) доказват, че добавките с рибено масло предизвикват клинично значимо дозозависимо намаляване на плазмените триглицериди (измерени на гладно) и нормализират серумните липидни концентрации при пациенти с хиперлипидемия, включително липопротеините с висока (HDL) и с ниска плътност (LDL). Поради способността си да регулират възпалителните процеси чрез модуляция на каскадата на АА и клетъчните реакции, ω -3 МК имат потенциал да повлияят развитието и прогресирането на множество заболявания, в т. ч. ревматоиден артрит, болест на Crohn, улцерозен колит, тип-1 захарен диабет, муковисцидоза, астма, алергични заболявания, ХОББ, псориазис и множествена склероза (Miles and Calder, 2012).

♦ **Ефекти върху имунната функция.** Наред с други ефекти ω -3 МК инхибират имунните и възпалителни процеси, чрез намаляване на пролиферацията на лимфоцити, производството на цитокини, цитотоксичността на НК-клетките и производството на антитела (Pompeia et al., 2000). Освен това, ω -3 МК потискат хемотаксичната реакция на

неутрофилите (Hughes and Pinder, 1997). Омега-3 и омега-6 PUFA диференцирано влияят върху плазмения профил на свободните мастни киселини, с последващи ефекти върху функциите на неутрофилите.

В отворено рандомизирано проучване на септични пациенти със значително намалена функция на неутрофилите, тези, получаващи ω -6 липидни инфузии, са имали постоянни или влошаващи се отклонения в плазмените нива на свободни мастни киселини и нарушена функция на неутрофилите, докато останалите, получаващи ω -3 липидни инфузии, показва бързо включване на ω -3 МК в мононуклеарни левкоцитни мембрани и последващо потискане на провъзпалителното генериране на цитокини. Освен това, функцията на неутрофилите се подобрява значително след прилагане на ω -3 ИЛЕ (Mayer et al., 2003). Като резултат от тези проучвания се налага предположението, че ω -3 PUFA имат благоприятен ефект върху имунокомпетентността и възпалението и следователно могат да намалят риска от клинични последствия при критично болни септични пациенти.

♦ **Невропротективни и когнитивни ефекти.** Според Chang и сътр. (1998) ω -3 PUFA може да намалят риска от неврологични разстройства, чрез въздействие върху невроналните мембрани и дейностите на мембранно свързани ензими, рецептори и транспортери. Освен това, EPA и DHA могат да повлияят на невротрансмисията, в т. ч. на допаминергична, норадренергична, серотонинергична и GABA-ергична в специфични мозъчни региони (Chalon et al., 1998). DHA и AA са от решаващо значение за развитието и поддържането на нормалната структура и функцията на ЦНС. Hossain и съавт. (1999) считат, че DHA играе важна роля в индуцирането на антиоксидантната защита и може да предпази мозъка от увреждащото действие на свободните радикали чрез засилване активността на церебралната CAT, GSH и GPx. DHA може също да бъде от значение за ефективната регенерация на аксони и дендрити след невронално увреждане. Предполагаемите ефекти на ω -3 PUFA върху функцията на ЦНС се медиират не само чрез повлияване върху физикохимичните свойства на невронните мембрани, но и чрез активиране на транскрипционни фактори като PPAR- γ (Issemann et al., 1993). AA, EPA и DHA играят основна роля в защитата на невроналните клетки в мозъка чрез инхибиране синтеза на TNF- α , като по този начин увеличават образуването на ACh и ендотелен азотен оксид (NO), и засилват усвояването на глюкозата от невронните клетки, с последващо подобрене на паметовите способности. Според Akiyama и сътр. (2000) проучванията показват, че приемът на рибено масло намалява риска от деменция чрез потискане на синтеза на възпалителни цитокини и инхибиране дейностите на фосфолипаза A2 и каспаза A1.

2.1.3. Фосфолипиди в соевото масло, влизащо в състава на липидните емулсии

Фосфолипидите са един от основните компоненти на биологичните мембрани, което ги прави жизнено важни за нормалното съществуване на целия организъм. Те са два основни вида – фосфатидилглицероли и сфингомиелини.

Изключително важна е ролята на PL, за клетъчната диференциация, пролиферация и регенерация, както и за трансмембрания транспорт на молекули. Те контролират мембранно-зависимите метаболитни процеси между вътре- и междуклетъчното пространство, поддържат и стимулират активността и активацията на мембранно-свързани протеини като ензими (Na/K-аденозинтрифосфатаза, липопротеинлипаза, цитохром оксидаза) и рецептори (например инсулиновите). Есенциалните PL в състава на медикаментите съдържат екстракт от молекули на полиенилфосфатидилхолин, получени от соеви зърна. Ключовият активен компонент е 1,2-dilinoleoylphosphatidylcholine (Gundermann et al., 2011).

2.2. Стабилизиращи липидните емулсии агенти

◆ Антиоксиданти

ЛПО е процес, включващ присъединяването на кислородна молекула в ненаситената въглеродна верига на мастната киселина, и може да възникне по време на парентерална инфузия на богати на PUFA интралипидни емулсии. Оксидативния стрес е свързан с активирания процес на ЛПО, при който ROS реагират с двойната връзка на ненаситени мастни киселини, образувайки нестабилни липидни пероксиди, които могат да причинят клетъчна смърт (Mishra, 2007). Липидните пероксиди са нестабилни молекули, които чрез ензимно или неензимно декомпресиране се превръщат в летливи малондиалдехиди и въгледороди, като по този начин могат да предизвикат оксидативен стрес. Големият брой двойни връзки в ω -6 и ω -3 PUFA, представляват таргети за пероксидация на липидите, поради което високите им нива могат да бъдат свързани с повишен риск от оксидативен стрес (Hardy and Allwood, 1997).

По тази причина в клиничната практика α -токоферолът (*витамин E*), който има противовъзпалителни и антиоксидантни свойства, понякога се добавя към богати на PUFA ИЛЕ (Saboori et al., 2015). За предотвратяване окисляването на дълговерижните полиненаситени ω -3 МК той се включва и в състава на рибеното масло. Соевото масло съдържа по-малко ω -3 МК в сравнение с рибеното и не изисква добавяне на α -токоферол за поддържане на стабилността.

Съдържанието на витамин E в различните ИЛЕ е както следва: *Intralipid* – 38 mg/L; *Clinoleic* – 32 mg/L, *Smoflipid* – 200 mg/L, *Structolipid* – 16 mg/L, *Lipofundin* – 85 mg/L. Според Blackmer (2015), Raman (2017) количеството му е най-високо в Omegaven – 505 mg/L).

Друг подход за минимизиране на оксидативния стрес е частичното заместване на богатите на PUFA масла с алтернативни източници, по-устойчиви на въздействието на окислителни агенти. Такива са маслата, богати на средноверижни триглицериди (MCT), например получените от кокосово масло, което съдържа капринова киселина (C10:0 n-деканова киселина) (Ulrich et al., 1996). В едно проучване на възрастни пациенти, нуждаещи се от парантерално хранене, приложението на смес от MCT, извлечени от кокосовото и соевото масло в равни части, допълнена с α -токоферол, показва намалена

склонност към свръхстимулиране на ЛПО в сравнение с конвенционална соева ИЛЕ на маслена основа (Manuel-y-Keenoy et al., 2002). Метаболизмът на МСТ се различава от този на ЛСТ. За разлика от тях, средноверижните изискват малко карнитин за навлизане в митохондриите и се предполага, че по-бързото им разграждане може да доведе до повишено производство на кетони при критично болни пациенти (Ball, 1993). Смята се, обаче, че това е преходно явление, което е обратимо при прекратяване на инфузията с МСТ и рядко причинява клинични проблеми. Въпреки това, формулировки, съдържащи МСТ, не трябва да се използват при пациенти, които развиват кетоза или ацидоза в интензивното отделение.

◆ Емулгатори

Стабилността на ИЛЕ по отношение на фазовото разделяне и наличието на големи мастни капчици също е важен технологичен фактор, поради което крайните концентрации на липидните компоненти и на емулгаторите са от ключово значение, както за терапевтичния ефект на емулсията, така и за нейната безопасност. Разреждането на ИЛЕ над определения праг в разтворите за парантералното хранене, крие сериозен риск за нестабилност. Например настоящите разпоредби в САЩ изискват липидни капчици с размер $> 5 \mu\text{m}$ да не надвишават 0.05 % (тегло/обем) от емулсията (Driscoll, 2007). ИЛЕ, богати на маслиново и на соево масло с МСТ, показват по-голяма стабилност в сравнение с тези, базирани на соево масло и шафран, въпреки че стабилността може да варира в зависимост от производителите. Стабилността на МСТ липиди емулсии от соево масло може да се дължи на включването на по-късоверижни липиди, които показват по-ниска свободна енергия, когато се диспергират във вода. Това води до по-голяма смесимост между фазите и намален физикохимичен натиск върху емулгиращите агенти в сравнение с ИЛЕ, съдържащи предимно по-дълговерижни триглицериди.

Според Driscoll и сътр. (2001) натриевият олеат, който се съдържа в богатите на маслиново масло ИЛЕ, действа като допълнителен емулгиращ агент и по този начин увеличава стабилността им. В допълнение, стабилността на парантералните емулсии, може да бъде повлияна от взаимодействията между мастните киселини и други често прилагани съединения, като карнитин, хепарин и някои витамини.

Различните биологичните ефекти, които демонстрират липидните емулсии, се дължат на разнообразното съдържание на мастни киселини, което вероятно ще е от полза за повечето пациенти, получаващи парентерална терапия, включително при дългосрочен прием. Тези различия обаче, могат да се окажат важни за пациенти със специфични нужди и да имат особено значение за пациенти в метаболитен стрес.

3. Видове липидни емулсии

Липидните емулсии, получени от соево масло, които са най-широко оценени в предклинични и клинични проучвания, показват ефикасност и безопасност при осигуряване на парентерално хранене на критично болни пациенти. По-новите ИЛЕ, в

които соево масло е частично заместено от МСТ, зехтин или рибено масло, самостоятелно или в комбинация, показват потенциални ползи по отношение на оксидативния стрес и диференциални ефекти върху клетъчно-медираните имунни и възпалителни реакции. Въпреки това, биологичните ефекти на по-съвременните парентерални ИЛЕ са обект на малък брой проучвания. Данните, оценяващи клиничната ефективност на тези формулировки, са ограничени и понякога противоречиви, поради хетерогенността на дизайна на изследването и подбора на представителна извадка. Бъдещото характеризиране и сравняването на биологичните свойства на липидите, прилагани парентерално и ентéralно, ще предоставят важна информация, особено за терапията на критично болни пациенти, които често са подложени на метаболитен стрес. Дотогава предписването на ИЛЕ трябва да се основава на ограничените налични клинични данни, обхвата на различните ИЛЕ и разбирането за потенциалните биологични ефекти на техните компоненти, при съобразяване с индивидуалните терапевтични цели при всеки отделен пациент.

◆ **Първото поколение** липидни емулсии на Европейския пазар са: *Intralipid* (100 % соево масло, съдържащо 1.2 % яйчен фосфолипид (от 1975 г.) и *Lipovenous*, като трябва да се изключи *Lipomul* (15 % масло от памучно семе, 4 % соев фосфолипид и 0.3 % полоксамер), която е първата ИЛЕ, въведена в САЩ в началото на 60-те години на миналия век и изтеглена от пазара поради тежки нежелани реакции. Понастоящем в европейските страни се прилага и липидната емулсия *Lipovenous* 10 % и 20% (100 % соево масло с 0.6 % яйчен фосфолипид), а в САЩ и *Liposyn III* (соево и слънчогледово масло).

◆ **Второто поколение** ИЛЕ съдържат соево масло и МСТ (от кокосово и масло от други тропически растения) в съотношение 50:50. Предимството на триглицеридите е, че са по-резистентни към пероксидация, имат по-слаби про-инфламаторни ефекти и лесно се метаболизират, което осигурява по-добър профил на безопасност. Недостатък е пониското съдържание на есенциални МК, което ограничава употребата им като единствен източник на мазнини. Освен това, използването им във високи дози може да доведе до ацидемия. По тези причини ИЛЕ трябва да са комбинирани. ИЛЕ от това поколение са *Lipofundin* МСТ/ЛСТ 10 %, 20 %, съдържаща по 50 mg/ml от двата вида триглицериди и *Liposyn II*, която е смес от соево и шафраново масло в съотношение 50:50. Шафрановото масло е богато ω -6 PUFA, съдържа 77 % ω -6 LA, ~ 15 % ω -9 ОА и фитостерол, като практически липсват ω -3 PUFA. По тази причина се смята, че шафрановото масло не е по-добро от соевото масло като източник на мазнини в парентералните емулсии (Vanek et al., 2012).

◆ **Третото поколение** ИЛЕ се състоят от маслиново и соево масло в съотношение 80:20. Мазнините се осигуряват от 15 % късоверижни (SCFA), 65 % мононенаситени (MUFA) и 20 % PUFA. MUFA са по-малко склонни към пероксидация в сравнение с PUFA. Масните киселини в състава на маслиновото масло, за разлика от соевите и шафрановите масла, съдържат ~ 85 % от ненаситената ω -9 МК, само ~ 4 % от есенциалните ω -6 мастни киселини и липсват ω -3 PUFA. Концентрацията на фитостерол

(основно β -ситостерол) в зехтина е по-ниска тази в соевите и шафрановите масла, но въпреки това е значителна – около 200 mg/100 g масло. Концентрацията на α -токоферол варира в широки граници (~10 до 37 mg/100 g масло) в зависимост от региона и методите на култивиране (Psomiadou et al., 2000). ИЛЕ от трето поколение са *ClinOleic* 20 % и *Clinolipid* 20 %, съдържащи 20 % соево и 80 % маслиново масло.

◆ **Четвъртото поколение ИЛЕ** са съставени от чисто рибено масло, богато на ω -3 мастни киселини (*Omegaven*) или от чисто маслиново масло, но по-често от различни смеси, съдържащи соево, маслиново и рибено масло, и МСТ (*Smoflipid*, *Lipoplus*). Те осигуряват голямо съдържание на ейкозапентанова и докозахексанова киселина, което позволява по-ниско съотношение ω -6/ ω -3 (1:8) и значителен противовъзпалителен ефект. В краткосрочни проучвания е доказано също така, че *Smoflipid* е безопасна и се понася добре от недоносени бебета, зависими от парантерално хранене (Rayuan et al., 2012).

4. Невропротективна роля на липидните емулсии

В литературата има твърде ограничен брой проучвания за използване на ИЛЕ при остри интоксикации. Ограничени са данните за защитните ефекти на ИЛЕ върху индуцираната от етилов спирт невротоксичност. В едно изследване е установен благоприятния ефект на ИЛЕ при остра *етанолова* интоксикация, изразен в предпазване на мозъчната тъкан от увреждащото действие на предизвикания оксидативен стрес (Basarslan et al., 2017). Вероятната причина за този ефект на ИЛЕ се свързва предимно с преобладаващото съдържание на триглицериди с наситени и ненаситени МК. Ненаситените липиди могат да изпълняват ролята на „чистачи“ при реактивен оксидативен стрес. Известни са също така директното действие на ИЛЕ върху клетъчните мембрани, както и способността им да индуцират структурни промени, водещи до намаляване освобождаването на свободни радикали в извънклетъчната среда (Hartert et al., 1998). Basarslan и сътр. (2014) съобщават, че ИЛЕ е обещаваща безопасна терапия за невротоксичност, причинена от *малатион* (ФОП).

5. Приложение на липидните емулсии при остри отравяния

Липсват сериозни и задълбочени клинични изпитвания с липидни емулсии, включително единични и двойно-слепи. Съобщенията в научната литература са предимно за случаи или поредици от случаи с предполагаеми положителни ефекти на интравенозното приложение на ЛЕ при остро отравяне с редица вещества, за които няма достоверни доказателства. Независимо от това от тези доклади, взети заедно, може да се екстрахира и ценна клинична информация за определен токсичен синдром, която да очертае една сравнително по-ясна картина на типичния ход на дадено предозиране и неговия отговор на липидната терапия.

Счита се, че масните емулсии притежават способността да подобряват състоянието при пациенти с остра интоксикация с липофилни лекарствени вещества. Проучвания върху животни и някои доклади за хора описват използването им при лечението на отравяния с Clomipramine (TCA), Verapamil, Propranolol, Bupropion/Lamotrigine и Quetepine/Serteraline. Според проучването на Moshiri и сътр. (2012), ИЛЕ се прилага успешно и при остри отравяния с различни медикаменти, притежаващи потенциала да влияят върху нервната и сърдечно-съдовата система (Таблица 4).

Табл. 4. Приложение на ИЛЕ при остри интоксикации с невро- и кардиотоксични лекарства

Лекарствена група		Медикамент	Приложение при хора	Приложение при животни	Резултат
Локални анестетици		Bupivacaine	18	10	
		Ropivacaine	13		
		Mepivacaine	2		
		Lidocaine	4		
		Lupivacaine	1		
		Propofol	1		
Антидепресанти	TCA	Amitriptiline	5	1	
		Clomipramine	1	4	
		Imipramine	1		
		Doxepine	1		
	Tetr Cas	Mirtazapine	1		
		Amoxipine	1		
	SSRIs	Fluoxetine	1		
		Serteraline	1		
	SNRIs	Venlafaxine	1		
	Други	Bupropion	1		
Блокери на Ca ²⁺ канали		Verapamil	5	6	
		Diltiazem	1		
		Amlodipine	3		
		Nifedipine	1		Негативен
Бета блокери		Propranolol	1	3	
		Atenolol	2	1	Негативен (жив.)
		Carvedilol	2		
Седативно-сънотворни	He-BDZ	Zopiclone	1		
	BDZ	Midazolam	1		
Антипсихотици		Quetepine	3		
		Haloperidol	2	1	
		Chlorpromazine		1	
Антиепилептици		Carbamazepine	1		
		Lamotrigine	1		
		Thiopental	1		Анестезия
ОФ		Paraoxon		1	Негативен
		Diazinon		1	Негативен
Други		Digoxin	1		
		Cyclobenzaprine	1		

	Ketorolac	1		С други лекарства
	Ivermectine		1	
	Etanol	2		С други лекарства
	Amphetamine	1		С други лекарства
	Hydroxichloroquine	1		С други лекарства
	Flecainid	1		
	Lithium	1		

5.1. Механизъм на действие на интравенозните липидни емулсии при остра системна токсичност

5.1.1. Основен механизъм

◆ *Феномен на липидното „поглъщане“/„помапяне“*

Механизмът на действие на ИЛЕ, по който е постигнат широк консенсус, е така нареченият феномен на "липидна мивка", открит през 1998 г. от G. Weinberg. Тази първоначална хипотеза се базира на способността на някои мастни емулсии, добавени в голямо количество към кръвния ток, да създават липидна фаза, която поглъща („улавя“) липофилните ксенобиотици, извлича ги от зоните с висока концентрация (сърце, мозък), като ги задържа далече от мястото на токсично действие и по този начин предотвратява свързването им с таргетните рецептори.

Разтворимостта на дългодействащите локални анестетици в ЛЕ, както и високият капацитет на свързване на тези емулсии, обясняват клиничната им ефикасност при LAST.

Постъпването на лекарствата от органи с висока концентрация към органи с ниска концентрация следва фармакокинетични параметри. Липидната инфузия образува разширена липидна фаза и създаденият концентрационен градиент, задвижва преминаването на веществата от водната плазмена фаза на кръвта и тъканите към липидната фаза на емулсията. На практика този концентрационен градиент осигурява бързото отстраняване на токсичната нокса от зоните с високо натрупване, каквито са мозъка и сърцето, и включването им чрез кръвната плазма в липидната фракция. При този механизъм се извършва не просто изместване на равновесието от крайния орган към плазмата, а се предизвиква ускоряване на метаболизма, като разпределението или разделянето на лекарствата се осъществява далече от рецепторите в тъканните липиди. Така концентрацията на липофилния токсичен агент намалява в тъканите, с което се обяснява органопротективния ефект на ИЛЕ. Именно този процес на преразпределение се нарича „липидна мивка“ или „липидна совалка“. Емулгираните мастни капки, които образуват липидната фаза, в която теоретично се включват липофилните субстанции, като локалните анестетици, отдалечават токсиканта от сърцето и мозъка (Fetiplace et al., 2015). В експериментален *in vitro* модел на плъхове G. Weinberg и сътр. (1998) чрез високоефективна течна хроматография демонстрират, че радиоактивно белязания Виривасаїне, добавен към плазмата на плъх, третиран с липиди, преференциално се

включва в липидната фаза с коефициент на разпределение 11.9 (Weinberg et al., 1998). В последващи експерименти, с използване на изолирано сърце за модел на токсичността на *Propofol*, Weinberg и сътр. (2006) показват, че инфузията с ЛЕ ускорява, от една страна, отстраняването на радиоактивно белязания *Propofol* от миокардната тъкан и увеличава скоростта на елиминирането му, и от друга, възстановяването на индуцираната от медикамента асистолия. Според авторите тези данни са в съответствие с хипотезата, че *Propofol* се разделя в емулсията и подкрепят концепцията за "липидна мивка", като не изключват обаче и други възможни механизми на действие.

Преки доказателства в подкрепа на модела „липидна мивка“ се предоставят от проучванията на Mazoit et al (2009), според които липидните емулсионни разтвори свързват много големи количества липидоразтворим локален анестетик. В допълнение към този експеримент *in vitro*, Niiya и кол. (2010) установяват, че предварителното третиране на прасета с ЛЕ протектира срещу индуцирана от *Amiodarone* хипотония. Освен това, ултрацентрифугирането на плазмата с цел отделяне на свързаната с липидите лекарствена фракция, показва, че *Amiodarone* е преференциално разделен в новообразуваната липидна фаза. Този факт предоставя преки доказателства в подкрепа на ефекта „липидната мивка“ – получената безлипидна водна фаза има по-ниска концентрация на *Amiodarone* от тази на контролните животни, при които вместо липид е въведен физиологичен разтвор. Samuels et al. (2012) оценяват ефикасността на фракционирането чрез измерване влиянието на лекарства с различна липидна разтворимост върху производството на метхемоглобин в кръвта. Добавянето на ЛЕ значително намалява производството на метхемоглобин, предизвикано от най-разтворимия в липиди медикамент, но не потиска процеса, индуциран от по-малко разтворими в липиди лекарствени вещества. Това подкрепя значението на липидната мивка за повлияване на неблагоприятните, свързани с токсичността на лекарството, физиологични последици.

Разгледани заедно, тези проучвания осигуряват подкрепа на хипотезата за водещата роля на „липидното поемане“ при лечението не само на бупивакаиновата токсичност, но и тази на други липофилни вещества.

Резултатите от други експерименти, обаче, не подкрепят хипотезата за „липидното поглъщане“ като водещ механизъм на действие на ИЛЕ. Например Litonius и сътр. (2012) измерват концентрациите на *Propofol* в кръвта на доброволци, получаващи малки дози от местния анестетик, с последващо третиране с ИЛЕ или с контролна инфузия. Изследователите не отчитат разлика в концентрацията на свободен (нелипиден или несвързан с протеини) *Propofol* в сравнение с контролите, което показва липса на ефект на „липидна мивка“. От друга страна, инфузията на ЛЕ съкращава плазмения полуживот на анестетика с повече от 40 %, което предполага положителен ефект върху разпределението на лекарството в периферните тъкани.

След докладите за лабораторен успех при реанимация от токсичност на *Propofol*, ефективността на липидната инфузия е проучена и при животински модели на предозиране с други медикаменти. Очаквано, вниманието е насочено към тези, които най-

често предизвикват остри отравяния, каквито са ТСА, β -блокери и блокери на калциевите канали.

Информацията от публикация на Sirianni и сътр. (2008), свързана с приложението на липидна емулсия при пациенти с тежка кардиотоксичност в резултат на интоксикация с Вургоріон и Lamotrigine, както и многото проучвания с животински модели, е основание за разширяване приложението на ИЛЕ за лечение на остро отравяне и при други липофилни лекарства. Публикувани са примери за повлияване на токсичност, индуцирана от Verapamil, Diltiazem, Amlodipine, Quetiapine и Sertraline, Haloperidol, Lamotrigine, Olanzapine, Propranolol, Atenolol, Nebivolol, Doxepin, Dosulepin, Imipramine, Amitriptyline и други. Коректно е да се отбележи, че не всички доклади споделят хипотезата, според която директният механизъм на действие на ЛЕ е причина за токсикологичен обрат. Независимо от това обаче, изследователите се обединяват около становището, че прилагането на маслени емулсии показва ефективност в случаите, когато агентите са липофилни, въпреки че са приложени в различни количества и концентрации. Ефективността на този терапевтичен подход при лечението на предозиране с много лекарства, е подкрепена от Harvey и Cave (2012). Те съобщават за случай на дълбоки неврологични и сърдечно-съдови прояви при остра интоксикация с ТСА. Касае се за 51-годишен 75-килограмов мъж с анамнеза за исхемична болест на сърцето, хронична болка в гърба и депресия, погълнал неизвестни количества от множество фармацевтични продукти (Quetiapine, Citalopram, Metoprolol, Quinapril и Aspirin), в т. ч. Amitriptyline в доза над 43 mg/kg ($> 65 \times 50$ mg таблетки) при умишлен акт на самоотравяне. Развитието на клиничната картина подкрепя диагноза на ТСА-кардиотоксичност. След като проведената активна терапия не успява да повлияе развития шок е приложен 100 mL болус от 20 % ЛЕ, последвано от допълнителни 400 mL за 30 минути. Хемодинамичната стабилност е възстановена, поради което отпада необходимостта от продължаващи вазопресорни лекарства. Изследваните нива в кръвта са в съответствие с това, че „липидната мивка“ е основен ефект при наблюдаваното подобрене. На база хронологията на възстановяването на пациента и динамиката на лабораторните показатели, според авторите, изглежда вероятно ИЛЕ да е допринесла значително за благоприятния резултат. Поради това те считат, че е необходимо по-нататъшно систематично докладване на отделни случаи, както и проспективно клинично проучване, за да се определи ефективността на ИЛЕ за лечението на остри интоксикации с ТСА при хора. Weinberg (2012) съобщава, че при смесени остри интоксикация с липофилни медикаменти, включването в терапевтичната схема на ЛЕ, намалява честота на интубация и съкращава престоя в интензивното отделение, в сравнение с пациентите от контролните групи, лекувани без мастна емулсия.

Типичните разтвори, използвани за парентерално хранене, представляват сложни смеси от естествени продукти (соеви, маслинови и други), което може да обясни широкия спектър от произтичащи физиологични и фармакологични ефекти. Независимо от това преобладава разбирането, че два от предполагаемите механизми на действие на ИЛЕ – разделянето и засиления метаболизъм, обясняват ползата от липидната инфузия при

бупивакаинова токсичност. В последно време обаче, са натрупани и доказателства, сочещи няколко други важни потенциални механизми на действие.

5.1.2. Алтернативни механизми при остри отравяния

❖ *Повлияване на биоенергетиката*

Според тази теория бързото внасяне на голямо количество мастни киселини (болус приложение) осигурява енергиен субстрат при миокардна дисфункция.

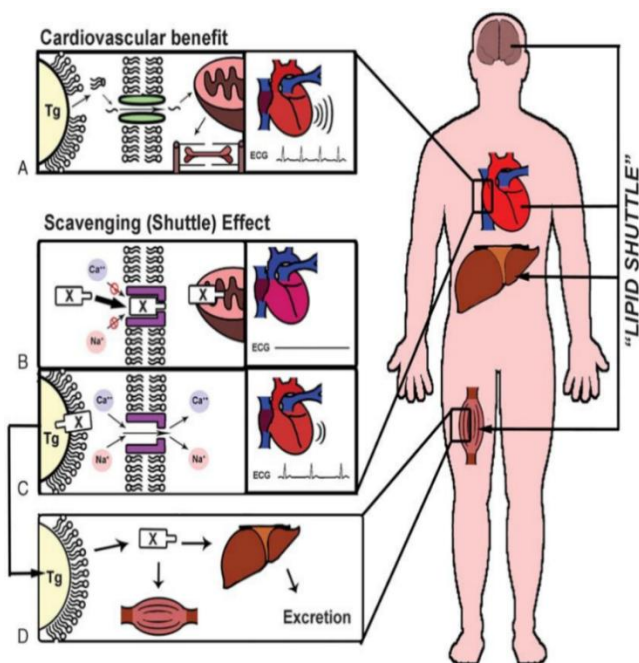
Липидите представляват основен енергиен субстрат за кардиалните клетки при нормални аеробни условия и съответно въвеждането на ИЛЕ може пряко да повлияе на сърдечната функция. Следователно, възниква хипотеза, че голямото липидно натоварване може да компенсира мощното инхибиране на метаболизма на мастните киселини, причинено от Bupivacaine. Доказателства в подкрепа на тази теория са публикувани за първи път от Stehr и сътр. (2007), които показват, че в изолирано сърце на плъх, където липидното съдържание е твърде ниско, за да се понижи значително концентрацията на местния анестетик в перфузата, ЛЕ успяват да потиснат бупивакаин-индуцираното потискане на сърдечната функция. Partownavid и кол. (2007) потвърждават метаболитен ефект. Според тях инхибирането на окислението на мастните киселини предотвратява липидното обръщане на индуцирана от Bupivacaine сърдечна токсичност. Подобреният метаболизъм е свързан с допълнителни цитопротективни ефекти, които потискат митохондриалния пермеабилитет, ключова стъпка в програмирана клетъчна смърт.

Местните анестетици и други лекарства с кардиотоксичен потенциал могат да увредят транспорта на мастни киселини в митохондриите на кардиомиоцитите, като инхибират ензима карнитин-ацилкарнитин транслоказа. Счита се, че високите плазмени концентрации на триглицериди могат да преодолеят подобно инхибиране.

Възприемайки много по-различен подход, Rahman и съавт. (2011) установяват, че при гризачи липидната инфузия намалява реперфузионното увреждане при сърдечна исхемия. Включването на метаболитни инхибитори в експерименталните протоколи намалява вероятността от активиране на митохондриалния пермеабилитет и от стимулиране на апоптозата.

Теоретично ЛЕ би могла да увеличи вътреклетъчното съдържание на МК и следователно да преодолее намаленото производство на АТР, в резултат от блокадата на LA. Възможно е, терапевтичният ефект на ИЛЕ да се дължи на повишаване на вътреклетъчното съдържание на МК, а също така да допринесе за подобряване синтеза на АТР в кардиомиоцитите, тъй като при аеробни условия, МК са предпочитан субстрат за окислителното фосфорилиране и генерират около 80 ÷ 90 % от сърдечния АТР. Инхибирането на транспорта на МК предизвиква намалено производството на АТР, което оказва негативно влияние върху преживяемостта на кардиомиоцитите и потенциално води до сърдечна токсичност (Cave et al., 2006). M. Van de Velde и кол. (1996) използват модел на куче, за да покажат, че инфузията на 20 % ИЛЕ подобрява контрактилитета поради

подобреното окисление на мастните киселини. Следователно ИЛЕ може да увеличи съдържанието на втреклетъчната МК в достатъчна степен, така, че да повлияе или да преодолее намаляването на сърдечния синтез на АТР. Установено е също така, че ЛЕ „обръща“ Виривасаїне индуцираната кардиодепресия при концентрации, които са твърде ниски за осигуряване на явлението „липидна мивка“, което предполага метаболитно обяснение за положителния ефект. На фигура 3 е илюстриран мултимодалния механизъм на LAST, описан от Fettiplace и Weinberg (2018).



Фиг. 3. Мултимодален механизъм на LAST (Fettiplace MR, Weinberg G, 2018)

Липидната емулсия допринася многократно за кардиоваскуларното възстановяване, поради допълнителното кардиотонично действие (А). Триглицеридите и фосфолипидите в ЛЕ проявяват положителен ефект върху ССС, чрез директно въздействие върху сърцето и/или съдовата система. Това се постига само след като концентрацията на съответното лекарство (X) падне под прага за блокиране на йоните канали. Съответният агент може да индуцира токсичност по няколко механизма, включително блокиране на йонните канали с нарушаване на проводимостта в сърдечния мускул и деполяризацията в сърдечната и нервната тъкан, и/или чрез блокиране производството на енергия в митохондриите. Острата токсичност може да доведе до асистолия и сърдечно-съдов колапс (С). Циркулиращи липидни "капчици" от ЛЕ могат да отстранят лекарството X от тъканта и да възстановят сърдечната функция (D). Липидните капчици улесняват ускореното преразпределение на лекарството X към скелетния мускул и в черния дроб, където се конюгира и впоследствие се екскретират.

Има достатъчно доказателства, че хипоксията и ацидозата влошават локалната анестетична токсичност и потенциално водят до намаляване на клиничните ефекти на липидната реанимация. Следователно, към локалната анестетична токсичност трябва да се подхожда като първо се осигури оптимална вентилация, оксигенация и при необходимост – циркулация и перфузия на органи. Тук е много важна последователността на конкретните методи, прилагани при такива интоксикации от клиницистите и най-вече, на кой етап трябва да се включи ИЛЕ. На този въпрос липсва точен и категоричен отговор, поради това, че наличните данни са все още крайно недостатъчни.

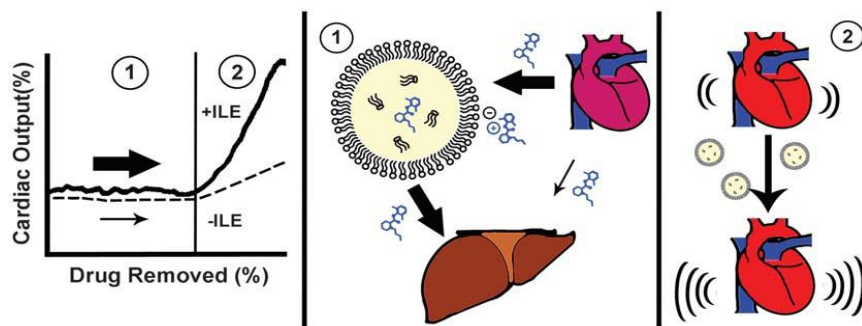
❖ *Активиране на Ca²⁺-каналите*

Друг потенциален механизъм на действие на ИЛЕ при остри отравяния е директното активиране на волтаж-зависимите Ca²⁺-каналите, като по този начин се повишават нивата на вътреклетъчния калций с последващо активиране на сърдечната дейност. Интересен факт е, че ЛЕ действа по-бързо в *in vivo* среда, което не може да се обясни само с механизма на „липидна мивка“. Това насочва към предположението, че в механизма на действие могат също така да участват директните кардиотонични ефекти на ЛЕ (Harchelroad and Palma, 2008).

Повишените нивата на калций в кардиомиоцитите, води до директен положителен инотропен ефект (Han et. al., 2010).

Известно е, че мастните киселини повишават нивата на калция в сърдечните миоцити, поради свързване на актина и миозина и последваща гладкомускулна контракция.

Концентрационно зависимото възстановяване на сърдечно-съдовата функция е представено схематично от Fettiplace и Weinberg (2018) (Фиг. 4).

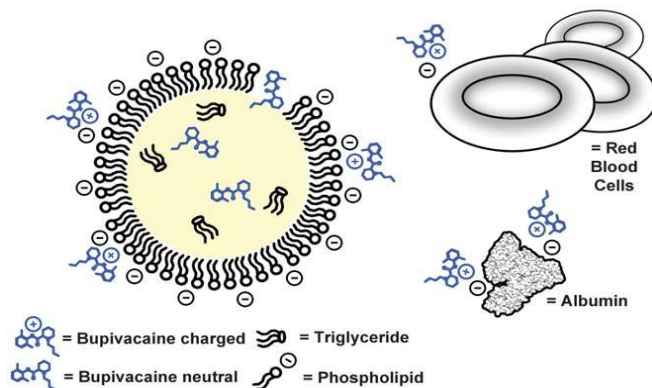


Фиг. 4. Концентрационно зависимо възстановяване на сърдечно-съдовата функция

От графиката, показана на фигура 4, се вижда, че механизмът на действие на ИЛЕ зависи от тъканната концентрация на лекарството. Сърдечно-съдовата функция няма да се подобри, докато концентрациите на Виривасаин не спаднат под праговите концентрации за блокирането на канала. Възстановяването зависи от преразпределението на лекарството

от сърцето към мускулите и черния дроб. Добавянето на липид ще извлече лекарството от сърдечната тъкан по-бързо, за да се премине във втория етап. При тези концентрации основната полза на ЛЕ произтича от ефекта на почистване (Fettiplace MR, Weinberg G. 2018).

Според Fettiplace и Weinberg (2018) в кръвта, при физиологично рН (7.4), Bupivacaine съществува като смес от неутрална и катионна (положително заредени) форма. Положително заредените йони, се свързват с плазмените протеини (например, албумин) и чрез електростатични взаимодействия (Фиг. 5).



Фиг. 5. Интраваскуларно свързване на Bupivacaine чрез липидна емулсия

Добавянето на липид ще осигури третата фаза (липидът + плазмата) за свързването на Bupivacaine. Липидните "капчици" са съставени от еднослойна обвивка фосфолипид (и някои фитостероли) с хидрофобни триглицеридни ядра. Чрез липофилно разделяне, амфибилната молекула на Bupivacaine се „вмъква“ в мембраната или се премества в хидрофобното ядро. Освен това, положително заредените молекули ще се свържат с негативните заредени фосфолипиди на повърхността на капчиците на базата на електростатични сили.

❖ Повлияване на ензима транслоказа

Един от важните сърдечни протеини с ензимна характеристика е карнитин-ацилкарнитин транслоказата. Транслоказата допринася за преминаването на свързаните с ацил-CoA LCT през митохондриалните мембрани до мястото на тяхното окисление. Прехвърлянето на мастни киселини с дълги въглеводородни вериги през вътрешната митохондриална мембрана става с помощта на нискомолекулния преносител карнитин. Преносът се извършва чрез механизма на совалката.

Карнитинът съществува в две форми – L- и D, като L- формата е физиологично активната. L-карнитинът е единствената аминокиселина, тясно свързана с обмяната на мазнините. Той предотвратява натрупването на млечна киселина в мускулните клетки. Puder и сътр. (2009) считат, че ако транслоказата се инхибира от LA, тогава МК няма да

бъдат напълно окислени, което ще доведе до блокиране доставката на АТР към сърцето. Това може да обясни защо сърдечно-съдовият колапс е толкова смъртоносен и рефрактерен на конвенционалното лечение.

❖ **Инотропен ефект**

Предполага се, че интравенозното въвеждане на ЛЕ има положителен инотропен ефект. Stehr и сътр. (2007) докладват, че липидната инфузия оказва положителен инотропен ефект в изолирано сърце и повлиява бупивакаин-индуцирана сърдечна депресия при нива на липидите, по-ниски от тези, необходими за намаляване концентрацията на Bupivacaine във водна фаза. Инфузирането на ЛЕ може да упражни директен кардиотоничен ефект както *in vivo*, така и при изолирани сърца на плъхове. Въпреки, че точният механизъм на това явление е неизвестен, действието му е много бързо, поради което ИЛЕ може да бъде избор при остро отравяне.

❖ **Други механизми**

Според Mottram и сътр. (2011) свободните мастни киселини намаляват инхибирането на транспортната функция на Na^+ -канални, предизвикано от Bupivacaine, в хетероложна тъканна култура. Те предполагат, че модулацията на сърдечните Na^+ -канални може да допринесе за намаляване проявите на токсичност на локалния анестетик. Потискане блокирането на натриеви канали предполага повлияване на тези транспортери и при остра токсичност, индуцирана от други блокери на тези канали (в т. ч. някои антиепилептици).

Реанимацията, базирана на липиди, е много по-сложен клиничен феномен от първоначално предполагащото. На този етап ефектите от въвеждането на ЛЕ могат да се разделят на вътреклетъчни (метаболитни, сигнални), вътресъдови (разделяне, мивка) и мембранни (канални) ефекти. Навярно бъдещи научни изследвания ще идентифицират всички основни благоприятни ефекти на ИЛЕ и ще определят техния относителен принос за терапията на острите интоксикации с различни ксенобиотици.

5.2. Интравенозните липидни емулсии в клиничната токсикологична практика. Остри отравяния с лекарствени продукти

5.2.1. Ефекти на ЛЕ при остри интоксикации с кардиотоксични лекарства

◆ *Локални анестетици*

Интравенозната липидна емулсия е нов метод за лечение на локална анестетична системна токсичност (LAST) и обещаващ ефективен антидот за други липофилни лекарствени отравяния. LAST синдромът е комплекс от животозастрашаващи симптоми след интоксикация с локални анестетици. Сърдечно-съдовият колапс е най-опасното

усложнение предизвикано от LA по време на регионална анестезия (Warren et al, 2008). LAST обикновено се счита за резистентна към конвенционалните режими на реанимация.

Според Weinberg и сътр. (1998) вливането на липиди за подпомагане на реанимацията при пациенти със сърдечен арест, в резултат на интоксикация с локални анестетици, е случайно откритие. Експериментите показват, че гризачите, предварително третиран с липиди, издържат на по-големи дози Bupivacaine и стават резистентни на предизвиканите от анестетика сърдечни ефекти, тъй като въведената за индуциране на асистолия доза, се оказва недостатъчна. Авторите считат, че този ефект частично може да се обясни с разделянето на Bupivacaine в новосъздадената липидна фаза. Получените резултати предполагат потенциално приложение на липидната инфузия при лечение на кардиотоксичност, произтичаща от Bupivacaine, а също и от други локални анестетици.

Подобни проучвания са проведени и при *кучета*. В лабораторията на д-р Гай Уайнбърг е изследвана ефикасността на ИЛЕ при гладни *кучета* под обща анестезия на Isoflurane, след интравенозно предозиране на Bupivacaine (10 mg/kg) в продължение на 10 секунди. Установено е, че прилагането на ИЛЕ по време на реанимация от индуцирана от бупивакаин сърдечна токсичност значително подобрява хемодинамиката, рmO₂ и рН_m, и увеличава преживяемостта при кучета. На база получените резултати се очаква явлението „липидно спасяване“ да действа еднакво добре и при хората (Weinberg et al., 2003). Проучванията при *кучета* потвърждават ефикасността на ИЛЕ при лечение на фатално предозиране на Bupivacaine, дори и след интервал от 20 минути (McCutchen and Gerancher, 2008).

Последват доклади за клинични случаи, които показват бързо повляване на LAST от ИЛЕ, в повечето случаи след като стандартните усилия за реанимация не постигат необходимия лечебен ефект (Weinberg, 2002).

Впоследствие са въведени препоръки за терапия с липидна инфузия на остри състояния, съпроводени от животозастрашаваща кардиотоксичност (The Association of Anesthetists of Great Britain and Ireland). Публикувани са много клинични случаи за възстановяване на спонтанната циркулация след приложението на ИЛЕ при предизвикан от локални анестетици сърдечен арест. През 2006 г. д-р Rainer Litz и екип от Университетската болница в Дрезден, Германия, публикуват съобщение за спасяването на 84-годишна *жена* с асистоличен сърдечен арест поради вторичното предозиране на Ropivacaine (Litz et al., 2006).

Липидната инфузия може също така да повлияе неврологичните признаци и симптомите на остро отравяне с локални анестетици, в т. ч. гърчове и променен психически статус, което предполага, че ползата не е ограничена само до сърдечно-съдовата система (Foxall et al., 2007, Spence, 2007). Това допълва дебата относно механизмите, залегнали в липидната реанимация.

◆ *Трициклични антидепресанти*

С най-голямо значение за клиничната токсикология са интоксикациите с ТСА, които често се съпътстват от животозастрашаващи усложнения (Paksu et al., 2014). Въпреки, че отравянията предизвикват само 3 % смъртност, те са водеща причина за прием в интензивните отделения и за вътреболнична смърт сред всички умишлени злоупотреби. Причината за фатален изход е кардиоваскуларната им токсичност, манифестираща се с ЕКГ промени, аритмии и артериална хипотензия (Thanacoody and Thomas, 2005).

Трицикличните антидепресанти обикновено са силно липофилни и могат да бъдат секвестрирани в „липидната мивка“, създадена от липидната инфузия (Weinberg, 2006, Weinberg, 2006, Weinberg et al., 2006, Corman and Skledar, 2007, Harvey and Cave, 2007, Cave and Harvey, 2008, Weinberg et al., 2008, Weinberg, 2008). От друга страна, масните емулсии притежават кардиопротективен ефект при интоксикации с лекарства, увреждащи сърцето, каквито са ТСА. Има и доказателства при експериментални животни, че ИЛЕ може да бъде ефективна при предозиране с такива медикаменти. Според проучване на Yoav и сътр. (2007) приложението на ИЛЕ при остро отравяне с Clomipramine (ТСА със сериозен кадиотоксичен потенциал) понижава смъртността при *плъхове* с 80 % в сравнение с контролната група. Не е установен ефект върху продължителността на QRS-комплекса при животински модел на кломипраминова токсичност (Harvey и Cave, 2007).

◆ **Лекарства, повлияващи сърдечно-съдовата система**

В експериментални модели на верапамилова токсичност ЛЕ удължава времето за достигане на смъртния изход и почти удвоява LD₅₀ при *плъхове* (Tebbut et al., 2006) и при *кучета* (Bania et al., 2007). От друга страна, Chu и сътр. (2009), при остро отравяне с Nifedipine, не отчитат намаляване на смъртността спрямо контролите. Приложението на ИЛЕ при интоксикация с Propranolol при експериментални *плъхове*, също не повлиява преживяемостта на гризачите, но намалява дължината на QRS-комплекса (Cave et al., 2006).

Интерес представляват резултатите от проведените за първи път у нас от Кехайова (2020), клинични и експериментални проучвания при *плъхове*, които показват положителните ефекти от прилагането на ИЛЕ при остро отравяне с кардиотоксични медикаменти, в частност Verapamil, описани и от други изследователи. Според автора, експерименталният модел подкрепя резултатите от клиничното проучване и доказва по безспорен начин самостоятелните кардиопротективни свойства на ИЛЕ, което е важна стъпка в посока клиничното приложение на ЛЕ, основано на нейната ефективност и безопасност при приложение в терапевтични концентрации.

5.2.2. Ефекти на ЛЕ при остри интоксикации с медикаменти, влияещи върху нервната система. Антиепилептични лекарства

Налична е научна информация за ефективността на масните емулсии при остри отравяния с антиепилептични лекарства. Основните механизми на действие на

антиепилептици са свързани с повишаване активността на инхибиторната (потискащата) ГАВА-ергична невротрансмисия, намаляване активността на възбудната GLU-ергична система и блокиране на волтаж-зависими Na^+ -канални, което води до потискане ексцесивната възбудимост в главния мозък. Те могат да действат по един или повече от посочените основни механизми. Установено е, че приложението на ИЛЕ при пациенти с тежки интоксикации може да „обърне“ развитието/прогреса на клиничните симптоми на отравянето и да спаси живота им (Moshiri and Etemad, 2011).

Обобщаване на данните от доклади за приложението на ЛЕ при остро отравяне с барбитурати, бензодиазепини, Carbamazepine и Lamotrigine

◆ *Барбитурати*

Въпреки, че липсва специфичен антидот за барбитурова токсичност, многобройни публикации очертават възможната клинична употреба на ИЛЕ като антидот (IAP Textbook of Pediatric & Neonatal Emergencies, 2019).

Russell и Westfall (1962), установяват, че приложението на ЛЕ съкращава продължителността на анестезията, индуцирана от Thiopental при *плъхове*. Според Moshiri и сътр. (2018), при *плъхове* с индуцирана от Phenobarbital остра токсичност (100 mg/kg), въвеждането на 18.6 mL/ kg ИЛЕ 20 % увеличава мускулната сила и времето на преживяемост при гризачите, но не променя смъртността. Средното време на преживяване на животните от ИЛЕ-група обаче, е по-високо от това при групата, третирана с физиологичен разтвор ($p = 0.04$).

Вероятно поради ограниченото приложение на медикамента като антиепилептичен препарат през последните години, не са налични клинични данни за остри отравяния, при които да е приложена ИЛЕ като антидот.

◆ *Lamotrigine*

Интоксикацията с Lamotrigine се свързва с инхибиране на волтаж-зависимите Na^+ -канални, с освобождаването на медиаторите аспартат и глутамат и на обратното захващане на серотонина (Southam et al, 1998, Bourin et al., 2005, Biton, 2006). Блокадата на Na^+ -канални се изразява с аномалии в ЕКГ, а серотониновата токсичност се проявява чрез интермитентна миоклония, объркване, тахикардия, хипертония, хиперрефлексия, клонус, удължен QRS интервал (Southam et al., 1998, Strimel et al., 2010, Nogar et al., 2011, Fleurat and Smollin, 2012). След систематичен преглед на публикувани случаи на предозиране на Lamotrigine при възрастни и деца, Alyahya и съавт. (2018) стигат до заключението, че при *пациенти* на възраст ≤ 3.5 години, приемането на антиепилептичния медикамент в доза, по-голяма от 525 mg, може да доведе до тежка ЦНС-депресия и възникване на гърчове.

През 2008 г., Sirianni и екип от болница Riddle Memorial в Медия, Пенсилвания, съобщават за приложение на ЛЕ при 17-годишно *момиче*, развило гърчове и сърдечно-

съдов колапс в резултат на умишлено поглъщане на свръхдоза Vupropion, Lamotrigine и Amphetamine. След 70-минутна неуспешна стандартна кардиопулмонална реанимация се прилага 100 ml болус от 20 % ИЛЕ. Една минута по-късно се появява пулс, последва подобрене на сърдечно-съдовия статус и възстановяване на състоянието с почти нормална неврологична функция.

Следват единични доклади за успешното лечение с интравенозна липидна емулсия на пациенти след остра интоксикация с Lamotrigine (Moore et al., 2012, Castanares-Zapatero et al., 2012, Klučka et al., 2019). През 2012 г. Moore и сътрудници докладват първия случай с прилагане на ИЛЕ за повлияване на тежките неврологични симптоми при остра интоксикация с Lamotrigine при хора. Касае се за 23-годишен мъж, приел със суицидна цел около 13 g Lamotrigine и 18 g Fludrocortisone. На 3-я болничен ден, поради високото ниво на Lamotrigine, продължаващите признаци на тежка токсичност с прояви на агитация и безпокойство, влошаване на рабдомиолизата и постоянни промени в ЕКГ, е приложена ИЛЕ – първоначално болус, с последваща 40-минутна инфузия. Психичният му статус се подобрява, възбудата и безпокойството се понижават, като на 5-я ден, той води разговор, но остава дезориентиран за време и място, с промени в походката. Също през 2012 г., Castanares-Zapatero и сътр. използват ИЛЕ като допълнителна терапия на умишлена интоксикация с Lamotrigine, при която токсичните ЕКГ промени не реагират на терапията с бикарбонат. 50-годишната пациентка губи съзнание и развива ЕКГ отклонения, включително удължаване на QRS-интервала с поява на ляв AV-блок, като след вливане на 20 % ИЛЕ е постигнато бързо възстановяване на сърдечната проводимост. При 17-годишно момиче се развива депресия на психичния статус, хипотония, тахикардия и изключително удължен QT-интервал, със загриженост за дегенерация на сърдечния ритъм, в резултат на комбинирана интоксикация след поглъщане на Quetiapine и Lamotrigine (Klučka et al., 2019). Приложен е Intralipid, като рамките на 1/2 h се постига нормализиране на QT-интервала.

Bellis и Gibeon (2018), а по-късно Hagley и кол. (2020) прилагат успешно ИЛЕ при 2 домашни *кучета* с остра интоксикация, предизвикана от Lamotrigine, след случайно поглъщане на таблетки от медикамента.

◆ **Бензодиазепини**

Редица проучвания показват, че с най-висока честота сред медикаментозните интоксикации са отравянията с бензодиазепини (Islambulchilar et al., 2009, Hutton et al., 2010, Lam et al. 2010, Sorodoc et al., 2011, Krayeva et al., 2013, Vallersnes et al., 2015). По данни на Marinov et al. (2016) относителният им дял е 26.37 %, резултат са предимно на суицидни опити и са особено характерни за жените във възрастта до 30 години.

Лечението на острите интоксикации с BDZ включва специфичния антидот Flumazenil, прилаган венозно (при нужда е необходимо дозата да се повтори). Пациентите възстановяват съзнание за 1 ÷ 2 мин след апликацията на Flumazenil при „чиста“ бензодиазепинова интоксикация (Votey et al., 1991). Установено е, че Flumazenil е

високоэффективен антидот (Martens et al., 1990, Krisanda, 1993), което може да се използва и като диференциално – диагностичен тест при съмнение за интоксикация с бензодиазепини (Weinbroum et al., 1996). В България практическият опит с Flumazenil като антидот при остриите бензодиазепинови интоксикации е ограничен, поради високата му цена (Маринов, 2018). Хемодиализата е неефективна (Gaudreault et al., 1991). Прогнозата е по-неблагоприятна при интоксикации в старческата възраст (Vuksević et al., 2016).

Открити са няколко публикации за успешното приложение на ИЛЕ при остри интоксикации с бензодиазепини, комбинирани с прием на други медикаменти, за периода 2010 ÷ 2020 г. Hillyard et al. (2010) съобщават за отравяне при 55-годишен мъж, приет в болница с потиснато съзнание, в резултат на прием на Zopiclone и лекарствена форма с удължено освобождаване на Venlafaxine (1.8 g Venlafaxine и неизвестно количество Zopiclone преди постъпването). Съзнанието при пациента по GCS е 10 (средно тежко), а след 4 h се понижава до 3 (тежко). 30 min след инфузия на Intralipid стойността по GCS се повишава до 11, което елиминира необходимостта от командно дишане. Пациентът е изписан 2 дни по-късно. Комбинирана интоксикация при 44-годишна жена вследствие умишлено предозиране на Lamotrigine, Diazepam и Venlafaxine (антидепресант) описват Dagtekin и сътр. (2011). Пациентката развива кома и гърчове, регистрирани отчетлива скованост и хиперрефлексия. Хемодиализата не повлиява този статус, но след интравенозен болус от 20 % ИЛЕ скоро ригидността и хиперрефлексията отшумяват. Следва период на безпроблемно възстановяване. Друг подобен случай за комбинирана интоксикация, включваща BZD и повлияна от приложението на ИЛЕ, е описан от Orr и Bailie (2010). 34-годишен мъж е приел комбинация от високи дози на липорастворими лекарства и друг токсикант (Diazepam, Temazepam, Citalopram, неизвестно количество Perindopril, Doxazosin, Amlodipine, комбиниран медикамент, съдържащ Codeine и Paracetamol и 500 ml антифриз). Приет е с хипотония, тахикардия, GCS 5; не реагира на стандартна антидотна терапия, развиват се метаболитна ацидоза и намалена бъбречна функция. Тридесет минути след болус инжектирането GCS-стойността се повишава. Пациентът е изписан на 12-я ден с възстановени неврологичен статус и ренална функция. Публикуван е случай на самоотравяне с BZD по време на раждане, лекуван успешно с приложение на интравенозна липидна емулсия (Berman, 2020). Наблюдава се променен психически статус в рамките на раждането, като състоянието впоследствие е подобрено в резултат на въвеждането на ИЛЕ.

◆ *Carbamazepine*

Отравянето с Carbamazepine обикновено се дължи на приемане на свръхдоза и най-често се свързва със сърдечни, неврологични и дихателни усложнения. Симптомите включват диплопия (при нива над 7 µg/mL при повечето от пациентите), атаксия и дизартрия. Могат да се проявят кома, хипотония, депресия на дишането, сърдечни аритмии и гърчове. Липсва специфичен антидот. Според Ghannoum и съавт. (2014) стандартните лечебни подходи може да се окажат неефективни при намаляване на

абсорбцията и засилване на елиминирането при предозиране с лекарствени форми със забавено освобождаване. Това е причината да се препоръчва екстракорпорално почистване при лечение на карбамазепинова токсичност, въпреки, че Log P на медикамента е 2.5, което го определя като липофилно лекарство, по-малко податливо на хемодиализа.

Carbamazepine в токсични дози предизвиква сърдечна депресия, която може да се дължи на блокада на сърдечните Na^+ -канални. Според Agulnik и съавт. (2017) един от възможните механизми за възникване на невротоксичността е хиперполяризацията на митохондриалните мембрани в култивирани кортикални неврони при експерименталните *плъхове* от високата концентрация на активните метаболити на Carbamazepine, което предполага, че токсичната доза Carbamazepine предизвиква митохондриална дисфункция.

Налични са единични доклади за ефективното приложение на ИЛЕ при остри интоксикации с този класически антиепилептичен медикамент. Случай при 15-годишно момиче описват Hirose и сътр. (2014). Касае се за 15-годишна пациентка с остра интоксикация с Carbamazepine, проявяваща се с респираторна депресия и гърчове, при която е използвана ИЛЕ. Изписана е 8 дни по-късно без усложнения и последствия. Agulnik и сътр през 2015 г. съобщават идентичен случай на интоксикация с Carbamazepine при 15-годишно момиче с прояви на увреден ментален статус (GCS 5) и тежка ацидоза. Регистрирани са гърчове и тежки изменения в ЕЕГ, показателни за сериозна кортикална дисфункция. Приложена е терапевтична комбинация от ИЛЕ, хемодиализа, плазмафереза, продължителна вено-венозна филтрация и ендоскопска интестинална деконтаминация. Пациентката се възстановява напълно без органични или неврологични усложнения. Avcil et al. (2015) докладват за отравяне при млад мъж след поглъщане на 2.8 g Carbamazepine в лекарствена форма с удължено освобождаване. Пациентът е объркан, с потиснато съзнание (GCS 12), с лека хипотония, тахикардия и удължен QT-интервал. Приложен е болус от ИЛЕ, последвано с инфузия в продължение на 4 часа, в добавка към многократните дози активен въглен и интравенозна хидратация с физиологичен разтвор. 60 минути след болус въвеждането на ИЛЕ, пациентът възстановява съзнанието и ориентацията. Напуска интензивното отделение на 3-я ден без неврологични и кардиологични компликации.

Sohn (2017) счита, че медирането от ЛЕ намаляване проявите на карбамазепиновата токсичност, може да бъде свързано с възстановяване на инхибираните Na^+ -канални във възбудно-проводната система на сърцето, както и коригиране на митохондриалната дисфункция.

◆ **Валпроати**

ЦНС-симптомите при остра интоксикация с VPA, определяни най-общо като дисфункция, могат да варират от лека сънливост до кома и фатален мозъчен оток. Препоръчва се по-особено внимание при приложението на соли на VPA за лечение на критично болни пациенти с хипоалбуминемия, уремия и прием на вещества, които притежават способността да изместят валпроата от местата му на свързване с албумините.

Такива медикаменти са например Acetylsalicylic acid, Ibuprofen, Propofol и други, както и ИЛЕ. Те взаимодействат с валпроатите на ниво свързване с плазмените протеини и увеличават свободната фракция на антиепилептика (Riker et al., 2017). Този механизъм на взаимодействие, свързан с увеличаване на несвързаната с албумините фракция на медикаментите, е предпоставка за включването на ИЛЕ в терапевичната схема на острите отравяния, с цел по-бързото елиминиране на токсичната нокса от организма.

Отравянето със Sodium valproate, както и с Phenytoin, които са често използвани за лечение антиепилептици, се случва умишлено (суицидна цел) или поради неадекватно наблюдение и контролиране на терапията.

◆ *Phenytoin*

Известно е, че при по-ниски дози биотрансформацията на Phenytoin следва кинетика от първи порядък, а при по-високи дози – нулев порядък. По тези причини лечението на токсичните му ефекти е предизвикателство, тъй като отстраняването му от организма се извършва за по-дълъг период от време (Eadie and Tyrer, 1989).

Открита е една публикация във връзка с приложението на ЛЕ при случай на смесена интоксикация с Phenytoin и Sodium valproate при 28-годишна жена. Приета е за лечение 10 часа след поглъщане на двете лекарства, след извършена преди това стомашна промивка. Тя е в съзнание, с нистагъм, диплопия и неконтролируема реч, ЕКГ показва удължен QTc интервал. Проявите на кардиотоксичност са лекувани чрез инфузия с ИЛЕ, а във връзка с ниските стойности по GCS пациентката е интубирана и подложена на командно дишане. На 9-я ден плазмените нива на Phenytoin се увеличават, пациентката остава раздразнителна и не се подчинява на команди, развива сърдечен арест и хипотермия. Поради прогресивно влошаване на състоянието, в опит да се понижат нивата на Phenytoin, е назначена плазмафереза, при което концентрацията на медикамента намалява двукратно. Ден след сърдечния арест болната показва спонтанно отваряне на очите с постоянен нистагъм. На 21-я ден стойността на Phenytoin в плазмата е 8.2 µg/mL (Yarramalle и сътр., 2017). Има съобщения, че предозирането със Sodium valproate обвити таблетки може да доведе до забавена токсичност, свързана с клиничните симптоми при развитата се хиперамонемия (Pons et al., 2012).

5.3. Интравенозните липидни емулсии в клиничната токсикологична практика. Остри отравяния с фосфорорганични пестициди

Органофосфатите, които се използват широко като пестициди, са основен за общественото здравен проблем в световен мащаб (Eddleston and Phillips, 2004, Eddleston, 2008). През последните 3 десетилетия, тези съединения са причинили поне 5 милиона смъртни случая. Въпреки усилията за подобряване на лечението при пациенти с остри интоксикации с ФОП, те продължават да убиват по 200 000 души всяка година (Buckley, Karalliedde et al., 2004, Buckley, Roberts et al., 2004). В качеството им на инхибитори на

ChE, ФОП водят до характерен токсидром на хиперсекреция, миоза, диспнея, хипотония, дихателна недостатъчност, конвулсии и без подходящо, и ранно антидотно лечение – до смърт.

Фосфорорганичните пестициди, повечето от които са липофилни съединения, могат да останат в телесните тъкани, особено в мастната, за дълги периоди от време, налагайки продължително медицинско наблюдение след първоначалното антидотно лечение (Munro et al., 1990, Eddleston, 2008, Peter et al., 2008, Eddleston et al., 2009). Dettbern и сътр. (2006) и Abdollahi and Karami-Mohajeri (2012) съобщават като често развиващи се дългосрочни последици, главно дефицити в обучението и паметта, междинен синдром и органофосфатно-индуцирана забавена полиневропатия (*OPIDN*).

Във връзка с всичко това, определянето на най-добрата и ефективна терапия при тежкото отравяне с органофосфатни съединения, в която особено място се отръжда на антидотните средства, продължава да е важен клиничен проблем и в днешно време. Трябва да се подчертае, че антидотното лечение е високоефективно само в ранния токсикогенен стадий на ОЕИ. Оптимален ефект се постига при навременното приложение на съответния антидот. „Златният час“ е концепция, при която в първия час след инцидента пациентът има най-голям шанс да бъде стабилизирани и лекуван от потенциално животозастрашаващи състояния, включително остри интоксикации.

5.3.1. Антидотно лечение на органофосфорната интоксикация

Одобрените при остри отравяния с ФОП антидоти, включени в терапевтичната схема, са периферното антихолинергично лекарство Atropine като антагонист на мускариновите рецептори и оксими, които реактивират инхибираната ChE, известни от 50-те години на миналия век. Бензодиазепините се прилагат симптоматично за купиране на индуцираните от органофосфатите гърчове (Eisenkrafta and Falka, 2016). И докато голяма част от клиничните изследвания показват, че подобрените режими на Atropine могат да предотвратят смъртния изход, то при употребата на оксими не са налични категорични данни (Eddleston and Chowdhury, 2015).

Големият брой ФОП, различаващи се по химически състав и структура, разнообразното отравяне, което предизвикват, а оттук и специфичният им отговор към лечението, в крайна сметка затруднява окончателната оценка за ефекта на прилаганите антидоти. В допълнение, токсичността на разтворителите и повърхностноактивните вещества в комбинация с активните съставки на препаратите, усложняват, както лечението, така и проучванията. Очевидно е, че дори когато се прилагат достатъчно рано след експозицията, отговорът на тези антидоти не е оптимален и не предотвратява, както краткосрочните, така и дългосрочните клинични ефекти след експозиция – емоционални, неврологични и когнитивни дефицити, възникващи при субекти, преживели остро отравяне.

Още през 50-те години на миналия век Тацуджи Намба и Кийоши Хираки много активно проучват ролята на антидотите в лечението на острите интоксикации с ФОП.

Резултатите от проучванията върху бързия антидотен ефект на ПАМ (пиридин-2-алдоксим метиодид) при отравяне с алкилфосфат са демонстрирани в 5 съобщени случая едва през 1958 г. Пациенти са всички работници във фермите, които пръскат нивите с паратион. Инхибиращият ефект на пестицида върху ChE е доказан чрез определянето на ензима в серума и в еритроцитите. Установено е, от една страна, че интравенозното приложение на ПАМ облекчава незабавно някои от симптомите и от друга, че стойностите на ChE ясно демонстрират реактивирането на ензима. Според изследователите ПАМ е ефективен след перорално или парентерално въвеждане и може да се прилага в адекватни дози без неприятни странични ефекти. Антидотът също така облекчава някои симптоми, като мускулна фасцикулация, които не се влияят от Atropine. През 1959 г. Namba и съвт. публикуват лечение на тежко органофосфорно отравяне с големи дози ПАМ.

Работата на Намба, последвана от Freeman и Epstein, и от Wilson и Ginsburg, е отразена в две ключови техни публикации. В първата Freeman и Epstein (1955) докладват за използването на Atropine като антиму斯卡ринова терапия при новите случаи на отравяне с органофосфатни инсектициди, които се появяват в САЩ. Във втората, Wilson и Ginsburg (1955) съобщават за използването на оксикама Pralidoxime, който реактивира AChE – лечението, за което Н. Namba полага огромни усилия за да влезе в клиничната практика през следващото десетилетие.

Според Раупе и Robinson (1962), ПАМ е ценен агент при остри отравяния с фосфатни инсектициди, много по-адекватен и ефективен антидот от Atropine.

През 1965 г., поради нарастващата честота на отравянията с по-новите ОФ антихолинестеразни инсектициди, Taylor и сътр. подробно разглеждат историята и фармакологията им, връзката им с други ксенобиотици, факторите, влияещи върху токсичността, механизма на действие, токсичните признаци и лечението. Установяват, че в сравнение с човека, насекомите имат по-голяма склонност към метаболитно преобразуване на ФОП преди да се развие токсичността. Независимо от това, биотрансформацията на ОФ при хората може да бъде засилена от други токсиканти. Според тях токсичността също така варира в зависимост от възрастта, пола, пътя на постъпване в организма, честотата на контакта и предишната експозиция. Механизмът е инхибиране на AChE и свръх натрупване на ACh. Признаци и симптоми на отравянето са клиничните прояви на повишена парасимпатикова и централна активност. Те препоръчват лечението да започне възможно най-рано, с поддържане на дишането и с прилагането на високи дози Atropine – за противодействие на ефектите на ACh. Считат също така, че може да се прилага и Metaraminol (α_1 -адренергичен рецепторен агонист с известен β -ефект), който потенцира антагонистичното действие на Atropine срещу ACh. След инактивирането на AChE, възстановяването става бавно и може да се ускори от ензимни реактиватори като оксимните съединения. Пиридин алдоксим (Pralidoxime chloride/Protopam, P2S и 2-ПАМ) може да се прилага в комбинация с Atropine и Metaraminol, т. е., избраното лечение може да бъде АМР терапия.

Namba и сътр. (1971) докладват за *3-ма пациенти* с интоксикация с ОФ инсектициди – първият с Diazinon®, а вторият с паратион и описват острите прояви, критериите за

диагностика и лечението с Pralidoxime и Atropine при органофосфатни отравяния. Диагнозата на остро отравяне се основава на анамнеза за експозиция на ОФ, прояви, включително миоза и фасцикулации, подобрение след прилагане на Pralidoxime и Atropine (повишена толерантност към Atropine) и намаляване активността на ChE в кръвта. Ефективността на Pralidoxime е установена при лечението на много пациенти с отравяне с паратион и метилпаратион и при по-малък брой с отравяне от диазинон, EPN, DFP, TEPP; вероятно бидрин, карбофентион, дихлорфос и *диметоат*, евентуално и с мевинфос. При лечението на интоксикации с малатион, метилдеметон, фосфамидон и азинфосметил ефектът на оксима не е установен. Отчетена е ефективност на Pralidoxime и при повторно активиране на инхибираната от фосфосфатите ChE в холинергичните синапси, включително ЦНС. Третият пациент с полиневропатия илюстрира възможността за трайни прояви на органофосфатното отравяне. Той е бил изложен като химик на органофосфати и на техните междинни продукти, като се предполага, че именно те са причината за полиневропатията. Докато при опити с животни е доказано, че някои ФОП причиняват полиневропатия, при човека тя се причинява често от триортокрезил фосфат и по-рядко от мипафокс. При наличните в търговската мрежа органофосфатни инсектициди, не е установена връзка между причината и резултата. Другият основен персистиращ ефект на отравянето с ОФ са симптомите от страна на ЦНС, които обикновено не винаги следват остро отравяне и са предимно от емоционален произход.

Така, повече от 60 години след първите работи на Н. Namba и сътрудници по проблемите на лечението на острите интоксикации с ФОП, единственият ефективен начин да се намалят смъртните случаи в световен мащаб, се оказва постоянното намаляване на тяхната употреба. Във връзка с това, в обзорната си статия Eddleston и Chowdhury (2015) изказват съжаление, че през този дълъг период почти нищо не се е променило и пациентите продължават да бъдат лекувани по подобен начин – с Atropine и оксими. Според тях единствените разлики, които би намерил Намба днес, се състоят в това, че по-голямата част от тежките случаи са резултат от поглъщане на инсектициди със суицидна цел, проблем, който избухва през 70-те и 80-те години на миналия век; че се подобряват реанимацията и поддържащите грижи; че клиницистите знаят по-добре как да използват Atropine, както и това, че са много по-малко уверени в клиничната полза, която оксимите предлагат.

◆ *Атропин*

От 50-те години на XX век Atropine (антагонист на мускариновите рецептори) е основното антидотно лечение при отравяне с фосфоорганични съединения Той е конкурентен неспецифичен антагонист с добро проникване в ЦНС, което му позволява да бъде ефективен, когато мускариновите рецептори са свръхстимулирани от ACh. Прилага се интравенозно за бързо възстановяване на адекватната сърдечно-респираторна функция – процес, който често се нарича "атропинзация". Използва се за повлияване на брадикардия и подобряване на систоличното артериално налягане < 80 mmHg. В същото

време, атропинизацията има за цел да намали бронхореята, обратния бронхоспазм и да подобри оксигенацията на тъканите; аускултацията може да се използва за потвърждаване липсата на хрипене и крепитации. Изпотяването е един от първите проблеми, които трябва да се разрешат с атропинизацията; обратно, мидриазата, може да се забави и не трябва да се използва за насочване към атропиновото приложение. Предозирането с Atropine води до антиму斯卡ринова токсичност – тахикардия, хипертермия, липсващи звуци от червата, задържане на урина, делириум и илеус. След реанимацията пациентът задължително трябва да се наблюдава, поради риска от повишена възбуда и сърдечно-съдов колапс.

Тежкото отравяне с органофосфатни съединения продължава да е важен клиничен проблем в много страни по света. Проучванията показват, че все още клиничните изследвания са недостатъчни, поради което съществуват и малко доказателства, определящи най-добрата терапия (Aaron, 2001). На база кохортно проучване при 2000 *пациенти* с остри интоксикации с ФОП, той публикува протокол за ранно лечение на тежко болни, в безсъзнание, концентриран върху ранната стабилизация на пациентите и индивидуалното приложение на Atropine. Очакваният ефект от подобреното управление на отравянето с ФОП, е да доведе до намален брой смъртни случаи в световен мащаб и в частност, тези свързани с големия брой самоубийства. Моделът, потвърден още през 2012 г. от Abedin et al. (2012), е препоръчан и през 2014 г. от Eddleston et al. (2014). Съкращаването на средното време за атропинизация от 152 до 24 min при този нов режим, води до намаляване на смъртността от 22.5 % на 8 % и днес е най-широко препоръчваната схема (Connors et al., 2014). Учените считат, че прилагането му в малките болници, ще подобри управлението и ще намали смъртността.

Атропинизацията е в основата на лечението на ефекти, медиранни от чувствителни към мускарин рецептори, но Atropine е неефективен при никотиновите чувствителни синапси. И при двата типа рецептори, реактивирането на инхибираната AChE може да подобри клиничната картина. Ефектът на оксимите обаче все още е въпрос на дебати и противоречия.

◆ *Реактиватори на ацетилхолинестеразата*

Pralidoxim също се прилага за лечение на отравяния с ОФП от края на 50-те години на миналия век (Таблица 2). Използван първоначално при пациенти, изложени професионално на високоефективни токсични инсектициди от клас I на СЗО, приложението му показва изразено клинично подобрение и е широко препоръчано от Johnson et al. (2000). В Германия през 60-те години е разработен втори оксим – Obidoxime, който е значително по-моцнен от Pralidoxime (Eyer, 2003). Независимо от това, според Eyer и сътр. (2008), Pralidoxim е най-често използвания оксим в света. Експериментът, проведен *in vitro* с човешка еритроцитна ChE, която е получена от същия единствен ген като синаптичната AChE, разкрива значителни разлики в ефикасността на Pralidoxime, Obidoxime и биспиридиниевите или т. нар. „Н-оксими“ – HI 6 и HLö 7, като последните

два оксима се считат за особено ефективни при отравяния с невротоксични агенти. Освен това са установени забележителни междувидови различия в чувствителността към оксими, изискващи повишено внимание, когато данните за животните се екстраполират на хората.

Установено е, че в ефективни концентрации оксимите се понасят добре и поддържат голяма част от AChE в активно състояние, като по този начин забавят скоростта на стареенето на ензима. Стареенето на AChE е особено бързо под действието на диметил фосфорилни съединения и може да осуети ефективното реактивиране от оксими, особено при суицидни отравяния с високи дози. За разлика от това, при пациентите с отравяне с диетиллов органофосфат, оксимната терапия е особено подходяща, дори и ако не се наблюдава подобрение през първите дни, когато натоварването с токсичния агент е високо. Ниската склонност към стареене при отравяне с диетиллов органофосфат може да позволи повторно активиране след няколко дни, когато концентрацията на отровата спадне. P. Eyer (2003) счита, че строгото тестване на ползите от оксимите е възможно само при RCTs с ясна стратификация според класа на участващите пестициди, времето, изминало между експозицията и лечението, и тежестта на холинергичните симптоми при прием.

Въпреки липсващите официални RCTs с Obidoxime, употребата му ясно се свързва с реактивирането на AChE в случай на отравяне (Thiermann et al., 1997). Малко иранско проучване при 22-ма пациенти с ФОП, лекувани с Obidoxime (8 mg/kg болус, а след това 2 mg/kg⁻¹/h⁻¹ инфузия) съобщава за чернодробна токсичност при 3-ма от болните, като при 2-ма от тях изходът е фатален. Eyer, et al. (2009), след прилагане на препоръчаните понастоящем натоварващи дози Obidoxime от 250 mg (~ 3.5 mg/kg⁻¹ за човек с тегло 70 kg), последвани от 750 mg/24 h⁻¹ (~ 0.45 mg/kg⁻¹/h⁻¹), не съобщават за чернодробна токсичност.

Поради противочечивите данни за ефективността на оксимите при лечението на остри интоксикации с ФОП, използването им се препоръчва само в интензивни отделения, с пълна подкрепа на дихателните пътища и вентилация, а също и с титрирано прилагане на Atropine.

◆ Бензодиазепини

Гърчовете са относително рядко усложнение при остро отравяне с ФОП (Wadia et al., 1974, Eddleston et al., 2005). Както и при други интоксикации (Shah and Eddleston, 2010), бензодиазепините и в частност Diazepam, се препоръчват като средство на първи избор при купирането им (Marrs, 2003) (Таблица 1). Изследванията върху животни предполагат, че бензодиазепините могат да предотвратят мозъчното увреждане, но независимо от наблюдаваните пристъпи след отравяне с пестициди, такива тежки последствия понастоящем не са известни. Вместо това, бензодиазепините се препоръчват за облекчаване на възбуда и тревожност при пациентите.

За ефективността на допълнително предложените антидоти, като натриев бикарбонат, магнезий, Clonidine, които са обект на единични проучвания, няма категорични заключения. Нови антидоти като никотинови рецепторни антагонисти, β-

адренергични агонисти, органнофосфорни хидролази и други, както и липидни емулсии се изследват при животински модели и пилотни клинични проучвания. Надеждите на изследователите са, че един или повече от тези достъпни, а някои и вече лицензирани антидоти, ще намерят своето място в рутинните клинични терапии.

5.3.2. Липидната емулсия – потенциален нов антидот

Изключително широката употреба на ФОП в днешно време, непроменената от десетилетия терапия на ОЕИ, в т. ч. използването само на антихолинергични агенти и оксими, техните сериозни последици и високата смъртност от 10 ÷ 40 %, въпреки най-добрите поддържащи грижи, са основната причина за текущите усилия на учените в посока намирането и въвеждането на други, по-ефективни клинични подходи за противодействие, с цел намаляване, както на краткосрочните, така и на дългосрочните токсични ефекти след експозиция (Weissman and Raveh, 2008, Weissman and Raveh, 2011, Eisenkraft et al., 2013, Raveh et al., 2014).

Тъй като голяма част от ОФ са липофилни съединения, според някои учени изглежда разумно да се проучат антидотните свойства и ефективността на ИЛЕ при остри отравяния (Eisenkraft et al., 2007, Zhou et al., 2010, Eddleston and Chowdhury, 2015). Предполага се, че ЛЕ, която е евтина, лесно достъпна, безопасна и ефективна при лечението на отравяния с други разтворими в липиди токсични агенти, може да бъде такава опция. Но поради все още епизодичното ѝ приложение в токсикологичната клинична практика, наличната научна информация (case reports) за ефектите ѝ при ОЕИ с други невротропни вещества, различни от лекарствените, каквито са пестицидите, са твърде оскъдни. Липсват и експериментални данни, изясняващи точния механизъм на действието на ЛЕ при остри интоксикации с ФОП. Възможно е те да повлияват различни волтаж-зависими канали, локализирани в невроналната мембрана и регулиращи инфлукса и ефлукса на йони в клетката. Освобождаването на невротрансмитери е Ca^{2+} -зависим процес. Пониженото съдържание на калциеви йони в цитоплазмата на холинергичните неврони води до потискане екзоцитозата на АСh в синапса. Хипотетично това би могло да е начин за потискане на парасимпатиковата активност при отравяне с пестициди и съответно намаляване проявата на клиничните симптоми.

В настоящия литературен обзор е направен преглед на наличните научни проучвания и изследвания върху възможната роля на ИЛЕ като допълнение към вътреболничната терапия на остри отравяния с ФОП.

5.3.2.1. Експериментални изследвания с използване на животински модели

Резултатите от известните към този момент неголям брой изследвания върху използването на масните емулсии като потенциален нов антидот при експериментално отравяне с органнофосфати са противоречиви.

◆ *Интравенозно приложение на липидни емулсии*

Vania и сътр. (2005) изследват превантивния ефект на ИЛЕ в експеримент с *мишки*, получили Intralipid 20 min преди смъртоносна експозиция към параоксон. Получените неубедителни резултати не потвърждават предполагаемата от авторите роля на предварителната инфузия с ЛЕ, върху възможността за предпазване на гризачите от острото отравяне. При всички наблюдавани параметри (LD_{50} , времето до поява на симптомите и времето до смъртта при животните) е установено слабо, статистически незначимо увеличение, в сравнение с контролната група гризачи, получили физиологичен разтвор.

Dunn и съавт. (2012) проучват ролята на ЛЕ при остра интоксикация с ФОП при *плъхове*. Хипотезата е, че ИЛЕ ще намали острите респираторни депресии след смъртоносна експозиция към липофилен ОФ агент (паратион). Изследването е проведено с предварително валидиран животински модел на ОФ отравяне с подробни физиологични респираторни записи при Wistar плъхове, анестезирани, но спонтанно дишащи 100 % кислород. Въздушният поток, дихателната честота, дихателният обем, средното артериално налягане и пулсът са записвани цифрово в продължение на 120 min след експозицията или до проява на дихателна недостатъчност. Три изследователски групи включват само паратион ($n = 6$), паратион и ИЛЕ – 5 минути след отравяне ($n = 6$) и паратион и ИЛЕ – 20 минути след отравяне ($n = 6$). Във всички групи паратион е въведен като еднократна перорална доза от 54 mg/kg – четирикратна орална 50 % популационна летална доза на плъхове (LD_{50}). Три болуса на ИЛЕ (15 mg/kg/min) са приложени в продължение на 3 минути с интервал от 20 минути, започвайки, съответно на 5-та и на 20-та минута след отравянето. Времето на ИЛЕ се основава на кинетиката на паратиона. В едната изследователска група ИЛЕ започва 5 минути след отравянето, за да съвпадне с първоначалната абсорбция на паратион. В другата група ИЛЕ се прилага на 20-та минута, за да съвпадне с пиковата интравенозна (*i.v.*) концентрация на паратион. Първичен резултат е процентът на животните с апнея. Вторичният е времето за индуциране на апнея. Резултатите показват, че животните, изложени само на паратион, демонстрират постоянен спад на дихателната честота и дихателния обем след експозиция, като апнеята се появява средно 51.6 минути след отравянето (95 % доверителен интервал [CI] = 35.8 до 5.2 минути). Гризачите, лекувани с ИЛЕ, 5 минути след експозицията, не показват разлика в средното време до апнея (44.5 минути срещу 51.6 минути, $p = 0.29$) или броя животни с дихателен арест (100 % срещу 100 %, $p = 1.00$). Плъховете, лекувани с ИЛЕ, 20 минути след експозицията, показват значително удължено средно време до апнея (95.3 минути срещу 51.6 минути, $p = 0.002$), но няма разлика в броя на тези с дихателен арест (100 % срещу 66.7 %, $p = 0.45$). Заключение на авторите е, че всички животни, изложени на $4 \times LD_{50}$ р.о. паратион, демонстрират апнея и спиране на дишането. ИЛЕ, прилагана веднага след паратиона, не удължава времето до апнея, а тази, приложена 20 минути след въвеждането на паратиона, намалява острите ефекти на ОФ и удължава времето до апнея.

Въпреки това, ИЛЕ понижава в някаква степен дихателната недостатъчност при модел на експозиция към паратион при плъхове.

В изследването на Moshiri и сътр. (2013), *плъхове* с орална експозиция към диазинон, са третирани с ИЛЕ, в продължение на 48 часа. И в този експеримент, приложението на ИЛЕ не предизвиква намаляване на смъртността или увеличаване времето за оцеляване, в сравнение с контролната група, получавала физиологичен разтвор. Това проучване обаче насочва вниманието към значението на времето за инфузия на липиди, спрямо пиковата концентрация на токсиканта в кръвта, установено от Dunn и сътр. (2012).

Докладваните ефекти от липидната инфузия в проучването на Dunn et al. (2012) са трудни за обяснение. Независимо от това, времето на приложение на ЛЕ, което е в основата на експерименталния дизайн, респективно подбирането на началните часове на интралипидната инфузия, свързани с времевите точки на първоначалната и на пиковата концентрация на паратион в кръвта, по всяка вероятност, може да окаже значително влияние върху нейната ефикасност при орална интоксикация. Този параметър, който очевидно е пренебрегнат от Moshiri и сътр. (2013), само доказва важността на времето за инфузия на липиди спрямо пиковата концентрация на токсиканта в кръвта. Звучи парадоксално, но е факт, че забавянето на появата на някои критични токсични ефекти може да даде достатъчен времеви прозорец на лекуващите да използват наличните в момента антидоти и поддържащи грижи.

Интерес представлява проведеното от Becker и Young (2017) ретроспективно проучване, описващо резултатите от лечението с ЛЕ при различни тежки интоксикации при *домашни животни* за период от 4 години (2011 ÷ 2014 г.). Обект на изследването са 9 кучета и 1 котка. Токсичните агенти, причинили отраването са Baclofen; Ivermectin; спиносад плюс Milbemycin oxime; Baclofen плюс Tadalafil; карбамат; Methamphetamine; Dextroamphetamine sulfate; Amlodipine; брометалин, органофосфат. ЛЕ се прилага под формата на стерилна 20 % маслена емулсия, произведена като източник на интравенозни калории и незаменими мастни киселини, която се състои от 20 % соево масло, както и яйчни фосфолипиди, глицерин и вода. В публикацията са докладвани анамнеза, резултати от физикален преглед, клинични признаци, резултати от клинично-патологични тестове, лечение, отговор на лечението и резултат. Осем от 10-те пациенти оцеляват и са изписани. Починалите 2-ма пациенти са интоксикирани с брометалин (невротоксичен родентицид, който уврежда ЦНС) и органофосфат. 6 от 10-те животни развиват липемия вследствие на приложението на ЛЕ, без други известни неблагоприятни ефекти. Заключението на авторите е, че като цяло ЛЕ е безопасна терапевтична възможност и трябва да се има предвид при тежки интоксикации. Приносната стойност на работата се състои в това, че тази поредица от случаи предоставя клинични доказателства за високата ефективност на липидните емулсии в качеството им на антидот при лечение на непубликувани досега токсичности (Amlodipine, карбамат, Methamphetamine и Dextroamphetamine sulfate) и допълнителни доказателства за успех при лечението на индуцираните от Baclofen и Ivermectin токсикози, а така също и доказателства за липсата на ефект при интоксикации с брометалин и органофосфат.

◆ *Перорално приложение*

Tuzcu и сътр. (2014) провеждат експеримент при *плъхове* с индуцирана перорална интоксикация с малатион и последващо перорално въвеждане на ЛЕ. Целта е да се изследва дали оралната липидна емулсия (ОЛЕ) намалява увреждането на β -клетките на панкреаса (P β СI) чрез хелатиране с малатион (М) или потенцира P β СI чрез увеличаване на абсорбцията на М в стомаха. 50 плъха са разделени на случаен принцип в шест групи: контролна група (С); група, получила ОЛЕ (L); М-третирана група (М); група, получила ОЛЕ веднага след въвеждане на М (M0L); група, получила ОЛЕ 6 часа след третиране с М (M6L) и група, получила ОЛЕ 12 часа след въвеждане на М (M12L). Наблюдавани са: малатион-индуцирано увреждане на P β СI, хипергликемия, временна хиперинсулинемия и оксидативен стрес (ОС). Въпреки това, не е отчетена значителна разлика в серумните нива на глюкозата, инсулина, общите оксиданти (ТОС) и чернодробните ТОС между групата M0L и групите С и L. Също така, нивата на инсулин в групата M12L са значително повишени в сравнение с M6L. Биохимичните резултати, потвърдени и от хистопатологията, показват, че прилагането на ОЛЕ, както веднага, така и 6 часа, след третирането с малатион, може в значителна степен да предпази от увреждане β -клетките на панкреаса, а също така да повлияе хипергликемията и ОС. Това предварително проучване показва, че ОЛЕ предотвратява индуцирано от органофосфати увреждане на панкреаса, по-специално β -клетъчно увреждане, ако се въведе до 6 часа след отравянето, след което ефективността ѝ намалява и е напълно неефективна 12 часа след експозицията. Заключение на авторите е, че ОЛЕ може да се разглежда като нов терапевтичен подход за постигане на по-добра прогноза и за намаляване на смъртността при пациентите постъпили в спешните отделения с остри перорални интоксикации с ФОП, особено в рамките на първите 6 часа след поглъщането.

Basarslan et al. (2014) проучват невротоксичния ефект на липидната емулсия при *плъхове*, след перорална интоксикация с малатион. Експериментът е проведен при 48 животни, разделени на случаен принцип в шест групи, включващи: контролна (С), липидна (L) група (18.6 mL/kg перорално ЛЕ), малатион (М) група (10 mg/kg перорално М), M0L група (ОЛЕ, приложена непосредствено след третиране с М), група M6L (ОЛЕ, приложена 6 h след третиране с М), група M12L (ОЛЕ, приложена 12 h след третиране с М). Резултатите показват, че ОЛЕ намалява сериозно нивата на общия оксидантен статус (ТОС) във всички групи в зависимост от времето. Също така, при плъховете от M0L групата в сравнение с M6L и M12L групите се установява значително увеличение на нивата на тоталния антиоксидантен капацитет (ТАС). Няма статистически значима разлика между групите M6L и M12L. Тези биохимични резултати са потвърдени с имунохистохимични резултати. Според авторите ОЛЕ е обещаваща безопасна и ефективна терапия при остри интоксикации с ОФ, особено когато се прилага в началото на отравянето и като такава трябва да се използва в клиничната практика.

В експериментален модел с 49 *плъха* Ozkan и сътр. (2014) изследват ефектите на Intralipid и фенетилов естер на кофеинова киселина (CAPE) върху токсичността на

хлорпирифос за алтернативно или поддържащо лечение при остра интоксикация с ФОП. Гризачите са разделени на случаен принцип в 7 групи. Intralipid (IL) и SAPE са приложени веднага след отравянето с хлорпирифос. Определяни са ниво на серумната AChE, общ оксидантен статус (TOS), общ антиоксидантен отговор (TAR). Извършено е и хистологично изследване на малкия мозък и мозъчната тъкан. Доказано, че ЛЕ има защитен ефект върху серумната AChE, повишава тоталния антиоксидантен капацитет (TAC) и намалява TOS. Апоптозата е намалена в групите, третирани с Intralipid, в сравнение с групата, третирана само с хлорпирифос. Заключение е, че резултатите от това проучване очертават три ключови точки: 1. Активността на AChE е важна за диагностика на ОФ интоксикация, но няма значение за определяне на невродегенерацията; 2. SAPE инхибира активността на AChE и може да увеличи мускариново-никотиновата хиперактивация, поради което не трябва да се използва за лечение на този вид отравяния; 3. Intralipid намалява тежестта на невродегенерацията и симптомите на ОФ интоксикация и може да се използва като поддържащ агент.

Въпреки, че тези проучвания могат да покажат ранното използване на липидни емулсии при отравянето с ФОП като обещаващо, те имат ограничения: първо, не са тествани заедно с други антидоти, и второ, авторите разглеждат предимно антиоксидантния капацитет и апоптозата, а не други клинични аспекти на отравяне. Тъй като нивата на експозиция са под леталните и дори под границата на острата клинична токсичност, тези резултати, както и пероралното приложение на ЛЕ, могат да бъдат от значение за сценариите, свързани с ниско ниво на хронична експозиция или с дългосрочните ефекти при оцелелите от остро отравяне.

Поради това, че ФОП оказват своя ефект сравнително бързо, наложително е да се изследва синергичния ефект на ЛЕ с известните антидоти, преди категорично да се препоръча използването ѝ като допълващ лечението метод.

Към този момент такова проучване е извършено само от Kaupmaz кол. (2014). Целта е да се определят ефектите от комбинираното лечение с Atropine, Pralidoxime и ЛЕ при експериментални *плъхове*, третирани с липофилния органофосфат метилпаратион. Използвани са общо 21 плъха от порода Sprague-Dawley, разделени поравно в 3 групи. Чрез интрагастрален сондаж на животните от I-ва група е въведен метилпаратион в доза 0.24 mg/kg, а при тези от II-ра група същата доза е последвана от повторна доза 0.05 mg/kg Atropine (общо 2.2 mg) и 40 mg/kg Pralidoxime. При третата групата след дозата метилпаратион, перорално е въведена ЛЕ (3 mL/kg), последвана от дозите Atropine и Pralidoxime, както при II-та група. В края на изследването е взета кръвна проба и тъканни проби от мозъка, околоушната жлеза, сърцето, бъбреците, черния дроб, панкреаса, яйчниците и стомаха за изследване чрез електронна микроскопия. Установено е, че животните, отровени с метилпаратион и лекувани с ЛЕ, имат по-слабо увреждане на мозъка, черния дроб и панкреаса в сравнение с тези, получили само конвенционалната антидотна терапия. По-конкретно, те описват намалено увреждане на глиалните клетки, участващи в структурата на кръвно-мозъчната бариера (КМБ), в сравнение с плъховете, третирани само с метилпаратион, предполагайки защита на КМБ. В допълнение, в

жлъчните канали при плъховете, получили ЛЕ, микровилите и пространството на Disse са запазени, докато в другите две групи са изгубили функциите си в резултат на токсични изменения. Също така, не се наблюдава оток в съединителната тъкан между панкреатичните ацини в групата, лекувана с ЛЕ. Поради смъртоносна доза метилпаратион животните не са страдали от дихателна недостатъчност, конвулсии, сърдечен арест или загуба на съзнание. Авторите обаче, посочват, че след лечението с ИЛЕ, гризачите са били изключително активни.

◆ *Интраперитонеално приложение*

Изследване на Vania и сътр. (2005) върху ефекта на ИЛЕ при отравяне с ФОП се основава на интраперитонеално (i.p.) приложение при мишки. Авторите считат, че са необходими допълнителни проучвания, за да се определят разликите във фармакокинетиката и бионаличността на ЛЕ, въведени интраперитонеално спрямо по-директния интравенозен път.

◆ *Вътрекостно приложение*

Проспективно, рандомизирано проучване върху ефективността на вътрекостна ЛЕ с животински експериментален модел е проведено през 2014 година от Fettiplace и сътр. (2014) Целта е да се опрели възможността на вътрекостната инфузия на ЛЕ, да повлиява благоприятно индуцираната от токсиканта кардиотоксичност при анестезирани плъхове. Използвани са възрастни Sprague-Dawley мъжки *плъхове*, разпределени в четири групи: вътрекостно приложение на ЛЕ, вътрекостно физиологичен разтвор, интравенозна ЛЕ (ИЛЕ) и фалшива/ нулева група. Плъховете са упоаявани с газова смес от 1.5 % изофлуран и 95 % кислород. Лявата вътрешна каротидна артерия и двете вътрешни югуларни вени са канюлирани и на дясната каротидна артерия е поставена сонда за поток. Впоследствие при животните, разпределени към т. нар. вътрекостни групи, е канюлирано вътрекостното пространство на по-големият трохантер на лявата проксимална бедрена кост. След хирургичното възстановяване е инжектиран интравенозно Bupivacaine (10 mg/kg) в продължение на 20 секунди, последвано от 10 секунди. Приложено е лечение с ВЛЕ (10 mL/kg за 180 s), вътрекостно физиологичен разтвор (10 ml/kg над 180 s), ИЛЕ (10 ml/kg за 90 s) и фалшиво/нулево лечение (без лечение). По време на експеримента са проследявани и записвани данните от електрокардиограма, аортно кръвно налягане и каротиден кръвен поток. Гризачите, третирани с ВЛЕ, показват значително по-бързо възстановяване на хемодинамичните променливи – връщане на 50 % поток, в сравнение с тези, лекувани с физиологичен разтвор (< 0.05), както и спрямо плъховете без лечение ($p < 0.05$), но със сходна скорост при животните, третирани с ИЛЕ ($p =$ незначителни). При всички групи са отчетени устойчиви отрицателни хронотропни ефекти. Компенсаторно повишаване на системното артериално налягане е наблюдавано при плъховете, лекувани с ИЛЕ. Резултатите показват, че вътрекостната инфузия на ЛЕ бързо повлиява индуцирана от

Виривасаїне сърдечна токсичност при плъхове, но за да се оптимизира този нов път на инжектиране на ЛЕ в спешни ситуации, когато не е осигурен вътресъдов достъп, са необходими по-нататъшни проучвания. Според авторите това е важно за лечението по време на реанимация при пациенти с тежки остри ОФ интоксикации и заедно с наличните данни за употребата на антидоти по вътрестостния път, може да се използва като алтернативна терапия.

През 2012 г., Pan и сътр. съобщават, че ALA (ω -3 полиненаситена мастна киселина) е мощен невропротективен агент срещу индуцирана, от изключително токсичния органофосфат зоман, невропатология. Поради това, че нервните агенти проявяват изразена токсичност, както към периферната, така и към ЦНС, необратимото инхибиране на AChE, респективно прекомерното натрупване на ACh в синапсите води до епилептичен статус, чиято продължителност предизвиква увреждане на мозъка, неврологична дисфункция и има лоша прогноза. Антиконвулсантите са ефективни, но трябва да се прилагат бързо след експозицията. Тъй като тези агенти причиняват тежки отравяния, са необходими ефективни невропротективни препарати за намаляване на мозъчното увреждане и подобряване на когнитивния резултат. ALA е нутрицевтик, съдържаща се в растителни продукти като лен и орехи, и няма известни странични ефекти. *In vivo* е установена е невропротективната ѝ роля срещу мозъчно увреждане, предизвикано от каинова киселина, но нейната невропротективна ефективност срещу нервните агенти е неизвестна. Също така *in vivo*, ALA проявява антидепресантни и противовъзпалителни действия и повишава синаптичната пластичност. Изброените свойства правят тази PUFA потенциален агент, повлияващ невротоксичността на ксенобиотика. Авторите показват, че ALA проявява невропротективни ефекти при индуцирана от зоман патология или в парадигмата на предварително лечение или след лечението. Установяват също така, че подкожното инжектиране на ALA показва по-голяма невропротективна активност в сравнение с интравенозното инжектиране по специфичен за мозъчната област начин.

По-късно, през 2015 година, Piermartiri и съавт. публикуват преглед на възможните механизми на ефикасност на ALA при тежки остри отравяния със зоман. Невропротективното действие на МК има плейотропен характер и известните ѝ противовъзпалителни свойства, както и тези на други ω -3 PUFA могат да играят роля в невропротекцията. Епилептичният статус е резултат от прекомерното натрупване на синаптичен ACh, което от своя страна води до свръхактивиране на мускариновите рецептори. Поради това, че продължителните гърчове причиняват невропатология и дългосрочни последици след тежка остра интоксикация при оцелелите, са необходими по-нови и по-ефективни терапии. Установено е, че плейотропните свойства на ALA водят до координирана молекулярна и клетъчна програма в мозъка за насърчаване на невроналното оцеляване и подобряване на когнитивната функция при животни, но определянето на оптималната доза за медиране на тези ефекти при хората ще изисква допълнителни проучвания. Според авторите ALA може също така да бъде ефективна терапия за възстановяване на мозъчната функция при други остри и хронични невродегенеративни нарушения.

При селскостопанската им употреба, ФОП обикновено са включени в разтворители и повърхностноактивни вещества, които никога не са изследвани при хора с остри отравяния. Разтворителят в състава варира в зависимост както от производителя, така и от вида на самия пестицид, което означава, че са вероятни много комбинации, на които е изложен човека. Възможно е токсичността на разтворителя също да е отговорна, макар и отчасти, за отклоненията, наблюдавани в изхода от интоксикацията и/или по-слабата ефективност на антидотите. За изясняване на значението им се изисква много повече информация за техните ефекти, респективно елиминирането на всеки по-силно токсичен разтворител. Във връзка с това Eddleston и сътр. (2012) изследват ролята на разтворителите коформулант в токсичността на ФОП с нов модел на отравяне при *мини прасета*. За целта животните са третирани орално с клинично значими дози селскостопански емулгируем концентрат **диметоат (ЕС40)** и с **диметоат активна съставка (AI)** – самостоятелно или в разтворители. За оценка тежестта на интоксикацията в продължение на 12 часа са наблюдавани кардиореспираторната физиология и нервнo-мускулната функция (NMJ), активността на АChE в кръвта и концентрацията на плазмения лактат. Отравянето с диметоат ЕС40 причинява спиране на дишането в рамките на 30 минути, тежък разпределителен (дистрибутивен) шок, включващ токсичен шок, ендокринен шок, септичен шок, неврогенен шок, анафилактичен шок, и дисфункция на NMJ, подобно на отравяне при хора. Средното плазмено ниво на млечната киселина нараства до 15.6 [SD 2.8] mM при отровените прасета в сравнение с 1.4 [0.4] при контролите. Умерената токсичност е резултат от отравяне само с диметоат (AI). Комбинирането на диметоат (независимо от еднаквите концентрации – метаболити в кръвта и инхибиране на АChE) с основния разтворител циклохексанон възпроизвежда тежко отравяне, характерно за селскостопанското отравяне при хора с ЕС40 диметоат, което означава, че формулировката без циклохексанон проявява по-малка токсичност за бозайници. ***Тези резултати показват, че разтворителите играят решаваща роля за токсичността на диметоата.*** Регулаторната оценка на токсичността на пестицидите трябва да включва не само доминиращата в момента AI, но и съответния разтворител. Преформулирането на фосфорорганичните инсектициди, за да се гарантира, че селскостопанският продукт има по-ниска токсичност за бозайниците, включително за човека, може да доведе до по-малко смъртни случаи при големият брой суицидни интоксикации.

5.3.2.2. Изследвания при пациенти с остри екзогенни интоксикации

Поради това, че повечето ФОП са силно липоразтворими и са включени в липидни разтворители, ИЛЕ е предложена и при отравяне с ФОП (Zhou et al., 2010). Авторите проучват възможностите за комбиниране на екстракорпорално пречистване на кръвта с инфузия на ЛЕ и предлагат нова терапевтична стратегия за тежко органофосфатно отравяне. Те считат, че ИЛЕ могат да се използват като антидот при отравяне с мастноразтворими вещества. Механизмът за детоксикация на ИЛЕ, свързан с "липидната

мивка" и голямата липидоразтворимост на повечето ФОП предопределят потенциалното клинично приложение на ИЛЕ при лечение на ОФ отравяне. Екстракорпоралното пречистване на кръвта, особено хемоперфузията с активен въглен, е ефективен начин за елиминиране на съдържанието на отрова от кръвта. Y. Zhou и сътрудници предполагат, че комбинацията от ИЛЕ и хемоперфузия с въглен може да се използва за лечение на тежко отравяне с органофосфати. Този нов протокол за терапия се състои от две стъпки: осигуряване на интравенозен достъп до инфузионни липидни емулсии възможно най-скоро и използване на хемоперфузията с въглен за изчистване на органофосфатите, преди да приключи разпределението им в тъканите. Предимствата на тази стратегия се крият в три точки – намаляване на токсичния ефект на ФОП при пациентите чрез изолиране и отстраняване на токсичното съдържание; намаляване дозата на антидотите, а с това и възможните странични ефекти; осигуряване на допълнителен енергиен субстрат за пациентите посредством големият болус от мастни киселини. Авторите считат, че това може да се превърне в осъществима, безопасна и ефективна интервенция за детоксикация при облекчаване на тежкото органофосфатно отравяне, което ще подобри резултата от лечението на пациентите.

Сърдечната токсичност е един от животозастрашаващите ефекти при тежко остро отравяне с ФОП. Mir и Rasool (2014) представят пациент с тежко ОФ отравяне, сърдечно-съдов шок, слабо реагиращ на конвенционални лечения, който според тях може да бъде реанимиран успешно чрез включване в терапевтичната схема на ИЛЕ. Касае се за 26-годишна жена, приета в спешно отделение, след поглъщане на неизвестно количество паратион. Пациентката е тахикардична, тахипнеична и хипотонична с точковидни зеници. Нивото на съзнание е 6 по GCS. Веднага е приложена стандартна схема на интензивно лечение с интубация, механична вентилация, Atropine и Pralidoxime (съгласно протокола на СЗО). Пациентката не реагира според очакванията и състоянието ѝ продължава да се влошава. Поради неуспех на конвенционалното лечение, интравенозно се прилага единичен 100 mL болус 1.5 mL/kg 20% Intralipid, като същата доза се повтаря 2 минути по-късно. За 15 минути сърдечно-съдовата дейност на пациентката значително се подобрява. ИЛЕ е продължена до обща доза от 300 mL, когато екстрасистолите изчезват. Жената е екстубирана на 5-я ден от приема, с GCS резултат от 15. Авторите отбелязват, че това е първия доклад за отравяне с ОФ при хора, който показва ефикасност на интралипидите като антидотна терапия извън приетите протоколи за лечение на токсичност, предизвикана от локални анестетици.

Все още безопасността от приложението на ЛЕ при ОФ отравяне не е категорично доказана, а данните за ефикасността ѝ са ограничени до проучвания върху животни и единични доклади за случаи при хора. По тези причини, в края на 2018 година, е предприето открито пилотно проучване за установяване безопасността на ЛЕ при 40 пациенти със симптоматично отравяне, отговарящи на критериите за включване и изключване, лекувани след информирано съгласие, със 100 mL 20 % ИЛЕ в допълнение към стандартната схема. Те са наблюдавани за промяна в хемодинамичните, хематологичните и биохимичните параметри на различни интервали от време след

започване на терапията. Заболеваемостта, смъртността и появата на нежелани ефекти са сравнени с контролната група. Не са наблюдавани значителни промени, както в хемодинамичните параметри (пулс, систолно, диастолично кръвно налягане и средно артериално налягане), така и в хематологичните и биохимичните параметри. Не са регистрирани нежелани ефекти. В сравнение с пациентите от контролната група, не е отчетена промяна в смъртността, въпреки, че е намалена продължителността на механичната вентилация, престоя в болницата и ранното разрешаване на хипернатриемията. Заключение е, че поради липсата на промяна в наблюдаваните параметри и отсъствието на неблагоприятни ефекти, ИЛЕ може да е безопасна при ОФ отравяне, а това е основание за провеждането на големи RCTs за оценка на клиничната ефективност (Chhabria и сътр., 2019).

III. ОБОБЩЕНИЕ НА ДАННИТЕ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР

Преобладаващата теория за механизма на действие на мастните емулсии е феноменът „липидна мивка“, който се състои в това, че инфузията с ЛЕ създава разширена вътресъдова липидната фаза, в резултат на което създаденият концентрационен градиент тъкан/кръв, изтегля липидоразтворимите вещества от прицелните тъкани към водната плазмена фаза и оттам към новообразуваната липидната фаза. Така токсичното вещество се отдалечава от областите с висока концентрация (сърце и мозък) към "липидната мивка". Въз основа на тази хипотеза, ЛЕ се счита кандидат за генерично обръщане на токсичността, причинена от предозиране на което и да е липофилно лекарство.

Терапията с интравенозна липидна емулсия (ИЛЕ), известна също като липидна реанимационна терапия (LRT) е съвременното препоръчано лечение за локална анестетична системна токсичност (LAST) от професионални сдружения като Американското общество за регионална анестезия (ASRA) и Асоциацията на анестезиолозите на Великобритания и Ирландия. Съгласно указанията на Американската асоциация за сърдечни заболявания от 2015 г. относно „Специални обстоятелства на реанимация“, ИЛЕ е утвърден ефективен метод за терапия на индуциран от локална анестезия сърдечно-съдов колапс и се препоръчва като допълнение към усъвършенстваните мерки за поддържане на сърдечната дейност при съмнения за последващ индуциран сърдечен арест. Въпреки, че точните механизми на действие на ИЛЕ изискват допълнително изясняване, ключовият компонент вероятно се дължи на ефективните свързващи свойства на емулсията, поради което препоръките са ИЛЕ да се използва при появата на неврологични или сърдечно-съдови симптоми.

В условията на други липофилни лекарствени токсичности, причиняващи хемодинамичен компромис, когато стандартните протоколи за реанимация са неуспешни, се препоръчва на клиницистите да обмислят приложение на ИЛЕ.

1. Текущи препоръки и практически съображения за приложението на интравенозните липидни емулсии в клиничната токсикология

След първоначалното използване на ИЛЕ при лечението на LAST, впоследствие този иновативен метод се екстраполира към интоксикации и с други липидоразтворими ксенобиотици (Siriani et al., 2008, Weinberg et al., 2009). Публикуваните, макар и единични доклади за случаи на успешна реанимация при хора, повишават интереса към потенциалната полза от ЛЕ при сърдечни арести, дължащи се на отравяния с широк спектър липофилни лекарства (Brent, 2009, Picard and Harrop-Griffiths, 2009). Две изчерпателни литературни рецензии описват употребата на ИЛЕ в условията на предозиране извън LA (Cave and Harvey, 2009, Jamaty et al., 2010). С най-голяма клинична значимост са отравянията, причинени от ТСА и други психотропни медикаменти, блокери

на Ca^{2+} -канални и β -блокери, които имат подобни на местните анестетици свойства за блокиране на Na^{+} -канални. Предполага се, че ИЛЕ упражнява същия ефект на "липидна мивка" с тези липофилни лекарства, като по този начин намалява количеството на активното вещество в прицелната тъкан и понижава токсичността (Leskiw and Weinberg, 2009). Weinberg и сътр. (2009) провеждат изследвания и със специфични медикаменти (Diphenhydramine/Dimedrol, Bupropion, Lamotrigine) и Cocaine. Moshiri и Etemad (2011) описват успешното прилагане на ИЛЕ при лечението на пациенти с остри отравяния с лекарства, притежаващи потенциала да влияят върху нервната и сърдечно-съдовата система, като Clomipramine, Verapamile, Propranolol, Bupropion, Lamotrigine, Quetepine и Serteraline. Налична е научна информация за ефективността на мастните емулсии при остри отравяния с антиепилептични лекарства. Установено е, че приложението на ИЛЕ при пациенти с тежки интоксикации може да „обърне“ развитието/прогреса на клиничните симптоми на отравянето и да спаси живота им. Публикуват се съобщения за предполагаема ефикасност на инфузията с ЛЕ, освен за лечение на предозирание с ТСА, блокери на Ca^{2+} -канални, β -блокери, няколко разновидности на психотропни агенти, но и при интоксикации с липофилни инсектициди и органофосфати (Albright, 1979, Weinberg et al., 2009). Все по-често ИЛЕ се предлага като нов подход при остри отравяния с ФОП. Механизмът за детоксикация на ИЛЕ, свързан с "липидната мивка" и голямата липидоразтворимост на повечето ФОП предопределят потенциалното клинично приложение на ИЛЕ при лечение на този вид тежки интоксикации. Дозирането на мастната емулсия се основава на терапевтичните препоръки за реанимация при бупивакаинова токсичност, тъй като до момента не е установен оптимален режим за лечение на не-LA токсичност.

Докладваният случай от Nan и сътр. (2010) за използването на ИЛЕ при лечение на пациент с рефрактерна хипотония, причинена от глифозат-сърфактант хербицид (GlySH), привлича вниманието на редица специалисти. Авторите считат, че циркулаторния шок е основна причина за смъртност при отравяне с глифозат-сърфактант (GlySH) и акцентират върху това, че състоянието реагира слабо на конвенционалните терапии. Прилагането на болус ЛЕ (100 mL) и последваща инфузия (400 mL), предизвика бързо и драстично връщане към нормалното кръвно налягане. Последват и други доклади. При пациенти, Gil и сътр. (2013), изследват потенциалните антидотни ефекти на ИЛЕ за лечението на сърдечно-съдова токсичност, предизвикана от глифозат. Mahendrakar и сътр. (2014) съобщават за случай при 35-годишен мъж, който развива сърдечно-съдов шок и бъбречна недостатъчност, след умишлено поглъщане на около 200 mL ОФ хербицид, съдържащ глифозат. Комбинираната терапия с включване на 20 % ИЛЕ (100 mL) е прилагана за период от няколко дни, до постигане на клинично подобрение и пациентът е изписан без съобщения за последствия. Тъй като за отравянията с ФОП няма специфичен антидот, този доклад подчертава значението на ИЛЕ като навременна системна поддържаща мярка и единствен метод на лечение за постигане на успешен резултат. Сърдечната токсичност, един от животозастрашаващите ефекти при остра интоксикация с ФОП, понякога се предшества от симптоми на ЦНС. По тази причина някои лекари прилагат ИЛЕ по-рано,

преди прогресирането на токсичния синдром. Например Foxall и кол. (2007) описват използването на ИЛЕ за лечение на ЦНС-токсичност и камерна ектопия в опит да се предотврати прогресирането до сърдечен арест. Mir и Rasool (2014) представят пациент с тежко ОФ отравяне, сърдечно-съдов шок, слабо реагиращ на конвенционални лечения, реанимиран успешно чрез включване в терапевтичната схема на ИЛЕ, което според тях показва ефективността на интралипидите като антидотна терапия извън приетите протоколи за лечение на интоксикации, предизвикана от локални анестетици. Marinov и сътр. (2018) докладват клиничен случай на 64-годишен мъж, хоспитализиран в КИЛООТ – ВМА – Варна, след орален прием на 50 mL фенитроцион, който при постъпването в болницата е с тахипнея и потиснато съзнание със стойност по GCS – 8. На 3-я час в лечебната схема е включен Intralipid 20 %, като болус доза 1.5 mL/kg, с последваща инфузия със скорост 0.25 mL/kg/min до обща доза 1000 mL. На 16-я час съзнанието е възстановено (GCS 15). Това дава основание на авторите да считат, че при тежки интоксикации с ФОП, ИЛЕ може да се прилага като допълнителен метод за овладяване, както на кардиотоксичните, така и на невротоксичните ефекти.

Въпреки, че тези проучвания могат да покажат ранното използване на ЛЕ при отравянето с ФОП като обещаващо, те имат ограничения защото не са тествани заедно с други антидоти. Поради това, че ФОП оказват своя ефект сравнително бързо, препоръчително е да се извършат проучвания, за да се изследва синергичният ефект на ЛЕ с известните антидоти, преди да се направи категорично заключение за използването ѝ.

Независимо от съществуващите незначителни различия между отделните гайдлайни, е налице общоприет подход, който подрежда приоритетите в съответния ред: управление на дихателните пътища (за осигуряване на оптимална оксигенация и вентилация); потискане на гърчовете (за предпочитане с бензодиазепин); инфузия на ЛЕ за овладяване признаците и симптомите на токсичност.

Според препоръчания понастоящем протокол, когато се използва липидна инфузия при състояния на остра токсичност, първоначално се въвежда липиден болус от 20 % ЛЕ (~ 1.5 mL/kg телесна маса), последван незабавно от непрекъсната инфузия (~ 0.25 ÷ 0.5 mL/kg/min) за ~ 10 минути, след възстановяване на жизнените показатели. Болусната инжекция е ключова за бързото клинично подобрение, тъй като осигурява необходимата голяма липидна маса за постигане на желания ефект. В повечето случаи се използва единичен болус, но ако не се постигне стабилност на кръвообращението, може да се приложи реболус или увеличена инфузия за възстановяване на спонтанната циркулация и за понижаване на артериалното налягане. Горната граница, препоръчана за първоначално дозиране, която не трябва да се превишава, е 10 mL/kg ИЛЕ за 30 минути.

Независимо от съществуващи протоколи за прилагане на ЛЕ в условията на LAST, не е установен оптимален режим за лечение на други остри отравяния. Преди терапията с ИЛЕ да бъде препоръчана като интервенция от първа линия при предозиране извън LA са необходими допълнителни клинични доказателства (Jamaty et al., 2010). Понастоящем употребата на ИЛЕ за нелокална анестетична токсичност и за други токсични агенти се

базиран най-вече на животински модели, проучвания при хора с недостатъчна достоверност и доклади за единични клинични случаи (Albright, 1979, Weinberg et al., 2009).

Всичко това показва необходимостта от мащабни RCTs при хора, както за категоричното доказване на терапевтичната ефективност на ИЛЕ, така и за оформяне на развиващите се препоръки за прилагането им в условията на остри отравяния с нелокални анестетични лекарства и с други липофилни токсични агенти.

2. Безопасност на липидните емулсии

Към този момент, няма яснота какво е максимално допустимото количество ЛЕ, което може да се приложи безопасно при случаи на остра токсичност. Hiller et al. (2010) правят първи опит за определяне на LD₅₀ (LD₅₀ = 67 +/- 11 (SEM) mL/kg) за 20 % липидна инфузия при анестезирани плъхове.

Публикувани са белодробни усложнения след инфузия на ЛЕ, които се отнасят до въвеждането на големи количества разтвори за парентерално хранене във високи концентрации, особено при новородени. Не са докладвани подобни събития при реанимации с ИЛЕ, както и сериозни клинични усложнения след употребата им за лечение на медикаментозна токсичност. Случай на масивно предозиране е съобщен от West и сътр. (2010) при 72-годишен пациент с тежко отравяне с Amlodipine (блокатор на Ca²⁺ канали). Поради объркване в протокола по погрешка се вливат 2 L 20 % ЛЕ. Независимо от това, че пациентът не проявява директни сърдечни и белодробни усложнения, резултат на масивното предозиране, екстремната липемия пречи на коректното отчитане на различните лабораторни изследвания.

Magwick и сътр. (2009) разглеждат случай на пациент, който развива химическа хиперамилаземия без симптоми на панкреатит след успешно липидно преодоляване на сърдечен арест, предизвикан остра интоксикация с Vivipacaine. Тъй като съществува поне теоретична възможност за развитие на панкреатит, предизвикан от хиперлипидемия, в този случай е разумно да се направи задълбочена оценка на състоянието на пациента, след болус приложението на ЛЕ. Друг поучителен обрат в този случай е, че сърдечно-съдовата нестабилност се повтаря 45 минути след спиране на липидната инфузия и изчерпването на липидния разтвор. За щастие болният реагира на терапията и в крайна сметка се възстановява. Тази проява показва, че пациентите се нуждаят от внимателно наблюдение в продължение на няколко часа след липидна реанимация и лекарите трябва да бъдат подготвени да възобновят липидната терапия, ако е необходимо.

Все още безопасността от приложението на ЛЕ при ОФ отравяне не е категорично доказана, а данните за ефикасността ѝ са ограничени до проучвания върху животни и единични доклади за случаи при хора. По тези причини, в края на 2018 година, е предприето открито пилотно проучване за установяване безопасността на ЛЕ при 40 пациенти със симптоматично отравяне, отговарящи на критериите за включване на 100 mL 20 % ИЛЕ в допълнение към стандартната схема, след информирано съгласие. Те са наблюдавани за промяна в хемодинамичните, хематологичните и биохимичните

показатели на различни интервали от време след започване на терапията. Заболеваемостта, смъртността и появата на нежелани ефекти са сравнени с контролната група. Не са наблюдавани значителни промени, както в хемодинамичните (пулс, систолно, диастолично кръвно налягане и средно артериално налягане), така и в хематологичните и биохимичните параметри. Не са регистрирани нежелани ефекти. В сравнение с пациентите от контролната група, не е отчетена промяна в смъртността, въпреки, че е намалена продължителността на механичната вентилация, престоя в болницата и ранното разрешаване на хипернатриемията. Заключение е, че поради липсата на промени в наблюдаваните показатели и отсъствието на неблагоприятни ефекти, ЛЕ може да е безопасна при ОФ отравяне, което е сериозно основание за провеждането на големи RCTs, за оценка на клиничната ефективност (Chhabria, 2019).

3. Перспективи в приложението на интравенозните липидни емулсии

Разбирането на механизма (механизмите), които са в основата на ефектите от инфузирането на липидна емулсия, може да доведе до подобро лечение на лекарствената токсичност, както и да разшири използването на липидната реанимация в други клинични сценарии, каквито са острите отравяния с органофосфатни инсектициди и с други липофилни ксенобиотици.

От съществено значение е да се вземат предвид общите ограничения, произтичащи от интерпретацията и клиничната екстраполация на случаите на остра токсичност, при които е приложена инфузия с ЛЕ. Някои отклонения са свързани с докладвани положителни резултати и корелативното, предполагаемото недостатъчно докладване на неуспешни липидни реанимации, което може да даде прекалено оптимистичен разказ за ефикасността на тази терапия. От друга страна, неуспехите на липидната реанимация не трябва автоматично да се приписват на използването на емулсията, тъй като много други фактори при пациента или лечението могат да допринесат за лош резултат. Тежките съпътстващи заболявания, непреодолимо предозиране, забавена интервенция, неадекватна поддръжка на дихателните пътища, некачествени основни животоподдържащи процедури, използване на грешна доза при прилагането на ЛЕ, биха могли да доведат до неуспешна реанимация. Други проблеми относно докладването са свързани, от една страна, с факта, че ЛЕ започва да се прилага все по-често и свързаните с това опасения, че по-малко лекари вероятно биха съобщили съответните случаи и от друга, с обстоятелството, че редакторите са по-малко склонни да ги публикуват. Тези причини водят до сериозна загуба на нова, ценна информация. Подобно подценяване може да „балансира“ ефекта от положителното отклонение при отчитането, но значението на тези противоположни фактори остава неизвестно.

Особено важно е използването и методите на терапията с ЛЕ да се ръководят от лабораторни доказателства и клиничен опит. Сериозен напредък при постигането на тази цел може да бъде съпоставянето и анализа на изчерпателна база данни (предклинични и клинични проучвания) за случаи на липидна реанимация.

Възможно е да бъдат идентифицирани и по-нови потенциални приложения в реанимацията, а също и при други клинични сценарии. Такива са например купиране на миокардното реперфузионно увреждане (Rahman et al., 2011), белодробна хипертония (Umar et al., 2011), както и на проявена в други органи токсичности, за чието повлияване от приложението на ИЛЕ има ограничена информация.

Заклучението е, че поради все още епизодичното приложение на ИЛЕ в токсикологичната практика, наличната научна информация (case reports) за терапевтичните й ефектите при ОЕИ с ксенобиотици, проявяващи невротоксично действие (лекарствени продукти и ФОП) е твърде оскъдна, а данните недостатъчно достоверни. Липсват и надеждни експериментални проучвания, изясняващи точния механизъм на действието на ЛЕ при остри интоксикации с ФОП. Възможно е ЛЕ да повлияват различни волтаж-зависими канали, локализирани в невроналната мембрана и регулиращи инфлукса и ефлукса на йони в клетката. Освобождаването на невротрансмитери е Ca^{2+} -зависим процес. Пониженото съдържание на Ca^{2+} йони в цитоплазмата на холинергичните неврони води до потискане екзоцитозата на ACh в синапса. Хипотетично това би могло да е начин за потискане на парасимпатиковата активност при отравяне с пестициди и съответно намаляване проявата на клиничните симптоми.

Насоящият дисертационен труд може да допълни съществуващите към момента данни за потенциалната протективна роля на ИЛЕ при лечението на пациенти с ОЕИ с невротоксични лекарствени средства и с органофосфатни пестициди, а предклиничните изследвания да послужат за основа на по-нататъшни експериментални и клинични проучвания.

IV. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на дисертационния труд е да се проучат терапевтичните ефекти на интравенозни липидни емулсии при остри отравяния с някои липофилни ксенобиотици, проявяващи невротоксично действие – медикаменти и фосфорорганични пестициди (клинични данни) и при експериментален модел на остра интоксикация с органофосфатния инсектицид диметоат.

За достигане на целта са формулирани следните основни задачи:

1. Ретроспективно, за период от 10 години (2010 ÷ 2020 г.), да се проучат острите екзогенни интоксикации с липофилни лекарствени продукти, проявяващи невротоксично действие и с пестициди, при пациенти, лекувани в Клиника за интензивно лечение на остри отравяния и токсикоалергии при ВМА – МБАЛ – Варна.

1.1. Да се установят динамиката и честотата на приложение на интравенозни липидни емулсии при острите отравяния с невротоксични лекарствени продукти и с пестициди.

1.2. Да се идентифицират водещите медикаменти с невротоксично действие и вида на пестицидите, причина за острите екзогенни интоксикации, във всяка етиологична група.

2. Да се обработят и анализират основните данни, вписани в медицинската документация на пациентите – демографски, клинични, клинично-лабораторни, продължителност на хоспитализацията и изхода от проведената терапия.

2.1. Да се оценят различията в клиничната изява в зависимост от настъпилите усложнения (неврологични, сърдечно-съдови, чернодробни и бъбречни) при пациентите, лекувани със стандартните реанимационни и детоксично-депурационни методи и тези, при които в терапевтичната схема е включена ИЛЕ, продължителността на болничния престой и изхода от интоксикацията, с акцент върху леталитета.

3. Да се проучи протективния ефект на препоръчаната за терапия на остри отравяния в хуманната медицина болус доза 1.5 mL/kg 20 % ИЛЕ при опитни плъхове с диметоат-индуцирана остра интраперитонеална интоксикация *in vivo*

3.1. Да се проучи ефекта на ЛЕ върху сърдечната и дихателната честота, и преживяемостта при отровените с диметоат експериментални гризачи.

3.2. Да се проучат ефектите на ЛЕ върху някои поведенчески функции при експерименталните гризачи чрез изследване на общата им двигателната активност с тест на откритото поле (*Open-field test*) и на изследователското поведение с *Hole board test*.

3.3. Да се проследят възможните нежелани реакции от страна на основни органи, свързани с приложението на ЛЕ върху опитните животни, чрез сравняване на биохимичните показатели с тези на контролната група.

V. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Дисертационният труд е реализиран в Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“, Факултет по Фармация, Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна и Клиника за интензивно лечение на остри отравяния и токсикоалергии (КИЛООТ) при ВМА – МБАЛ – Варна.

1. Клиничен материал

Проучването е ретроспективно и обхваща пациенти с остри отравяния, преминали през КИЛООТ при ВМА – МБАЛ – Варна за 10-годишен период (2010 ÷ 2020 година). Достъпът до медицинската документация е осигурен с разрешение от Комисията по етика към ВМА – МБАЛ – Варна.

При 900 пациенти отравянето е с лекарствени средства, проявяващи невротоксично действие, при 100 – с пестициди. 951 от тях са лекувани със стандартната реанимационна и детоксично-депурационна терапия, а при 49, в качеството на антидот, е приложена ИЛЕ.

Обект на нашето изследване са **321** пациенти. При **301** отравянето е с лекарствени средства от фармакологични групи с изразени ЦНС-ефекти – BZD (**226**) и АЕ (**75**), при **20** – с пестициди. **286** пациенти (BZD – **201**, АЕ – **69**, ФОП – **16**) са лекувани със стандартната реанимационна и детоксично-депурационна терапия, а при **35** (BZD – **25**, АЕ – **6**, пестициди – **4**) в качеството на антидот, е приложена интравенозна липидна емулсия.

2. Експериментални животни

Опитите за проучване протективния ефект на 20 % ИЛЕ при остра интоксикация с *диметоат* са проведени върху **42** мъжки полово зрели плъхове от порода Wistar с тегло 250 ÷ 300 g, осигурени от Вивариума на МУ – Варна. Животните са отглеждани при стандартни лабораторни условия в пластмасови клетки – 12-часов цикъл светло/тъмно, неограничен достъп до питейна вода и храна за гризачи, осигурени оптимална температура (20 ÷ 25 °C), влажност и вентилация на помещенията. Експерименталните процедури по третиране на животните и експериментите с тях са извършени в съответствие с националните и международните изисквания и правилата за работа с експериментални животни на Комисията по етика на БАБХ (Наредба № 20 от 01.11.2012 г. за минималните изисквания за защита и хуманно отношение към опитните животни и изискванията към обектите за използването, отглеждането и/или доставката им, в сила от 01.01.2013 г., издадена от Министерство на Земеделието и храните, Обн. ДВ бр. 87 от 09.11.2012 г.), основаващи се на Европейската директива (2010/63/EU) и Разрешително за използване на животни в опити (141/23.06.2016 г.) в съответствие с правилата за хуманно отношение и работа с експериментални животни във Вивариума на МУ – Варна, съобразени със законовите разпоредби в Република България.

3. Фармакологични средства и химикали

- Dimethoate Cheminova A/SP.O. Box 9DK-7620 Lemvig Denmark (чистота 95.8 %) – органофосфатен инсектицид. Прилага се под форма на 40 % работен инжекционен разтвор.
- Липидна емулсия *Intralipid*[®] 20 % 500 mL (Fresenius Kabi AB)
- Физиологичен разтвор – банка 0.9 % NaCl, 500 ml (B. Braun Melsungen AG)
- Midazolam, amp. 5 mg/mL инжекционен разтвор (Panpharma Laboratories, France)
- Diethyl ether, anhydrous 1L (Sigma-Aldrich) (чистота ≥ 99.7 %) – за седация преди декапитация

4. Апарати и прибори

- ЕКГ-монитор Bionett Co, Ltd, модел ВМЗ – за мониториране на сърдечната дейност на плъховете
- Центрофуга Ohaus, Frontier[™] 5706 – за фракционирание на кръвните проби
- Костотом – ножица за бързо прекършване на гръбначния стълб в областта на врата при опитни гризачи
- Експериментална постановка за Open field test
- Експериментална постановка за Hole board test

5. Методи, използвани при анализа на клиничните данни

5.1. Документални

Проучена е медицинската документация на пациентите, обект на настоящия труд. За оценка на клиничната ефективност на ИЛЕ те са разпределени в две групи:

- Група, при която не е използвана ИЛЕ (n = 286)

- Група пациенти с включена ИЛЕ към стандартната терапевтична схема (n = 35): *Intralipid* 20 % – при 22, *Lipovenous* 10 % – при 7, *Kabiven* – при 5 и *Periolimel* – при 1.

Направен е сравнителен анализ на основните параметри, вписани в медицинската документация на болните (лекувани без ИЛЕ и тези с приложена ИЛЕ) – демографски, причина за отравянето, вид на токсичния агент, коморбидност, клинични, клинично-лабораторни изследвания при постъпването, проведено лечение. За установяване на нежелани лекарствени реакции, свързани с приложението на ИЛЕ като антидот, са проследени усложненията в хода на терапията (неврологични, сърдечно-съдови, чернодробни), продължителността на болничния престой и изхода от интоксикацията, с акцент върху леталитета.

6. Методи, използвани при изследване на протективния ефект на липидна емулсия при опитни плъхове

6.1. Поведенчески експериментални протоколи

За оценка ефективността на ЛЕ върху невротоксичността на *диметоата* експерименталните плъхове са подложени на поведенчески тестове – за проследяване на общата двигателна активност с теста на откритото поле (*Open field test*) и на проучвателната активност – с тест за пространствена ориентация (*Hole board test*).

6.1.1. Метод за изследване на двигателната активност— тест на откритото поле (*Open field test*) (Walsh & Cummins, 1976)

Според Lister (1990) този поведенчески метод осигурява уникалната възможност за проследяване на общата двигателна активност на гризачи, изследователското поведение, а също така и за получаване на ориентировъчни данни за ефекти върху тревожността.

Постановка. Откритото поле представлява затворена платформа с размери 100×100×40 cm, с непрозрачни стени, боядисани в бяло. Подът е разграфен на еднакви по размер полета, очертани с дебели линии (20×20 cm), оформящи еднакви квадрати.

Опитният плъх се поставя в центъра на полето, което се обособява като централен регион. На всяко животно се дава свобода на движение в рамките на 5 min в откритото поле и визуално се проследяват неговите активности. Отчитат се броя на хоризонталните движения (полетата, които гризачът преминава с четирите си лапи), вертикалните движения (брой изправяния на задни лапи, включително подпирането до стените на полето с предни лапи) и времето, прекарано в централното поле в секунди. След всяко животно полето се почиства с 95 % етилов спирт и се подсушава.

Приема се, че централните полета се свързват със заплахата за гризачите в по-голяма степен отколкото периферията. По този начин времето, прекарано в периферията (тигмотаксис), също може да се счита показател за нивото на тревожност (Simon et al., 1994), а удължаването на времето на престой в централните полета се интерпретира като намалено ниво на тревожност.

Тестът се извършва след интраперитонеално инжектиране на разпределените в групи плъхове с изследваните вещества. Чрез поведението на гризача върху откритото поле се проследяват промените в двигателната активност в отговор на въздействието на въведения препарат. Високата честота на наблюдаваните поведенчески феномени (брой на пресичанията на обозначените върху полето линии и на изправяне на плъховете на задни лапи) е показателна за стимулиране на общата локомоция.

6.1.2. Тест за проследяване на проучвателната активност (*Hole board test*) – по метода на Boissier и Simon (1964)

Тестът се провежда с мъжки полово зрели Wistar плъхове. Експерименталният протокол се базира на вроденото изследователско поведение на гризачите, поставени в нова среда – стереотип на „потопяне“ на главата до ушите в дупките, разположени по пода. Честотата на тази активност е индикатор за проучвателно поведение. Гризачите, поставени в новата среда, изследват пода на постановката по характерен начин – неколккратно подушване на отвора с последващо ориентиране към следващия и т. н.

Липсата на изследователска активност се отчита като наличие на негативно влияние върху нормалното любопитство на опитните животни.

При повтарящи се изследвания степента на изследователската активност за изучаване на първоначално непознатата обстановка намалява, което е показател за разпознаване на постановката от страна на животните.

Постановка: Открита платформа (40 x 40 см), оградена с прозрачни стени. Върху експерименталното поле са изработени 16 отвора с диаметър 3 см, разположени на разстояние 10 см (от център до център). Наблюдава се проучвателната активност на животните и нейните вариации, предизвикани от приложението на изследваните вещества.

При обучението в началото на експеримента (обучителна фаза) всяко животно, при спазване на тишина, се поставя върху равномерно осветеното поле, за период от 3 минути, след което се инжектират съответните вещества. Тестът за определяне проучвателната активност и пространствената памет на плъховете се провежда 24 часа след последното третиране, като се проследява същия показател за период от 3 минути.

6.2. Експериментален модел на индуцирана с диметоат остра интраперитонеална интоксикация при плъхове

По данни на Международната програма за химическа безопасност (IPCS, 1989), *диметоатът* има умерена остра токсичност при бозайници и е класифициран в „клас II, умерено опасно“ съединение (LD_{50} при *плъхове* е 400 mg/kg телесно тегло). Според Директива 423 на Организацията за икономическо сътрудничество и развитие (OECD) средната летална орална доза на *диметоат* за плъхове LD_{50} е 300 ÷ 500 mg/kg. В проучвания за остра токсичност при плъхове Gallo and Lawryk (1991) определят средна летална доза на *диметоат* при интраперитонеално приложение – LD_{50} i.p. в диапазона 180 ÷ 330 mg/kg. След анализ на наличните в специализираната литература данни, за достигане на поставената от нас цел, е подбрана средна работна доза LD_{50} i.p на *диметоат* 200 mg/kg.

Като средство за седация на плъховете при измерване на сърдечната и дихателната честота е използван Midazolam (Tsukamoto, 2016), бензодиазепин с много кратък плазмен полуживот ($T_{1/2}$ 1.5 ÷ 2.5 h), използван като премедикация при анестезия, седация преди хирургични интервенции, а също и като сънотворно. Той е предпочитано седативно-сънотворно лекарство, защото постига бърза седация при минимални сърдечно-съдови ефекти, в т. ч. слабо повлиява сърдечната честота (Heinzmann, 2012). Приложен е в

стандартната за целта доза 4 mg/kg i.p. (посочена в гайдлайните по обща анестезия и аналгезия при мишки и плъхове, март 2016 година).

Използваната доза на ЛЕ е съобразена с определената от G. Weinberg и одобрена от Американското дружество по регионална анестезия (ASRA) болус 1.5 mL/kg 20 % ИЛЕ за използване като антидот при животозастрашаващи липофилни лекарствени интоксикации (Neal, 2012) и с оценката за безопасност на ЛЕ (Rothschild, 2010).

Всички работни разтвори (*физиологичен, диметоат, Midazolam и ЛЕ*) са въвеждани интраперитонеално в допустимите за плъхове обеми – 0.5 mL/100 g т.м.

Критерий за преживяемост, след остро отравяне с *диметоат*, е броя оцелели животни за 24 часа в изследваните групи.

6.2.1. Дизайн на лабораторен експеримент № 1

В този експериментален модел са наблюдавани сърдечната и дихателната честота, и е отчетена преживяемостта при опитните животни с диметоат-индуцирана остра интоксикация, при които в качеството на антидот е приложена липидна емулсия в препоръчаната за лечение на остри отравяния в хуманната медицина болус доза ИЛЕ.

Използвани са **21** опитни гризачи, разпределени на случаен принцип в 3 групи по 7 животни:

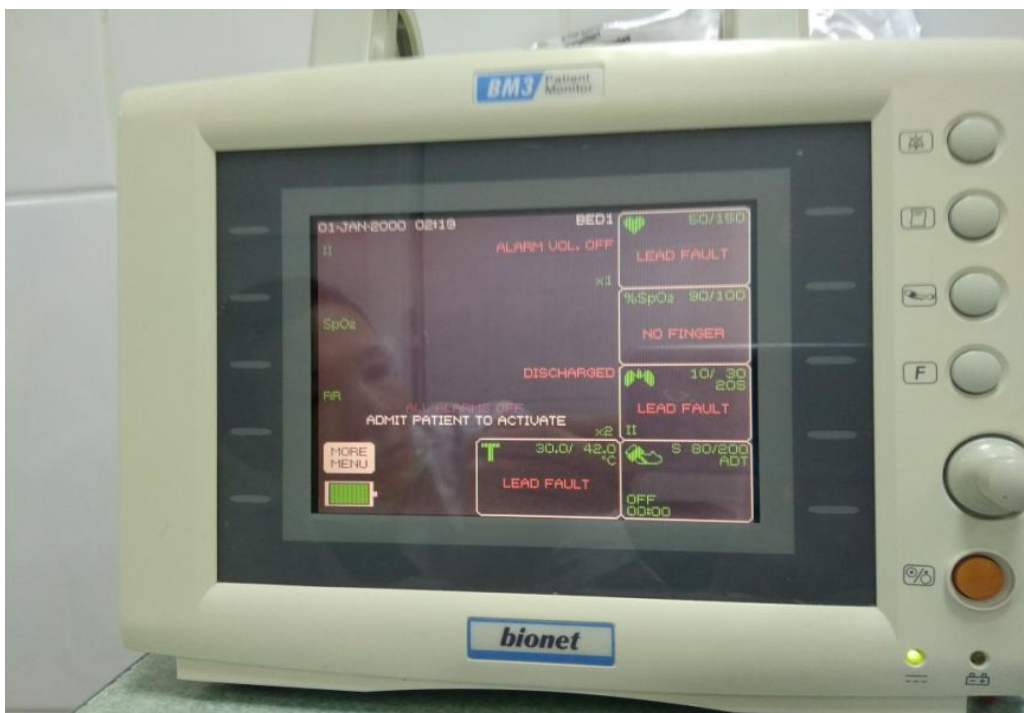
- Група I – здрави плъхове, третирани само с физиологичен разтвор (*контролна*)
- Група II – плъхове, третирани с *диметоат*
- Група III – плъхове, третирани с *диметоат* и лекувани с болус доза от 1.5 mL/kg 20 % ЛЕ.

На 5-та, 10-та, 15-та, 20-та, 25-та и 30-та минута след въвеждането на *диметоата* и ЛЕ, са измервани дихателната и сърдечната честота.

Седираните плъхове се поставят легнали по гръб, като самозалепващите се електроди на ЕКГ се закрепват билатерално в сърдечната област (Снимки № 1, 2).



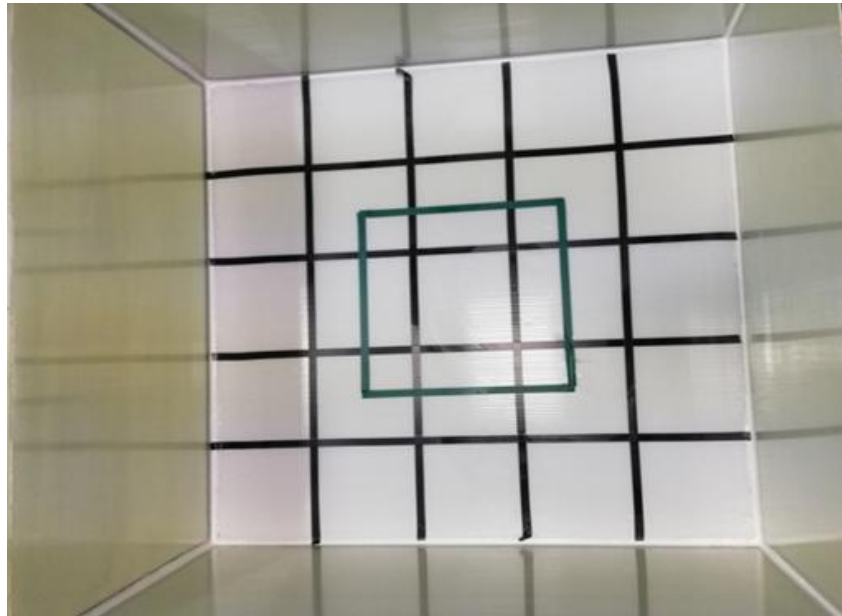
Снимка № 1. Позициониране на електродите на ЕКГ- монитора в сърдечната област на гризача



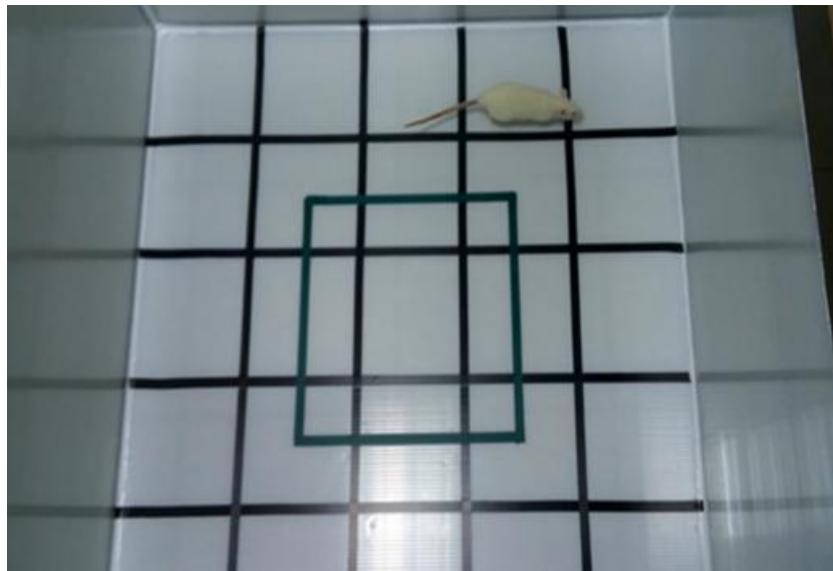
Снимка № 2. Запис на сърдечната честота при плъх

6.2.2. Дизайн на лабораторен експеримент № 2

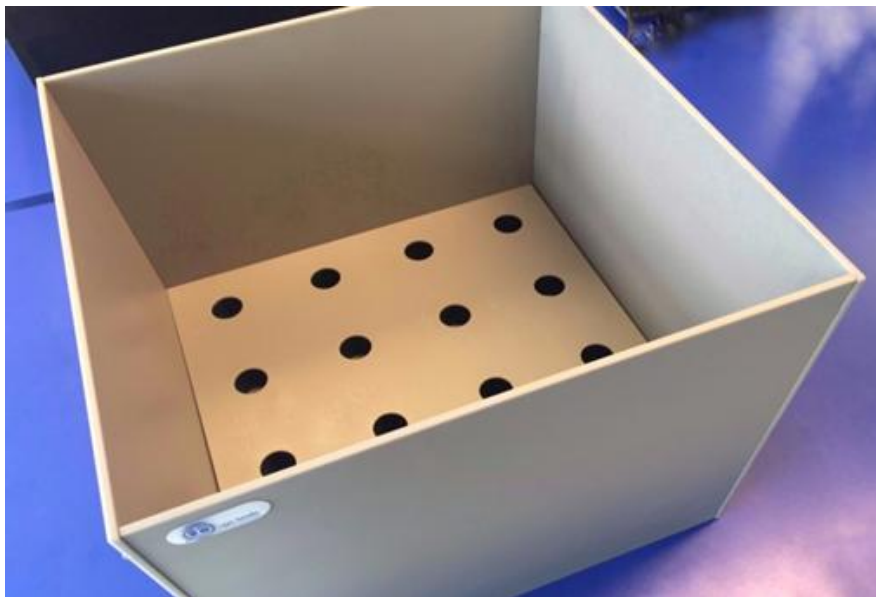
За оценка ефективността на препоръчителната болус доза ИЛЕ върху невротоксичността на диметоата при опитните гризачи са изследвани общата двигателна активност – с теста на откритото поле (*Open-field test*) (Снимки 3, 4) и проучвателната активност – с тест за пространствена ориентация (*Hole board test*) (Снимки 5, 6).



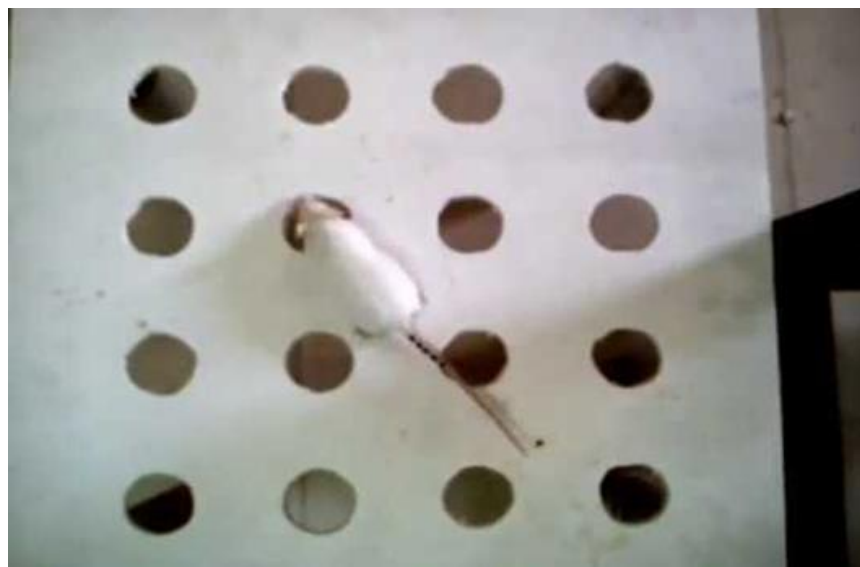
Снимка № 3. Опитна постановка на *Open-field test*



Снимка № 4. Плъх, подложен на *Open-field test*



Снимка № 5. Опитна постановка на *Hole board test*



Снимка № 6. Плъх, подложен на *Hole board test*

Експериментът е проведен с **21** опитни животни, разпределени на случаен принцип в 3 основни групи по 7 животни във всяка:

- Група I – здрави плъхове, третирани само с физиологичен разтвор (*контролна*)
- Група II – плъхове, третирани с *диметоат*
- Група III – плъхове, третирани с *диметоат* и лекувани с болус доза 1.5 mL/kg 20 % *ЛЕ*, въведена на 20-та минута, след интоксикацията.

Проследени са възможните нежелани реакции от страна на основни органи, свързани с приложението на ЛЕ върху опитните гризачи, чрез сравняване на клинично-лабораторните показатели: ChE, глюкоза, билирубин (общ и тотален), общ холестерол, триглицериди, чернодробни ензими (GGT, ASAT, ALAT), урея и креатинин с тези на контролната група.

След края на експеримента плъховете се декапитират под етерна наркоза. Необходимата за клинично-лабораторните изследвания кръв се взема от подезичната вена. Не по-късно от 30 min, след вземането, кръвните проби се центрофугират в продължение на 10 min при 3000 rpm, при стайна температура +25°C. Веднага след това отделената плазмената фракция се замразява в хладилник при T-20°C и така се съхранява до анализа. При отровените с диметоат животни кръвта се взема веднага след смъртта им, а при преживелите гризачи – на 5-я ден след интоксикацията.

Пробите кръвна плазма са изследвани в специализираната Медико-диагностична лаборатория „Сити Лаб“ – Варна.

7. Статистическа обработка на данните

Анализът на клиничните данни е проведен чрез софтуерен пакет „Statistica 7.0” и статистическите функции в “Excel 2016” и обхваща двустранно сравняване на относителните дялове на качествени показатели, определени като отношение на броя пациенти, носещи даден признак, към общия брой пациенти в разглежданата група. Междугруповото и вътрешно-груповото сравняване на тези дялове се извършва по критерия на Student при предположение, че изследваните признаци се подчиняват на Гаусовото разпределение, и по теста за хомогенност Хи-квадрат на Пирсон.

За статистическа обработка на експерименталните данни са използвани специализиран софтуер „GrafPad Prizm 7.0“ и функциите на „Excel 2006“. При междугруповото и вътрешно-груповото сравняване е приложена еднофакторна ANOVA.

При всички проведени статистически анализи се приема допустимо ниво на доверителна вероятност $P < 0.05$, разделено на четири възходящи класа: $P < 0.05$, $P < 0.01$ (висока сигнификантност) и $P < 0.001$ (много висока сигнификантност). Резултите са закръглени до 3-та цифра, както е прието в приложната математика за обработка на експериментални данни.

VI. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

А. ПРОУЧВАНЕ НА КЛИНИЧНИТЕ ДАННИ

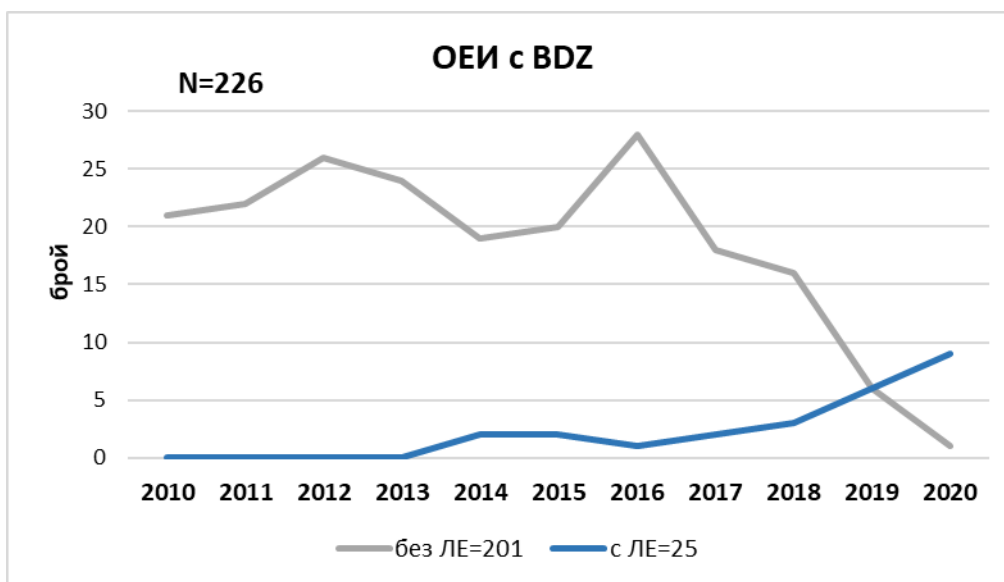
Динамиката и честотата на ОЕИ с лекарствени продукти, повлияващи ЦНС (антиепилептици, антидепресанти, BDZ и невролептици), при пациенти, лекувани в КИЛООТ при ВМА – МБАЛ – Варна, за периода 2010 ÷ 2020 г., са представени на таблица 5.

Табл. 5. Остри екзогенни интоксикации с медикаменти, повлияващи ЦНС

Година	АЕ		BDZ		Антидепресанти		Невролептици	
	без ЛЕ	с ЛЕ	без ЛЕ	с ЛЕ	без ЛЕ	с ЛЕ	без ЛЕ	с ЛЕ
2010	12	0	21	0	6	0	15	0
2011	6	0	22	0	6	0	10	0
2012	3	0	26	0	7	0	9	0
2013	11	0	24	0	6	0	9	0
2014	6	0	19	2	6	0	14	0
2015	12	0	20	2	6	4	8	1
2016	9	0	28	1	9	4	11	2
2017	4	0	18	2	9	4	8	5
2018	2	3	16	3	4	6	1	6
2019	1	3	6	6	2	3	2	2
2020	3	0	1	9	0	1	0	8
Общо	69	6	201	25	61	22	87	24

За целта на извършеното от нас проучване са подбрани пациенти с ОЕИ с лекарства от фармакологичните групи BZD и АЕ, с изявени ЦНС-ефекти. Останалите две групи (невролептици и антидепресанти) се характеризират предимно със сериозна кардиотоксичност, която не е обект на дисертационния труд, като допълнително съображение е увредения ментален статус на контингента, което би усложнило идентифицирането на причините за интоксикацията.

Редица проучвания показват, че с най-висока честота сред медикаментозните интоксикации са отравянията с бензодиазепини, което се потвърждава и от данните на КИЛООТ за изследвания от нас период (Фиг. 6).



Фиг. 6. Честота на ОЕИ с BZD при пациентите, лекувани в КИЛОТ (без ИЛЕ и с приложение на ИЛЕ), през периода 2010 ÷ 2020 г.

Бензодиазепините се свързват със специфични рецептори, потенцирайки ефектите на GABA, която е основния инхибиторен медиатор в ЦНС. Потискат провеждането на импулсите във възходящата активизираща система на ретикуларната формация, лимбичната система и хипоталамуса.

Изборът на антиепилептичните медикаменти се основава на тяхната социална значимост, фармакологичната им свързаност с бензодиазепините и на НЛР, характеризиращи се предимно със симптоми от страна на ЦНС. От друга страна, основните им механизми на действие са свързани с блокиране на потенциал-зависими йонни канали, повишаване активността на инхибиторната (потискащата) GABA-ергична медиация, намаляване активността на възбудната глутаматергична система. Могат да действат по един или повече от посочените основни механизми. Според Mottram и сътр. (2011) свободните мастни киселини намаляват инхибирането на транспортната функция на Na^+ -каналите, предизвикано от *Vipivacaïne*, в хетероложна тъканна култура, в резултат на което модуляцията на сърдечните Na^+ -каналите може да допринесе за намаляване проявите на токсичност на локалния анестетик. Потискане блокирането на Na^+ -каналите предполага повлияване на тези транспортери и при остра токсичност, иницирана от други блокери на тези канали (в т. ч. някои антиепилептици).

За проучване терапевтичната ефективност на мастната емулсия при остри екзогенни интоксикации с лекарствени продукти от групите BZD и АЕ, проявяващи невротоксично действие и с пестициди, в т. ч. ОФ, пациентите ($n = 325$) са разпределени в две групи – група, при които е приложена само стандартната реанимационна и детоксично-

депурационна терапия (група без ИЛЕ, n = 286) и група, при която в лечебната схема е включена и интравенозна липидна емулсия (група с ИЛЕ, n = 35).

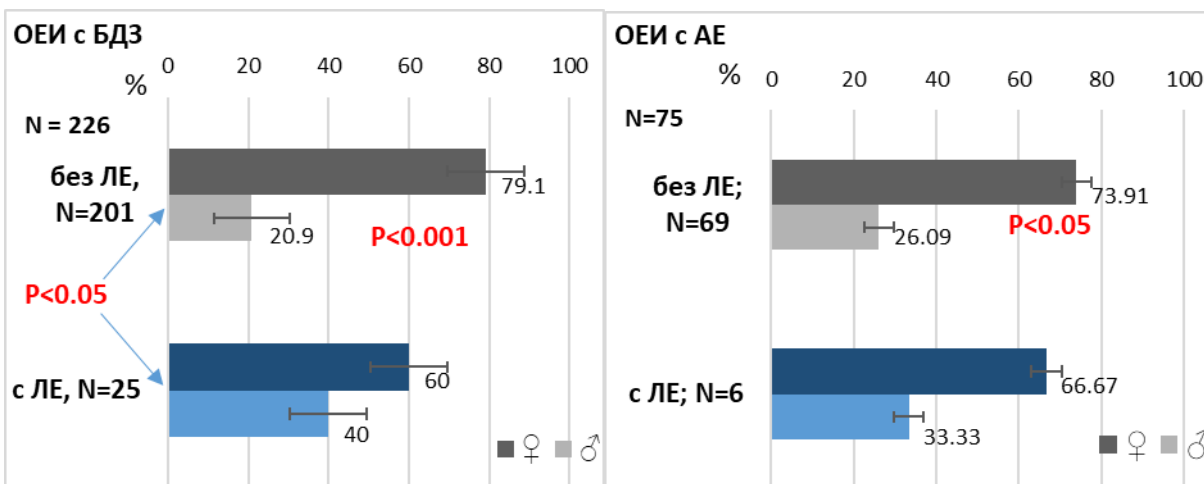
1. Остри екзогенни интоксикации с бензодиазепини и антиепилептици

1.1. Анализ на основните демографски и клинични данни, вписани в медицинската документация на пациентите

1.1.1. Пол и възраст

❖ Пол

На фигури 7 и 8 е представено разпределението на изследваните пациенти с ОЕИ с лекарства от групите BZD и АЕ по полов признак.



Фиг. 7 и 8. Разпределение на пациентите с остри медикаментозни интоксикации по пол (тест за хомогенност Хи-квадрат на Пирсон)

При интоксикациите с BZD, жените в групата без ИЛЕ (n = 201) са 159, а мъжете – 42-ма (P < 0.001).

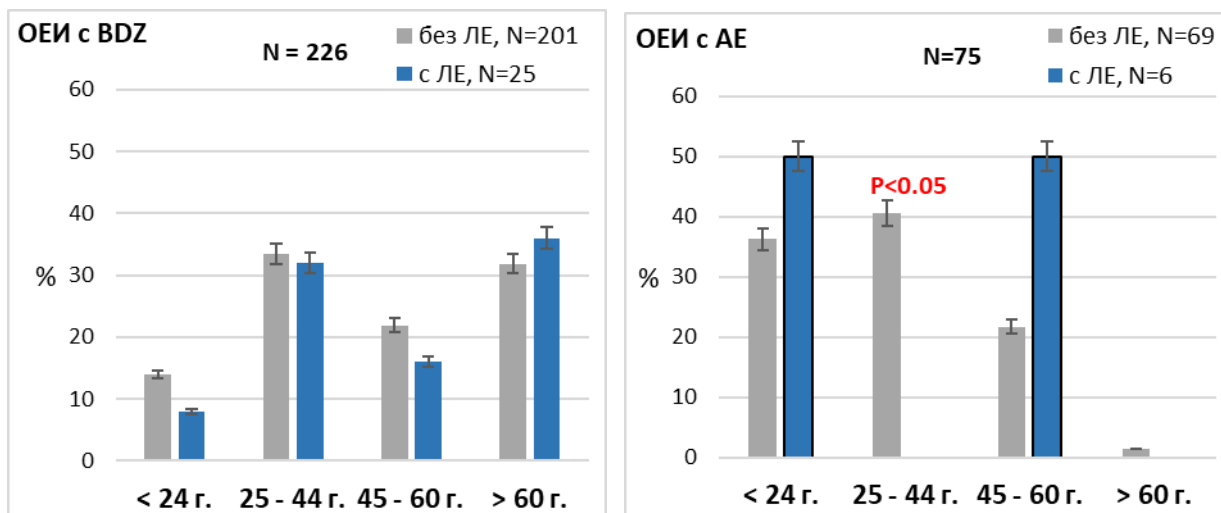
При интоксикациите с АЕ, жените в същата група (n = 69) са 51, мъжете – 18 (P < 0.05).

Процентното съотношение за двете групи се движи в границите, съответно 79.1 – 73.91 % при жените и 20.9 – 26.09 % при мъжете. Същите тенденции се наблюдават и при пациентите, при които е приложена ИЛЕ – общо при 19 жени (15 + 4) и 12 мъже (10 + 2).

В заключение разпределението по полов признак показва сходство в двете разглеждани фармакологични групи, като ОЕИ при жените бележат 3-кратно по-висока честота.

❖ Възраст

Разпределението на пациентите с ОЕИ с медикаменти от групите BZD и АЕ по възраст е представено на фигури 9 и 10.



Фиг. 9 и 10. Разпределение на пациентите с остри медикаментозни интоксикации по възраст (тест за хомогенност Хи-квадрат на Пирсон)

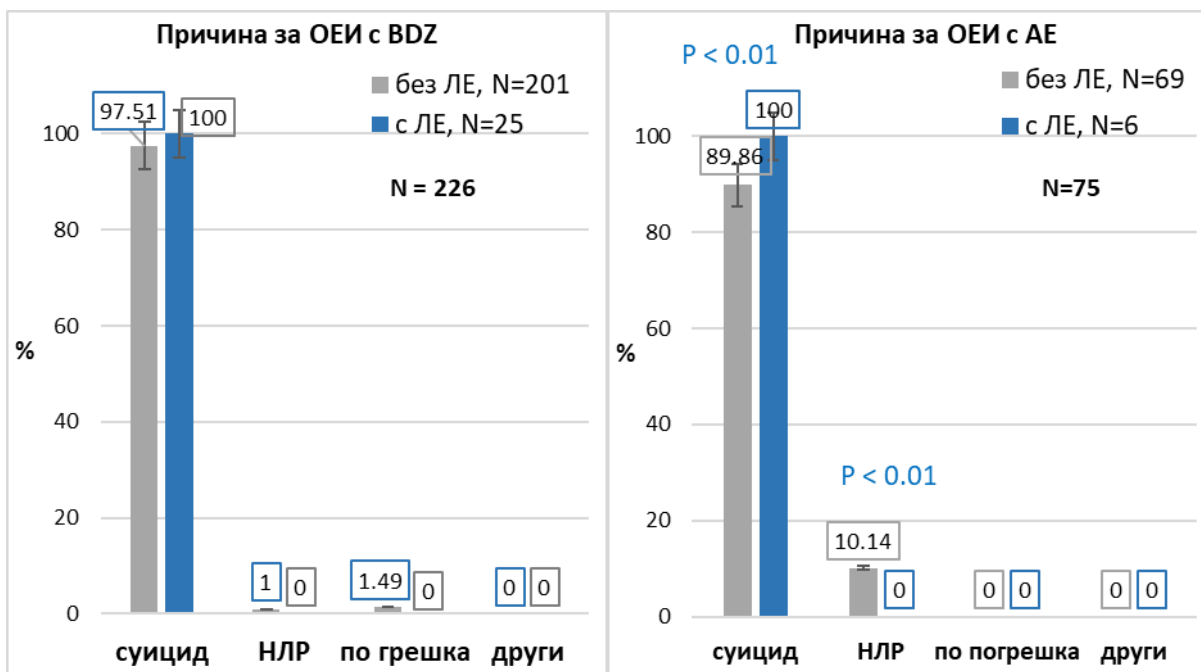
46.46 % от случаите на ОЕИ с BZD са при пациенти на възраст до 45 години (n = 105) и 53.54 % – при тези над 45-годишна възраст (n = 121). С ИЛЕ са лекувани общо 23-ма пациенти, съответно по 10 и 13 от двете възрастови групи.

Пациентите с остро отравяне с АЕ на възраст до 45 години (n = 56) са 74.67 %, а тези над 45 (n = 19) – 25.33 %, като тук се отчитат 3-кратно повече интоксикации при хората в по-млада възраст (P < 0.05). ИЛЕ е приложена при 3-ма пациенти и от двете възрастови групи.

1.1.2. Причина за възникване на острата интоксикация и вид на токсичната нокса

❖ Причина за ОЕИ

Разпределението на пациентите според причината за възникване на отравянето е показано на фигури 11 и 12.



Фиг. 11 и 12. Разпределение на пациентите с остри медикаментозни интоксикации в зависимост от причината за възникването
(*t*-критерий на Стюдент при предполагаемо нормално разпределение)

Почти всички ОЕИ са резултат от суицидни опити.

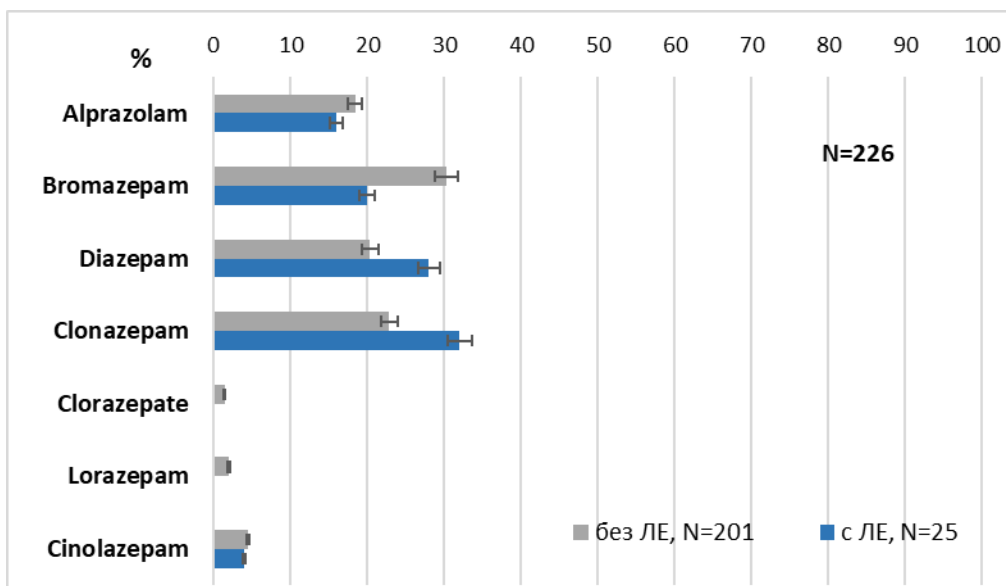
Причина за интоксикациите с BZD при 221 (97.79 %) от общо 226 пациенти, са самоотравяния, при 3-ма пациенти (1.33 %) са резултат от случаен прием (по погрешка), а при 2-ма (0.88 %) – от НЛР. При 25 болни е приложена ИЛЕ.

Подобна е причината за интоксикациите и с АЕ, при които суицидните инциденти са при 68 пациенти (90.67) от общо 75, а при 7 (9.33 %) – НЛР ($P < 0.001$). Лечение с ИЛЕ е проведено при 6 пациенти.

❖ Вид на токсичната нокса

На фигури 13 и 14 е представено разпределението на ОЕИ, в зависимост от вида на лекарствените продукти.

ОЕИ с BDZ

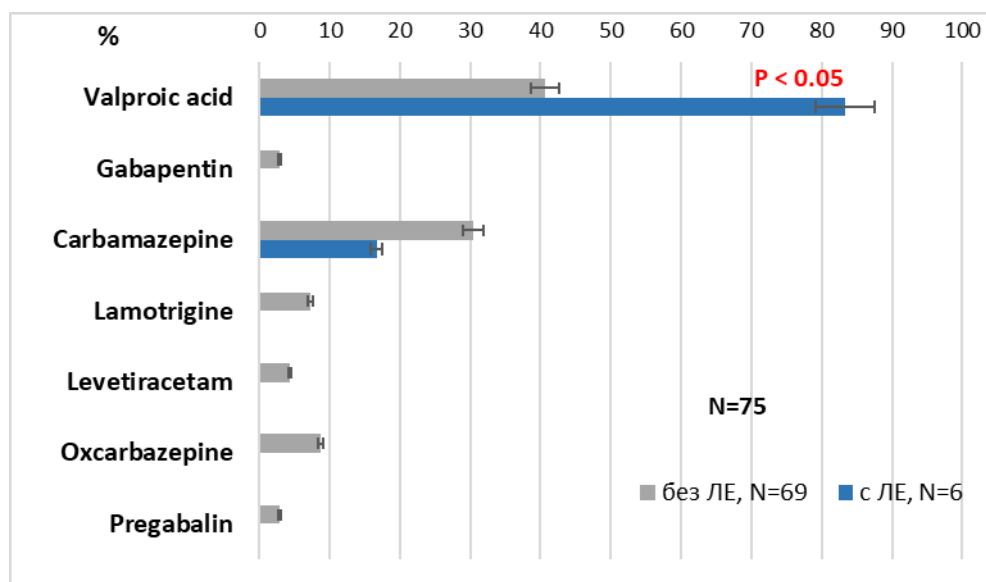


Фиг. 13. Разпределение на пациентите с ОЕИ с BZD

В групата на бензодиазепините водещи са ОЕИ с Bromazepam 30.35 % (n = 61), следвани от тези с Clonazepam – 22.89 % (n = 46), Diazepam – 20.4 % (n = 41) и Alprazolam – 18.41 % (n = 37).

Най-големият брой пациенти, при които е преценена необходимостта от лечение с ИЛЕ, е след прием на Clonazepam – 8 (32 %) и Diazepam – 7 (28 %). ИЛЕ не е приложена само при пациентите с остри отравяния с Clorazepate и Lorazepam.

ОЕИ с АЕ



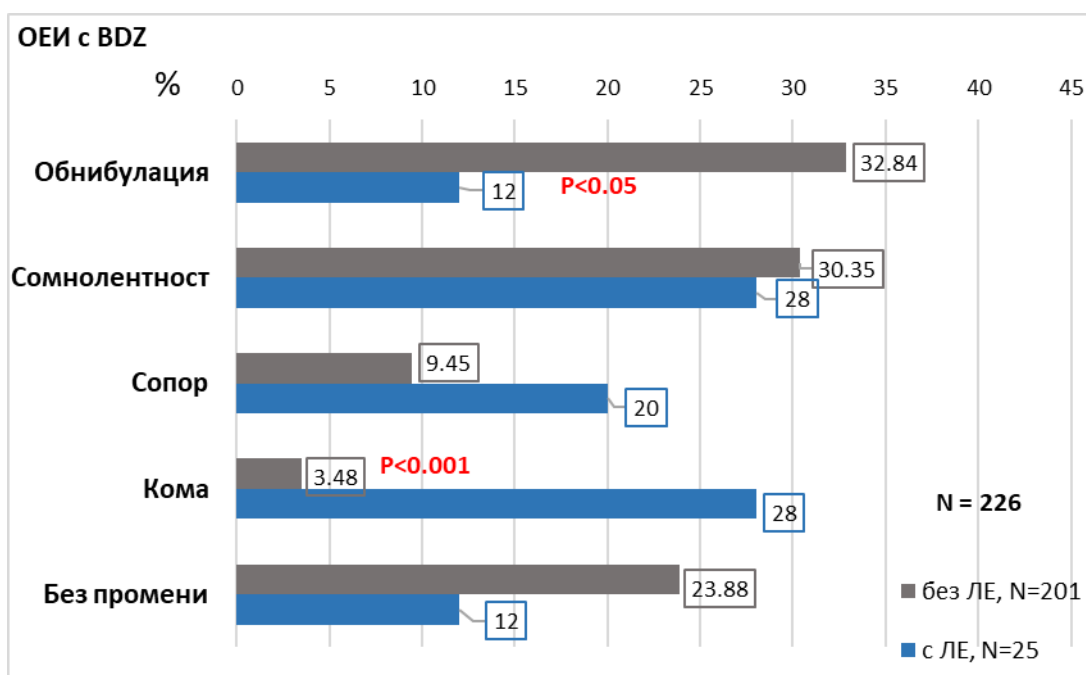
Фиг. 14. Разпределение на пациентите с ОЕИ с АЕ

В групата на антиепилептичните лекарства, водещи са острите интоксикации с Valproic acid – при 28 пациенти от 75 (83.3 %, $P < 0.05$) в сравнение с пациентите, лекувани без ИЛЕ), следвани от тези с Carbamazepine – при 21 (30.43 %), като съответно при 5 и 1 от тях е приложена ИЛЕ.

1.1.3. Клинични прояви

❖ Промени в съзнанието

Промените в съзнанието са показани на фигури 15 и 16.



Фиг. 15. Промени в съзнанието при пациентите с остри интоксикации с BZD

(тест за хомогенност Хи-квадрат на Пирсон)

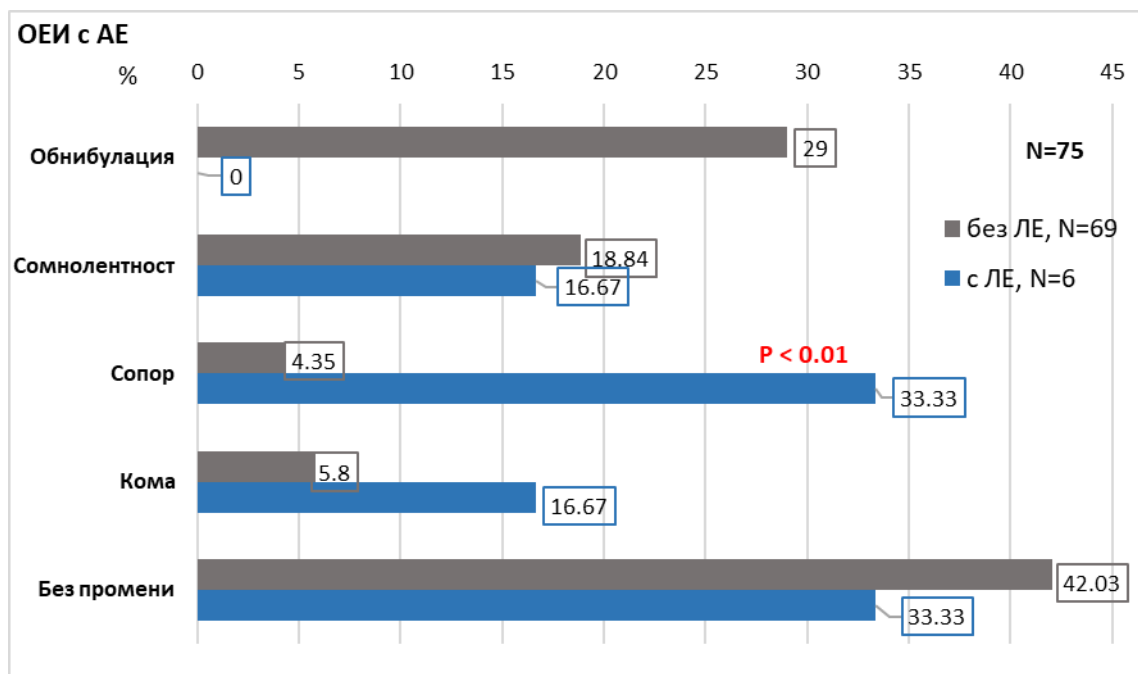
Анализът на данните показва, че в случаите на ОЕИ с BZD, ИЛЕ се прилага по преценка на специалистите при по-тежките случаи на потисната ЦНС-функция – най-често при сомнолентност (28 %), сопор (20 %) и кома (28 %) ($P < 0.001$ в сравнение с групата, лекувана без ИЛЕ).

Показателен е случаят на 85-годишна жена (П. Д. Й), приета в КИЛООТ при ВМА – МБАЛ, Варна, след поглъщане на комбинация от 10 таблетки (100 mg) Diazepam и 20 таблетки (10 mg) Alprazolam със суицидна цел. Живее в хоспис и е намерена в безпомощно състояние, неконтактна, с разпръснати около нея празни блистери с липсващи таблетки (Diazepam 10 mg, таблетки) и Xanax (0.5 mg). Точният час на

интоксикацията е неизвестен. При приемането ѝ в клиниката е в силно увредено общо състояние – **кома I степен** и **мозъчен оток, кардиотоксичен синдром, застойна сърдечна недостатъчност и хипостатичен белодробен застой, обща мускулна хипотония**. Корем – мек, леко балониран, с аероколия. При палпация – неувеличени черен дроб и слезка. Крайниците са без отоци. Везикуларно дишане с хрипове от горни дихателни пътища. Липсват съществени симптоми от страна на ССС – синусов ритъм, сърдечна честота 80 удара/мин, ясни сърдечни тонове и артериално налягане 120/70 mmHg. Проведеното ЕКГ изследване отчита дифузни реполяризационни промени в ST-T отвеждането, без динамика. Придружаващите заболявания при хоспитализацията са неизвестни, като по-късно са уточнени от близките: депресивен епизод, артериална хипертония III стадий, МСБ, ИБС и ХСН. Има проведена холецистектомия по повод на хроничен холецистит. Резултатите от лабораторните изследвания показват повишени стойности на СУЕ (30 mm/h), на общия билирубин и на АСАТ, като другите трансаминази, уреята и креатинина са в референтните стойности. Предприета е стандартната за случая терапия, като в хода ѝ се наблюдава развитие на остър анемичен синдром, вероятно свързан с ерозивно увреждане на стомашната лигавица. Допълнително към лечението, с антидотна цел, е въведена ИЛЕ (*Intralipid* 20 %), първоначално като болус 1.5 mL/kg, последвана от постоянна инфузия (0.25 mL/kg/min). Настъпва бързо подобряване на съзнанието – от кома към обнибулация с активно движение на крайниците, мозъчният оток е овладян. На 2-я ден персистира токсична енцефалопатия с частична дезориентация, свързана с предходната мозъчна коронарна атрофия (установена от компютърна томография на главата при хоспитализацията), резултат от стари мозъчно-съдови инциденти и психоорганичен синдром, които налагат продължителни грижи. Токсичното увреждане на миокарда е овладяно, отхвърля се съдова коронарна недостатъчност, хемодинамиката е стабилна, без прояви на сърдечна недостатъчност. Белодробният застой също е овладян и след проведено антибиотично лечение пациентката е изписана на 5-я ден, афебрилна с везикуларно дишане. По отношение на анемичния синдром, развил се в хода на интоксикацията, се приема, че е свързан с обостряне на хроничен гастродуоденит, поради което са дадени указания за продължително лечение с перорален железен препарат и протектори на стомашната лигавица.

На фона на многото придружаващи заболявания и възрастта на пациентката, е прието, че ИЛЕ, е допринесла за положителното развитие на клиничната картина на тази остра интоксикация, без настъпване на остра дихателна недостатъчност и дехоспитализация без токсикологични промени.

Същите съображения, както при ОЕИ с BZD, определят приложението на ИЛЕ и при острите интоксикации с АЕ – при сомнолентност (16.67), сопор (33 %) и кома (16.7 %) (Фиг.16).



Фиг. 16. Промени в съзнанието при пациентите с остри интоксикации с АЕ
(тест за хомогенност Хи-квадрат на Пирсон)

Прави впечатление високият ръст на случаите с приложена ИЛЕ при пациенти без промени в съзнанието. Това се дължи на обстоятелството, че те са приети за стационарно лечение скоро след оралния прием на медикаментите, при липса изявена на все още церебротоксична симптоматика, но с анамнестични данни за прием на голяма доза.

Пациентите със сопор, лекувани с ИЛЕ са 8 пъти повече от лекуваните без ИЛЕ (33.3 % спрямо 4.3 %, $P < 0.01$). Трикратен ръст се наблюдава и при случаите с тежка промяна в съзнанието – кома (5.8 % без ИЛЕ и 16.6 % с ИЛЕ). Тези данни показват, че ИЛЕ е приложена при сериозно увреждане на съзнанието, вследствие ОЕИ с АЕ, като водещ е церебротоксичния синдром.

Интравенозна липидна емулсия е приложена при случай на смесена интоксикация с алкохол, Carbamazepine и атипичен невролептик Quetiapine при 57-годишен мъж. Т. Д. В е намерен в безпомощно състояние, неконтактен, с разпръснати около него празни опаковки с липсващи таблетки (блистер от 10 таблетки Carbamazepine, 200 mg) и още един от 10 таблетки (Brevenox 25 mg, 30 tabl. film). Приведен е в КИЛООТ от екип на СМП. Пациентът е с дългогодишна алкохолна зависимост, периодично е споделял суицидни намерения, многократно е лекуван в психиатрична клиника. От 2 ÷ 3 дни е в пореден „запой“ с последна консумация на алкохол (по данни на сестра му) вечерта преди интоксикацията. Придружаващи заболявания, наред с алкохолната зависимост, са алкохолна полиневропатия, ХОББ II степен, състояние след белодробна туберкулоза, двустранен неврит на слуховите нерви, гастроезофагеалната рефлуксна болест, нелекувана артериална хипертония. Обективно състояние при хоспитализация – тежко увредено общо

състояние, *съзнание – сонор към кома I степен*. Заема пасивно легнало положение в леглото, астеничен хабитус, със запазен мускулен тонус. Афебрилен, кожата и видимите лигавици са сухи и с нормален цвят, еластичност и тургор – съответни за възраста. Зеници – еднакви, нормално широки, мудна фотореакция. Нистагъм не може да се изследва, усеща се лек дъх на алкохол. Следи от повърнати материи с кафеникава оцветка. Дихателната честота е в нормата (14 вдишвания/мин), наблюдава се смесен тип дишане, изострено везикуларно, отслабено двустранно с пръснати сухи, свиркащи хрипове от ГДП двустранно на фона на леко удължен експириум, предвид заболяването. От страна на ССС – тахиритмична сърдечна дейност, данни от ЕКГ – сърдечна честота 135 удара/мин. Сърдечни тонове ясни, без патологични шумове, артериално налягане – нормално (120/75 mmHg). Корем – мек, неболезнен. Черен дроб – леко увеличен. Клинико-лабораторните изследвания при хоспитализацията показват повишени нива на кръвната захар, уреята, ASAT и GGTP. Приложена е стандартната терапевтична схема. Поради очакваното развитие на невротоксичност под формата на тежка ЦНС-депресия и гърч, вследствие на високата доза Carbamazepine, както и сърдечно-съдова нестабилност, индуцирана от смесената интоксикация с алкохол и Quetiapin, се включва ИЛЕ (*Lipovenos* 20 %), като непрекъсната инфузия в първите 24 часа. Осигурява се мониториране на ССС, наблюдение и лечение на тахиаритмията с β -блокера Metoprolol. Пациентът е изписан на 2-я ден след отравянето, афебрилен, без усложнения.

В този случай, в хода на заболяването са овладени интоксикацията и токсичния сонор. Положителната динамика и постепенното овладяване на церебротоксичния и на сърдечно-съдовия синдроми, без развитие на значителна депресия на ЦНС и усложнения, показват че ИЛЕ е подходящото допълнително лечение при смесени интоксикации, в т. ч. с алкохол, дори и при предприети интензивни грижи в по-късен период от отравянето.

Резултатите корелират с данните от наличните в литературата няколко доклада за приложението на ЛЕ при случаи на ОЕИ с антипилептици.

Niğose и сътр. (2014) съобщават за 15-годишна пациентка с остра интоксикация с Carbamazepine, проявяваща се с респираторна депресия и гърчове, при която е използвана ИЛЕ. Хемодиализа не е приложена, 20 % ИЛЕ е въведена болус. Изписана е 8 дни по-късно без усложнения и последствия.

Аналогичен случай на остра кабрамазепинова интоксикация, при която успешно е приложена липидна емулсионна терапия, съобщават Agulnik и сътр. (2015). Момиче на 15-годишна възраст е прието, след поглъщане на около 280 таблетки Carbamazepine със забавено освобождаване, с увреден ментален статус (GCS 5) и изявена ацидоза. Появилите се гърчове и регистрираните тежки изменения в ЕЕГ са показателни за сериозна кортикална дисфункция. Поради изключително високите плазмени нива на Carbamazepine (583.74 $\mu\text{mol/mL}$, най-високите регистрирани в литературата) и нестабилния общ статус, е приложена терапевтична комбинация от ИЛЕ, хемодиализа, плазмафереза, продължителна вено-венозна филтрация (continuous veno-venous filtration) и ендоскопска интестинална деконтаминация. Пациентката се възстановява напълно без органични или неврологични

усложнения. При последващи *in vitro* лабораторни изследвания екипът установява, че фармакологично активният метаболит на Carbamazepine (Carbamazepine-10,11-епоксид) води до хиперполяризация на митохондриалната мембрана, което е в подкрепа на хипотезата, че лекарството е причина за митохондриалната дисфункция (Agulnik и сътр., 2017).

Avcil и сътр. (2015) описват случай при млад мъж, приет в спешно отделение 7 часа след поглъщане на 2.8 g Carbamazepine в лекарствена форма с удължено освобождаване. Извършена е стомашна промивка с активен въглен през назогастрална сонда. Пациентът е объркан, с потиснато съзнание, стойност по GCS 12, с лека хипотония, ускорен пулс и удължен QT-интервал. Приложена е болус доза от 100 mL *Clinoleic*® 20 % (Baxter Healthcare Limited, Норфолк, Англия), последвана с инфузия от 100 mL/h, която се поддържа в продължение на 4 часа, в добавка към многократните дози активен въглен и интравенозна хидратация с физиологичен разтвор. 60 минути след болус въвеждането на ИЛЕ, стойността по GCS се повишава до 14, пациентът възстановява съзнанието и ориентацията. Напуска интензивното отделение на 3-я ден с GCS стойност 15, без неврологични и кардиологични компликации.

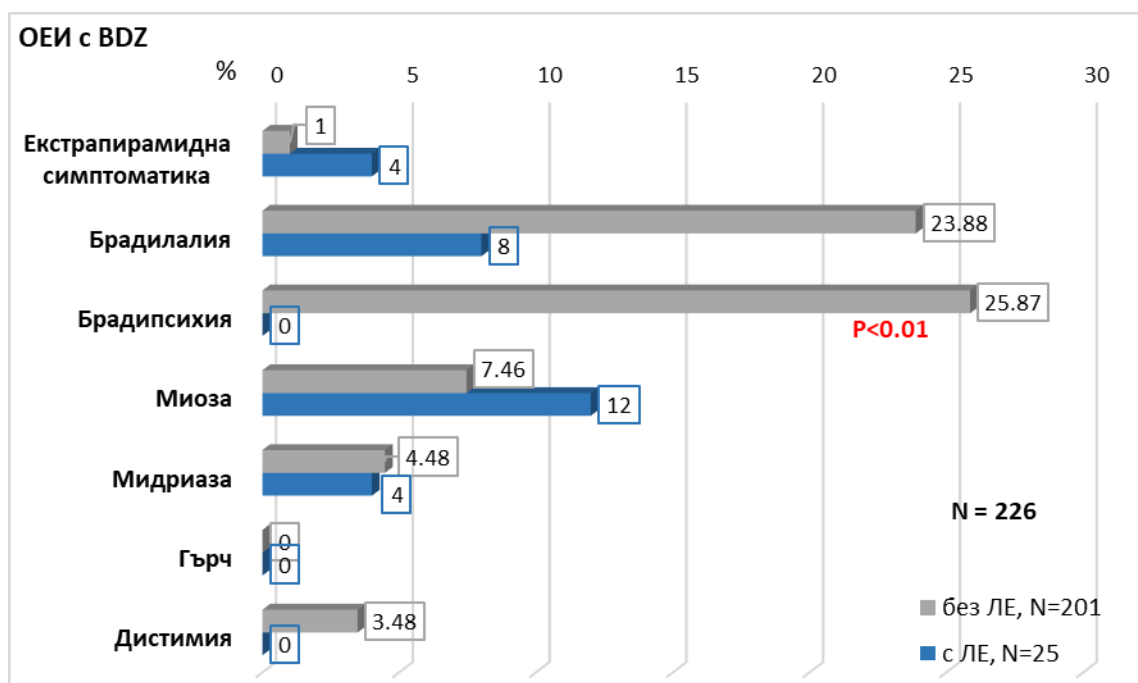
Категорично потвърждение на ефикасността и безопасността от лечението с ИЛЕ при предозиране с антиепилептици предоставя интересен клиничен случай при млада жена с интоксикация с Oxcarbamazepine, която е лекувана успешно с ИЛЕ, при пълно възстановяване и отсъствие на нежелани реакции. Пациентката **Н. Р. А. (2019 г.)** е 20 годишна бременна жена, с придружаващо заболяване епилепсия, погълнала умишлено с цел прекратяване на бременността, около 2 часа преди хоспитализацията, Trileptal (600 mg tabl. film) или общо около 36.0 g Oxcarbamazepine. Постъпва в КИЛООТ при ВМА – МБАЛ, Варна в леко увредено общо състояние, контактна, адекватна с бледа кожа. Самостоятелно подвижна, без видими травматични увреждания. Наблюдава се лека сънливост и адинамия. Дишането е везикулярно с дихателна честота 16 вдишвания/мин., без хрипове. От страна на сърдечно-съдовата система няма отклонения, сърдечната честота е 90 удара/мин, с лека хипотония RR 110/70 mm/Hg. Към момента няма субективни оплаквания от страна на бременността. Матката е увеличена, отговаряща на бременност V л.м., плодът е жив. Лабораторните изследвания не показват промени в стойностите на чернодробните ензими (ALAT, ASAT, GGT). Предприето е стандартно лечение със стомашна промивка, венозни инфузии на глюкозни разтвори, Nootropil, Quamatel, Furanthril. Резултатите от химико-токсикологичното изследване на проба урина показват наличие на Iminostilben, Carbamazepine, Oxcarbamazepine, Metamizole, Caffeine, Levetiracetam. В терапевтичната схема, в качеството на антидот, се включва липобазата *Intralipid* 20 %. След въвеждането на ИЛЕ се наблюдава стабилна хемодинамика, състоянието на пациентката не прогресира към влошаване. Течно-хроматографските резултати от анализа на кръвна проба показват повишени нива на Oxcarbamazepine и Carbamazepine, което потвърждава ефекта на „улавяне“ на липофилни лекарства от мастната емулсия. Консултът с акушер-генеколог също не установява наличие на очакваните токсични синдроми, матката е в нормално състояние, а плодът е жив с фетални

движения. Пациентката е изписана след 2-дневен престой в клиниката, хемодинамично стабилна, без болков синдром, без прояви на енцефалопатия, без гърчови еквиваленти, с препоръки към общопрактикуващия лекар за насочване към психолог, продължаване лечението на заболяването (епилепсия), контрол и проследяване на състоянието.

Този случай по категоричен начин демонстрира способността на ИЛЕ да неутрализира токсичните вещества, така, че те да не достигат до прицелните органи, в случая мозък и плацентата, което се доказва от липсата на ЦНС-симптоми при майката и от състоянието на плода.

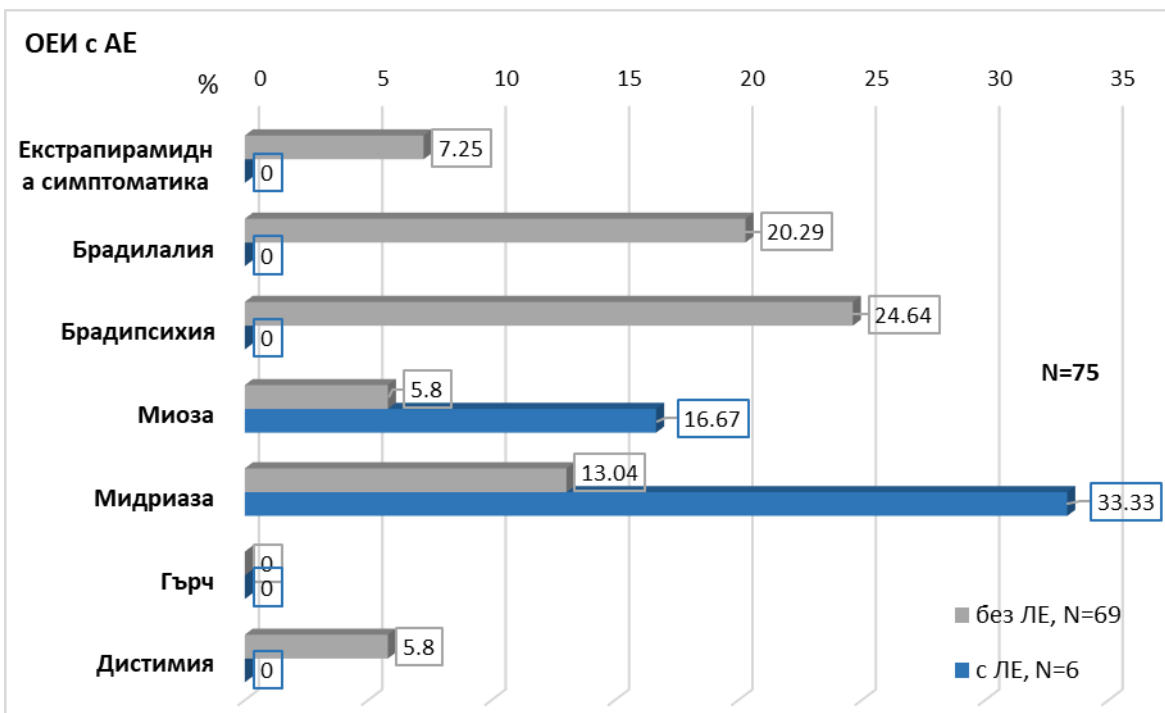
❖ Симптоми от страна на централната нервна система

Разпределението на пациентите с остри интоксикации с BZD и АЕ в зависимост от симптомите, проявени от страна на ЦНС, е показано на фигури 17 и 18.



Фиг. 17. Разпределение на пациентите с ЦНС симптоми при остри интоксикации с BZD (тест за хомогенност Хи-квадрат на Пирсон)

При групата без ИЛЕ водещите симптоми са брадипсия – при 52-ма пациенти и брадилалия – при 48. Миоза и мидриаза са регистрирани, съответно при 15 и 9 пациенти, дистимия – при 7, а при 2-ма е наблюдавана екстрапирамидна симптоматика. ИЛЕ е приложена при пациенти с анамнеза за прием на много висока доза, като 3-ма от тях са с миоза и 2-ма с брадилалия, 1 пациент е с екстрапирамидна симптоматика и 1 – с мидриаза.

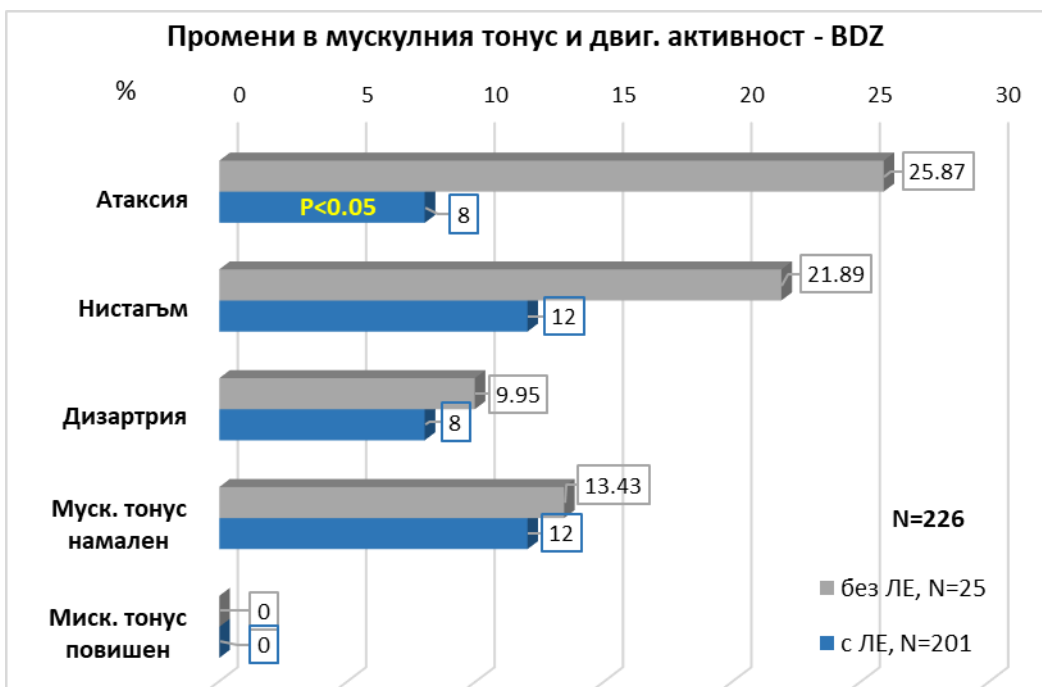


Фиг. 18. Разпределение на пациентите с ЦНС симптоми при остри интоксикации с АЕ
(тест за хомогенност Хи-квадрат на Пирсон)

При групата с ОЕИ с антиепилептици, които са лекувани без ИЛЕ, водещите симптоми също са брадипсихия (17) и брадилалия (14). Мидриаза е наблюдавана при 9 от тях, екстрапирамидна симптоматика – при 5-ма. 4-ма болни са с миоза и също толкова – с дистимия. ИЛЕ е приложена при 4-ма пациенти с анамнестични данни за прием на много висока доза, като 2-ма са с мидриаза и 2-ма с миоза. Мидриазата при пациентите е резултат от приложения като антидот атропин.

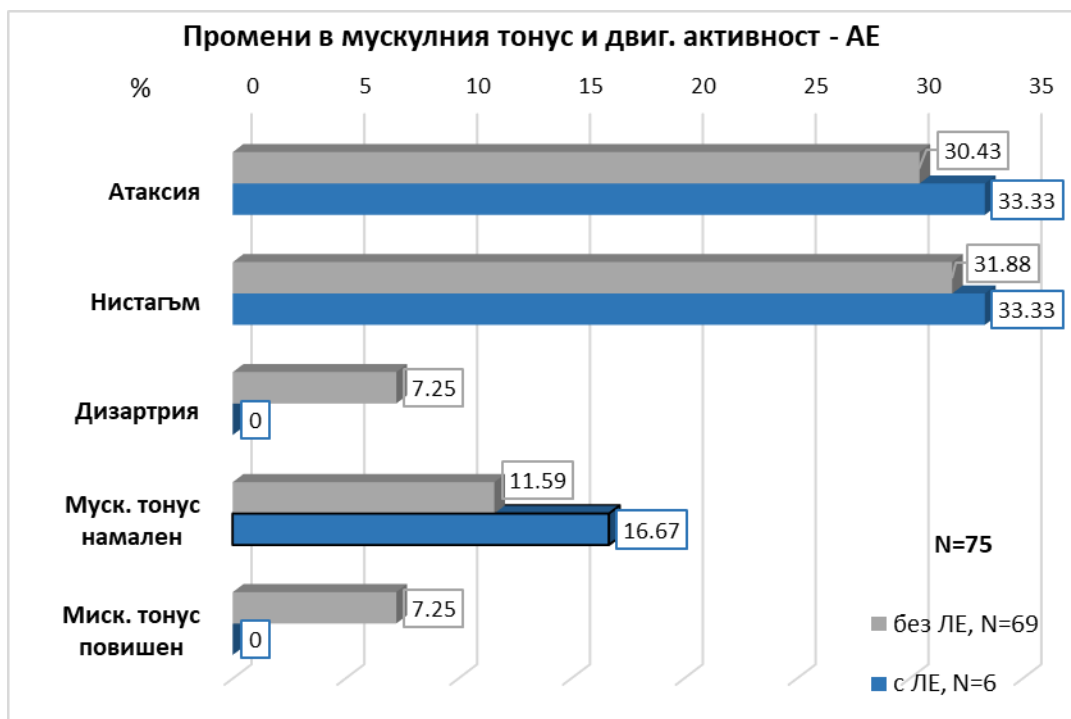
❖ Симптоми от страна на периферната нервна система

На фигури 19 и 20 са представени симптомите от страна на периферната нервна система при пациентите с ОЕИ, резултат от прием на медикаменти от двете изследвани групи.



Фиг. 19. Промени в мускулния тонус и двигателната активност при пациентите с ОЕИ с BZD

Водещ симптом от страна на периферната нервна система е атаксията, която засяга 52-ма пациенти. Нистагъм е отчетен при 44 пациенти, дизартрия – при 20. С намален мускулен тонус са 27 болни. ИЛЕ е включена при 10 пациенти с анамнеза за прием на голяма доза и с промени в двигателната активност и мускулния тонус, при 3-ма с нистагъм и намален мускулен тонус и при 2-ма – с нистагъм и дизартрия.



Фиг. 20. Промени в мускулния тонус и двигателната активност при пациентите с ОЕИ с АЕ

При групата без ИЛЕ, водещи симптоми са нистагъм (22-ма пациенти) и атаксия (21). С намален мускулен тонус са 8 пациенти, а с повишен – 5-ма. Също толкова (5) са пациентите с дизартрия. По 2-ма болни с нистагъм и атаксия, и 1 с намален мускулен тонус получават ИЛЕ в допълнение към стандартното лечение.

Известно е, че ЦНС-токсичността, предизвикана от антиепилептици, може да доведе до увреждане на церебелума, проявяващо се с церебеларна атрофия. Yarramalle и сътр. (2017) докладват суициден опит чрез поглъщане на 100 таблетки Phenytoin по 100 mg (общо 10 g) и 15 таблетки от 200 mg (3 g) Sodium valproate. 28-годишната *пациентка* е приета 10 h след приема на двете лекарства, като преди това в местната болница е извършена стомашна промивка. По време на приема тя е в съзнание, наблюдават се *нистагъм*, диплопия и неконтролируема реч. Електрокардиограмата показва удължен QTc интервал (580 msec). Нивата на серумен Phenytoin, амоняк и Sodium valproate са, съответно > 100 µg/mL, 40 mmol/L и 1.4 µg/ml. Преместена е в отделение за интензивно лечение, където състоянието ѝ, характеризиращо се със замаяност и раздразнителност, се запазва в продължение на 6 часа. Проявите на кардиотоксичност са лекувани чрез инфузия с ИЛЕ, а във връзка с ниските стойности по GCS пациентката е интубирана и подложена на командно дишане. Концентрацията на серумен амоняк се увеличава до 56 mmol/L, а на серумен Phenytoin се понижава до 33.70 µg/mL. Перкутанна трахеостомия е извършена на 8-я ден с оглед на неврологичния статус и продължителната изкуствена вентилация. ЯМР на мозъка показва обща церебрална дисфункция на ЕЕГ. Нивата на серумен Phenytoin на 9-я ден от приема се увеличават до 50.9 µg/mL, пациентката остава раздразнителна и не се

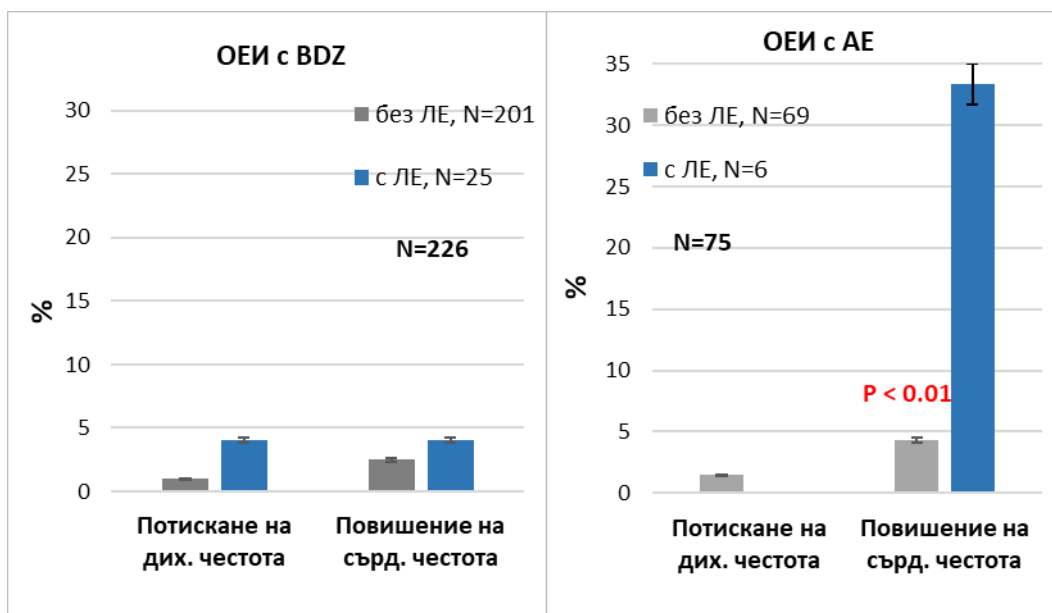
подчинява на команди; развива сърдечен арест и хипотермия. Поради прогресивно влошаване на състоянието, в опит да се понижат нивата на Phenytoin, е назначена плазмафереза, при което концентрацията на медикамента намалява до 27.3 µg/mL. Ден след сърдечния арест болната показва спонтанно отваряне на очите *с постоянен нистагъм*. На 21-я ден стойността на Phenytoin в плазмата е 8.2 µg/mL. Според авторите атаксична походка, нистагъм и увреден психически статус са ранните признаци на отравяне, проявени при докладвания от тях случай на смесена интоксикация с антиепилептици. При плазмени нива на Phenytoin 30 ÷ 40 µg/mL се развиват атаксия, гадене и повръщане, увреждане на речта; при 40 ÷ 50 µg/mL симптомите включват объркване и летаргия, а при по-високи концентрации – гърчове и кома.

Анализът на данните от извършеното от нас проучване, потвърдени от разгледания клиничен случай, показва, че голямата част от пациентите с ОЕИ с АЕ, при които са проявени атаксия, нистагъм и понижен мускулен тонус, са лекувани с ИЛЕ.

Същите симптоми, проявени при пациентите с ОЕИ с BZD, не насочват към необходимостта за включване на ИЛЕ в лечебната схема, което може да се обясни с характерните фармакологични и токсикологични особености на бензодиазепините (голяма терапевтична ширина и по-нисък риск за живота при предозиране). Вероятно при по-голямата част от тези пациенти водещ фактор в преценката на лекуващия лекар за приложение на ИЛЕ е анамнезата за прием на голяма доза, а също наличието и типа на съпътстващи заболявания. Лечение с липидна емулсия е приложено при болни с промени в двигателната активност и мускулния тонус и наличие на нистагъм и дизартрия.

❖ Промени в дихателната и сърдечната честота

На фигури 21 и 22 са показани промените в двете вегетативни функции – дихателната и сърдечната честота при пациентите с ОЕИ с медикаментите от групите BZD и АЕ.



Фиг. 21 и 22. Промени в сърдечната и дихателната честота при пациентите с остри медикаментозни интоксикации (тест за хомогенност Хи-квадрат на Пирсон)

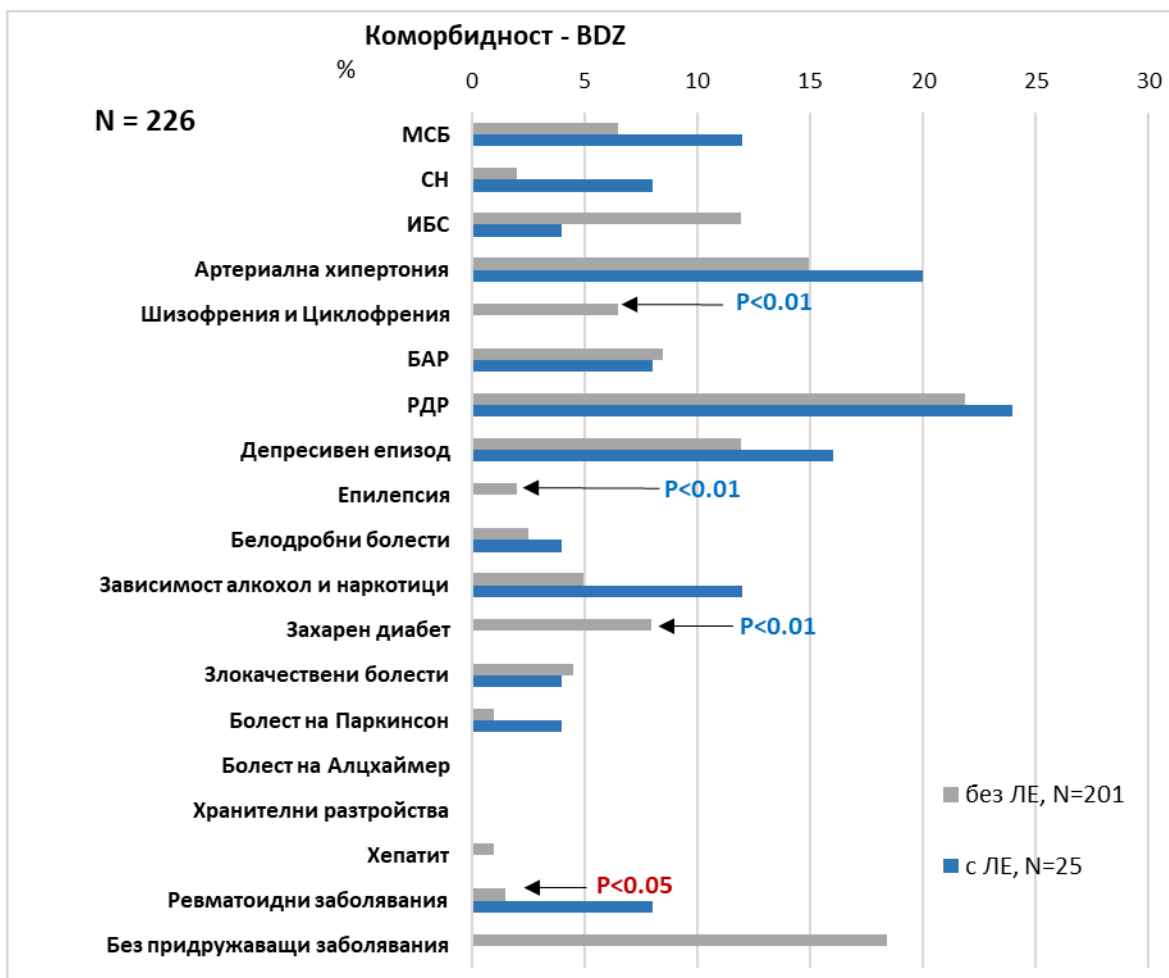
Промяна в сърдечната и дихателната честота при ОЕИ с BZD е регистрирана в единични случаи, както при групата пациенти, получили стандартното лечение (без ИЛЕ), така и в групата с включена ИЛЕ в терапевтичната схема.

При пациентите с ОЕИ с АЕ, подложени на терапия с ИЛЕ, не се наблюдава понижаване в дихателната честота. Причината за регистрираната висока сърдечна честота при тях, в сравнение с лекуваните без ИЛЕ ($P < 0.01$), е тежката интоксикация, проявена със симптоматика, не само от страна на ЦНС, но и от страна на сърдечно-съдовата система с прояви на артериална хипотония и тахикардия.

1.1.4. Съпътстващи заболявания и усложнения в хода на терапията

❖ Коморбидност

На фигури 23 и 24 са показани съпътстващите заболявания при пациентите с ОЕИ с медикаменти от групите BZD и АЕ.

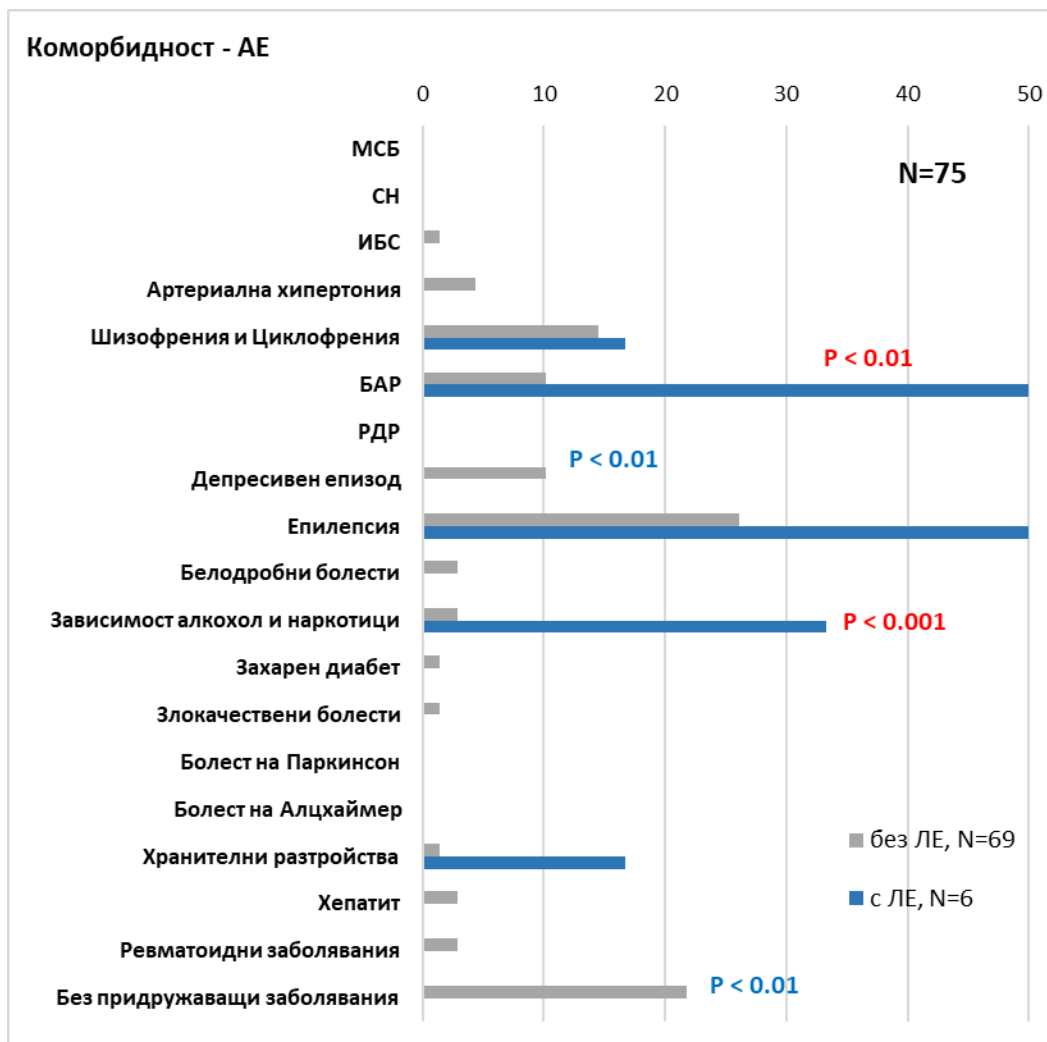


*БАР – биполарно афективно разстройство; **РДР – рекурентно депресивно разстройство

Фиг. 23. Коморбидност при пациентите с остри интоксикации с BZD

(Тест за хомогенност Хи-квадрат на Пирсън – в червено; t-критерий на Стюdent при предполагаемо нормално разпределение – в синьо)

Резултатите показват, че при остри интоксикации с BZD и съпътстващи заболявания от страна на ССС, като мозъчно-съдова болест (МСБ), сърдечна недостатъчност (СН), артериална хипертония, при депресия, наркотична и/или алкохолна зависимост, както и паркинсонизъм, преобладават случаите, при които в терапевичната схема е включена ИЛЕ.



*БАР – биполарно афективно разстройство; **РДР – рекурентно депресивно разстройство

Фиг. 24. Коморбидност при пациентите с остри интоксикации с АЕ
(Тест за хомогенност Хи-квадрат на Пирсън)

При интоксикация с АЕ, определящи приложението на ИЛЕ, са заболявания като епилепсия, БАР, хранителни разстройства, а също зависимост към алкохол и/или наркотични вещества.

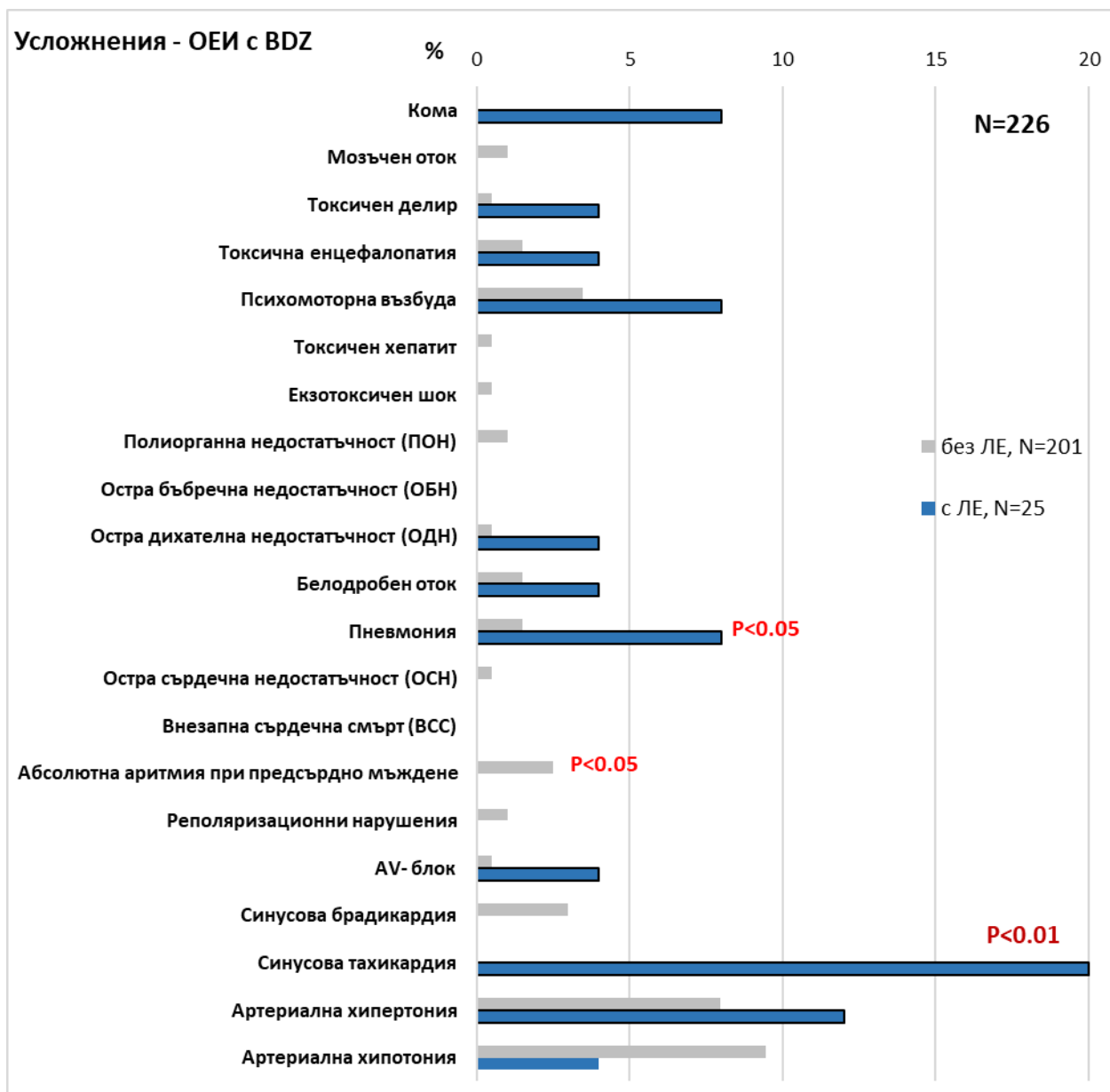
ИЛЕ е приложена при най-висок процент пациенти със съпътстващо биполарно афективно разстройство – 50 % спрямо групата, лекувана без ИЛЕ ($P < 0.01$) и епилепсия (50 %), следвани от зависимости към различни вещества (33.3 %) ($P < 0.01$ спрямо групата, лекувана без ИЛЕ), шизофрения и циклофрения, както и хранителни разстройства (16.67 %). Тук е важно да се подчертае, че водеща причина за включване на ИЛЕ в терапевтичната схема са основно тежестта на клиничната симптоматика и/или анамнестичните данни за количеството погълнати таблетки. Вида и тежестта на придружаващото, в случая заболяване, не е пределящо условие.

През 2012 г. Moore и сътрудници докладват първия случай с прилагане на ЛЕ за повлияване на тежките неврологични симптоми при остра интоксикация с Lamotrigine при хора. Касае се за 23-годишен мъж, погълнал със суицидна цел около 13 g Lamotrigine и 18 g Fludrocortisone (назначената му преди това терапия включва 150 mg Lamotrigine веднъж дневно и 0.1 mg Fludrocortisone 2 пъти дневно). Четиридесет минути след това е открит с тремор и пяна на устата. Медицинската история на мъжа включва като коморбидност **биполярно разстройство с повтарящи се опити за самоубийство**, синдром на постурална ортостатична тахикардия, синдром на Ehlers-Danlos и отдалечена плантарна операция на фасция. Няма данни за употреба на тютюн, наркотици или алкохол. Пациентът е с GSC стойност 8, не реагира на дразнение, проявява агресивно поведение с блъскане главата и крайниците си. След назначаване на Lorazepam (2 mg) заради генерализиран миоклонус, е приет в интензивното отделение. Миоклоничната активност се влошава, поради което получава многократни дози от 2 ÷ 4 mg Lorazepam интравенозно. Жизнените му показатели варират: артериалното налягане – до 170/80 mmHg, сърдечната честота – от 90 до 110 и дихателната честота – от 25 до 36; пулсовата оксиметрия е 94 %, а температурата му достига 39.4 °C. На 3-я болничен ден са установени високи концентрации на Lamotrigine, продължаващи признаци на тежка токсичност с прояви на агитация и безпокойство, влошаване на рабдомиолизата и постоянни промени в ЕКГ, което налага лечение с ИЛЕ – първоначално болус доза, с последваща 40-минутна инфузия. Психичният му статус се подобрява, възбудата и безпокойството се понижават (по оценъчната скалата на Riker, коефициентът за измерване на възбудата намалява от 6 на 3). 30 минути след прилагането на ИЛЕ пациентът е с коефициент на възбуда по Riker 2, понижение на сатурацията до около 80, като състоянието му се подобрява допълнително след доза Flumazenil. Три часа по-късно се стабилизират сърдечните показатели. На следващия ден пациентът реагира на името си и изпълнява команди, с прояви на тревожност, овладявани с Haloperidol и Lorazepam. На 5-я ден, той води разговор, но остава дезориентиран за време и място, с промени в походката. На 7-я ден след овладяване на интоксикацията, е пренасочен към психиатрично отделение.

Нашите резултати и разгледаният клиничен случай потвърждават антидотния ефект на ИЛЕ при остри интоксикации с антиепилептични лекарствени продукти, проявяващи невротоксично действие.

❖ **Усложнения в хода на терапията**

Разпределението на пациентите с ОЕИ с изследваните групи медикаменти, в зависимост от настъпили усложнения в хода на терапията, е представено на фигури 25 и 26.

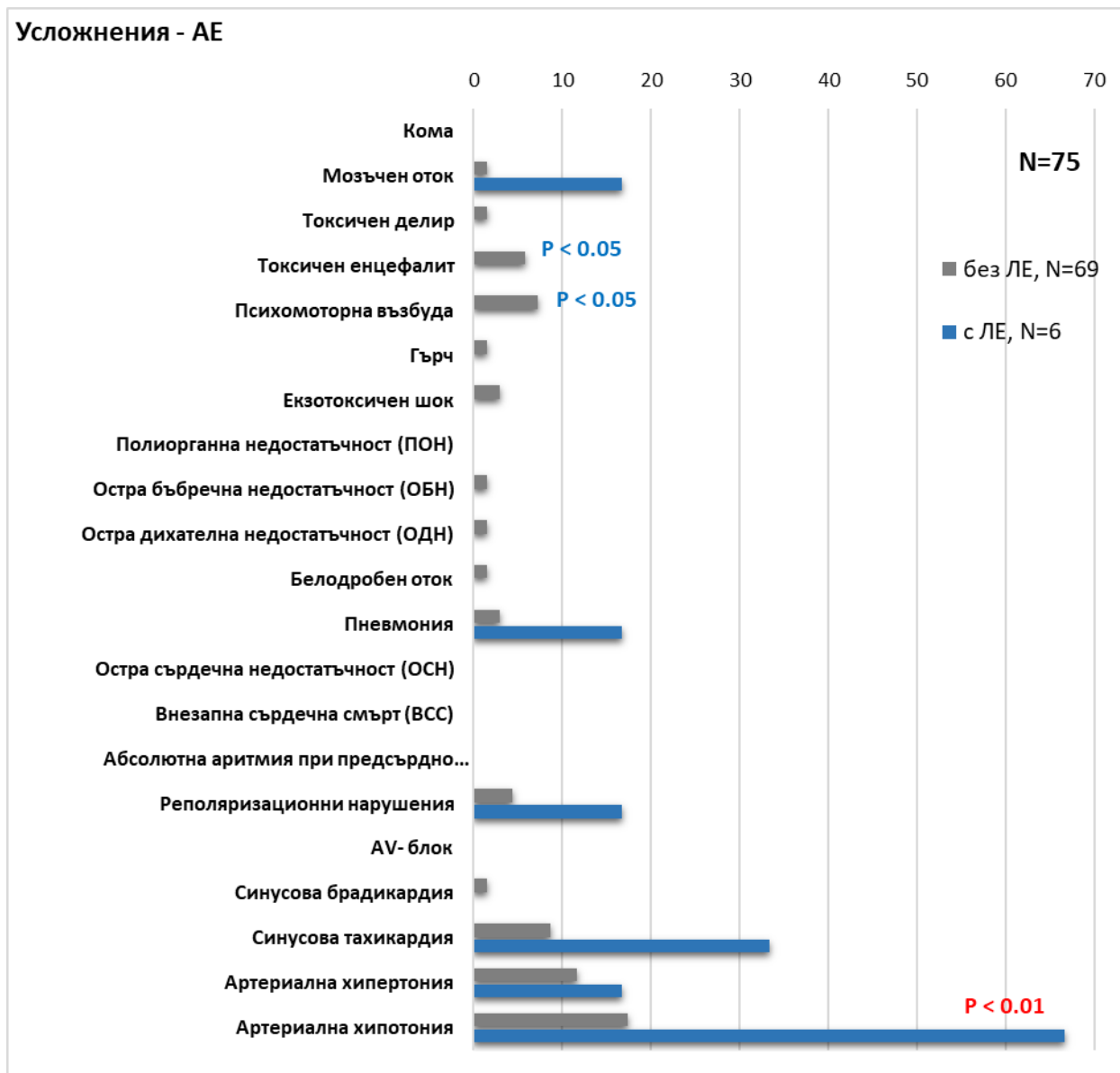


Фиг. 25. Усложнения при пациентите с ОЕИ с BZD
(Тест за хомогенност Хи-квадрат на Пирсън)

Анализът на данните показва, че стандартното лечение на остри интоксикации с BZD, без приложение на мастна емулсия, се свързва най-често с усложнения от страна на ССС – артериална хипотония или хипертония, синусова брадикардия, абсолютна аритмия с предсърдно мъждене и от страна на ЦНС – кома и психомоторна възбуда.

По преценка на лекуващия лекар ИЛЕ е приложена при пациенти със свързани с ЦНС усложнения (кома при 2-ма и психомоторна възбуда при 2-ма, токсичен делир при 1 и токсична енцефалопатия също при 1 пациент); белодробни усложнения (при 2-ма

пневмония, при 1 остра дихателна недостатъчност и при 2-ма белодробен оток); усложнения от страна на ССС (синусова тахикардия при 5-ма пациенти и артериална хипертония при 2-ма). Тези резултатите корелират добре със съпътстващите заболявания при случаите, лекувани с ИЛЕ, където преобладаващи са сърдечно-съдовите заболявания и висок процент пациенти с наркотична и алкохолна зависимост. Тук трябва се акцентира върху това, че регистрираните клинични прояви при пациентите, получили ИЛЕ, не са резултат от нейното прилагане, а се дължат на по-тежките форми на интоксикация в тази група.



Фиг. 26. Усложнения при пациентите с ОЕИ с АЕ
(Тест за хомогенност Хи-квадрат на Пирсън)

Лечението на остра интоксикация с АЕ без ИЛЕ се свързва най-често с усложнения, повлияващи някои параметри на ССС, като артериално налягане – хипотония при 12 пациенти (17.4 %) или хипертония – при 8 (11.59 %), синусова тахикардия при 6 (8.7 %); психомоторна възбуда при 5 (7.25 %) и токсична енцефалопатия при 4 (5.8 %).

В случаите, при които по преценка на лекуващия лекар, е приложена мастна емулсия, регистрираните усложнения са както следва: при 4-ма пациенти – артериална хипотония ($P < 0.01$ в сравнение с групата, лекувана без ИЛЕ), при 1 – хипертония, синусова тахикардия при 2-ма и реполяризационни нарушения при 1. При 1 от пациентите, усложнението е пневмония и при 1 – мозъчен оток. Настъпилите усложнения не са резултат от приложението на ИЛЕ, а се дължат, от една страна, на по-тежките форми на интоксикацията и от друга, на сериозните съпътстващи заболявания. Например 2-ма от пациентите, лекувани са ИЛЕ, имат придружаваща наркотична и алкохолна зависимост, по 3-ма – епилепсия и БАР. Тези тежки и социално значими заболявания, определящи лечението с ИЛЕ, вероятно са ключов фактор за възникването на изброените по-горе усложнения.

Castanares-Zapatero и сътр. (2012) съобщават за случай на преднамерено предозиране на Lamotrigine при 50-годишна жена, която губи съзнание и развива ЕКГ отклонения, включително удължаване на QRS-интервала с поява на ляв AV-блок. Токсичните ЕКГ промени не реагират на лечението с натриев бикарбонат. За овладяване на интоксикацията като допълнителна терапия е приложено вливане на 20 % ИЛЕ, след което е постигнато бързо възстановяване на сърдечната проводимост. Описан е друг случай при 17-годишно момиче, прието в интензивното отделение с комбинирана интоксикация след поглъщане на Quetiapine и Lamotrigine (Klučka et al., 2019). Пациентката е в ступор и реагира само на дълбоки болезнени стимули чрез неразбираеми звуци. Поради депресия на психичния статус, хипотония (70/30), тахикардия (150s) и изключително удължен QT-интервал, със загриженост за дегенерация на сърдечния ритъм (синусов ритъм – 127 удара в минута, QRS – 92ms и QT – 610ms, при норма – 462ms), е приложен *Intralipid*. Започва се с интравенозно въвеждане на 100 mL болус от 20 % ИЛЕ за 5 min, последвано от 420 mL инфузия в продължение на 1 час. В рамките на 1/2 h се постига корекция на сърдечно-съдовите компликации, в т. ч. нормализиране на QT-интервала (433ms).

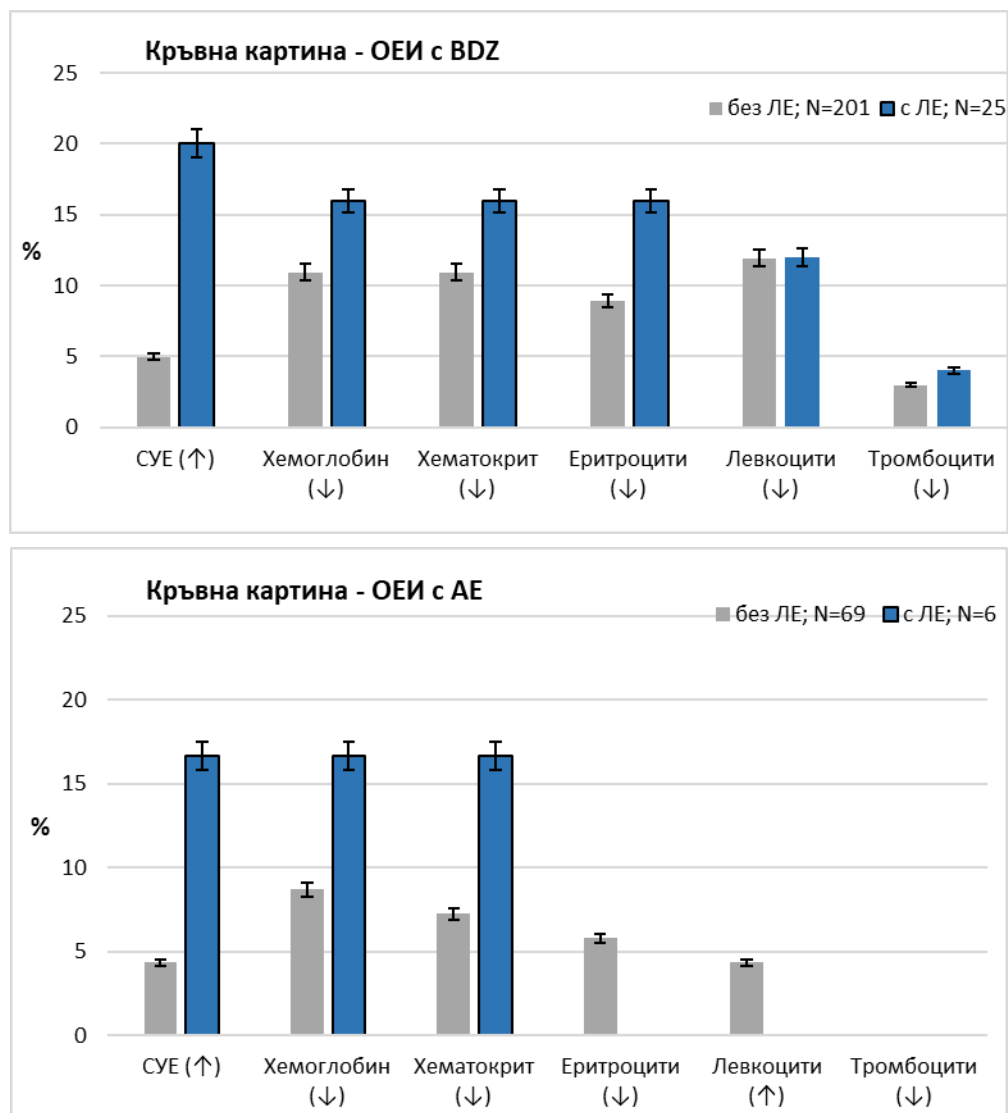
Разгледаните случаи показват кардиопротективния потенциал на ИЛЕ, без риск от сърдечно-съдови усложнения в резултат на приложението ѝ като антидот, при тежки случаи на остро отравяне с медикаменти.

В заключение, ИЛЕ е избор на клиницистите при тежки остри интоксикации, анамстични данни за прием на голяма доза и при пациенти със сериозни съпътстващи заболявания.

1.2. Анализ на измерените клинично-лабораторни показатели

❖ Хематологични показатели

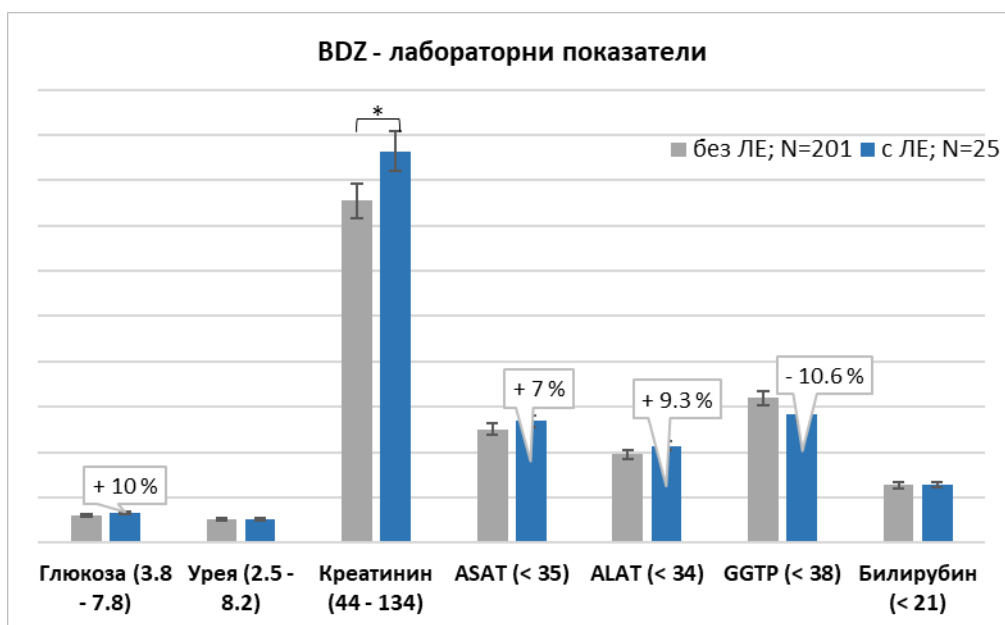
На фигури 27 и 28 са показани регистрираните промени в кръвната картина при пациентите с ОЕИ с лекарствени продукти от групите BZD и АЕ.



Фиг. 27 и 28. Промени в хематологичните показатели при пациентите с остри лекарствени интоксикации

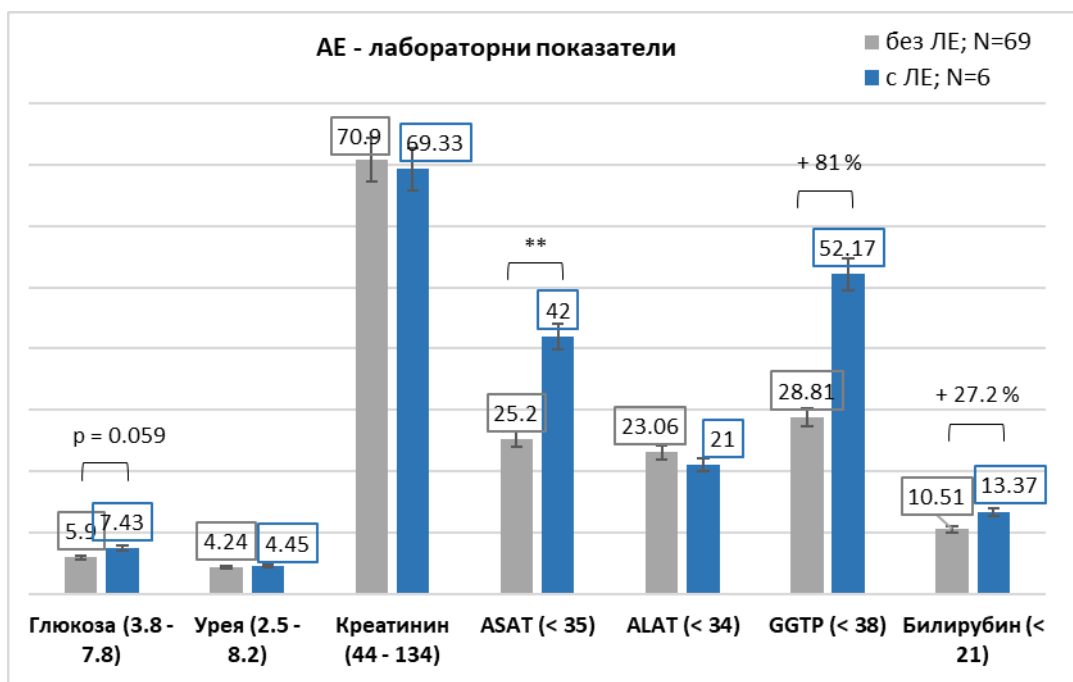
И при двете групи пациенти с медикаментозни отравяния се наблюдава висок процент на лекуваните с ИЛЕ, при които са установени повишени стойности на СУЕ и понижени хемоглобин и хематокрит, дължащи се на индивидуалните особености при пациентите в двете групи. Влиянието на ИЛЕ е вън от съмнение, тъй като кръвта за изследване е взета при хоспитализирането, преди прилагането на ИЛЕ.

Промените в биохимичните показатели при пациентите с ОЕИ, предизвикани от лекарствени продукти от групата ВЗД и АЕ, са представени на фигури 29 и 30.



Фиг. 29. Промени в стойностите на биохимичните показатели при пациентите с ОЕИ с ВЗД;
* $P < 0.05$ спрямо групата, лекувана без ИЛЕ

При всички проследени биохимични показатели се наблюдават около 10 % различия в стойностите между двете групи пациенти при постъпването КИЛООТ – тези лекувани впоследствие със стандартните методи и пациентите, при които е включена ИЛЕ. Най-отчетлива и статически достоверна е разликата в измерените концентрации на креатинина в плазмата, които са по-високи при пациентите с приложена ЛЕ, в сравнение с нивата при лекуваните по стандартната схема ($P < 0.05$). Според нас това се дължи на тежестта на интоксикацията и свързаното с нея състояние на отделителната система, при пациентите, при които е приложена ИЛЕ.



Фиг. 30. Промени в стойностите на биохимичните показатели при пациентите с ОЕИ с АЕ;
 ** $P < 0.01$ спрямо групата, лекувана без ИЛЕ

Стойностите на кръвната захар, която е показател за обща токсичност и при двете групи пациенти са в референтния интервал. Бъбречната функция не е съществено повлияна от медикаментите според биохимичните изследвания – концентрациите на урея и креатинин са в референтните граници и също не се различават в двете групи пациенти. В границите на референтните стойности са и нивата на билирубина.

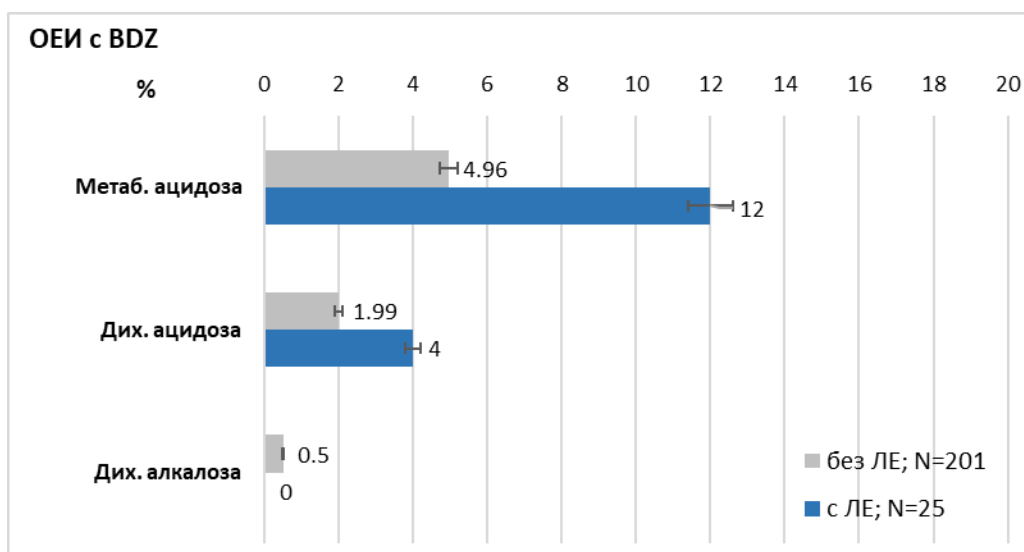
Анализът на данните от биохимичните изследвания показва, че не се наблюдават съществени отклонения в изследваните показатели в групата без ИЛЕ и тази с приложена ИЛЕ. Установените разлики по отношение активността на чернодробните трансминази ASAT и GGT се дължат на индивидуалните особености на пациентите, техните придружаващи заболявания, злоупотребата с алкохол и не са резултат от прилагането на ИЛЕ. Стойностите на ALAT - индикатор за чернодробно увреждане при пациентите и от двете групи са в референтния интервал.

Във връзка с различната степен на повлияване нивата на чернодробните трансминази в зависимост от съпътстващите заболявания и възрастта на пациента, Coude и сътр. (1981) установяват, че хиперамонемията – усложнение при интоксикация с валпроати, възниква по два възможни механизма. Първият от тях, който обикновено се наблюдава при млади хора с неврологично заболяване, се дължи на идиосинкратична реакция, причиняваща чернодробно увреждане. Вторият механизъм е резултат от инхибиране на ензимите от цикъла на уреята при пациенти с нормални чернодробни функции и без манифестирана хепатотоксичност. Наблюдаваната от тях сънливост при пациента, обект на проучването, обясняват с високи нива на серумен амоняк (Coude et al.,

1981). Според Yarramalle и сътр. (2017) високите стойности на амонияка в кръвта не корелират с концентрацията на Valproic acid. Има съобщения, че предозирането със Sodium valproate обвити таблетки може да доведе до забавена токсичност (Pons et al., 2012).

❖ Метаболитни изменения

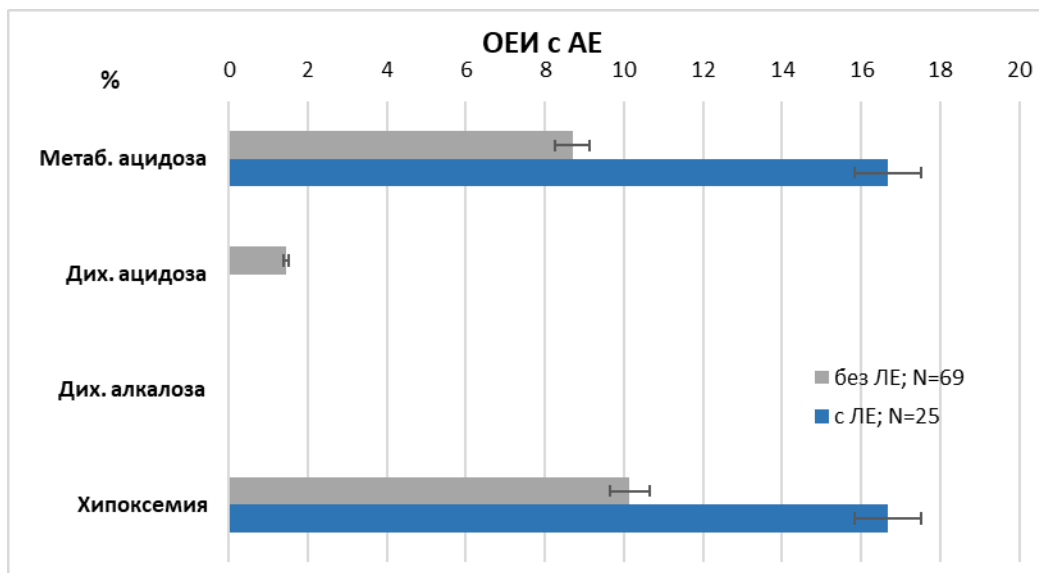
Метаболитните изменения при пациентите с ОЕИ, предизвикани от лекарствени продукти от групите BZD и АЕ са илюстрирани на фигури 31 и 32.



Фиг. 31. Метаболитни изменения при пациентите с ОЕИ с BZD

Потвърдението за позитивните ефекти от включването на ИЛЕ към стандартната антидотна терапия при отравяне с BDZ, се демонстрира от случай на комбинирана интоксикация, включваща бензодиазепини, повлияна от приложението на ИЛЕ (Ott и Bailie, 2010). 34-годишен мъж е приел свръх комбинация от високи дози липорастворими лекарства (140 mg Diazepam, 120 mg Temazepam, 240 mg Citalopram, неизвестно количество Perindopril, Doxazosin, Amlodipine и комбиниран медикамент, съдържащ Codeine и Paracetamol) и още 500 mL антифриз. При приемането му той е с хипотония (68/42 mm Hg) и тахикардия (126 удара/минута), GCS стойността е 5, не отваря очи при стимули, не говори или произнася нечленоразделни звуци, с абнормна мускулна флексия. След инфузиране на разтвор на натриев хидрогенкарбонат, пациентът остава хипотоничен (69/32 mm Hg), хипоксичен и в безсъзнание (стойността по GCS спада до 3), поради което е интубиран. Нивото на лактат се повишава (14.4 mmol/L), частично компенсиранията **метаболитна ацидоза** прогресира и количеството отделена урина е гранично. Пациентът не реагира на стандартната терапия, включваща прилагането и на етанол (антидот на

погълнатия с антифриза етиленгликол), но се подобрява след въвеждането на *Intralipid*. Тридесет минути след болус инжектирането на ИЛЕ, GCS-стойността се повишава с произтичащото от това агресивно поведение. Продължава се приложението на разтвор на натриев хидрогенкарбонат и на етанол. Пациентът е екстубиран на 3-я ден, а на 12-я е изписан с възстановени неврологичен статус и ренална функция.



Фиг. 32. Метаболитни изменения при пациентите с ОЕИ с АЕ

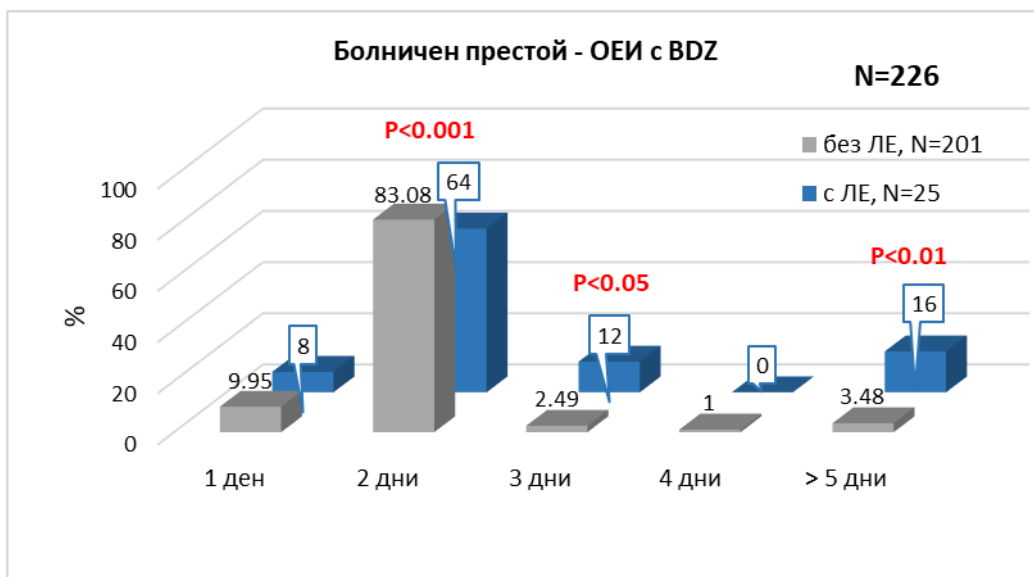
Нашите резултати показват, че характерни за острите форми на интоксикация са по-значимите метаболитни отклонения, като изразена хипоксемия, метаболитна и дихателна ацидоза. По-високата им честота в групата с ИЛЕ се дължи на по-тежките интоксикации при тези пациенти.

В заключение промените в клинично-лабораторните параметри, не са определящи решението на лекуващия лекар за включване на ИЛЕ в терапевтичната схема, от една страна и от друга, ИЛЕ не повлиява негативно лабораторните показатели.

1.3. Продължителност на болничния престой и леталитет при пациентите

❖ Болничен престой

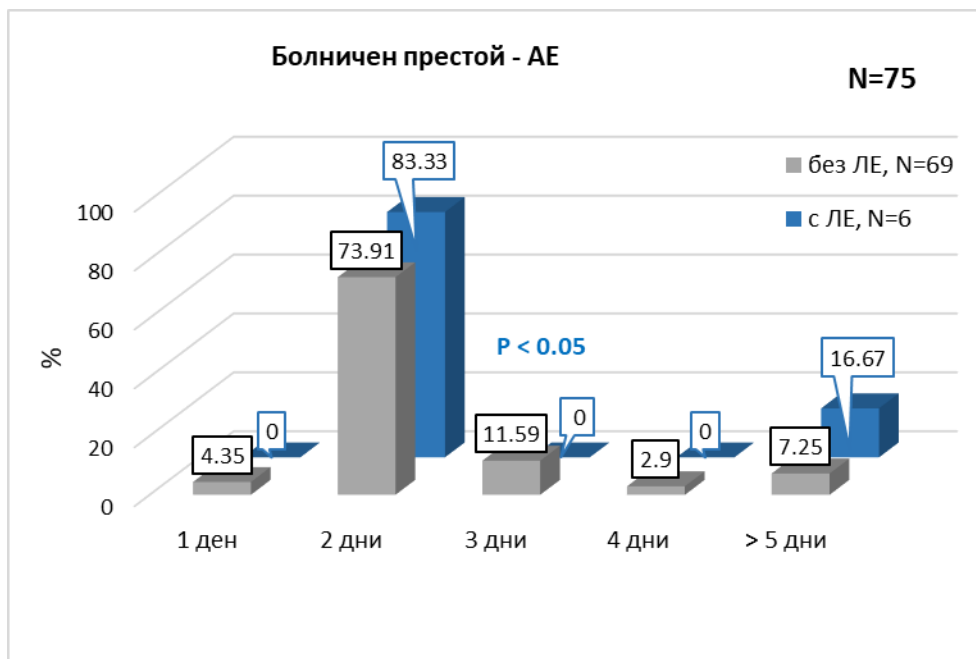
Ефективността на ИЛЕ чрез проследяване продължителността на болничния престой при пациентите с остри медикаментозни интоксикации е илюстрирана на фигури 33 и 34.



Фиг. 33. Разпределение на пациентите с ОЕИ с BZD според продължителността на болничния престой (Тест за хомогенност Хи-квадрат на Пирсън)

При ОЕИ с BZD се наблюдава по-висок брой изписани от клиниката на 3-тия ден пациенти, лекувани с ИЛЕ, в процентно съотношение 6:1 спрямо групата без ИЛЕ. Подобно е разпределението и в периода след 4-я ден – 16 % са болните, при които е приложена ИЛЕ и 3.48 % – пациентите без ИЛЕ. На 2-я ден изписаните пациенти без лечение с ИЛЕ, са с 20 пункта повече от тези, лекувани с мастна емулсия, което се свързва с тежестта на интоксикацията и повлияването от стандартната терапия.

Болничният престой при пациентите от групата без ИЛЕ е средно 2.11 дни, а при тези с включена в лечебната схема ИЛЕ – 2.6 дни, с гранично достоверна разлика между тях ($P=0.070034$), което обаче не е във връзка с използването на мастната емулсия. По-продължителният болничен престой в групата с ИЛЕ се дължи на прилагането ѝ при най-тежките форми на интоксикация и при прием на по-голяма доза от медикамента.



Фиг. 34. Разпределение на пациентите с ОЕИ с АЕ според продължителността на болничния престой (*t-тест на Стюdent*)

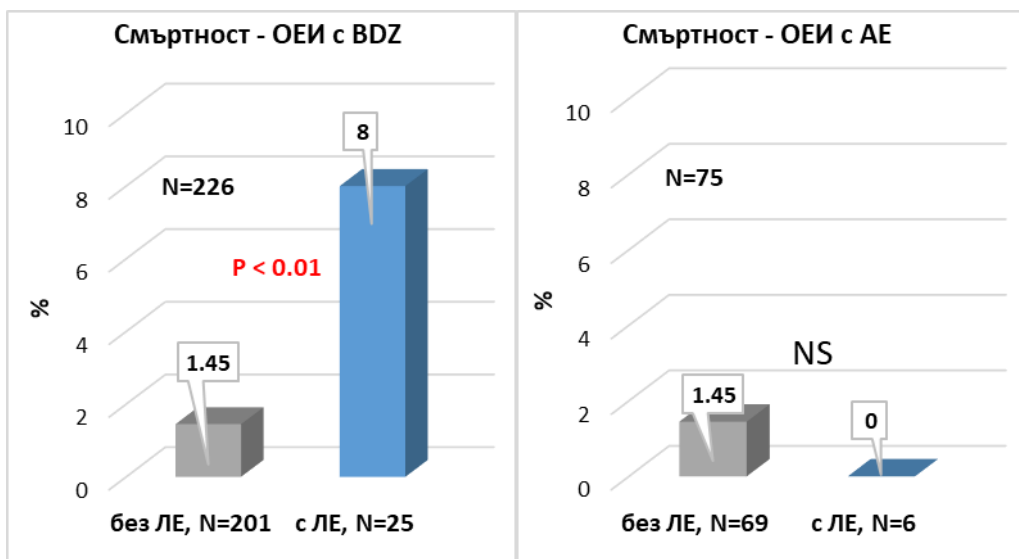
При ОЕИ с АЕ изписаните на 2-я ден пациенти, лекувани с мастна емулсия, са с 10 пункта повече от тези с приложената стандартна терапия (без ИЛЕ), съответно – 83.3 % и 73.9 %.

Болничният престой на пациентите от групата без ИЛЕ е средно 2.51 дни, на тези с приложена ИЛЕ – 3.5 дни, при отсъствие на достоверна разлика.

Данните насочват към извода, че приложението на ИЛЕ при остра интоксикация с АЕ ускорява възстановяването и по-голямата част (83.33 %) от пациентите напускат клиниката на 2-я ден.

❖ Смъртност

Резултатите за терапевтичната ефективност на ИЛЕ, получени чрез проследяване на леталитета са представена на фигури 35 и 36.



Фиг. 35 и 36. Смъртност при пациентите с остри медикаментозни интоксикации
(Тест за хомогенност Хи-квадрат на Пирсън)

Отчитането на фактора „смъртност“ потвърждава резултатите, които показват по-високата ефективност на ИЛЕ при ОЕИ с АЕ, в сравнение с ВЗД. Тук отново следва да се подчертае, че ИЛЕ се прилага при най-тежките форми на интоксикация, както и това, че за изхода от лечението, от особено значение са вида и тежестта на съпътстващите заболявания, които често пъти са повече от едно.

2. Остри екзогенни интоксикации с пестициди

2.1. Анализ на основните демографски и клинични данни, вписани в медицинската документация на пациентите

На таблица 6 са показани ОЕИ с пестициди, в т. ч. органофосфорни, при пациентите, лекувани в КИЛООТ през периода 2010 ÷ 2020 г.

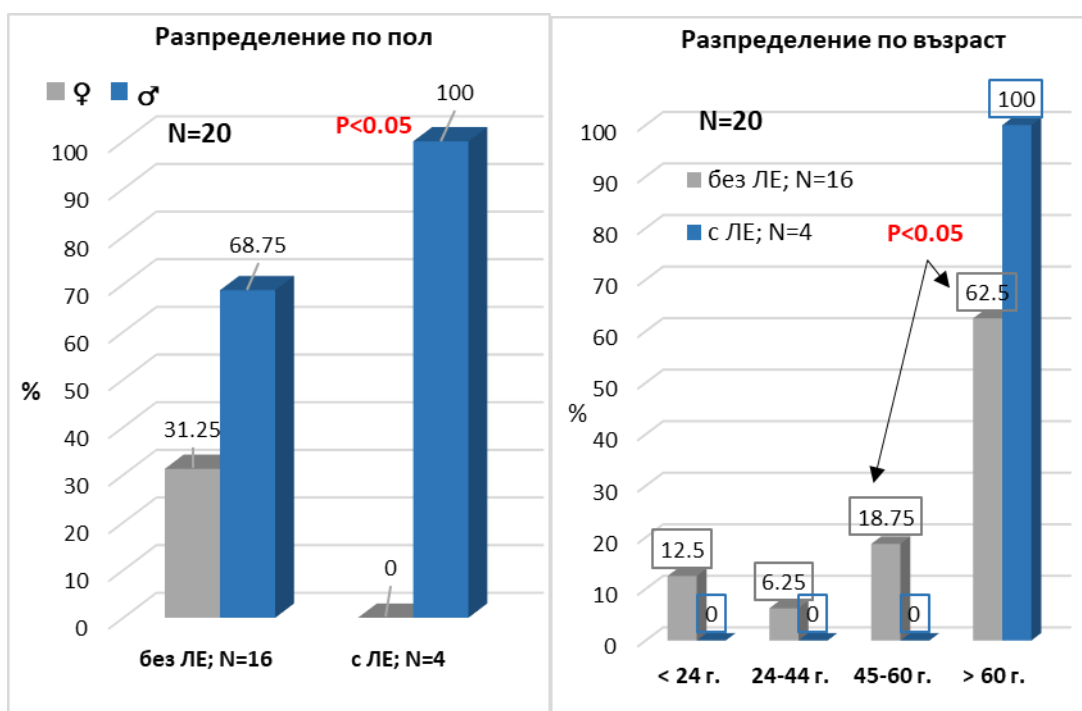
Табл. 6. Остри екзогенни интоксикации с пестициди през проучвания период

Година	без ЛЕ n = 16	с ЛЕ n = 4	Общо n = 20
2010	0	0	0
2011	1	0	1
2012	0	0	0
2013	1	0	1
2014	2	0	2
2015	1	0	1

2016	0	1	1
2017	1	1	2
2018	1	1	2
2019	2	1	3
2020	7	0	7
Общо:	16	4	20

2.1.1. Пол и възраст

На фигури 37 и 38 е представено разпределението на изследваните пациенти с ОЕИ с пестициди по пол и възраст.



Фиг. 37 и 38. Разпределение на пациентите с ОЕИ с пестициди по пол и възраст
(тест Хи-квадрат на Спирмен)

За разлика от пациентите с остри медикаментозни интоксикации, където честотата при жените е 3-кратно по-висока, тук преобладаващ е мъжкият пол.

Жените в групата без ИЛЕ са 5 (31.25 %), мъжете – 11 (68.75 %). Пациентите с приложена към лечението ИЛЕ (4) са мъже (100 %). Или при този вид интоксикации, честотата при мъжете – 15 души (75 %) е 3 пъти по-висока, в сравнение с тази при жените, които са 5 (25 %) ($P < 0.05$). Вероятното обяснение е по-високата активност на мъжкия пол по отношение употребата на пестициди в стопанството и в бита, респективно достъпа до тези продукти.

Всички пациенти са разпределени в 4 възрастови групи. Тези в групата до 24 години, при които не е използвана ИЛЕ, са 2-ма (12.5 %), в групата 25 ÷ 44 г. – 1 (6.25 %), в групата 54 ÷ 60 г. – 3-ма (18.75 %) и в групата над 60 г. – 10 (62.5 %).

Лекуваните с ИЛЕ 4-ма пациенти са от възрастовата група > 60 г.

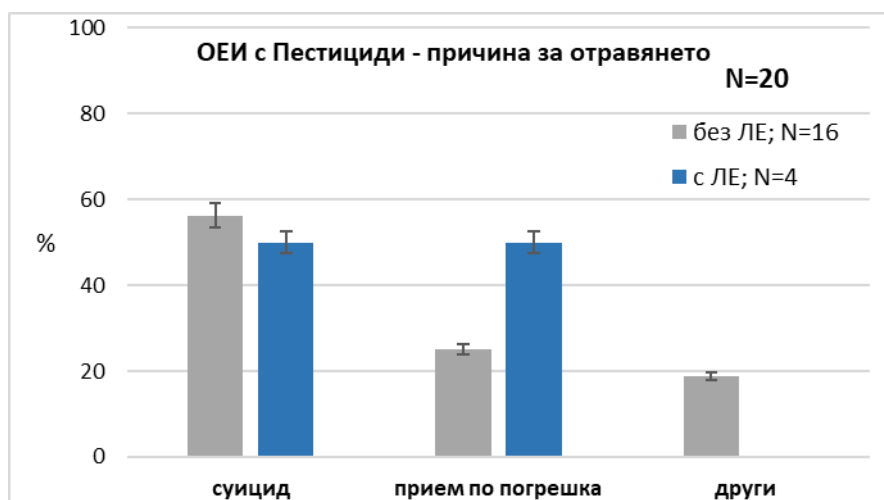
Средната възраст на групата без ИЛЕ е 60.25 години, а на групата с приложена ИЛЕ – 70 години.

От всички случаи на отравяния с пестициди едва 15 % са при хора на възраст до 45 години, а 85 % – при такива на възраст > 45 години ($P < 0.001$).

2.1.2. Причина за възникване на острата интоксикация и вид на токсичната нокса

❖ Причина за ОЕИ

Анализът на причината за ОЕИ с пестициди е представен на фигура 39.



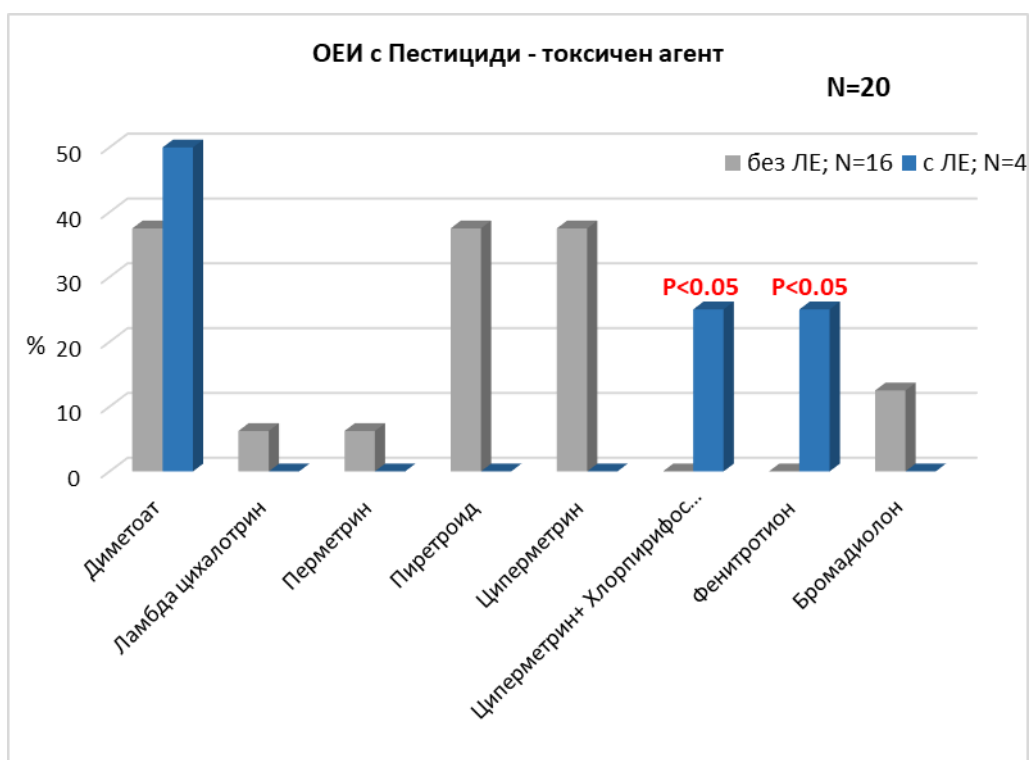
Фиг. 39. Разпределение на пациентите в зависимост от причината за възникването на ОЕИ

Отравянето при 9 пациенти от групата без ИЛЕ (56.25 %) е резултат от опит за самоубийство. В групата с приложена ИЛЕ, суицидните инциденти са при 4-ма пациенти (50 %), като процентното съотношение е близко до това при групата без ИЛЕ. При пестицидните интоксикации 15 са случаите на суициден опит, което представлява 55 % от общия брой. Прием по погрешка е причина за остро отравяне при 6 души (30 %) от всички случаи – 4 в групата без ИЛЕ (25 %) и 2 – с ИЛЕ (50 %).

При 3-ма пациенти (18.75 %) в групата, лекувани без ИЛЕ, причината за отравянето е консумация на контаминирана с пестициди храна.

❖ Вид на токсичната нокса

На фигура 40 е представено разпределението на ОЕИ, в зависимост от вида на пестицида.



Фиг. 40. Разпределение на пациентите с ОЕИ в зависимост от вида на токсичния агент (*тест Хи-квадрат на Спирмен*)

Анализът на данните показва, че от всички ОЕИ с пестициди, 45 % са резултат от прием на органофосфати (9 пациенти); 40 % – от синтетични пиретроиди (8), които през последните години са широко използвани не само като високоефективни инсектициди, но и в потребителски продукти за домашни цели; 5 % – от смесена интоксикация (пиретроид и ОФ) (1 пациент). Бромадиолон е причина за 10 % от отравянията (при 2-ма пациенти). Представлява мощен антикоагулантен родентицид, второ поколение 4-хидроксикумариново производно и антагонист на витамин К, често наричан „супер-варфарин“ заради добавената си сила и склонността да се натрупва в черния дроб на отровения организъм. Особено ефективен е срещу популации от гризачи (плъхове и мишки), които са придобили устойчивост спрямо антикоагуланти от първо поколение. Класифициран е като изключително опасно вещество в САЩ (<https://www.govinfo.gov/app/details/CFR-2011-title40-vol28/CFR-2011-title40-vol28-part355-appA>).

Органофосфатният инсектицид *диметоат* е причина за 88.89 % от ОЕИ с ФОП (8 от 10 пациенти).

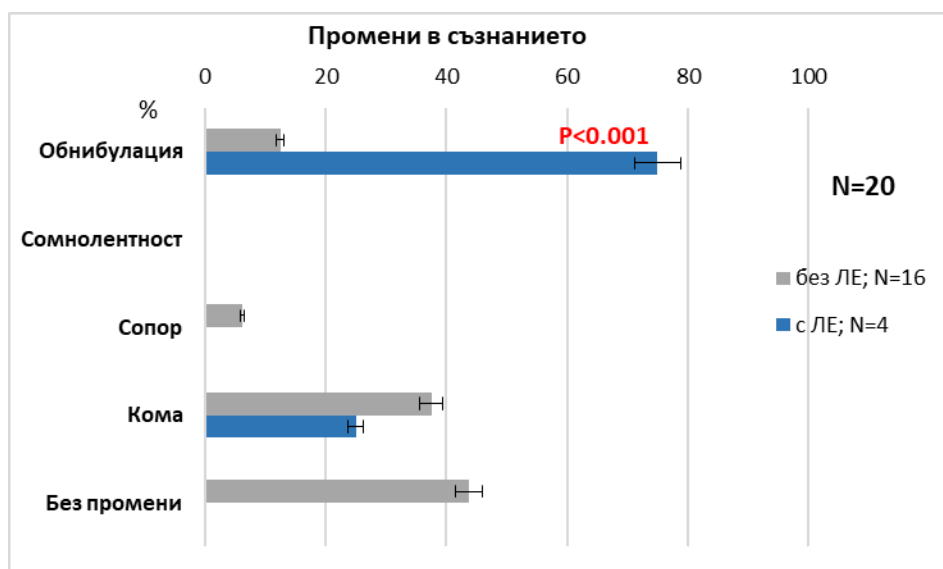
ИЛЕ, в качеството ѝ на антидот, е използвана за лечение при 2-ма пациенти с остри отравяния с *диметоат*, при 1 – с *фенитроцион (Агрив 1050)* и при 1 – с комбинацията *циперметрин* и *хлорпирифос етил* (пиретроид и ОФ).

При останалите 16 пациенти е приложена само стандартната реанимационна и детоксично-депурационна терапия.

2.1.3. Клинични прояви

❖ Промени в съзнанието

Промените в съзнанието са показани на фигура 41.



Фиг. 41. Промени в съзнанието при пациентите с ОЕИ с пестициди
(тест Хи-квадрат на Спирмен)

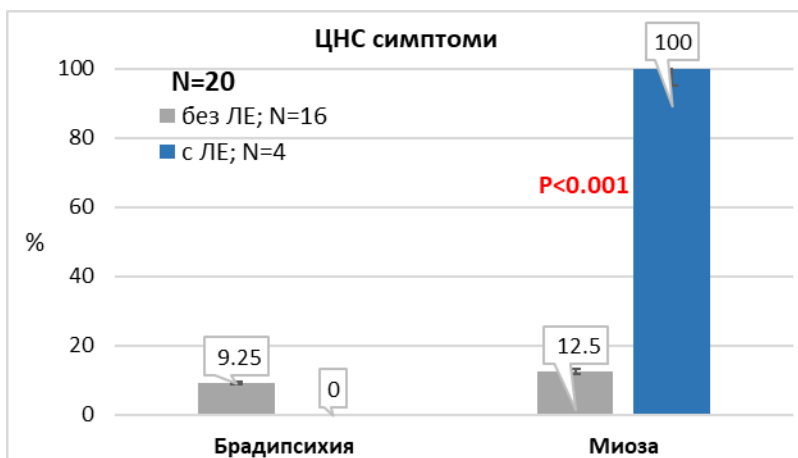
В групата без ИЛЕ, 2-ма пациенти (12.5 %) са с обнибулация, 1 – със сопор (6.25 %) и 6 (37.5 %) – в кома. Без отчетени промени в съзнанието са 7 (43.75 %).

Лечение с ИЛЕ е приложено при 3-ма пациенти с обнибулация ($P < 0.001$ спрямо групата, лекувани без ИЛЕ) и при 1 болен в кома.

Обнибулацията е най-леката степен на потискане на съзнанието в количествен аспект и сама по себе си не е индикация за прилагане на ИЛЕ. При тези пациенти потискането на съзнанието е съпроводено и с анамнестични данни за поглъщане на голяма доза пестицид, което налага венозно включване на ЛЕ в лечебната схема.

❖ Симптоми от страна на централната нервна система

Разпределението на пациентите с ЦНС симптоми при ОЕИ с пестициди е представено на фигура 42.



Фиг. 42. Разпределение на пациентите с ЦНС симптоми при ОЕИ с пестициди (*тест Хи-квадрат на Спирмен*)

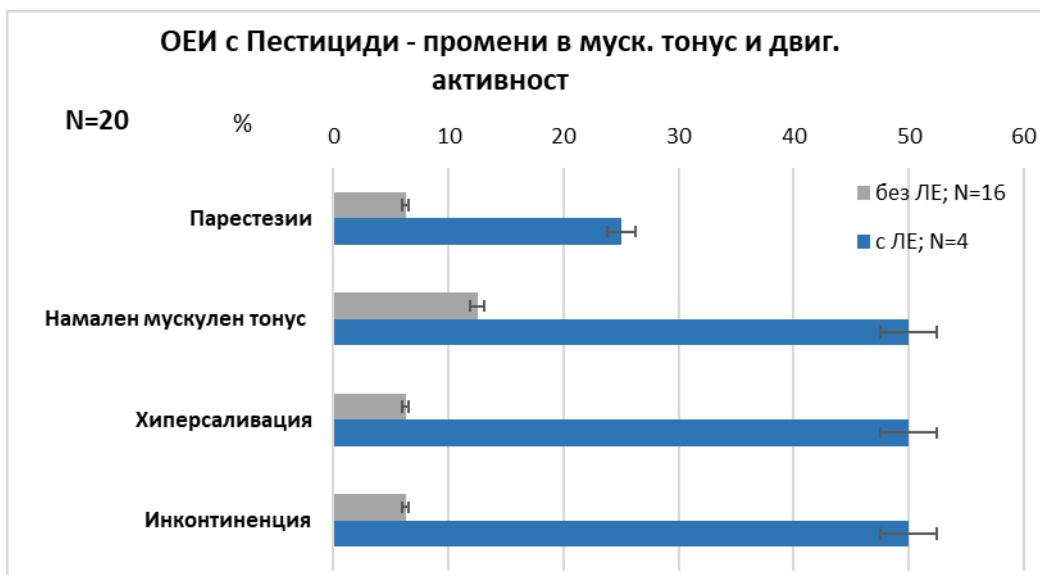
При всички 4 случая с приложена ИЛЕ, се касае за пациенти с остро органофосфатно отравяне, проявено с миоза ($P < 0.001$ в сравнение с пациентите, лекувани без ИЛЕ).

Миоза, която е характерен токсидром за този вид остри интоксикации, резултат от инхибирането на ChE, е установена при почти всички пациенти, независимо от тежестта на интоксикацията. Липсата на миоза при част от тях се дължи на прилагането на атропин като антидот в доболничната помощ. Наличието само на миоза не е индикация за прилагане на ИЛЕ.

При органофосфатните, както и при медикаментозните отравяния, ИЛЕ се прилага при анамнеза за прием на голяма доза и/или при наличие на тежка клинична картина. Дори ниските стойности на плазмената ChE не са самостоятелен критерий за прилагане на ИЛЕ, тъй като в голямата част от случаите липсва корелация между активността на ензима, респективно степента на инхибирането и тежестта на острата интоксикация с ФОП.

❖ **Симптоми от страна на периферната нервна система**

На фигура 43 са представени симптомите от страна на периферната нервна система при пациентите с ОЕИ с пестициди.



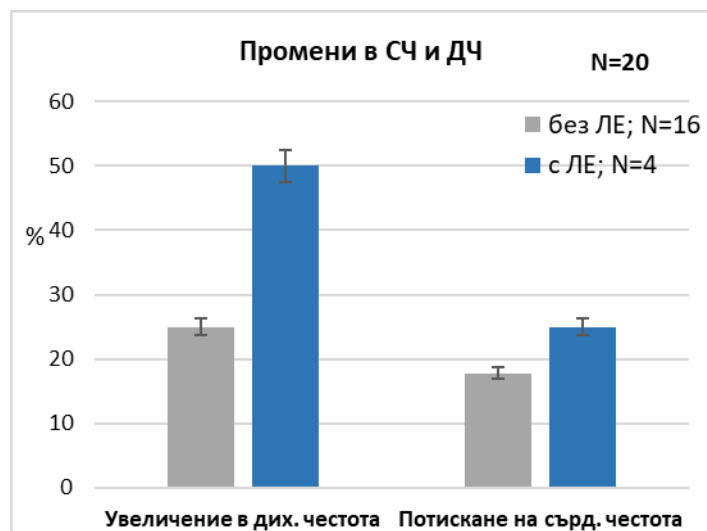
Промени в мускулния тонус и двигателна активност	Група без ИЛЕ N=16		Група с ИЛЕ N=4	
	Брой	%	Брой	%
Парестезии	1	6.25	1	25
Мускулен тонус намален	2	12.5	2	50
Хиперсаливация	1	6.25	2	50
Инконтиненция	1	6.25	2	50

Фиг. 43. Промени в мускулния тонус и двигателната активност при пациентите с ОЕИ с пестициди (група без ИЛЕ и група с приложена ИЛЕ)

По един пациент от двете групи са с парестезии, а по двама – с потиснат мускулен тонус. ИЛЕ е приложена при 2-ма от трима пациенти с хиперсаливация и с инконтиненция.

❖ Промени в дихателната и сърдечната честота

На фигура 44 са показани промените в дихателната и сърдечната честота при пациентите с ОЕИ с пестициди.



Фиг. 44. Промени в сърдечната и дихателната на пациентите с ЦНС симптоми при ОЕИ с пестициди

В групата на пациентите, при които не е използвана ИЛЕ, увеличена дихателна честота (с повърхностно и учестено дишане) е установена при 4-ма болни (25 %), а в групата, лекувани с ИЛЕ – при 2-ма (50 %).

Пациентите, при които е регистрирано потискане на сърдечната честота в групата без ИЛЕ са 3-ма (17.75 %), а при тези с приложена ИЛЕ – 1 (25 %).

Изразената тахипнея, регистрирана при пациентите с включена в лечението ИЛЕ, се дължи на по-тежките форми на интоксикация в тази група.

Един от характерните животозастрашаващи ефекти при тежко остро отравяне с ФОП, съпътстващ потиснатите ЦНС-функции, е сърдечната токсичност. Mir и Rasool (2014) докладват случай на пациент с тежко ОФ отравяне, сърдечно-съдов шок, слабо реагиращ на конвенционални лечения, който според тях може да бъде реанимиран успешно чрез включване в терапевтичната схема на ИЛЕ. Касае се за 26-годишна жена, приета в спешно отделение, след поглъщане на неизвестно количество паратион. Пациентката е тахикардична, тахипнеична и хипотонична с точковидни зеници. Нивото на съзнание е 6 по GCS. Веднага е приложена стандартна схема на интензивно лечение с интубация, механична вентилация, Atropine и Pralidoxime (съгласно протокола на СЗО). Пациентката не реагира според очакванията и състоянието ѝ продължава да се влошава. За овладяване на брадикардията и хипотонията, се включва норадреналин като вазопресор (антихипотензивен агент). Поради неуспех на конвенционалното лечение, интравенозно се прилага единичен 100 mL болус (1.5 mL/kg) 20% *Intralipid*, като същата доза се повтаря 2 минути по-късно. За 15 минути сърдечно-съдовата дейност на пациентката значително се подобрява. Терапията с ИЛЕ продължава до обща доза от 300 mL, когато екстрасистолите изчезват. Жената е екстубирана на 5-я ден от приема със стойност по GCS 15. *Според изследователите, липидоразтворимостта на ОФ предполага способността на ИЛЕ да измести тези съединения далече от мястото на токсичност, да ги разтвори в*

плазмата и да постигане ограничаване и намаляване на неблагоприятните им прояви. Те отбелязват, че това е първия доклад за остра интоксикация с ОФ при хора, който показва ефикасност на ИЛЕ като антидотна терапия извън приетите протоколи за лечение на токсичност, предизвикана от локални анестетици, с повлияване неврологичната и сърдечно-съдова токсичност.

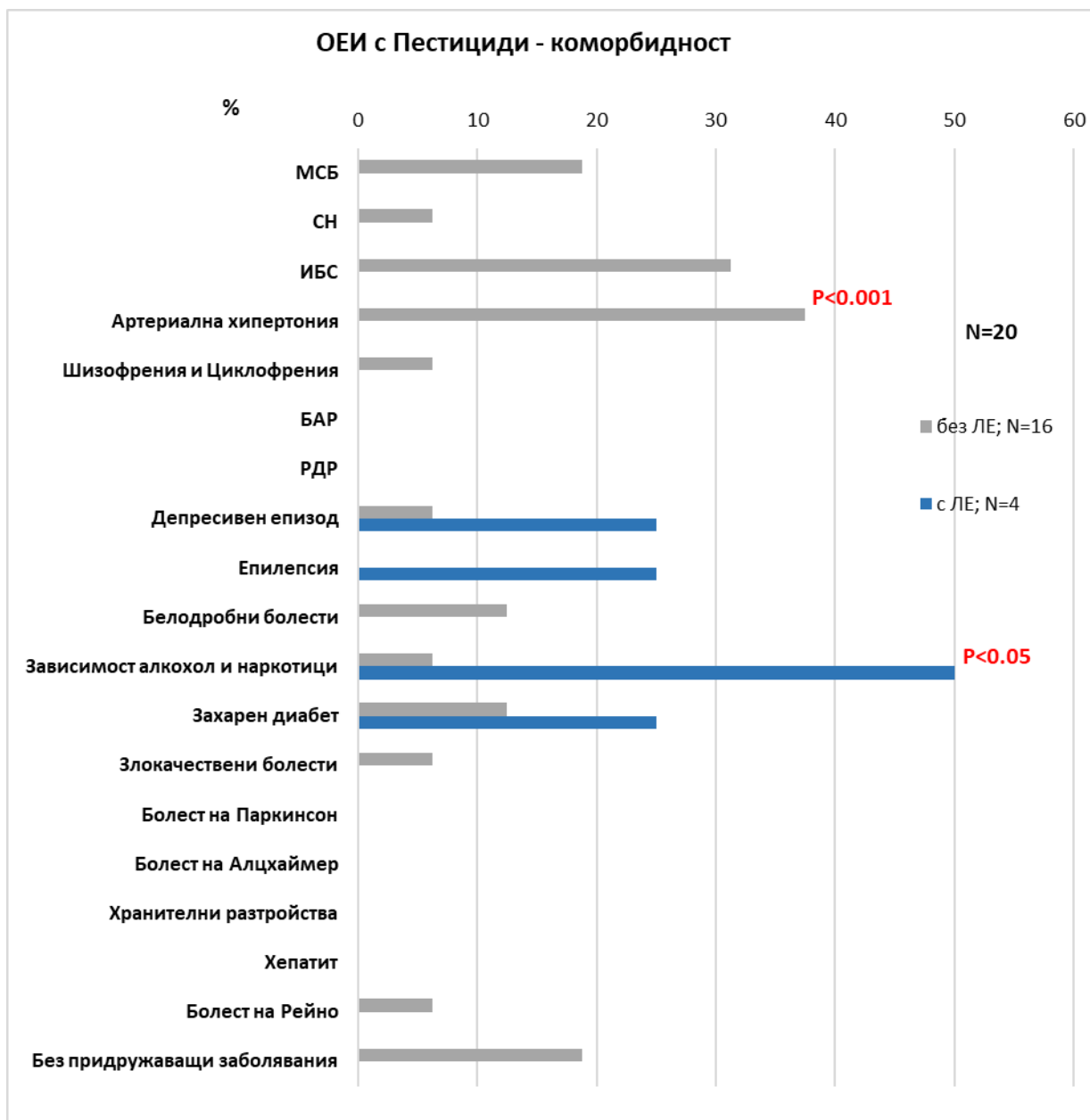
Липидна емулсия е използвана за лечението на сърдечно-съдова токсичност, наблюдавана при отравяне с мастноразтворимия неселективен системен хербицид глифозат (Gil et al., 2013). Целта на авторите е да изследват потенциалните терапевтични ефекти на ИЛЕ върху пациенти с остра интоксикация с глифозат. В проучването са включени 64 пациенти, разпределени в две групи – група с приложена ИЛЕ (група ИЛЕ, n = 22), и контролна група (n = 42), лекувани само чрез поддържаща (консервативна) грижа. Контролните пациенти са избрани чрез съпоставяне на погълнатото количество и времето след поглъщането. В група ИЛЕ, 20 % липиден емулсионен разтвор се инжектира интравенозно със скорост 20 mL/h при пациентите, които са приели по-малко от 100 mL глифозат. При пациентите (13 души), които са приели повече от 100 mL глифозат, натоварващата доза е 500 mL за 2 ÷ 3 h според състоянието им, последвана от поддържаща доза от 1000 mL през следващите 24 часа. Резултатите показват, че при нито един пациент от групата с приложена ИЛЕ не се регистрира хипотония, докато приблизително 41 % от контролната група развиват усложнението. Освен това в групата с ИЛЕ не се наблюдава аритмия. Честотата на психични промени, дихателна недостатъчност и остра бъбречна травма е сходна между двете групи. Заключение на авторите е, че прилагането на ИЛЕ, постигащи по-ниска честота на хипотония и аритмия, изглежда ефективен начин на лечение при пациенти, погълнали количество глифозатен хербицид, достатъчно да доведе до значителна токсичност.

Нашите резултати и анализа на представените клинични случаи от наличните в литературата единични съобщения показват, че ИЛЕ в качеството на антидот демонстрира ефективна невро- и сърдечно-съдова протекция при ОЕИ с ФОП.

2.1.4. Съпътстващи заболявания и усложнения в хода на терапията

❖ Коморбидност

Разпределението на пациентите с ОЕИ с пестициди, според съпътстващите заболявания, е показано на фигура 45.



*БАР – биполарно афективно разстройство; **РДР – рекурентно депресивно разстройство

Фиг. 45. Коморбидност при пациентите с ОЕИ с пестициди (тест Хи-квадрат на Спирмен)

Водеща е артериалната хипертония, която е регистрирана при 6 пациенти, следвана от ИБС – при 5-ма и мозъчно-съдова болест – при 3-ма. По 2-ма са пациентите с белодробни болести, захарен диабет и депресивен епизод, и по 1 с останалите съобщени заболявания. Придружаващи заболявания не са установени при 3-ма от всички пациенти.

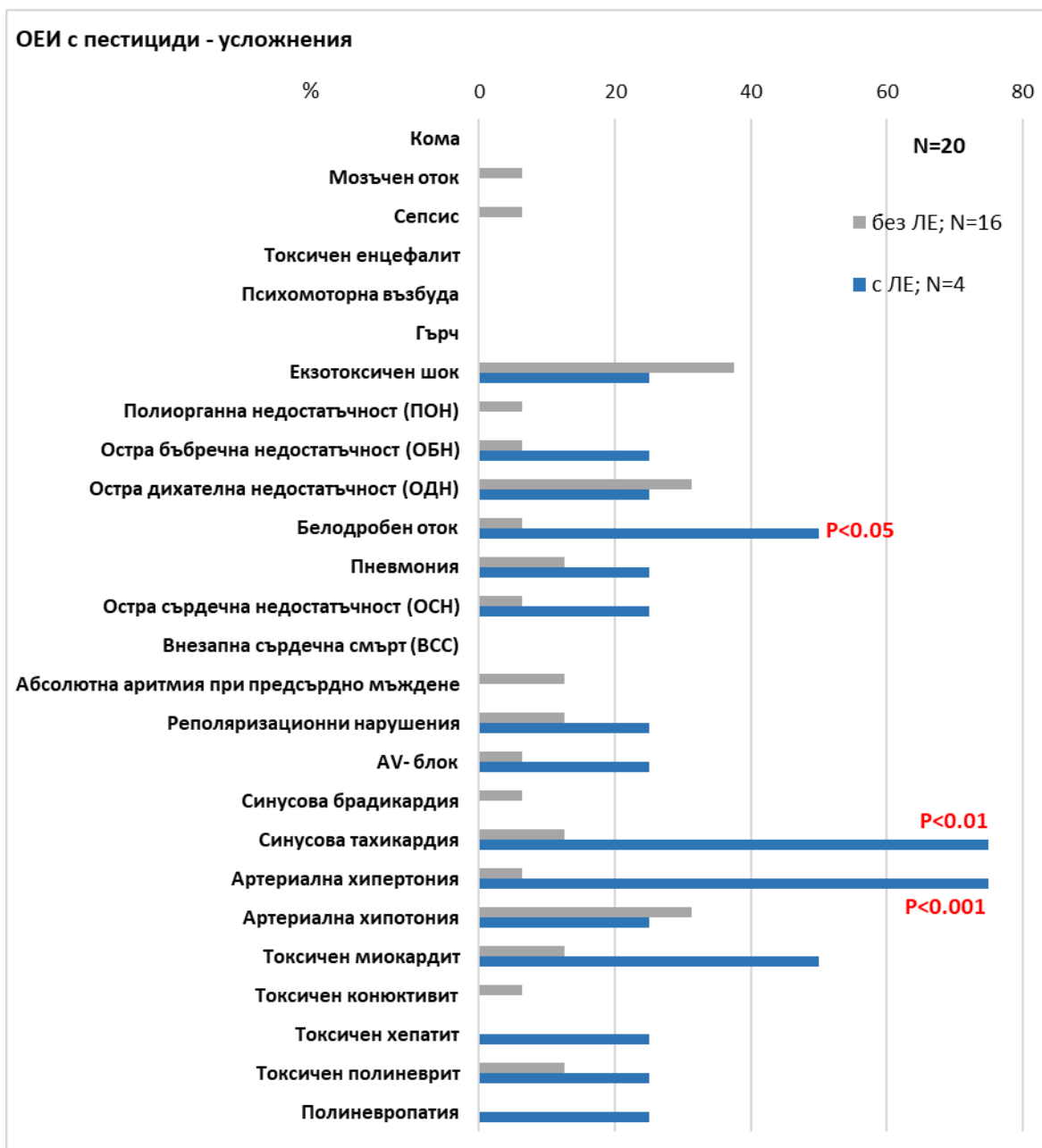
ИЛЕ е включена в терапията при пациенти със съпътстващи заболявания като депресия – 1, епилепсия – 1, захарен диабет – 1, алкохолна и/или наркотична зависимост – при 2-ма.

ИЛЕ не е приложена при пациентите със сърдечно-съдови заболявания (МСБ, СН, ИБС, хипертония).

Наличието на коморбидност, при някои от случаите, е допълнителна индикация за прилагането на ИЛЕ като допълнение към основните критерии за нейното приложение – тежестта на интоксикацията и анамнестичните данни за прием на голяма доза от пестицида.

❖ **Усложнения в хода на терапията**

Разпределението на пациентите с ОЕИ с пестициди, в зависимост от настъпили усложнения в хода на терапията, е представено на фигура 46.



Фиг. 46. Усложнения при пациенти с ОЕИ с пестициди (тест Хи-квадрат на Спирмен)

Водещото усложнение, настъпило в хода на развитието на клиничната картина на интоксикацията, респективно на терапията, в групата без ИЛЕ, е екзотоксичния шок, характерен за острите отравяния – при 6 пациенти (37.5 %), следван от ОДН – при 5-ма (31.25 %), артериална хипотония – при 5-ма (31.25 %), абсолютна аритмия при предсърдно мъждене – при 2-ма, реполяризационни нарушения – при 2-ма и при 1 – AV- блок.

В тази група преобладават съпътстващите заболявания на ССС, регистрирани са също белодробни болести и захарен диабет, което обяснява някои от настъпилите усложнения в хода на терапията.

При пациентите, при които в терапията е включена инфузия на ИЛЕ, се наблюдават усложнения като белодробен оток – при 2-ма пациента ($P < 0.05$ спрямо лекуваните без ИЛЕ), ОДН – при 1, синусова тахикардия – при 3-ма ($P < 0.01$ спрямо лекуваните само по стандартната схема), артериална хипертония също при 3-ма ($P < 0.01$ спрямо болните, лекувани без ИЛЕ), ОСН – при 1, токсичен миокардит – при 2-ма, AV- блок – при 1, реполяризационни нарушения – при 1, при 2-ма, съответно токсичен полиневрит и полиневропатия, а 1 развива токсичен хепатит. Данните корелират с клинично-лабораторните показатели, а именно – достоверно повишена активност на GGT, 20 % висока активност на ALAT, в сравнение с групата без ИЛЕ, повишени нива на кръвната захар (с 20 %) и потискане активността на ChE с много високо ниво на достоверност ($P < 0.001$).

При тези пациенти преобладават съпътстващите заболявания от страна на ЦНС, като депресия – при 1 пациент, епилесия – при 1, алкохолна и/или наркотична зависимост – при 2-ма, както и захарен диабет при 1 от тях.

Анализът на данните показва, че настъпилите усложнения в хода на терапията са по-скоро сърдечно-съдови, изразени с артериална хипотония, синусова тахикардия, абсолютна аритмия при предсърдно мъждене, реполяризационни нарушения, AV- блок, артериална хипертония, поради което не може да се търси връзка с коморбидността.

От друга страна, усложненията при 2-ма пациенти, при които е приложена ИЛЕ, съответно токсичен полиневрит – при 1 и полиневропатия при другия, показват, че мастната емулсия не оказва съществени позитивни ефекти върху периферната нервна система. Регистрираните в хода на проучването усложнения в групата пациенти, лекувани с ИЛЕ, не са резултат от прилагането ѝ, а са свързани с тежестта на клиничната картина.

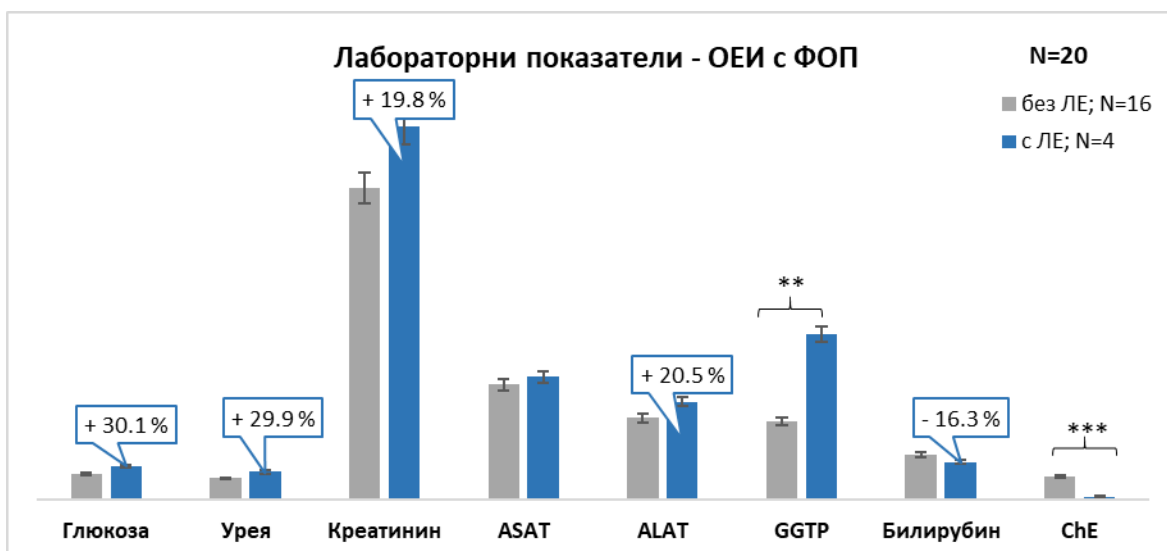
Тези резултати насочват към предположението, че при ОЕИ с пестициди и в частност с ОФ, включената в терапевтичната схема ИЛЕ проявява известни невропротективни ефекти върху ЦНС, в допълнение на кардиостимулиращите ѝ свойства.

Тази хипотеза може да бъде подкрепена с данните от изследването на Нап и сътр. (2010), които прилагат ИЛЕ при 52-годишен пациент с рефрактерна хипотония, резултат от интоксикация с глифозат-сърфактант (GlySH). Мъжът е открит в безсъзнание в дома си, заедно празна бутилка, съдържаща глифозат, повърхностноактивното вещество полиоксиетиленамин (РОЕА) и вода. При постъпване в спешното отделение той е **сънлив, с нарушено съзнание**, брадикардия и хипотония – пулсът му е 44 удара/мин, кръвното му налягане не може да се измери с маншет за ръка, но има осезаем феморален пулс. Предприета е механична вентилация, лечение с вазопресори и течности, направена е и стомашна промивка. Въпреки това около 2.5 часа след поддържащото лечение, той остава в критично състояние – хипотоничен, със систолно кръвно налягане е 80 mmHg. Приготвя се банка от 500 mL 20 % ИЛЕ. Като болус се инжектират 100 mL от нея и след това се вливат останалите 400 mL. Един час след болусната доза артериалното налягане на пациента е 100/60 mmHg, а на на 5-я час след въвеждането на ИЛЕ, достигна 160/100 mmHg. Скоро след стабилизирането му, той е екстубиран и няколко дни по-късно е изписан без последствия. Авторите считат, че циркулаторния шок е основна причина за

смъртност при отравяне с глифозат-сурфактант (GlySH) и акцентират върху това, че състоянието реагира слабо на конвенционалните терапии. По тези причини ИЛЕ трябва да се има предвид в случаи на рефрактерна хемодинамична нестабилност, причинена от GlySH, след агресивна подкрепа на течности и вазопресори.

2.2. Анализ на промените в измерените клинично-лабораторни показатели

Промените в биохимичните показатели при пациентите с ОЕИ с пестициди при постъпването в КИЛООТ, повлияни предимно от органа и невротоксичност, са представени на фигура 47.



Фиг. 47. Промени в биохимичните показатели при пациентите с ОЕИ с пестициди;
 ** $P < 0.01$ и *** $P < 0.001$ спрямо групата, лекувана без ЛЕ

Измерената активност на плазмената ChE при пациентите с ОЕИ с пестициди, при постъпването им в КИЛООТ, е понижена, което е в съответствие с основния токсичен механизъм на ФОП (инхибиране на ChE). При тези, при които е приложена ИЛЕ, стойностите са значимо по-ниски в сравнение с групата без ИЛЕ ($P < 0.001$.) Това се дължи на по-тежките форми на интоксикация в групата пациенти, лекувани с ИЛЕ.

Нивата на плазмената глюкоза при пациентите, при които е приложена мастна емулсия, са с 30 % по-високи от групата без ИЛЕ, което няма връзка с включването ѝ в лечебната схема, тъй като те са определени при постъпването на пациентите в клиниката.

Чернодробната токсичност е проявена с повишена активност на трансаминазите. От чернодробните ензими активността на GGT е достоверно по-висока при пациентите, при които е взето решение за прилагане на ИЛЕ, в сравнение с тези от групата, лекувани само със стандартните методи ($P < 0.01$). Стойностите на ALAT също са с 20 % по-високи,

докато по отношение активността на ASAT не са отчетени разлики. Концентрациите на ALAT в групата болни с приложена ИЛЕ (4) са близки до горната гранична референтна стойност (< 34).

Бъбречните увреждания са манифестирани с повишени концентрации на урея и креатинин, които при пациентите с включена ИЛЕ са по-високи от тези на лекуваните по стандартната схема, съответно с 29.9 % и с 19.8 %.

Чернодробни и бъбречни увреждания се регистрират често при остри отравяния с органофосфати. Според нас установените отклонения в тези показатели при групата пациенти, при които е приложена ИЛЕ се дължат на по-тежките форми на интоксикация, критерий за включването ѝ като допълнение към терапията.

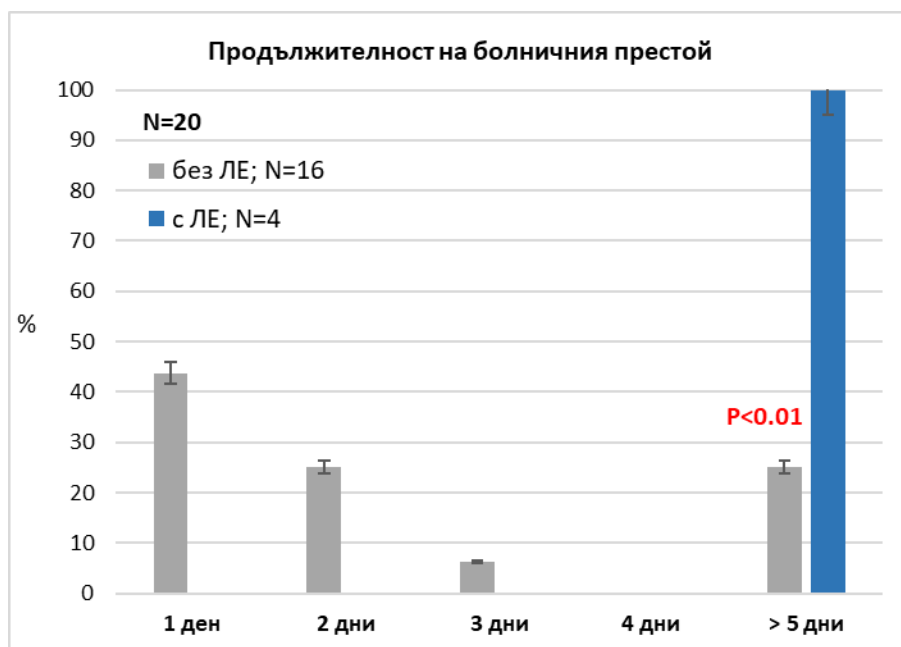
Маhendrakar и сътр. (2014) съобщават за нефропротекция на ИЛЕ при остро отравяне с ФОП. Касае се за случай при 35-годишен мъж, който развива сърдечно-съдов шок и **бъбречна недостатъчност**, след умишлено поглъщане на около 200 mL хербицид, съдържащ глифозат. Лечението е проведено със стомашна промивка, интубация и механична вентилация, инфузия на норадреналин и вазопресори, непрекъснатата венозно-венозна хемодиафилтрация и 20 % ИЛЕ (100 mL). Комбинираната терапия е прилагана за период от няколко дни, до постигане на клинично подобрене и пациентът е изписан без съобщения за последствия.

Поради липсата на специфичен антидот за лечение на отравянията с ОФ, този доклад подчертава значението на ИЛЕ като навременна системна поддържаща мярка и единствен метод за постигане на успешен резултат при проявена нефротоксичност, което се потвърждава и от нашите резултати.

2.3. Продължителност на болничния престой и леталитет при пациентите

❖ Болничен престой

Ефективността на ЛЕ чрез проследяване продължителността на болничния престой е илюстрирана на фигура 48.



Фиг. 48. Разпределение на пациентите с ОЕИ с пестициди според продължителността на болничния престой (тест Хи-квадрат на Спирмен)

При 7 пациенти от групата без ИЛЕ, болничният престой е 1 ден, при 4-ма – 2 дена, при 1 – 3 дена и при 4-ма повече от 5 дена.

Средният престой при пациентите от групата без ИЛЕ е 3.4 дни, а при лекуваните с ИЛЕ – 12.25 дни. Разликата в показателя между двете групи е статистически достоверна ($P < 0.01$) и се дължи на тежките форми на интоксикация в групата с ИЛЕ.

ИЛЕ е приложена само при 4-мата пациенти с органососфатна интоксикация, лекувани в КИЛООТ, през периода 2013 ÷ 2019 г. – 2-ма с *диметоат* и по един, съответно с *фенипропион* и *комбинирана* (пиретроид и ФОП – с летаен изход). Болничният престой при тях, в сравнение с всички останали, е значително по-продължителен (> 5 дена) ($P < 0.01$), което се обяснява с високата токсичност на ноксата и свързаната с това по-голяма тежест на остро отравяне, наложили включване на мастна емулсия. За илюстрация на резултатите, по-долу са разгледани случаите на преживелите отравянето пациенти:

Ф. А. А. (2013 г.). Касае е за 64-годишен мъж с овладяна предишния ден хипертонична криза, приет в клиниката със следните симптоми: затруднено повърхностно дишане с тахипнея, единични хрипове двустранно, умерена саливация, инконтиненция, спонтанно повръщане и прогресираща обща слабост. Съзнанието е потиснато, наблюдават се обнибулация, лек тремор без гърчове, усилена перисталтика, бледа и леко цианотична влажна кожа. Придружаващо заболяване – епилепсия. При направената ЕКГ е установена синусова тахикардия, а рентгенографското изследване показва белодробен застой. Клинико-лабораторните показатели (нива на глюкоза, урея, креатинин, ALAT и GGTP) са повишени, установена е тежка метаболитна ацидоза; активността на плазмената ChE е изключително ниска (0.13 kU/L). След като е изяснено, че пациентът е поел „гълтка

Агррия“, е назначена стандартната терапия при остро отравяне с ФОП. Усложнения в хода на интоксикацията са токсична миолиза, токсичен хепатит, токсичен миокардит, итермедиерен синдром и ОБН. Въведена е и допълнителна лечебна процедура с ИЛЕ *Lipovenoes* 20 %, с болусна доза от 1.5 mL/kg, последвана от инфузия до обща доза от 1000 ml. Преодолени са екзотоксичния шок, и М и N-холиномиметични синдроми. След 10-дневна терапия, пациентът е изписан с усложнение „късна полиневропатия“.

И. К. К. (2018 година). 79-годишен мъж е хоспитализиран след перорален прием на 60 ÷ 70 mL фосфорорганичен пестицид *диметоат*. Постъпва в КИЛООТ в увредено общо състояние, контактен, дезориентиран, с обнибулация, миотични зеници и астено-динамия. Мускулният тонус е леко намален, но без фибрилации, леко ускорена перисталтика. Дихателна и сърдечна честота са в норма, без ЕКГ-отклонения. Ренгенографията на белият дроб отчита белодробен застой и перихилерна пневмофиброза. Пациентът е с изразена алкохолна зависимост. Изследваните клиничко-лабораторни изследвания показват повишени нива на чернодробните трансминази (ASAT, ALAT, GGTP) и потиснатата активност на ChE (2.7 kU/L) със стойност под референтната. Назначена е стандартна терапия при остро отравяне с ФОП. Приложено е и допълнително лечение с ИЛЕ *Intralipid* 20 % с болусна доза от 1.5 mL/kg, последвана от интравенозна инфузия до обща доза от 1000 mL. **Пациентът е дехоспитализиран след 7-дневно лечение.**

(2019 година). Клиничен случай на 64-годишен мъж, хоспитализиран 24 часа след орален прием на 50 mL *фенитропион* (Агррия 1050). Хоспитализиран е с потиснато съзнание (8 по GCS), тахипнея, тахикардия и хипертония. Скоро след това започва да повръща. Първоначално отказва хоспитализация, но 10 часа по-късно развива астено-динамия с диспнея и миофибрилации и на 23-я час е приет отново по спешност с хиперсаливация, миоза, обилно изпотяване, намален мускулен тонус и хипотония. Рентгенографското изследване показва белодробен арест. Започнато е стандартното лечение за този вид интоксикация. На 3-я час в лечебната схема е включена интравенозно мастна емулсия *Intralipid* 20 %, като болус доза 1.5 mL/kg, с последваща инфузия със скорост 0.25 mL/kg/min до обща доза 1000 mL. На 16-я час съзнанието е възстановено (GCS – 15). Проследяваните в динамика лабораторни показатели демонстрират леко бъбречно и чернодробно увреждане, активността на ChE е понижена. **Пациентът е изписан от клиниката на 10-я ден от постъпването в добро общо състояние.**

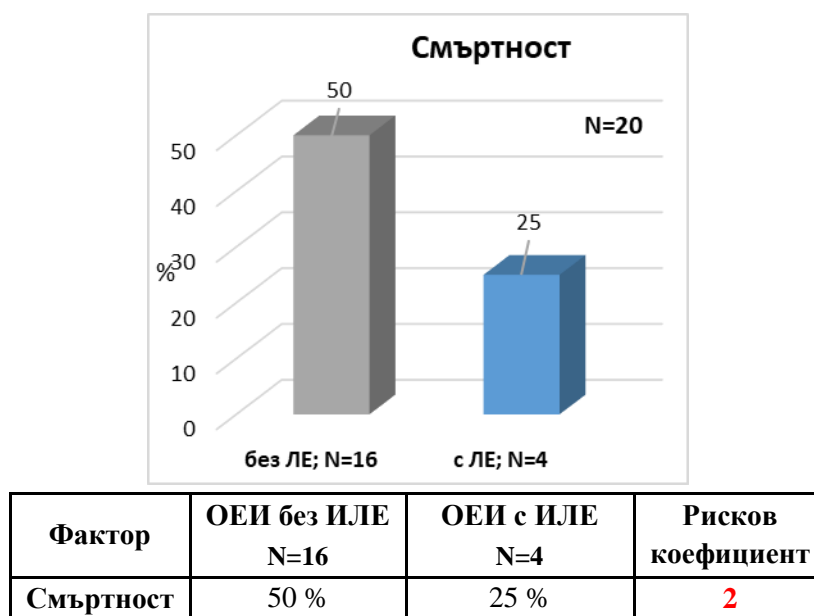
Тези случаи, както и анализът на данните от публикуваните в литературата, макар и единични съобщения, са основание да се препоръча включването на ИЛЕ в лечебната схема при тежки интоксикации с ФОП, като допълнителен метод за овладяване както на кардиотоксичните, така и на невротоксичните ефекти.

❖ Смъртност

Интоксикациите с пестициди са изключително рискови с висок процент леталитет, въпреки приложението на адекватно и навременно лечение, което до голяма степен се

дължи на липсата на ефективни атидотни средства. Одобрените при остри отравяния с ФОП антидоти, включени в терапевтичната схема, са периферното антихолинергично лекарство Atropine като антагонист на мускариновите рецептори и оксими, които реактивират инхибираната ChE и чиято клиничната полза е доста оспорвана, са известни и се прилагат от 50-те години на миналия век. Тъй като голяма част от ОФ са липофилни съединения, се предполага, че ИЛЕ, която е безопасна и ефективна при лечението на отравяния с други разтворими в липиди токсични агенти, може да бъде ефективна в качеството ѝ на антидот и при остри отравяния с ФОП.

Ефективността на ИЛЕ при случаи на ОЕИ с пестициди е определена чрез отчитане на смъртността, а резултатите са представена на фигура 49.



Фиг. 49. Смъртност при пациентите с ОЕИ с пестициди

В групата пациенти без ИЛЕ (n = 16) смъртността е 50 % (8 от случаите).

При лекуваните с ИЛЕ (n = 4) е починал 1 пациент (25 % от случаите). Касае се за 73 годишен мъж (**З. К. Ж., 2016 г.**) със *смесена интоксикация*, хоспитализиран след перорален прием на 20 ÷ 30 mL *пиретроид* (циперметрин) и *хлорпирифос етил*. Постъпва в КИЛОТ в крайно тежко и увредено общо състояние, с дъх на фосфоорганичен препарат от устата, с М- холиномиметичен синдром, без клинична изява на Н-холиномиметичен. Съзнание – елементарно контактен, объркан, с обнибулация, с непрекъснати позиви за повръщане и миоза с еднакви по размер зеници. Дихателната и сърдечната честота са в норма, но са регистрирани надкамерни и камерни екстрасистолии. При рентгенографско изследване са установени изменения в бял дроб (засенчване). Перисталиката е усилена с чести дефекации. Придружаващи заболявания – от страна на ендокринната система (захарен диабет тип II и хроничен етилизъм). Клинико-лабораторните изследвания показват повишени нива на кръвна захар 11.6 mmol/L; ALAT

47 U/L, GGTP 70 U/L и тежка метаболитна ацидоза. Нивата на ChE (0.18 кU/L) са много под референтната стойност (> 5.32). Назначена е стандартна терапия при остро отравяне с ФОП. Пациентът остава с ясно съзнание като интоксикацията протича със значителна резистентност на атропиновите инфузии, които са ежедневно по 40, а по-късно по 20 амп. дневно. Поради липса на Intralipid, по това време, в терапията, като животоспасяващо средство, е включена инфузия с *Periolimel* (мастна емулсия, предназначена само за бавна инфузия), без начална болусна доза. Постепенно се появява умора в дихателната мускулатура (интермедиерен синдром с дихателна недостатъчност, усложнен от тежката двустранна пневмония). Последната се засилва и трикратно се налага интубиране. Наблюдава се тежко изразен кардиотоксичен синдром с чести камерни и надкамерни екстрасистоли и бигеминия, двустранен AV-блок. Не е налице потискане на съзнанието. Разгръща се и тежка полиневропатия с изразена мускулна адинамия. На фона на тежки интермидиерен синдром, полиневропатия, консумативен синдром, пулмопатия и токсична кардиомиопатия и ChE, която не показва никакво повишение през всичките дни, пациентът спира дишане и сърдечна дейност. След 15-дневно лечение изходът от интоксикацията е летален.

Вероятно липидната емулсия Periolimel е неподходяща форма за антидотно лечение, тъй като количеството ѝ в един сак от 1500 mL е само 300 mL, съответно 400 mL в сак от 2000 mL и 500 mL в сак от 2500 mL. За едно денонощие, т. е., в рамките на 12 ÷ 24 часа, се препоръчва вливане на един сак с Periolimel. По този начин общото количество на получената от пациента ЛЕ, от една страна, е малко и недостатъчно и от друга, вливането е много бавно, поради което ИЛЕ не може да прояви антидотния си ефект. Това още веднъж показва ролята на болусната доза ИЛЕ за образуване на необходимата, за „улавяне“ и извличане на токсичните агенти от прицелните органи, „липидна мивка“, което обаче, по никакъв начин не означава, че въвеждането на болус доза би повлияло позитивно изхода от тази тежка смесена остра интоксикация.

Изчисленият коефициент на риска (рисков фактор) за летален изход, при пациентите с ОЕИ с пестициди, включително ОФ, лекувани без ИЛЕ е 2.

Други фактори, определящи изхода от лечението на острите интоксикации с ОФ, са възрастта на пациентите и количеството на погълнатия препарат. Roberts и съвт. (2010) публикуват клинични резултати, доза-отговор и кинетика на глифозат след самоотравяне със съдържащи го хербициди. Въпреки, че глифозатът (Roundup, Glifor) – липидно разтворим неселективен системен хербицид, се отнася към слабо опасните за животните оорганофосфати (LD₅₀ р. о. > 5000 mg/kg т. м. за плъхове, > 10000 mg/kg за мишки и 3530 g/kg за кози, при хора се наблюдава тежка токсичност, дължаща се на повърхностно-активното вещество (Glyphosate Technical Fact Sheet). Обект на проучването са 601 пациенти, по-голямата част от които са погълнали концентрирана формулировка (36 % w/v глифозат). От тях 27.6 % са безсимптомни, 64 % са с леки отравяния и 5.5 % от пациентите са с умерено до тежко отравяне. Регистрирани са 19 смъртни случая (3.2 %) със средно време до смъртта от 20 часа. **Фаталните случаи са силно свързани с по-**

напреднала възраст, по-голяма погълната доза и високи плазмени концентрации на глифозат при постъпване (> 734 µg/mL). Наблюдавани са стомашно-чревни симптоми, дихателен дистрес, хипотония, променено ниво на съзнание и олигурия. В резултат на проучването, авторите считат, че са необходими повече изследвания за определяне на механизма на токсичност, по-добро предсказване на малката група с риск от смърт и намиране на ефективно лечение.

Докладът на Mahendrakar и сътр. (2014) за случай при 35-годишен мъж подчертава значението на ИЛЕ като навременна системна поддържаща мярка и единствен метод на лечение за постигане на успешен резултат при остра интоксикация с глифозат.

Разгледаните случаи показват, че резултатите от нашето проучване при пациенти с ОЕИ с пестициди, са в съответствие с данните от публикуваните в литературата изследвания и потвърждават протективния ефект на ИЛЕ по отношение преживяемостта и леталитета при остри отравяния с ФОП.

Б. ПРЕДКЛИНИЧНО ПРОУЧВАНЕ. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН МОДЕЛ

Според Маринов (2002), органофосфатите предизвикват 55 % от всички отравяния с пестициди, като най-чести са интоксикациите с *диметоат* (Маринов и кол., 1999). Анализът на данните от проведеното от нас ретроспективно клинично проучване при пациенти с остри екзогенни интоксикации с пестициди, лекувани в КИЛЮОТ при ВМА – Варна, през периода 2010 ÷ 2020 г., потвърждават установената висока честота на отавянията с органофосфатния инсектицид *диметоат*, в сравнение с другите токсични агенти от разглеждания клас продукти, който предизвиква 88.89 % от ОЕИ с ФОП.

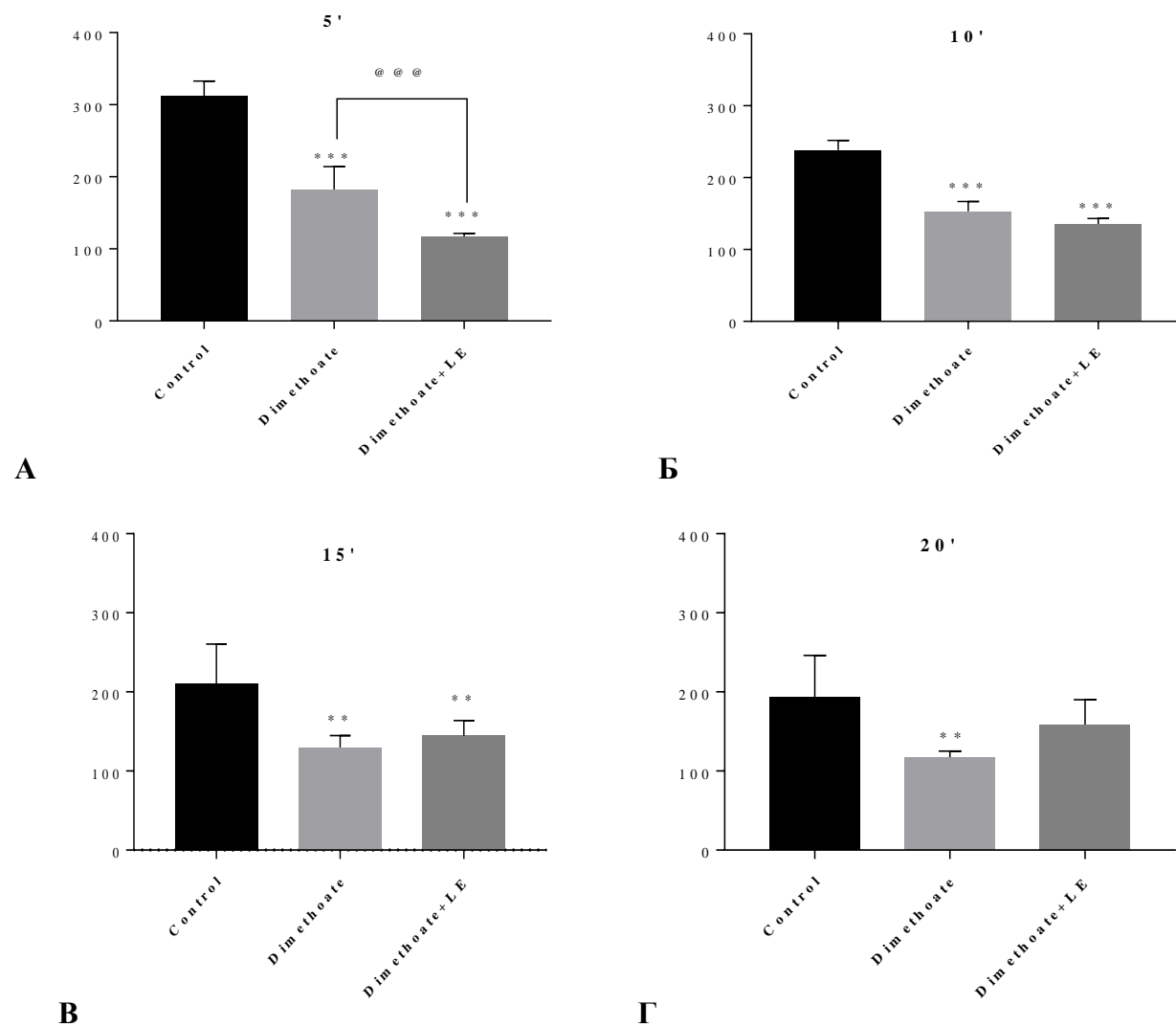
По тези причини, за изследване невропротективната роля на мастната емулсия при остри екзогенни интоксикации, *диметоатът* е предпочетеният от нас пестицид за реализиране на експерименталния модел на остра токсичност при опитни гризачи.

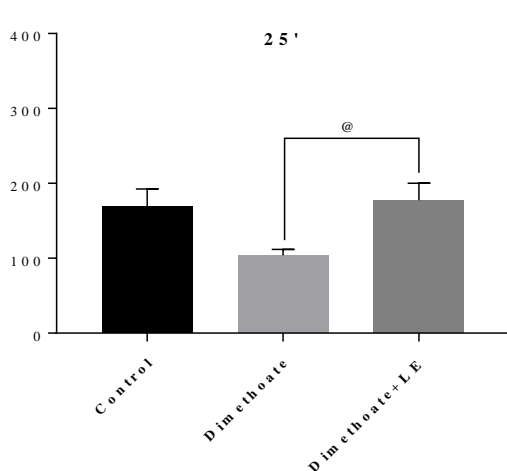
1. Ефекти на ЛЕ върху сърдечната и дихателната честота, и преживяемостта при експерименталните плъхове с диметоат-индуцирана остра интоксикация

1.1. Сърдечна честота

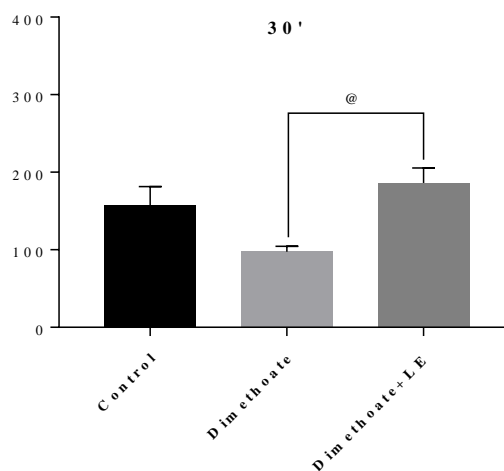
Проследени са сърдечната и дихателната честота при опитните животни след интраперитонеалното въвеждане на изследваните вещества за период от 30 минути, през 5-минутни интервали. За изследване невропротективния ефект на мастната емулсия при ОЕИ с ФОП и в частност с диметоат, след отравянето, плъховете са третирани с препоръчаната в хуманната медицина болус доза от 1.5 mL/kg 20 % ЛЕ *Intralipid* (най-широко използваната мастна емулсия).

Промените в сърдечната честота са представени на фигура 50.





Д



Е

Фиг. 50. Промени в сърдечната честота при плъховете с остра интоксикация с диметоат, при които е приложена болус доза 1.5 mL/kg 20 % ЛЕ; ** p < 0.01 спрямо контролите; * p < 0.001 спрямо контролите; @ p < 0.05 спрямо група Диметоат; @@@ p < 0.001 спрямо група Диметоат**

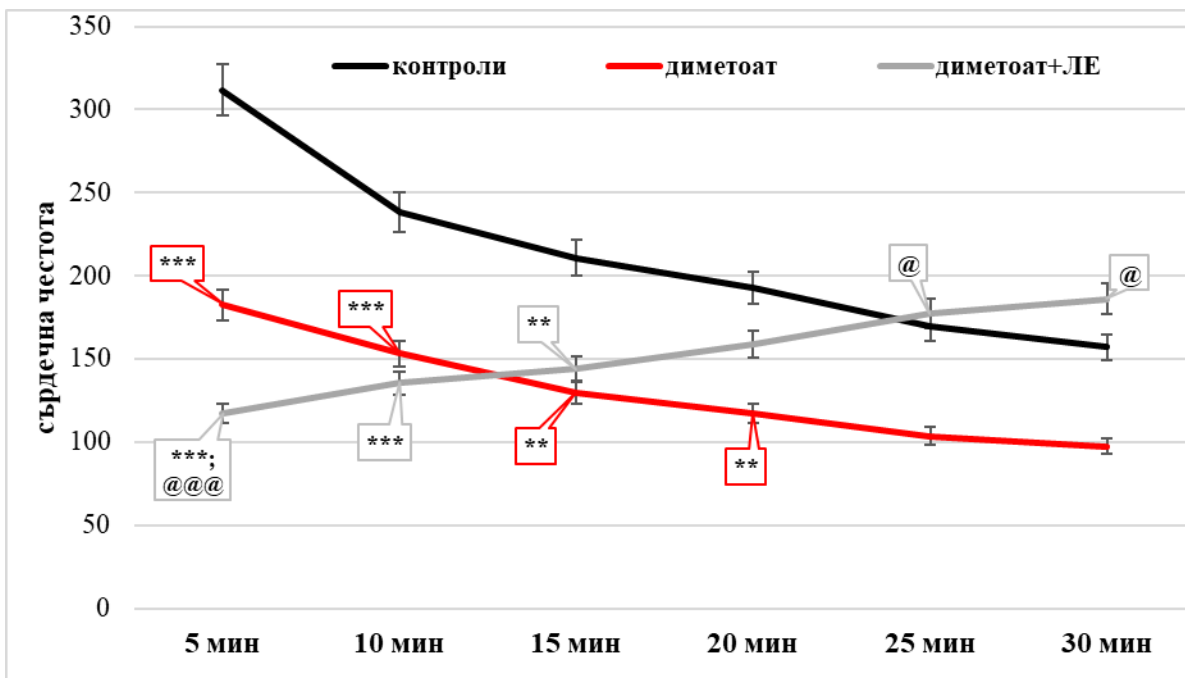
В първите четири времеви пункта (5', 10', 15' и 20') в отговор на предизвиканата от *диметоата* токсичност, се регистрира достоверно понижаване на сърдечната честота в сравнение с контролите (Фиг. 52. А, Б, В, Г).

След въвеждането на *Intralipid*, до 20-та минута, вероятно поради по-бавната резорбция на мастната емулсия, не се наблюдава измеримо подобрение в показателя.

На 25-та и на 30-та минута се отчита достоверно повишение в сърдечната честота на плъховете, в сравнение с тези, при които не е приложена ЛЕ (p < 0.05) (Фиг. 52. Д, Е).

Стойностите на показателя при гризачите с приложена ЛЕ на 25-та и на 30-та минута са близки до тези на контролите.

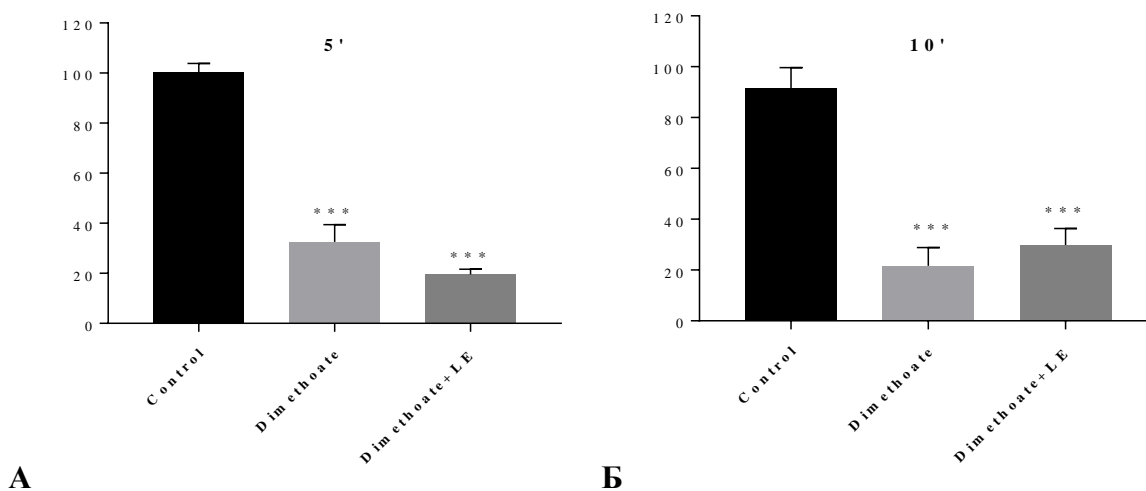
На фигура 51 под формата на хистограма е илюстрирана динамиката на сърдечната дейност при изследваните гризачи.

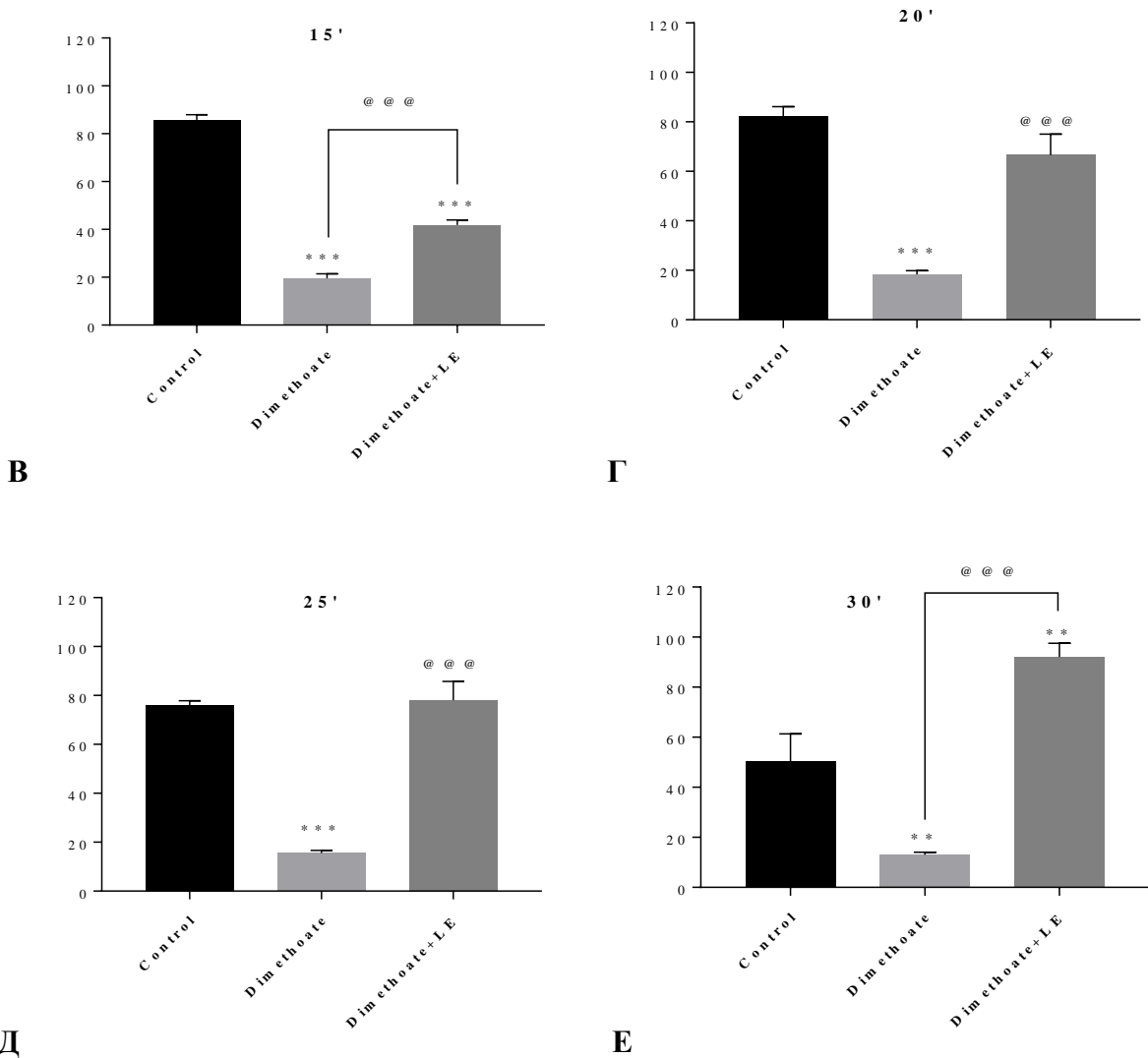


Фиг. 51. Динамика на сърдечната честота при плъховете с остра интоксикация с *диметоат*, при която е приложена болус доза 1.5 mL/kg 20 % ЛЕ – период от 30 мин през 5-минутни интервали; ** $p < 0.01$ спрямо контролите; *** $p < 0.001$ спрямо контролите; @ $p < 0.05$ спрямо група Диметоат; @@@ $p < 0.001$ спрямо група Диметоат

1.2. Дихателна честота

Промените в дихателната честота при опитните животни след въвеждането на изследваните вещества за период от 30 мин, през 5-минутни интервали, са представени на фигура 52.





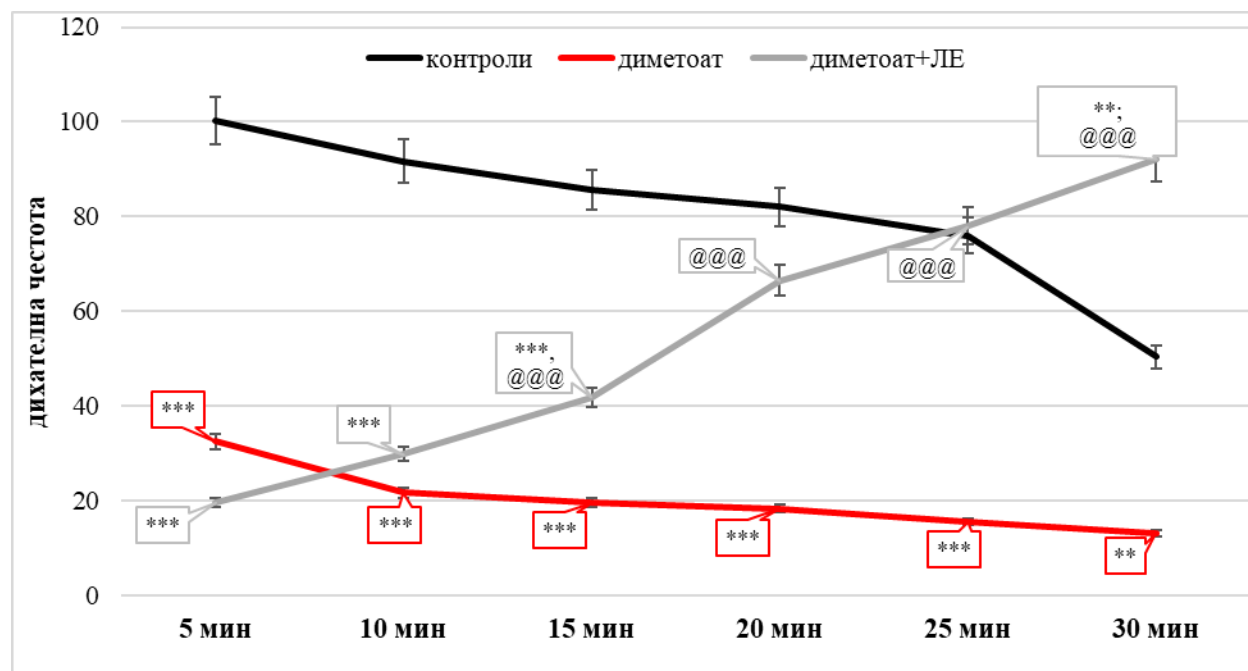
Фиг. 52. Промени в дихателната честота при плъховете с остра интоксикация с *диметоат*, при които е приложена болус доза 1.5 mL/kg 20 % ЛЕ; ** $p < 0.01$ спрямо контролите; *** $p < 0.001$ спрямо контролите; @ $p < 0.05$ спрямо група Диметоат; @@@ $p < 0.001$ спрямо група Диметоат

В първите два времеви пункта (5' и 10') в отговор на предизвиканата от *диметоата* остра токсичност се наблюдава достоверно понижаване на дихателната честота в сравнение с контролите, което е с висока сигнификантност ($P < 0.001$) (Фиг. 54. А, Б). До 10-та минута не се отчита значимо подобрене в показателя при приложението на *Intralipid*.

На 15-та минута се регистрира повишение в дихателната честота на плъховете с приложена ЛЕ в сравнение с тези, третирани само с *диметоат*, с високо ниво на достоверност ($P < 0.001$), като въпреки това тя остава измеримо по-ниска от тази при контролите (Фиг. 54. В).

Стойностите на показателя при животните с приложена ЛЕ на 20-та и на 25-та минута са близки до тези на контролите, а на 30-та дори ги надвишават със степен на достоверност $P < 0.01$ (Фиг. 54. Г, Д, Е)

Динамиката на дихателната честота при изследваните гризачи, под формата на хистограма, е показана на фигура 53.

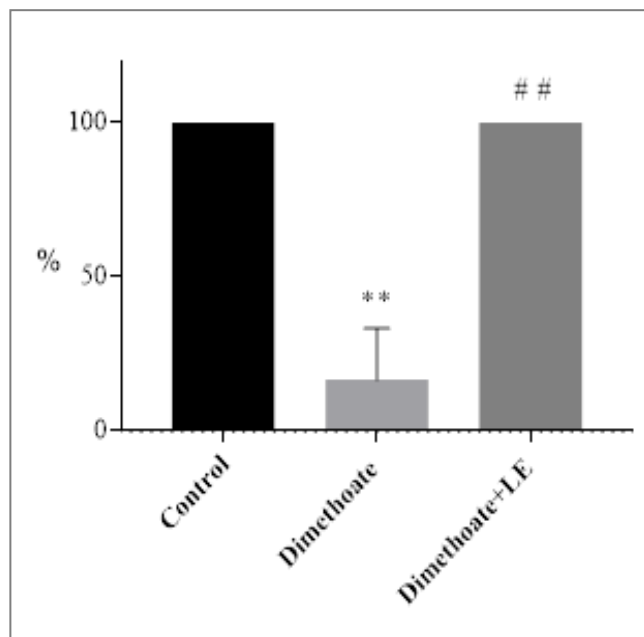


Фиг. 53. Динамика на дихателната честота при плъховете с остра интоксикация с *диметоат*, при които е приложена болус доза 1.5 mL/kg 20 % ЛЕ – период от 30 мин през 5-минутни интервали; ** $p < 0.01$ спрямо контролите; *** $p < 0.001$ спрямо контролите; @@@ $p < 0.0001$ спрямо група Диметоат

Промените в дихателната и сърдечната честота са показателни за токсичните ефекти върху вегетативните функции в ЦНС. Сравнението с клиничните данни показва, че при експерименталните плъхове с индуцирана от *диметоат* остра интоксикация, при които е приложена ЛЕ, се наблюдава възстановяване на тези функции с много висока степен на значимост в сравнение със здравите контроли ($P < 0.001$), докато при пациентите с остри интоксикации с пестициди, включително ФОП, ИЛЕ не повлиява така отчетливо промените в двете вегетативни функции. Различието може да се обясни с това, че при пациентите с остри органофосфорни интоксикации сърдечната честота се определя основно от антидотното лечение с атропин, а дихателната честота зависи от тежестта на интоксикацията, респективно от наличието на дихателни усложнения като белодробен оток, интермедиерен синдром, пневмонии и други.

1.3. Преживяемост

За оценка ефективността на препоръчаната за терапия на ОЕИ в хуманната медицина болус доза 1.5 mL/kg 20 % ЛЕ, е проследена преживяемостта при експерименталните плъхове с диметоат-индуцирана остра токсичност (Фиг. 54).



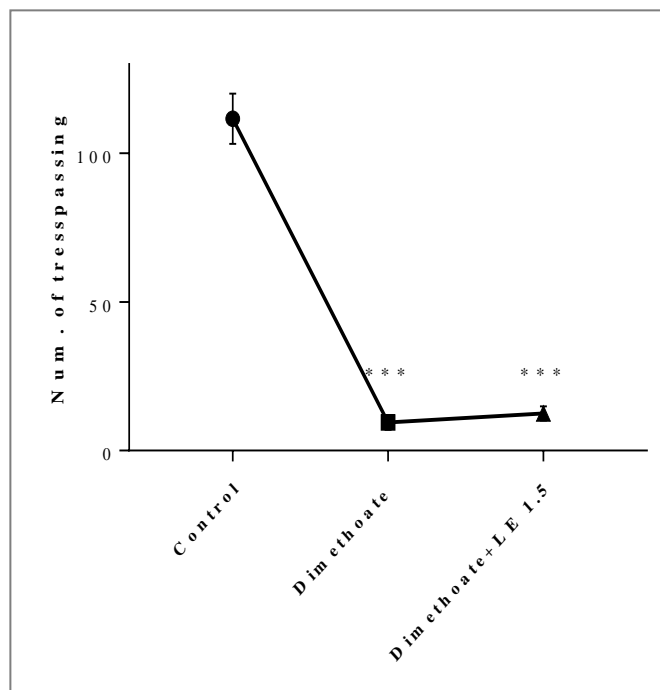
Фиг. 54. Преживяемост при плъховете с остра интоксикация с *диметоат*, при които е приложена болус доза 1.5 mL/kg 20 % ЛЕ; ** $p < 0.01$ спрямо контролите; ## $p < 0.01$ спрямо група Диметоат (Непараметричен T-test на Spearman)

За анализа на резултатите (в %) е използван корелационен непараметричен T-test на Spearman. *Диметоатът* статистически достоверно намалява преживяемостта на опитните животни спрямо контролните ($P < 0.01$). Приложението на болус дозата 1.5 mL/kg 20 % ЛЕ води до запазване виталитета на всички гризачи (100 % преживяемост) за периода на наблюдението, като установеният достоверен ръст в показателя в сравнение с групата, при която не е приложена ЛЕ, е с висока сигнификантност ($P < 0.01$).

2. Ефекти на ЛЕ върху поведенческите функции при експерименталните плъхове с диметоат-индуцирана остра интоксикация

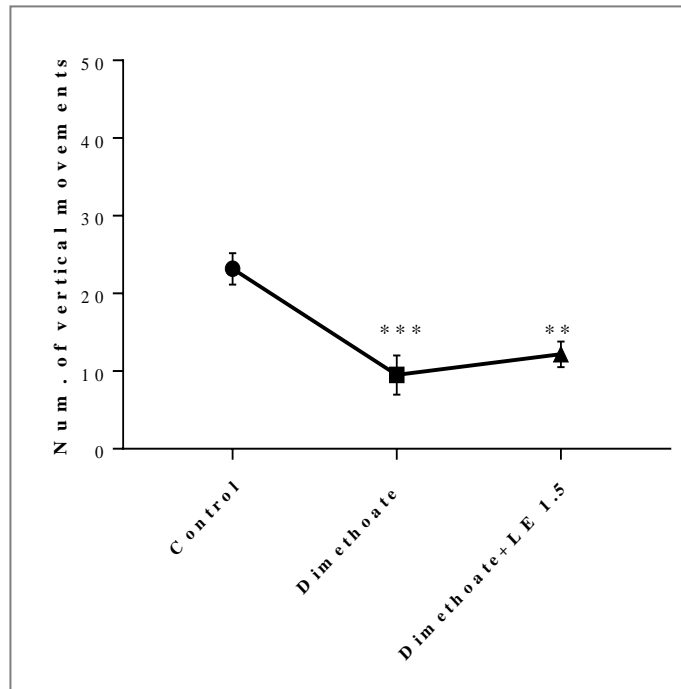
2.1. Проследяване на общата двигателна активност при гризачите с тест на откритото поле (*Open field test*)

Промените в двигателната активност при плъховете са илюстрирани на фигура 55.



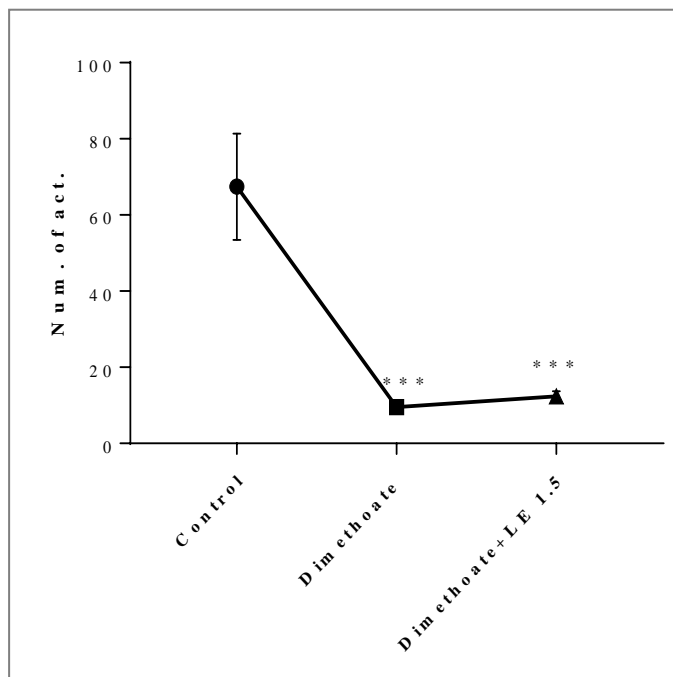
A

*** $P < 0.001$ спрямо контролната група



Б

*** P < 0.001, ** P < 0.01 – спрямо контролната група



В

***P < 0.001 спрямо контролната група

Фиг. 55. Промени в двигателната активност при плъховете с остра интоксикация с диметоат, при които е приложена болус доза 1.5 mL/kg 20 % ЛЕ

*А – двигателна активност при хоризантални движения; Б – двигателна активност при вертикални движения; В – обща двигателна активност

Резултатите от теста показват, че острата токсичност, индуцирана от *диметоат*, предизвива статистически достоверно понижение на двигателната активност при хоризонталните движения, изразено с отчетливо нарушаване координацията на животните при ходене. Доказателство за това е регистрирания брой пресичания на линиите по пода на постановката, който е 10 пъти по-малък в сравнение с този при контролните плъхове ($P < 0.001$). Не са наблюдавани позитивни ефекти на ЛЕ върху хоризонталните движения при гризачите с димеоат-предизвикана токсичност (Фиг. 55 А).

Аналогични са резултатите и по отношение на двигателната активност, проявена чрез вертикалните движения (Фиг. 55 Б). Токсичният агент понижава статистически достоверно броят изправяния на задни лапи в сравнение с броя при контролните животни ($P < 0.001$). Наблюдава се много слаба позитивна промяна в изследвания параметър след прилагането на ЛЕ спрямо плъховете от групата без ЛЕ, но повишението, сравнено с контролната група, остава статистически недостоверно ($P < 0.01$).

Сумарното представяне на общия брой движения (хоризонтални и вертикални), характеризиращи двигателната активност при експерименталните плъхове (Фиг. 55. В) потвърждава увреждащите ефекти на органофосфатния инсектицид върху общата локомоция.

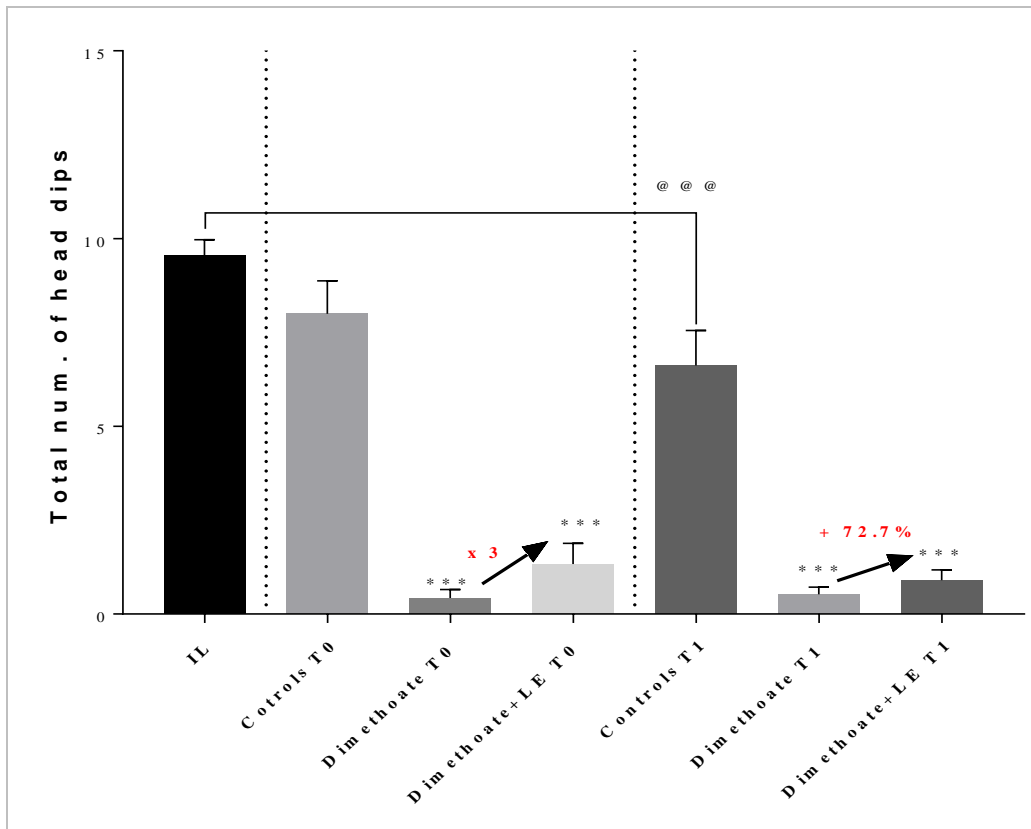
В заключение ЛЕ демонстрира съществени ефекти върху промените на изследвания показател (Фиг. 55).

Тези резултати водят до предположението, че мастната емулсия не влияе върху периферното нервно-мускулно предаване, в противовес на категорично установените позитивни ефекти върху дихателната и сърдечната честота при отровените с диметоат плъхове. Оттук може да се направи извода, че терапевтичните ефекти на ЛЕ срещу диметоат-индуцираната невротоксичност са локализирани в ЦНС.

2.2. Проследяване на проучвателната активност при гризачите с *Hole board test*

Промените в проучвателната активност при плъховете от наблюдаваните групи са представени на фигура 56.

Изследователско поведение



Фиг. 56. Промени в проучвателната активност при плъховете с остра интоксикация с *диметоат*, при които е приложена болус доза 1.5 mL/kg 20 % ЛЕ веднага след инжектирането (T0) и 20 мин след това (T1); *** P < 0.001 спрямо контролите – при T0 и T1; @@@ P < 0.001 спрямо началното обучение (IL)

Резултатите от сравняването на общия брой погледи в дупките, разположени на пода на експерименталната постановка показват:

- При здравите контроли се наблюдава нормално намаление в изследователската активност при повтарящо се тестване 24 часа след НО, като на 20-та минута след инжектирането показателят е достоверно понижен спрямо НО (P < 0.001).

- Интоксикантите с диметоат животни, както и тези, лекувани с ЛЕ, демонстрират значително понижена експлоаторна активност в сравнение с контролите при отчитането в съответния времеви пункт (T0 – веднага след инжектирането и T1 – 20 мин след приложение на веществата), с високо ниво на статистическа достоверност (P < 0.001).

- Независимо от това, при T0 активността на групата плъхове с приложена ЛЕ, е повишена трикратно в сравнение с отровените с *диметоат*, при които не е приложена ЛЕ; такова повишение от 72.7 % е отчетено и при T1.

3. Ефекти на ЛЕ върху изследваните биохимични показатели в кръвната плазма при експерименталните плъхове с диметоат-индуцирана остра интоксикация

При всички всички опитни гризачи са измерени стойностите на ChE, глюкоза, урея, креатинин, общ и директен билирубин, общ холестерол, триглицериди, GGT, ASAT и ALAT.

На таблица 7 са представени промените в клинично-лабораторните показатели при отделните групи.

Таблица 7. Промени в клинично-лабораторните показатели при отделните групи експериментални плъхове

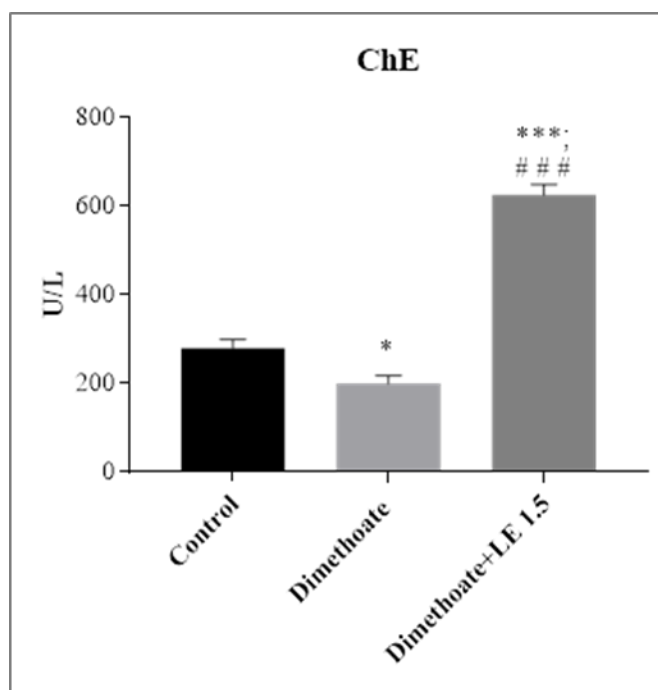
Лабораторни показатели	Контроли n = 7	Диметоат n = 7	Диметоат + LE 1.5 mL/kg n = 7	Референти за плъх
ChE (U/L)	280	200	625.71	490 ÷ 1100
Глюкоза (mmol/L)	8.40	25.63	9.61	6.6 ÷ 13.7
Урея (mmol/L)	8.25	10.45	8.09	7.49 ÷ 10.49
Креатинин (µmol/L)	47.57	69.86	54.86	42.96 ÷ 55.69
Общ BR (µmol/L)	4.51	3.27	4.94	4 ÷ 7
Директен BR (µmol/L)	2.16	1.79	1.23	0.51 ÷ 1.03
Общ холестерол (mmol/L)	1.53	1.33	1.87	0.96 ÷ 2.46
Триглицериди (mmol/L)	1.20	1.01	1.05	0.31 ÷ 1.81
GGT (U/L)	11.02	9.28	9.71	0 ÷ 9
ASAT (U/L)	118.40	610	240.80	63 ÷ 175
ALAT (U/L)	33	81	69.43	19 ÷ 48

◆ Холинестераза

Потискането на плазмената ChE (сукцинилхолинестераза) е по-късен маркер за остра токсичност, тъй като трябва да се ангажира около 80 % от наличната активност в серума, за да започне свежа продукция. 20 % остатъчна активност от общата ензимна активност се смята за биологичен праг. Проявява се след 2 ÷ 3 и повече часа, но се понижава и нормализира (възстановява) по-късно и по-бавно в сравнение с трансаминазите, тъй като трябва да се ангажира по голяма част от наличната ChE. През 1989 г. (IPCS) е изказано предположение, че инхибирането на еритроцитите, но не и на плазмената ChE, е най-чувствителният индикатор за експозиция на *диметоат* и за токсичност, което е потвърдено през 1964 година в проучване с животни от Sanderson и Edson. По-късно, в краткосрочни проучвания е установено, че лабораторните животни демонстрират

намалена активност на ChE в червените кръвни клетки, плазмата и мозъка, въпреки липсата на клинични признаци за токсичност (IPCS, 2003). Проучване на Ozkan и кол. (2014) с експериментални плъхове установява, че активността на ChE е важна за диагностика на ОФ интоксикация и клинични признаци на мускариново-никотиновите рецептори, но няма значение за определяне на невродегенерацията, както и това, че *Intralipid* намалява тежестта на невродегенеративните увреждания и симптомите на ОФ интоксикация, поради което може да се използва като поддържащ агент.

Промените в активността на плазмената ChE след приложената доза ЛЕ при плъховете с остра интоксикация с диметоат са илюстрирани на фигура 57.

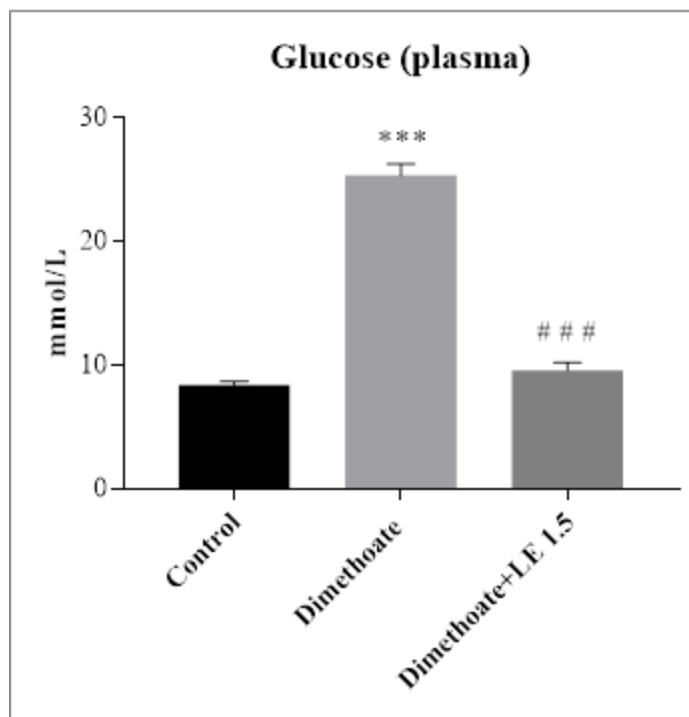


Фиг. 57. Нива на плазмена ChE при плъховете с остра интоксикация с *диметоат*, при които е приложена болус доза 1.5 mL/kg 20 % ЛЕ; * P < 0.05 и *** P < 0.001 спрямо контролите; ### P < 0.001 спрямо група Диметоат

В условията на проведения експеримент, логично диметоатът статистически достоверно понижава активността на плазмената ChE в сравнение с контролите (P < 0.05). Подобно на някои други проследени лабораторни показатели препоръчаната доза 1.5 mL/kg ЛЕ показва ефективност, което се изразява в двукратно нарастване на активността на ChE спрямо контролите. Вероятно това е резултат от противодействието на токсичните ефекти на органофосфата.

◆ Глюкоза

Промените в нивата на плазмената глюкоза при опитните животни, след приложение на ЛЕ, са показани на фигура 58.



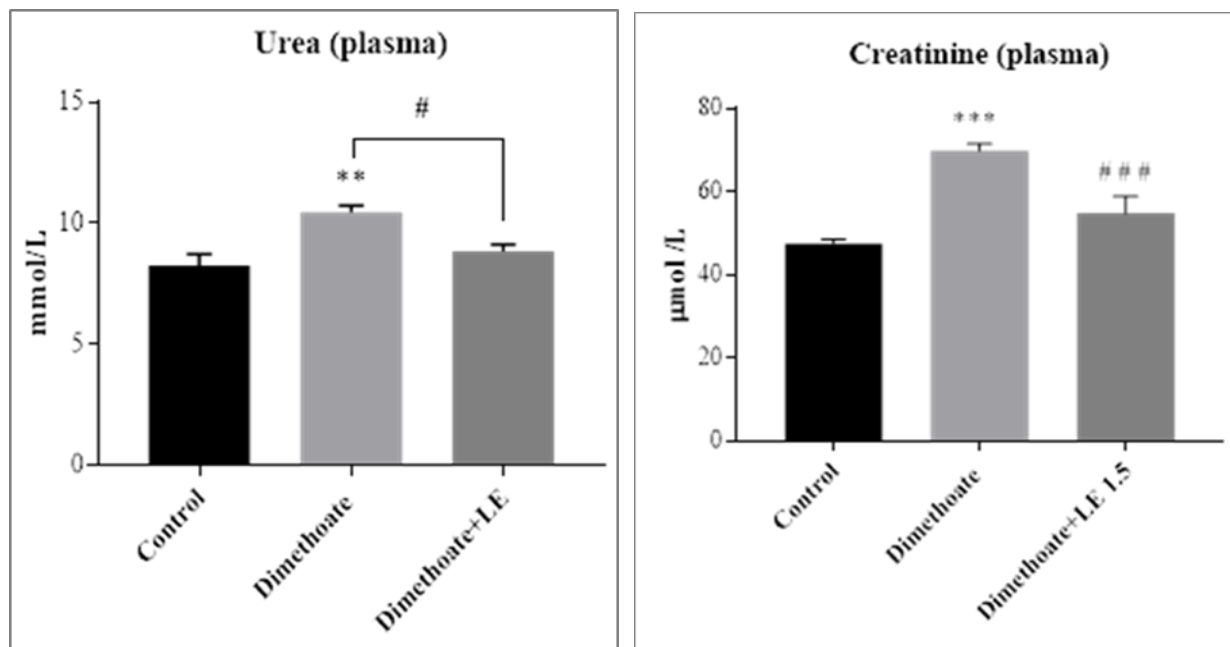
Фиг. 58. Нива на плазмената глюкоза при плъховете с ОЕИ с *диметоат*, при които е приложена болус доза 1.5 mL/kg 20 %; *** P < 0.001 спрямо контролите; ### P < 0.001 спрямо Диметоат

Референтният интервал на плазмената глюкозата при мъжки половозрели Wistar плъхове е в границите 6.6 ÷ 13.7 mmol/L, като стойности на показателя до 11 се приемат за физиологично форсирани. При остра интоксикация нивата на кръвната захар се покачват над стресовите физиологични нива, тъй като черният дроб се нуждае от голямо количество енергия за метаболизирането на отровата, както и за защита на хепатоцита. Това се потвърждава и от лабораторните резултати при 2-ма от пациентите с ОЕИ с ФОП. Резултатите показват, че препоръчаната болус доза 20 % ЛЕ (1.5 mL/kg) възстановява кръвната захар при отровените с *диметоат* плъхове до нормата, при това с много висока статистическа достоверност спрямо групата, третирана само с *диметоат* (P < 0.001).

◆ Урея и креатинин

Уреята и креатининът са остатъчно азотни тела, формирани при белтъчния разпад, чиито референтни граници при мъжки половозрели Wistar плъхове са, съответно 7.49 ÷ 10.49 mmol/L за урея и 42.96 ÷ 55.69 µmol/L – за креатинин. При остра интоксикация

първо се повишава съдържанието на урея в плазмата, което се свързва с физиологичния стимул на организма да елиминира отровата, докато промяната при креатинина настъпва малко по-късно, като проява на гломерулно увреждане (Фигури 59 и 60).



Фиг. 59 и 60. Нива на урея и креатинин при плъховете с остра интоксикация с диметоат, при които е приложена болус доза 1.5 mL/kg 20 % ЛЕ; ** $P < 0.01$ спрямо контролите; * $P < 0.001$ спрямо контролите; # $P < 0.05$ спрямо група Диметоат; ### $P < 0.001$ спрямо група Диметоат**

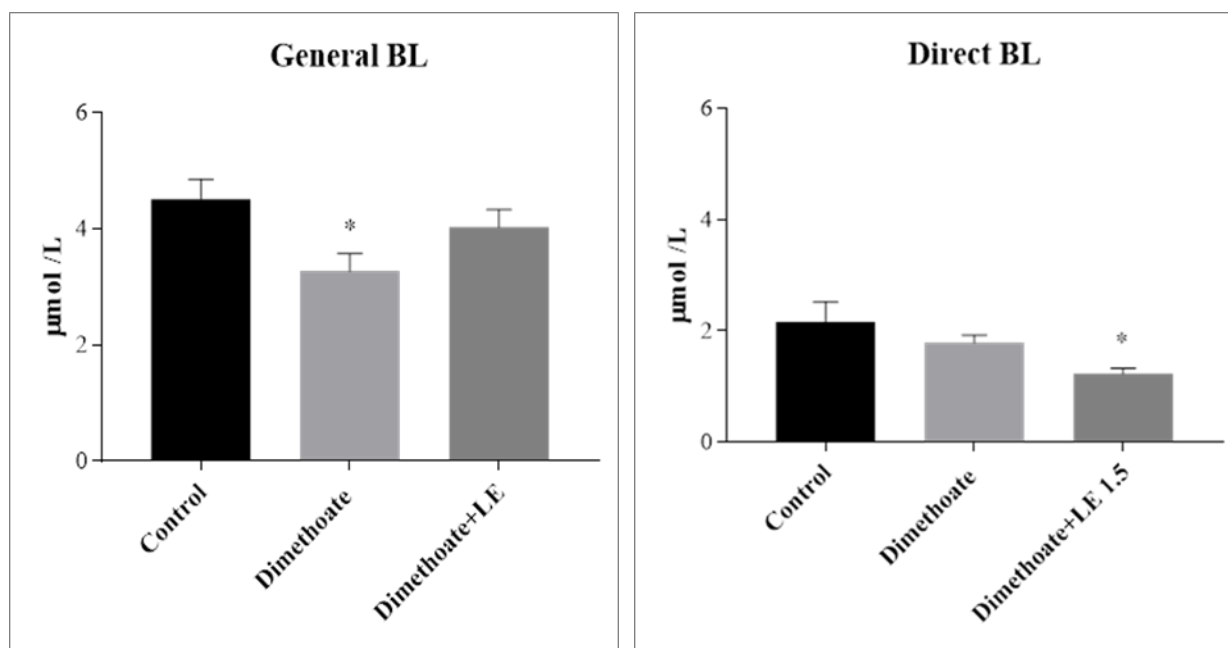
След въвеждането на диметоата се наблюдава точно такова първоначално, статистически достоверно, повишение на уреята ($P < 0.01$) и на креатинина ($P < 0.001$) в сравнение с концентрациите при контролните гризачи. Тези резултати могат да се интерпретират като проява на нефротоксичността на органофосфатния инсектицид.

Приложената ЛЕ, в препоръчаната за лечение на ОЕИ в хуманната медицина, болус доза 1.5 mL/kg възстановява нивата на наблюдаваните показатели до стойности, близки до тези при контролите, понижавайки ги в сравнение със стойностите при групата без антидотно лечение, с нива на достоверност, съответно $P < 0.05$ за уреята и $P < 0.001$ за креатинина.

◆ **Общ и директен билирубин**

При попадане на токсичният агент в кръвния ток, част от еритроцитите се увреждат и в черния дроб се разграждат до билирубин, което е съпроводено с повишаване, както на общия, така и на директния билирубин и е показателно за увреждане на хемопоезичния

апарат в костния мозък. Измерените нива на двата показателя при експерименталните плъхове са представени на фигури 61 и 62.



Фиг. 61 и 62. Нива на общ и директен билирубин при плъховете с остра интоксикация с диметоат, при които е приложена болус доза 1.5 mL/kg 20 % ЛЕ;
* $P < 0.05$ спрямо контролите

Повишените концентрации на общия билирубин, чиито референтни стойности са в обхвата $4 \div 7 \mu\text{mol/L}$, се свързват с остри отравяния, докато директният ($0.51 \div 1.03 \mu\text{mol/L}$) се повишава при по-продължително хронично токсично увреждане на черния дроб и разпад на клетки. Във връзка с това, липсата на повишение в нивата на билирубина (общ и директен) при плъховете, отровени с диметоат свързваме, от една страна, с големите компенсаторни възможности на черния дроб и от друга, с краткия експериментален протокол, базиран на етични съображения. Независимо от това, статистически значимото понижение на директния билирубин след приложението на ЛЕ в болус дозата 1.5 mL/kg в сравнение с контролите, насочва към хепатопротективен потенциал при по-продължителна експозиция на токсични агенти.

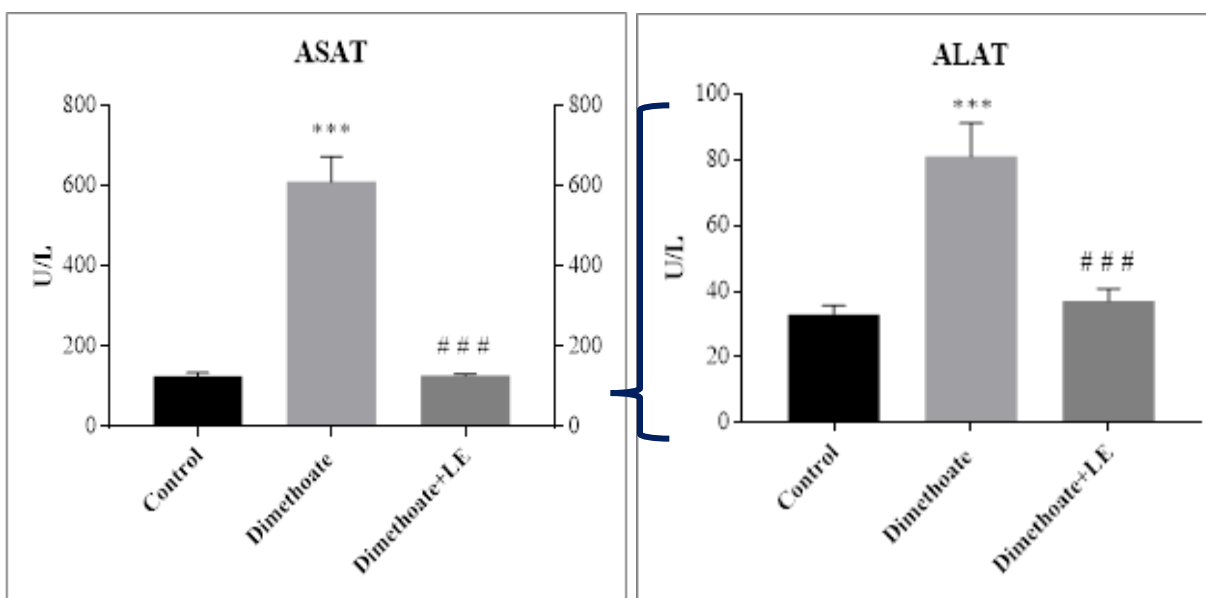
◆ Аспартат- и аланин-аминотрасферази и гама-глутамилтрансфераза

Известно е, че трансминазите ASAT и ALAT се откриват в най-голямо количество в черния дроб, поради което често се наричат „чернодробни ензими“. При увреждането му те навлизат в голямо количество от клетките и тъканите в кръвния ток, което повишава общото ниво на серумните ензими. При лабораторно изследване повишените им стойности се регистрират още в най-ранните стадии на увреждането, често преди появата

на някакви симптоми и оплаквания. По тези причини се приема, че количеството на двата ензима в кръвта е пряко свързано със степента на тъканното увреждане. Повишени стойности на ALAT в кръвта с голяма вероятност насочват към чернодробно увреждане, тъй като почти цялото количество на ензима се намира в черния дроб. Повишението на ASAT е по-малко специфично за чернодробно увреждане, в сравнение с това на ALAT, защото освен в черния дроб, той се открива и в други органи – скелетни мускули, сърце, панкреас, далак (слезка). Установено е, че ензимът се променя и при увреждане на скелетни мускули, по-рядко – на сърдечния мускул (Кехайов, 2020). Съотношение на ASAT/ALAT > 1 е сигнал за кардиологичен инцидент с гладко-мускулни увреждания, при което паралелно нарастват стойностите на СК (креатинин киназа) и LDH (сърдечна фракция). Когато съотношението ASAT/ALAT е < 1, паралелно се завишават LDH, ALP и GGT. Случаи, при които ALAT е с по-високи стойности от ASAT, се считат показателни за хепатално увреждане.

Според Kasarala и Tillmann (2016), нивата на аминотрансферазите ASAT и ALAT са ранни и чувствителни биомаркери за първоначално увреждане на черния дроб при отавяния с *диметоат*. При плъхове, в експериментални условия, *диметоатът* в доза 200 mg/kg т.м., приложена интраперитонеално, предизвиква изразена чернодробна стеатоза, конгестия и некроза, съпроводени с увеличени нива на ASAT и ALAT.

В условията на нашия експеримент при плъховете, третирани с *диметоат*, стойностите на двата ензима нарастват с около 3 пъти спрямо тези при контролната група (Фиг. 63 и 64).



Фиг. 63 и 64. Нива на ASAT и ALAT при плъховете с остра интоксикация с *диметоат*, при които е приложена болус доза 1.5 mL/kg 20 % ЛЕ; *** $P < 0.001$ спрямо контролите; ### $P < 0.001$ спрямо група Диметоат

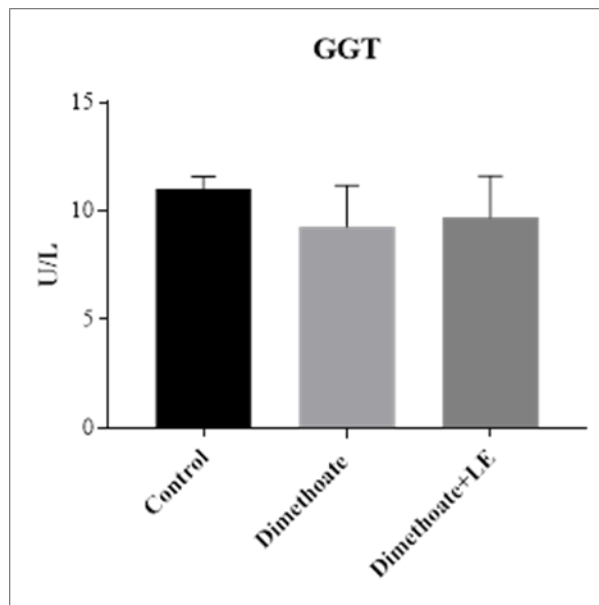
ЛЕ достоверно понижава активността на ASAT ($63 \div 175$ U/L) в сравнение с групата плъхове, инжектирани само с *диметоат*, доказателство за което е високата сигнификантност ($P < 0.001$). Стойностите на ALAT ($19 \div 48$ U/L) също следват подобна тенденция, със статистически достоверно намаление в активността при гризачите с приложената ЛЕ ($P < 0.001$).

Активността на ASAT е многократна повишена – около 6 пъти, в сравнение с тази на ALAT, като стойностите при отровените с диметоат плъхове са двукратно по-високи спрямо контролите. Резултатите потвърждават органопротективния потенциал на ЛЕ и са в съгласие с данните за кардиопротективен ефект на *Intralipid* при експериментална остра интоксикация с липофилни медикаменти, установен от Кехайова (2020).

Според нас категоричното понижение в активността на двете аминотрансфери при интоксикация с *диметоат*, след прилагането на мастната емулсия, е показател за наличие и на хепатопротективен потенциал на ЛЕ.

GGT е ензим, който се открива главно в бъбреците, черния дроб, панкреаса и в по-малко количество в други тъкани. Серумната GGT е основно с чернодробен произход, поради което е специфична за черния дроб и за жлъчните пътища. Високи нива на GGT се откриват при остри и хронични възпалителни заболявания на черния дроб и жлъчните пътища, при чернодробна цироза, автоимунни заболявания и туморни образувания, хронична консумация на алкохол, продължителен прием на някои лекарства и други.

Резултатите от лабораторното изследване са представени на фигура 65.



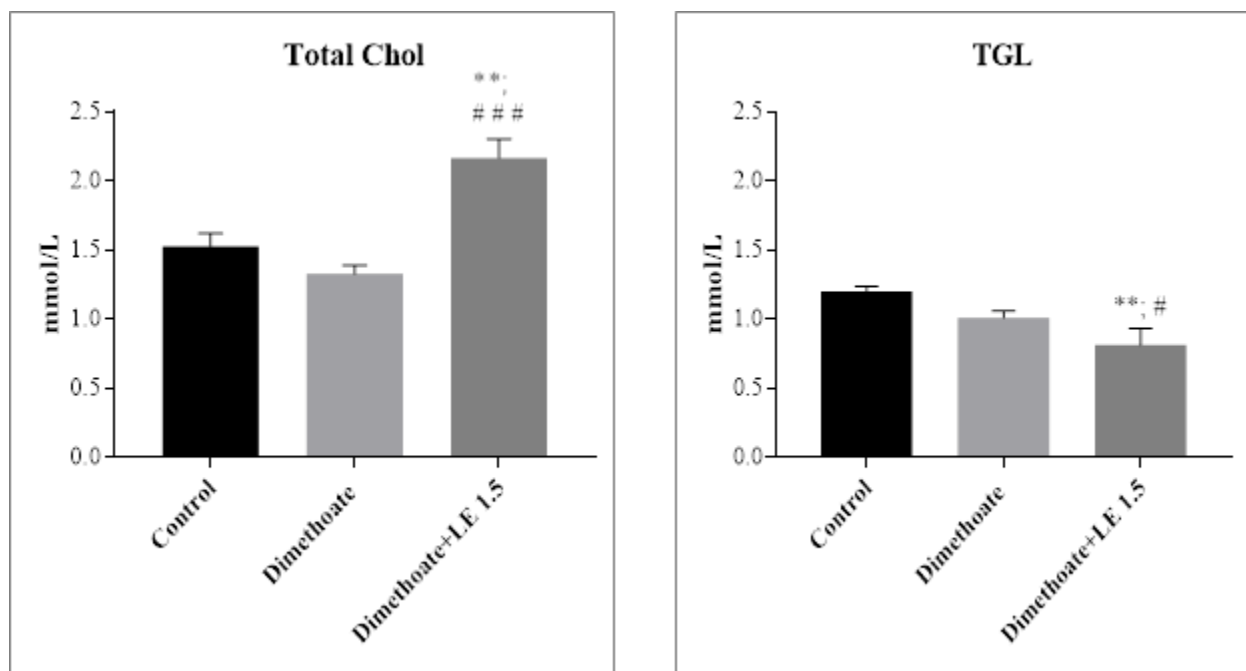
Фиг. 65. Нива на GGT при плъховете с остра интоксикация с *диметоат*, при които е приложена болус доза $1.5 \text{ mL/kg } 20 \%$;

Метаболизирането на *диметоата* (вещество с умерено висока токсичност) се извършва в черният дроб. В случая, във времеви отрязък преди въвеждането на ЛЕ или за

по-малко от минута, органофосфатът навлиза в кръвния ток и проявява токсичността си. Липсата на измерими ефекти върху нивата на GGT се свързват с кратката продължителност на експеримента.-

◆ **Общ холестерол и триглицериди**

Промените в концентрациите на холестерола и на триглицеридите са показани на фигури 66 и 67.



Фиг. 66 и 67. Нива на общ холестерол и триглицериди при плъховете с ОЕИ с диметоат, при които е приложена болус доза 1.5 mL/kg 20 % ЛЕ; ** $P < 0.01$ спрямо контролите; # $P < 0.05$ и ### $P < 0.001$ спрямо група Диметоат

При интоксикация или възпалителен процес организмът се стреми да ограничи процеса чрез оформяне на защитна мембрана около проблемния участък от засегнатия орган или чрез „обвиване“ на органа с мастни плаки. Например след остър хепатит се развива стеатоза на черният дроб, което е опит за ограничаване на инфекцията.

Референтните граници за общ холестерол при мъжки полово зрели Wistar плъхове са $0.96 \div 2.46$ mmol/L. В случай на остра интоксикация се стимулира продукцията на холестерол, с цел справяне с пораженията от отравянето. ЛЕ, приложена като болус доза, потенцира този ефект и потвърждава свойството на мастните емулсии да повлияват уврежданията при остра интоксикация – повишението на общия холестерол е с висока статистическа достоверност в сравнение с това при плъховете, при които не е приложена ЛЕ ($P < 0.001$), като стойностите са в референтния обхват.

Триглицеридите (с референтни стойности $0.31 \div 1.81 \text{ mmol/L}$) биха се повишили на един много по-късен етап на интоксикационния процес, като резултат от възникнали метаболитни нарушения, което обяснява нормалните стойности при острото отравяне с *диметоат*. В условията на проведения опит препоръчаната терапевтична болус доза от 1.5 mL/kg 20 % ЛЕ води до значимо понижаване на показателя в плазмата в сравнение с групата, третирана само с *диметоат* ($P < 0.05$), което е показателно за способността на *Intralipid* да предотвратява по-късните симптоми на интоксикацията.

Лабораторните резултати показват, че след i.p. инжектиране на експерименталните плъхове с *диметоат* в избраната токсична доза 200 mg/kg , чернодробните ензими ASAT и ALAT се увеличават около 3 пъти спрямо стойностите при контролната група, което може да се интерпретира като проява на изразена органна токсичност. Метаболизирането на оргонофосфата, вещество с умерено висока токсичност, се извършва в черния дроб. Измерените концентрации на ASAT и ALAT показват, че диметоатът навлиза в кръвния ток във времеви отрязък преди въвеждането на ЛЕ, което означава, че проявява токсичността си за по-малко от минута. Тези резултати са в съответствие с проучването на Migajka and Pore (2005), според които абсорбцията на диметоата при бозайници е бърза, независимо от начина на приложение, след което също бързо се метаболизира в черния дроб, като скоростта на биотрансформацията и елиминирането варира при различните видове. Доказателство за това, че приложената на 1-та минута ЛЕ подобрява състоянието на опитните плъхове са стойностите на трансаминазите, които достигат тези на гризачите от контролната група и са в границите на референтния интервал. Заключение е, че в този случай *Intralipid* изключително ефективно проявява антидотните си свойства.

В заключение получените лабораторни резултати при експерименталните плъхове с остра диметоат-индуцирана интоксикация, показващи промените в стойностите на ChE, плазмената глюкоза, уреята, креатинина и на чернодробните трансаминази (ASAT, ALAT, GGT), са в съответствие с промените в показателите, установени при пациентите с тежки ОЕИ с ФОП, при постъпване за лечение в КИЛОТ при ВМА – МБАЛ – Варна.

В. СРАВНЯВАНЕ НА ЕФЕКТИТЕ НА ЛИПИДНАТА ЕМУЛСИЯ ПРИ ХОРА И ПРИ ОПИТНИ ЖИВОТНИ С ОСТРА ИНТОКСИКАЦИЯ С ФОП

За да се установи дали данните от експерименталния модел при плъхове с диметоат-индуцирана токсичност позволяват екстраполация върху хората, са сравнени някои основни характеристики на острото екзогенно отравяне с фосфорорганични пестициди от клиничното проучване и от лабораторния експеримент.

1. Сравняване на ефектите на ЛЕ върху общата двигателна активност

Положителна корелация по отношение увреждането на двигателната активност е отчетена и в клиничните данни на постъпилите в КИЛООТ – ВМА – Варна пациенти с ОЕИ с пестициди и в частност с диметоат. Общият статус е изследван при хоспитализирането. При всички пациенти се наблюдават понижен мускулен тонус и намалена двигателна активност, а в някои от случаите са изявени също така парастезии и инконтиненция. Независимо, че промените в двигателната активност не са проследени в динамика в хода на интоксикацията, като фактор за състоянието на общата двигателна активност след приложението на ИЛЕ може да се разглежда самата дехоспитализация на пациентите, резултат на подобряване и стабилизиране.

При плъховете, в израз на предизвиканата остра токсичност, диметоатът уврежда общата двигателна активност, отчетена чрез намаляване на броя пресечени полета при Open field test. Статистически значимо понижение спрямо контролите се наблюдава, както при хоризонталната, така и при веритикалната активност ($P < 0.001$). При животните от групата с приложена ЛЕ, също се регистрира понижена двигателна активност. Това според нас потвърждава увреждащите ефекти на диметоата върху общата локомоция. Въведената болусна доза мастна емулсия не повлиява отчетливо промените на изследвания показател, което означава отсъствието на положителни ефекти върху периферната нервна система на ниво нервно-мускулно предаване.

2. Сравняване ефектите на ЛЕ върху ЦНС

Обнибулацията е най-леката степен на потискане на съзнанието при пациентите в количествен аспект и сама по себе си не е индикация за прилагане на ИЛЕ. Предвид животозастрашаващия потенциал на токсичните агенти, обаче, стандартната антидотна терапия проведена в комбинация с ИЛЕ, е обоснована дори и при най-леки симптоми на потиснато съзнание. При пациентите с остра ОФ интоксикация потискането на съзнанието е съпроводено и с анамнестични данни за поглъщане на голяма доза пестицид, което налага венозно включване на ЛЕ в лечебната схема.

Данните за изследователската активност при опитните гризачи с индуцирана от диметоата остра токсичност позволяват да се оцени състоянието на ЦНС-функцията. Подобриенето непосредствено след въвеждането на ЛЕ е проявено чрез трикратно нарастване на показателя (брой проучени дупки по пода на постановката) в сравнение с този при плъховете, които не са третирани с мастна емулсия, като на 20-та минута е регистрирано повишение от 72 %.

3. Сравняване ефектите на ЛЕ върху вегетативните функции в ЦНС (проследяване дихателната и сърдечната честота)

Промените в дихателната и сърдечната честота са показателни за токсични ефекти върху вегетативните функции в ЦНС.

Един от характерните животозастрашаващи симптоми при тежко остро отравяне с ФОП, съпътстващ потиснатите ЦНС-функции, е сърдечната токсичност. При пациенти с ОФ отравяне в израз на увредени вегетативни функции, се проявява тахипнея (повърхностно и учестено дишане) и брадикардия (понижена честота на сърдечните контракции). Интравенозна мастна емулсия е включена в лечението на по-тежките форми на интоксикация. Анализът на клиничните данни и на случаи от наличните в литературата единични съобщения показват, че ИЛЕ в качеството на антидот демонстрира ефективна невро- и сърдечно-съдова протекция при ОЕИ с ФОП.

При отровените с диметоат опитни гризачи се наблюдава потискане на сърдечната честота, подобно на ефектите при хора, докато за разлика от проявените клинични симптоми при пациентите, дихателната честота е понижена. Това може да се свърже и с действието на използвания за седация Midazolam. Въведената ЛЕ възстановява състоянието на двете вегетативни функции до това при контролните животни с висока степен на статистическа достоверност ($P < 0.001$), което потвърждава положителните ефекти на ИЛЕ по отношение на дихателната и сърдечната честота

Сравнението с клиничните данни показва, че при експерименталните плъхове с индуцирана от диметоат остра интоксикация, при които е приложена ЛЕ, се наблюдава възстановяване на тези функции с много висока степен на значимост в сравнение със здравите контроли, докато при пациентите с остри интоксикации с пестициди, включително ФОП, ИЛЕ не повлиява така отчетливо промените в сърдечната и дихателната честота. Различието може да се обясни с това, че при пациентите сърдечната честота се определя основно от антидотното лечение с атропин, а дихателната честота зависи от тежестта на интоксикацията, респективно от наличието на дихателни усложнения като белодробен оток, интермедиерен синдром, пневмонии и други.

В заключение резултатите от проучването показват, че мастната емулсия слабо повлиява периферното нервно-мускулно предаване при плъховете с диметоат индуцирана невротоксичност, като ефектите са по-ясно изразени в посока подобряване на вегетативните функции на ЦНС. Установените протективни ефекти спрямо двете вегетативни функции и върху изследователското поведение, както и отсъствието на позитивен ефект върху общата двигателна активност (периферно нервно-мускулно предаване), насочват към наличие на невропротективни свойства на мастната емулсия, локализиращи в ЦНС.

4. Сравняване ефектите на ЛЕ върху преживяемостта

Въпреки навременните и адекватни методи на лечение леталитетът при острите интоксикации с ФОП и в частност с диметоат остава висок, поради което тези случаи са предизвикателство за клиничната токсикология.

Ефективността на ЛЕ при ОЕИ с пестициди е определена чрез отчитане на преживяемостта.

При анализа на клиничните данни е установено, че в групата пациенти, лекувани без липидна емулсия ($n = 16$) смъртността е 50 %, а в групата с ИЛЕ ($n = 4$) е починал 1 пациент (25 % от случаите). Изчисленият коефициент на риска (рисков фактор) за летален изход, при пациентите с ОЕИ с пестициди, включително ОФ, при които не е включена ИЛЕ е 2.

При опитните плъхове диметоатът статистически достоверно намалява преживяемостта в сравнение с контролите ($P < 0.01$). В потвърждение, както на ефективността, така и на безопасността, въведената ЛЕ води до запазване на виталитета на всички гризачи за периода на наблюдението, като установеният достоверен ръст в показателя в сравнение с групата, при която не е приложена ЛЕ, е с висока сигнификантност ($P < 0.01$).

Проблемът на екстраполацията между животински видове и хората, е по принцип съществен. Екстраполацията на токсикологичните данни, получени в експеримент с животни, върху човека е все още нерешен изцяло въпрос в токсикологията, независимо, че данните от последните години позволяват да се твърди, че в повечето случаи токсичните ефекти, наблюдавани при животни, с голяма вероятност могат да се проявят при хора.

Според нас установените несъвпадения между част от клиничните данни и експерименталните резултати се дължат най-вече на видовите различия и свързаните с тях различен обем на разпределение на ксенобиотиците, особености в активността на отделни плазмени ензими, както и метаболизма на токсичната нокса. В случая, освен по-бързия метаболизъм при плъховете, като допълнителен фактор може да се отчете и липсата на корелация между възрастта на опитните гризачи и пациентите – експериментът е проведен с млади и здрави животни, докато пациентите с остри интоксикации с органофосфати са на възраст > 60 години и с придружаващи заболявания, които също оказват влияние върху тежестта на интоксикацията, респективно протичането и изхода.

VII. ИЗВОДИ

ИЗВОДИ ОТ ПРОУЧВАНЕ НА КЛИНИЧНИТЕ ДАННИ

1. Острите медикаментозните интоксикации с изследваните фармакологични групи (BDZ и АЕ) бележат трикратно по-висока честота при жените, за разлика от отравянията с пестициди, които преобладават при мъжкия пол.
2. Средната възраст на пациентите с ОЕИ с BDZ е по-голяма от тази при групата с АЕ, където преобладават отравянията при пациентите до 45 години. Интоксикациите с пестициди са характерни за най-възрастните пациенти (> 60 г.).
3. Водеща причина за ОЕИ при изследвания контингент са суицидните опити. При BZD с най-висока честота са отравянията с Clonazepam, Bromazepam и Diazepam. При АЕ голямата част от случаите са свързани с предозиране на Valproic acid, следвани от Carbamazepine. При пестицидите 45 % от случаите са резултат от прием на органофосфати, 40 % – на синтетични пиретроиди и по 5 % – на бромадиолон и на смесена интоксикация (пиретроид и ОФ).
4. Коморбидността при ОЕИ с BDZ е от страна на ЦНС и ССС, при отравянията с АЕ преобладават заболявания на ЦНС, а при тези с пестициди, водещи са сърдечно-съдовите патологии.
5. Критерий за включване на ИЛЕ при ОЕИ с невротоксични медикаменти и с пестициди са тежка клинична картина и/или прием на високи дози токсикант, съчетани или не, със сериозни съпътстващи заболявания и при критично състояние с висок риск от бързо прогресиране до смърт.
6. При всички разглеждани етиологични групи ИЛЕ е избор на лечение приоритетно при симптоматика от страна на ЦНС.
7. При остри медикаментозни интоксикации ИЛЕ се прилага по преценка на лекуващия лекар при по-тежките случаи на потиснато съзнание – сомнолентност, сопор и кома, докато при ОЕИ с пестициди, поради високия токсичен потенциал на ноксата, ИЛЕ се включва в терапията още при първите симптоми на потиснато съзнание – обнибулация (75 %).

ИЗВОДИ ОТ ЛАБОРАТОРНИЯ ЕКСПЕРИМЕНТ

1. Препоръчаната в хуманната медицина за антидотно лечение на ОЕИ болус доза 1.5 mL/kg 20 % ИЛЕ не повлиява увредената обща двигателна активност при плъховете с придизвикана от диметоата остра токсичност.
2. Подобрието в изследователското поведение при гризачите е проявено непосредствено след въвеждането на ЛЕ чрез трикратно нарастване на показателя, като на 20-та минута той е повишен със 72 %.

3. Липидната емулсия възстановява потиснатите дихателна и сърдечна честота при плъховете до стойности близки до тези при контролите, с по-бързо се повлияване на дихателната честота. Установените протективни ефекти спрямо двете вегетативни функции и върху изследователското поведение, както и отсъствието на позитивен ефект върху общата двигателна активност (периферно нервно-мускулно предаване), насочват към наличие на невропротективни свойства на масната емулсия, локализиращи в ЦНС.
4. Болус дозата 1.5 mL/kg 20 % ИЛЕ достоверно възстановява повишените от органофосфата нива на плазмената глюкоза и на тоталния холестерол, което предполага органопротективен потенциал.
5. Липидната емулсия проявява нефро- и хепатопротекция, изразена чрез достоверно възстановяване на повишените от токсичния агент концентрации на уреята и на креатинина, както и на активността на трансаминазите ASAT и ALAT.
6. Болус дозата 1.5 mL/kg 20 % ИЛЕ ефективно повлиява основния токсичен механизъм на ФОП – блокиране на холинестеразната активност. Повишението в стойностите на ензима може да се интерпретира като проява на антидотното действие на масната емулсия.
7. Липидната емулсия демонстрира позитивни ефекти и спрямо леталитета. Стандартната доза 1.5 mL/kg 20 % ИЛЕ осигурява 100 % преживяемост на експерименталните плъхове.

VIII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. За първи път у нас е направен подробен литературен обзор върху възможността за прилагането на ЛЕ като антидот при остри интоксикации с липофилни ксенобиотици, проявяващи невротоксично действие – лекарствени продукти от групата на бензодиазепините и антиепилетиците, и пестициди, с акцент върху широко използвания органофосфатен инсектицид диметоат, причина за най-честите отравяния с тези съединения.
2. За първи път у нас са проведени изследвания върху невропротективния потенциал на ЛЕ при остри отравяния с медикаменти с невротоксични свойства и ОФ пестициди, в частност диметоат, като за период от 10 години е проследена динамиката и честотата на случаите, и прилагането на ЛЕ в допълнение на антидотната терапия.
3. За първи път у нас е анализирана ефективността на ИЛЕ при ОЕИ с проучваните вещества при отчитане съпътстващите заболявания и усложненията в хода на терапията, продължителността на болничния престой и смъртността.
4. За първи път у нас в *in vivo* експериментален модел на индуцирана с диметоат остра интоксикация при опитни плъхове е проучен протективния ефект на препоръчаната в хуманната медицина болус доза 1.5 mL/kg 20 % ИЛЕ чрез изследване промените в общата двигателна активност и изследователското поведение.
5. За първи път у нас при експериментални условия *in vivo*, чрез проследяване на дихателната и сърдечната честота при опитни плъхове, е потвърден невропротективния потенциал на липидната емулсия.
6. За първи път у нас при експериментални условия *in vivo* е оценена ефективността липидната емулсия чрез измерване на клинично-лабораторни показатели, свързани с основни жизнени функции. Установени са нефро- и хепатопротективни свойства.
7. Регистрираната 100 % преживяемост при опитните плъхове с индуцирана от диметоат токсичност демонстрира безопасното използване на мастната емулсия, приложена в болус дозата 1.5 mL/kg 20 % ИЛЕ, препоръчана в хуманната медицина за антидотно лечение на ОЕИ, в т. ч. с органофосфати.
8. Както клиничното, така и експерименталното проучване върху антидотните свойства на ЛЕ при остри екзогенни интоксикации с някои липофилни ксенобиотици, проявяващи предимно невротоксично действие (бензодиазепини, антиепилептични лекарствени продукти и пестициди, в т. ч. ФОП), може да бъде принос в посока подобряване качеството и ефективността на терапията при пациенти с индуцирани токсични неврологични увреждания.

IX. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ И УЧАСТИЯТА В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ПУБЛИКАЦИИ

1. Marinov P, Ivanov D, Zlateva Sn, **Dimitrova S**, Kehayova G, Radeva M. Intravenous lipid infusion in toxicological practice. Scripta Scientifica Pharmaceutica, 2018;5 (1). Medical University of Varna, p. 40 - 46.
2. P. Marinov P, D Ivanov D, Sn Zlateva Sn, **Dimitrova S**, Kehayova G, Radeva M, Stoeva St. Intravenous lipid emulsion in acute intoxication with fenitrothion. Scripta Scientifica Pharmaceutica, 2018;5 (1). Medical University of Varna, p.47-50.
3. **Dimitrova S**, Kehayova G, Marinov P. The role of lipid emulsion in organophosphorus pesticide poisoning in clinical practice. Scripta Scientifica Pharmaceutica, 2019;6 (2). Medical University of Varna, p.42-45.

УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ

1. **Simeonka Dimitrova**. Липидни емулсии за лечение на интоксикации, Симпозиум „Проф. Александър Монов – 28 години клинична токсикология във ВМА – МБАЛ – Варна“, 10.12.2018, ВМА – МБАЛ – Варна, устен доклад.
2. **Simeonka Dimitrova**, Gabriela Kehayova, Dilijana Veselinova. Clinical application of intravenous lipid emulsions in intoxication with xenobiotics, 5-ти Фармацевтичен бизнес-форум с научно-практическа конференция, Варна, България, 26 - 28 Октомври 2018, *Abstract*: Scripta Scientifica Pharmaceutica, 2018, 5 (1). Medical University of Varna, P-18.
3. **Simeonka Dimitrova**, Maya Radeva, Gabriela Kehayova, Nadezhda Hvarchanova, Petko Marinov, Yulichka Sabeva, Marieta Georgieva, Kaloyan Georgiev. Neuroprotective effect of resveratrol. 26-th Annual Assembly, International Medical Association Bulgaria, Варна, к.к. Златни пясъци, хотел „Адмирал“, 12 - 15 май 2016.

X. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Aaron CK. Organophosphates and carbamates In: Clinical toxicology, eds Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company, 2001; 819–28.
2. Abdollahi M., Karami-Mohajeri S. A comprehensive review on experimental and clinical findings in intermediate syndrome caused by organophosphate poisoning. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012;258 (February (1)):309–314.
3. Abedin MJ, Sayeed AA, Basher A, Maude RJ, Hoque G, Faiz MA. Open-label randomized clinical trial of atropine bolus injection versus incremental boluses plus infusion for organophosphate poisoning in Bangladesh. *J Med Toxicol* 2012; 8: 108–17.
4. Agostini M, Bianchin A. Acute renal failure from organophosphate poisoning: a case of success with haemofiltration. *Hum Exp Toxicol* 2003; 22:165–167.
5. Agulnik A., Kelly D., Bruccoleri R., Yuskaitis C., Burns M., Kohane D. SEVERE CARBAMAZEPINE OVERDOSE TREATED WITH LIPID EMULSION THERAPY, HEMODIALYSIS, AND PLASMAPHERESIS. *Critical Care Medicine.* 2015; 43(12):154; doi: 10.1097/01.ccm.0000474439.78867.75.
6. Agulnik A, Kelly DP, Bruccoleri R, Yuskaitis C, Ebrahimi-Fakhari D, Sahin M, Burns MM, Kohane DS. Combination Clearance Therapy and Barbiturate Coma for Severe Carbamazepine Overdose. *Pediatrics* 2017;139(5). pii: e20161560. doi: 10.1542/peds.2016-1560.
7. Ahmed SM, Das B, Nadeem A, Samal RK. Survival pattern in patients with acute organophosphate poisoning on mechanical ventilation: A retrospective intensive care unit-based study in a tertiary care teaching hospital. *Indian J Anaesth.* 2014 Jan;58(1):11-7. doi: 10.4103/0019-5049.126780.
8. Akdur O, Durukan P, Ozkan S, Avsarogullari L, Vardar A, Kavalci C, Ikizceli I. Poisoning severity score, Glasgow coma scale, corrected QT interval in acute organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 2010 May;29(5):419-25. doi: 10.1177/0960327110364640.
9. Akiyama H., Barger S., Barnum S., Bradt B., Bauer J., Cole G.M., Cooper N.R., Eikelenboom P., Emmerling M., Fiebich, B.L. et al. Inflammation and Alzheimer’s disease. *Neurobiol. Aging* 2000, 21,383–421.
10. Akkose S, Bulut M, Armagan E, Cebicci H, Fedakar R. Acute poisoning in adults in the years 1996-2001 treated in the Uludag University Hospital, Marmara Region, Turkey. *Clin Toxicol (Phila).* 2005;43(2):105-9.
11. Albright GA: Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology.* 1979, 51: 285-287. 10.1097/0000542-197910000-00001. CAS.
12. Alyahya B., Friesen M., Nauche B., Laliberté M. Acute lamotrigine overdose: a systematic review of published adult and pediatric cases, *Clinical Toxicology* 2018, 56:2, 81-89, DOI: 10.1080/15563650.2017.1370096.
13. Ameline A, Richeval C, Gaulier JM, Raul JS, Kintz P. Detection of the designer benzodiazepine flunitrazolam in urine and preliminary data on its metabolism. *Drug Test Anal.*, 2019, Feb; 11(2):223-229.
14. Antonione R. Nutrition in cardiac and pulmonary disease. In: Sobotka L., editor. *Basic in clinical nutrition.* 4th edition; Prague: Galen; 2011, p. 485-93.
15. Appellaniz A, Manzanaro R. Characteristics of the poisoning mortality in the 1986-2001 period in the Autonomous Basque Community, Spain. *Rev Esp Salud Publica.* 2005; 79 (5): 569-79.

16. Araújo ÉJF, Rezende-Júnior LM, Lima LKF, Silva-Júnior MPD, Silva OA, Sousa Neto BP, Almeida AAC, Gutierrez SJC, Tomé ADR, Lopes LDS, Ferreira PMP, Lima FDCA. Pathophysiological investigations, anxiolytic effects and interaction of a semisynthetic riparin with benzodiazepine receptors. *Biomed Pharmacother.* 2018;103:973-981.
17. Astiz M., Acaz-Fonseca E., Garcia-Segura L. M. Sex Differences and Effects of Estrogenic Compoundson the Expression of Inflammatory Molecules by AstrocytesExposed to the Insecticide Dimethoate. *Neurotox Res* (2014) 25:271–285; DOI 10.1007/s12640-013-9417-0
18. Avcil M, OZLUER YE, Karaman K, KAPCI M, KANTEKIN B. Treatment of Severe Carbamazepine Intoxication with Intravenous Lipid Emulsion Therapy. *J Pharmacol Clin Toxicol.* 2015; 3(3):1052.
19. Aygun D, Onar MK, Altintop BL. The clinical and electrophysiological features of a delayed polyneuropathy developing subsequently after acute organophosphate poisoning and it's correlation with the serum acetylcholinesterase. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2003;43:421–7.
20. Ball MJ. Parenteral nutrition in the critically ill: use of a medium chain triglyceride emulsion. *Intensive Care Med.* 1993;19:89–95. doi: 10.1007/BF01708368.
21. Bania T.C., Chu J., Stolbach A. The effect of intralipid on organophosphate toxicity in mice. *Acad. Emerg. Med.* 2005;12:S12.
22. Bania TC, Chu J, Perez E, Su M, Hahn IH. Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of severe verapamil toxicity resuscitated with atropine, calcium, and saline. *Acad Emerg Med.* 2007; 14:105–111. doi: 10.1111/j.1553-2712.2007.tb01752.x.
23. Barber M.D. The pathophysiology and treatment of cancer cachexia. *Nutr. Clin. Pract.* 2002, 17, 203–209.
24. Basarslan SK, Alp H, Senol S, Evliyaoglu O, Ozkan U: Is intralipid fat emulsion a promising therapeutic strategy on neurotoxicity induced by malathion in rats? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014, 18 (4):471-476.
25. Basarslan SK, Osun A, Senol S, Korkmaz M, Ozkan U, Kaplan I. Protective Effects of Intralipid and Caffeic Acid Phenyl Esther (CAPE) on Neurotoxicity Induced by Ethanol in Rats. *Turk Neurosurg.* 2017; 27(1):66-73. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.14463-15.2. PMID: 27593743.
26. Becker M.D., Young B.C.. Treatment of severe lipophilic intoxications with intravenous lipid emulsion: a case series (2011–2014). CASE SERIES open access to scientific and medical research, *Veterinary Medicine: Research and Reports* 2017;8, Research and Reports downloaded from <https://www.dovepress.com/> by 46.10.7.238 on 15-Jan-2021, Open Access Full Text Article <http://dx.doi.org/10.2147/VMRR.S129576>.
27. Bellis, TJ, Gibeon, L. The use of intralipid emulsion therapy to treat severe cardiotoxicity secondary to lamotrigine ingestion in a dog. *Clin Case Rep.* 2018; 6: 1982– 1988. <https://doi.org/10.1002/ccr3.1733>.
28. Berman D.J. A case of local anesthetic toxicity that wasn't: lipid rescue from self-administered benzodiazepine overdose in labor. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2020; 42:109-111.

29. Biomonitoring Summary. Dimethoate. Omethoate. National Biomonitoring Program (NBP). Centers for Disease Control and Prevention CDC 24/7: Saving Lives Protecting People, 2013
30. Biton V (2006) Pharmacokinetics, toxicology and safety of lamotrigine in epilepsy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2(6):1009-18.
31. Blackmer A. B., Partipilo M. L. Three-in-One Parenteral Nutrition in Neonates and Pediatric Patients. Risks and Benefits. *Nutrition in Clinical Practice* 2015; 30(3): 337-343; <https://doi.org/10.1177/0884533615580596>.
32. Blain P. Organophosphorus poisoning (acute). *BMJ Clin Evid.* 2011; 2011: 2102. Published online 2011 May 17.
33. Blasbalg T., Hibbeln J., Ramsden C., Majchrzak S., Rawlings R. Changes in consumption of omega-3 and omega-6 fatty acids in the United States during the 20th century. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 93-950-962. doi: 10.3945/ajcn.110.006643.
34. Boisser, J. and Simon, P. (1964). Dissociation de deux composantes dans le compartiment d'investigation de la souris. *Arch.Int.Pharmacodyn.*147, 372-387.
35. Bourin M, Masse F and Hascoet M (2005) Evidence for the activity of lamotrigine at 5-HT_{1A} receptors in the mouse forced swimming test. *J Psychiatry Neurosci* 30(4):275-82.
36. Brent J: Poisoned patients are different-sometimes fat is a good thing. *Crit Care Med.* 2009, 37: 1157-1158. 10.1097/CCM.0b013e31819b5261.
37. Breslow J.L. N-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006, 83, 1477S-1482S.
38. Buckley NA, Karalliedde L, Dawson A, Senanayake N, Eddleston M. Where is the evidence for the management of pesticide poisoning – is clinical toxicology fiddling while the developing world burns? *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 113-6.
39. Buckley NA, Roberts DM, Eddleston M. Overcoming apathy in research on organophosphate poisoning. *BMJ* 2004; 329: 1231-3.
40. Buratti F.M., Testai E. Evidences for CYP3A4 autoactivation in the desulfuration of dimethoate by the human liver. *Toxicology*, Volume 241, Issues 1-2, 20 November 2007, Pages 33-46.
41. Calder, P.C. Use of fish oil in parenteral nutrition: Rationale and reality. *Proc. Nutr. Soc.* 2006, 65, 264-277.
42. Calder P.C. Hot topics in parenteral nutrition. Rationale for using new lipid emulsions in parenteral nutrition and a review of the trials performed in adults. *Proc. Nutr. Soc.* 2009, 68, 252-260.
43. Calder P. C., Jensen, G. L., Koletzko B. V., Singer P., Wanten G. J. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: Current Thinking and Future Directions. *Intensive Care Med.* 2010, 36, 735-749.
44. Cander B, Dur A, Yildiz M, Koyuncu F, Girisgin AS, Gul M, Okumus M. The prognostic value of the Glasgow coma scale, serum acetylcholinesterase and leukocyte levels in acute organophosphorus poisoning. *Ann Saudi Med.* 2011 Mar-Apr;31(2):163-6. doi: 10.4103/0256-4947.78203.

45. Carpentier YA, Dupont IE. Advances in intravenous lipid emulsions. *World J Surg.* 2000; 24: 1493–7. doi: 10.1007/s002680010267.
46. Castanares-Zapatero D., Wittebole X., Huberlant V., Morunglav M., Hantson P. Lipid Emulsion as Rescue Therapy in Lamotrigine Overdose. *The Journal of Emergency Medicine* 2012; 42(1): 48-51.
47. Cavari Y, Landau D, Sofer S, Leibson T, Lazar I. Organophosphate poisoning-induced acute renal failure. *Pediatr Emerg Care.* 2013 May;29(5):646-7. doi: 10.1097/PEC.0b013e31828e9e45.
48. Cave G, Harvey M, Castle C. The role of fat emulsion therapy in a rodent model of propranolol toxicity: A preliminary study. *J of Medical Toxicology*, 2006, 2: 4-7. 10.1007/BF03161005.
49. Cave G, Harvey M. Lipid emulsion therapy in lipophilic drug toxicity. *Ann Emerg Med* 2008;51:449-50; author reply 450, doi:10.1016/j.annemergmed.2007.10.014.
50. Cave G, Harvey M: Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: a systematic review. *Acad Emerg Med.* 2009, 16: 815-824. 10.1111/j.1553-2712.2009.00499.x.
51. Chalon S., Delion-Vancassel S., Belzung C., Guilloteau D., Leguisquet A.M., Besnard J.C., Durand, G. Dietary fish oil affects monoaminergic neurotransmission and behavior in rats. *J. Nutr.* 1998, 128, 2512–2519.
52. Chang W.L., Chapkin R.S., Lupton J.R. Fish oil blocks azoxymethane-induced rat colon tumorigenesis by increasing cell differentiation and apoptosis rather than decreasing cell proliferation. *J. Nutr.* 1998, 128,491–497.
53. Cheminova Agro A/S. 1991 (June 11). Material Safety Data Sheet: Dimethoate. Cheminova, Lemvig, Denmark.
54. Chhabria BA, Bhalla A, Shafiq N, Kumar S, Dhibar DP, Sharma N. Lipid emulsion for acute organophosphate insecticide poisoning - a pilot observational safety study. *Clin Toxicol (Phila).* 2019 May;57(5):318-324. doi: 10.1080/15563650.2018.1520997. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30307350.
55. Chien WC, Chung CH, Jaakkola JJ, Chu CM, Kao S, Su SL, Lai CH. Risk and prognostic factors of inpatient mortality associated with unintentional insecticide and herbicide poisonings: a retrospective cohort study. *PLoS One.* 2012;7(9):e45627. doi: 10.1371/journal.pone.0045627.
56. Chu J, Medlej K, Bania T, Perez E, Mouravev R. The effect of intravenous fat emulsions in nifedipine toxicity. *Acad Emerg Med* 2009; 16(1):S226.
57. Connacher AA, Macnab MS, Moody JP, Jung RT. Fatality due to massive overdose of sodium valproate. *Scott Med J* 1987; 32: 85–86.
58. Connors NJ, Harnett ZH, Hoffman RS. Comparison of current recommended regimens of atropinization in organophosphate poisoning. *J Med Toxicol* 2014; 10: 143–7.
59. Corman SL, Skledar SJ. Use of lipid emulsion to reverse local anesthetic-induced toxicity. *Ann Pharmacother* 2007;41: 1873-7, doi:10.1345/aph.1K244.

60. Coude Fx, Rabier D, Cathelineau L, Et Al. Letter To The Editor: A mechanism For Valproate Induced Hyperammonaemia. *Paediatric Research* 1981; 15:974-975.
61. Dagtekin O, Marcus H, Müller C, Böttiger BW, Spöhr F. Lipid therapy for serotonin syndrome after intoxication with venlafaxine, lamotrigine and diazepam. *Minerva Anesthesiologica*. 2011 Jan;77(1):93-95.
62. Dettbern W.D., Milatovic D., Gupta R.C. Academic Press; London: 2006. *Toxicology of Organophosphate and Carbamate Compounds*.
63. Dharmani C, Jaga K. Epidemiology of acute organophosphate poisoning in hospital emergency patients. *Reviews on Environmental Health*. 2005;20(3):215-32.
64. Dimethoate. EXTTOXNET The EXTension TOXicology NETwork, Pesticide Information Profiles (PIPs), Publication Date: 9/93.
65. Doyon S. Anticonvulsants. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies* 8th, NE Flomenbaum, LR Goldfrank, RS Hoffman, MA Howland, NA Lewin, LS Nelson. McGraw Hill, New York 2006; 737–739.
66. Dreifuss FE, Bryant AE, 3rd. Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986. *Neurology* 1996; 46: 465–469.
67. Driscoll DF, Giampietro K, Wichelhaus DP, Peterss H, Nehne J, Niemann W, Bistrrian BR. Physicochemical stability assessments of lipid emulsions of varying oil composition. *Clin Nutr*. 2001;20:151–157. doi: 10.1054/clnu.2001.0375.
68. Driscoll DF. Globule-size distribution in injectable 20% lipid emulsions: Compliance with USP requirements. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64:2032–2036. doi: 10.2146/ajhp070097.
69. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. National Library of Medicine (US); Bethesda (MD): 2006. Phenytoin.
70. Dunn C., Bird S.B., Gaspari R. Intralipid fat emulsion decreases respiratory failure in a rat model of parathion exposure. *Acad. Emerg. Med*. 2012;19(May (5)):504–509.
71. Eadie Mj, Tyrer Jh. *Anticonvulsant Therapy – Pharmacological Basis And Practice*. 3rd Edn. New York: Churchill Livingstone, 1989:51–135.
72. Eddleston M, Dawson A, Karalliedde L, Dissanayake W, Hittarage A, Azher S, Buckley NA. Early management after self-poisoning with an organophosphorus or carbamate pesticide – a treatment protocol for junior doctors. *Crit Care* 2004; 8: R391–7.
73. Eddleston M., Phillips M.R. Self poisoning with pesticides. *BMJ*. 2004;328(January (7430)):42–44.
74. Eddleston M, Eyer P, Worek F, Mohamed F, Senarathna L, von Meyer L, Juszczak E, Hittarage A, Azhar S, Dissanayake W, Sheriff MH, Szinicz L, Dawson AH, Buckley NA. Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning: a prospective cohort study. *Lancet* 2005; 366: 1452–9.
75. Eddleston M. The pathophysiology of organophosphorus pesticide self-poisoning is not so simple. *Neth. J. Med*. 2008;66(April (4)):146–148.
76. Eddleston M., Worek F., Eyer P., Thiermann H., Von Meyer L., Jeganathan K., Sheriff M.H., Dawson A.H., Buckley N.A. Poisoning with the S-alkyl organophosphorus insecticides profenofos and prothiofos. *QJM*. 2009;102(November (11)):785–792.

77. Eddleston M, Street JM, Self I, Thompson A, King T, Williams N, Naredo G, Dissanayake K, Yu LM, Worek F, John H, Smith S, Thiermann H, Harris JB, Clutton RE. A role for solvents in the toxicity of agricultural organophosphorus pesticides. *Toxicology* 2012; 294: 94–103.
78. Eddleston M., Chowdhury F.R. Pharmacological treatment of organophosphorus insecticide poisoning: the old and the (possible) new, *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Mar; 81(3): 462–470, Published online 2015 Oct 30. doi: 10.1111/bcp.12784.
79. Eeg-Olofsson O, Lindskog U. Acute intoxication with valproate. *Lancet* 1982; 1: 1306.
80. Eisenkraft A., Gilat E., Chapman S., Baranes S., Egoz I., Levy A. Efficacy of the bone injection gun in the treatment of organophosphate poisoning. *Biopharm. Drug Dispos.* 2007;28(April (3)):145–150.
81. Eisenkraft A., Falk A., Finkelstein A. The role of glutamate and the immune system in organophosphate-induced CNS damage. *Neurotox. Res.* 2013;24(August (2)):265–279.
82. Eisenkraft A., Falk A.. The possible role of intravenous lipid emulsion in the treatment of chemical warfare agent poisoning, *Toxicol Rep.* 2016; 3: 202–210. Published online 2016 Jan 18. doi: 10.1016/j.toxrep.2015.12.007.
83. Ekman S. Professor Arvid Wretling, 28 Jan 1919 - 26 Aug 2002 Copyright 2012. [Internet]. Available from: <http://www.sophieekman.se/en/my-father-arvid-wretling-15172153>.
84. Eslick G.D., Howe P.R., Smith C., Priest R., Bensoussan A. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2009, 136, 4–16.
85. Eyer P. The role of oximes in the management of organophosphorus pesticide poisoning. *Toxicol Rev* 2003; 22: 165–90.
86. Eyer P, Eddleston M, Thiermann H, Worek F, Buckley NA. Are we using the right dose? A tale of mole and gram. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 451–2.
87. Eyer F, Worek F, Eyer P, Felgenhauer N, Haberkorn M, Zilker T, Thiermann H. Obidoxime in acute organophosphate poisoning: 1 - clinical effectiveness. *Clin Toxicol (Phila)* 2009; 47: 798–806.
88. Farrar HC, Herold DA, Reed MD. Acute valproic acid intoxication: enhanced drug clearance with oral-activated charcoal. *Crit Care Med* 1993; 21: 299–301.
89. Farvid S, Ding M, Pan A, Sun Q, Chiuve S, Steffen L, Willett W, Hu F. Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation.* 2014; 130:1568–1578. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010236.
90. Ferrey AE, Geulayov G, Casey D, Wells C, Fuller A, Bankhead C, Ness J, Clements C, Gunnell D, Kapur N, Hawton K. Relative toxicity of mood stabilisers and antipsychotics: case fatality and fatal toxicity associated with self-poisoning. *BMC Psychiatry.* 2018 Dec 27;18(1):399.
91. Fettiplace M.R., Ripper R., Lis K., Feinstein D.L., Rubinstein I., Weinberg G. Intraosseous lipid emulsion: an effective alternative to IV delivery in emergency situations. *Crit. Care Med.* 2014;42(February (2)):e157–160.

92. Fettiplace MR, Lis K, Ripper R, et al. Multi-modal contributions to detoxification of acute pharmacotoxicity by a triglyceride micro-emulsion. *J Control Release*. 2015;198:62–70.
93. Fettiplace MR, Weinberg G. The Mechanisms Underlying Lipid Resuscitation Therapy. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:138-149.
94. Fisher RS, Cysyk B. A fatal overdose of carbamazepine: case report and review of literature. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1988; 26: 477-486
95. Fleurat M and Smollin C (2012) Case files of the university of california san francisco medical toxicology fellowship: Lamotrigine toxicity. *J Med Toxicol* 8(1):52-8.
96. Foxall G, McCahon R, Lamb J, Hardman JG, Bedforth NM. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid. *Anaesthesia*. 2007; 62:516–8. [PubMed: 17448066].
97. Freeman G, Epstein MA. Therapeutic factors in survival after lethal cholinesterase inhibition by phosphorus pesticides. *N Engl J Med* 1955; 253: 266–71.
98. Gallo, M.A.; Lawryk, N.J. Organic Phosphorus Pesticides. In *Handbook of Pesticide Toxicology*; Hayes, W.J., Jr., Laws, E.R., Eds.; Academic: New York, NY, USA, 1991; Volume 16, pp. 917–1123.
99. Garcia J, Costa VM, Carvalho A, Baptista P, de Pinho PG, de Lourdes Bastos M, Carvalho F. *Amanita phalloides* poisoning: Mechanisms of toxicity and treatment. *Food Chem Toxicol*. 2015; 86:41-55.
100. Gaudreault P, Guay J, Thivierge RL, Verdy I. Benzodiazepine poisoning. Clinical and pharmacological considerations and treatment. *Drug Saf*. 1991 Jul-Aug;6(4):247-65.
101. Ghannoum M, Yates C, Galvao TF, Sowinski KM, Vo TH, et al. Extracorporeal treatment for carbamazepine poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin. Toxicol. (Phila)*. 2014; 52: 993-1004.
102. Ghodke-Puranik Y., Thorn C.F., Lamba J.K., Leeder J.S., Song W., Birnbaum A.K., Altman R.B., Klein T.E.. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics, *Pharmacogenet Genomics*. 2013 Apr; 23(4):236–241.doi: 10.1097/FPC.0b013e32835ea0b2.
103. Gil HW, Park JS, Park SH, Hong SY. Effect of intravenous lipid emulsion in patients with acute glyphosate intoxication. *Clin Toxicol (Phila)* 2013; 51: 767–71.
104. Gram L, Bentsen KD, Valproate: an updated review. *Acta neurologica Scandinavica*. 1985
105. Gundermann K, Kuenker A, Kuntz E. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep*. 2011; 63 (3): 643-59. PMID: 21857075.
106. Hadden J, Johnson K, Smith S, Price L, Giardina E. Acute barbiturate intoxication. Concepts of management. *JAMA*. 1969;209(6):893-900. DOI:10.1001/jama.1969.03160190015004.
107. Han SK, Jeong J, Yeom S, Ryu J, Park S: Use of a lipid emulsion in a patient with refractory hypotension caused by glyphosate-surfactant herbicide. *Clin Toxicol (Phila)*, 2010, 48 (6): 566-568.
108. Harchelroad F, Palma A. Efficacy and safety of intravenous lipid therapy in a B-blocker overdose. *Clin Toxicol (Phila)*, 2008, 46: 620.

109. Hardy G, Allwood MC. Oxidation of intravenous lipid emulsions. *Nutrition*. 1997;13:230. doi: 10.1016/S0899-9007(96)00040-8.
110. Hartert MM, Dupont GD, Hans P, Deby C, Lamy M. Protective activity of propofol, Diprivan® and intralipid against active oxygen species. *Mediators of Inflammation* 7: 327–333, 1998.
111. Harvey M, Cave G. Case report: successful lipid resuscitation in multi-drug overdose with predominant tricyclic antidepressant toxidrome. *Int J Emerg Med*. 2012; 5:8. [PubMed: 22296992].
112. Harvey M, Cave G. Intralipid outperforms sodium bicarbonate in a rabbit model of clomipramine toxicity. *Ann Emerg Med* 2007;49:178-85, doi:10.1016/j.annemergmed.2006.07.016.
113. Hassan A., S.M.A.D. Zayed, Bahig M.R.E., Metabolism of organophosphorus insecticides—XI: Metabolic fate of dimethoate in the rat, *Biochemical Pharmacology* 1969, 18(10):2429-2438; ISSN 0006-2952, [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(69\)90359-1](https://doi.org/10.1016/0006-2952(69)90359-1); <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006295269903591>.
114. Hayes, W.J. and E.R. Laws (ed.). 1990. *Handbook of Pesticide Toxicology, Vol. 3, Classes of Pesticides*. Academic Press, Inc., NY.
115. Heizmann P, Eckert M, Ziegler WH. Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012; 16 (1): 43–49.
116. Hiller DB, Di Gregorio G, Kelly K, Ripper R, Edelman L, Boumendjel R, Drasner K, Weinberg GL. Safety of high volume lipid emulsion infusion: A first approximation of LD50 in rats. *Reg Anesth Pain Med*. 2010; 35:140–4. [PubMed: 20301820].
117. Hillyard SG, Barrera-Groba C, Tighe R. Intralipid reverses coma associated with zopiclone and venlafaxine overdose. *European Journal of Anaesthesiology*. 2010 Jun;27(6):582-583. DOI: 10.1097/eja.0b013e3283357049.
118. Hirose T, Onishi M, Nakae H, Ogura Y, Shimazu TA. case of acute carbamazepine toxicity manifesting as respiratory depression and seizures 12 hours later. The 34th Western Japan local meeting of the Annual Meeting of the Japanese Toxicology Society. *Toxicol. Research*. 2014; 27: 373 – 382.
119. Hodder E. Transfusion of milk in cholera. *Practitioner*, 1873, 10, 14.
120. Hojer J, Malmund HO, Berg A. Clinical features in 28 consecutive cases of laboratory confirmed massive poisoning with carbamazepine alone. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1993;31(3):449–458pmid:8355320.
121. Hossain M.S., Hashimoto M., Gamoh S., Masumura S. Antioxidative effects of docosahexaenoic acid in the cerebrum versus cerebellum and brainstem of aged hypercholesterolemic rats. *J. Neurochem*. 1999, 72,1133–1138.
122. Howard, P.H. (ed.). 1989. *Handbook of Environmental Fate and Exposure Data for Organic Chemicals, Vol. III: Pesticides*. Lewis Publishers, Chelsea, MI.
123. Huffmann U, Papendorf T. Organophosphate poisonings with parathion and dimethoate. *Intensive Care Med* 2006;32:464-8.

124. Hughes D.A., Pinder A.C. N-3 polyunsaturated fatty acids modulate the expression of functionally associated molecules on human monocytes and inhibit antigen-presentation in vitro. *Clin. Exp. Immunol.* 1997, 110, 516–523.
125. Hutton J, Dent A, Buykx P, Burgess S, Flander L, Dietze P. The characteristics of acute non-fatal medication-related events attended by ambulance services in the Melbourne Metropolitan Area 1998-2002. *Drug Alcohol Rev.* 2010; 29(1):53-8.
126. Hutton J, Dent A, Buykx P, Burgess S, Flander L, Dietze P. The characteristics of acute non-fatal medication-related events attended by ambulance services in the Melbourne Metropolitan Area 1998-2002. *Drug Alcohol Rev.* 2010; 29(1):53-8.
127. IAP Textbook of Pediatric & Neonatal Emergencies. Santosh T Soans FIAP, Nitin Chawla MBBS DNB FACEE PGCPHM; Jaypee Brothers Medical Publishers, India, 31.08.2019 г. - 814 страницы; ISBN 978-93-5270-982-3.
128. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Environmental Health Criteria 90. Dimethoate [online]. 1989. Available at URL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc90.htm>external icon4/20/13.
129. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Pesticide residues in food-2003-Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. Dimethoate (addendum). 2003. Available at: <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2003pr04.htm>external icon.4/20/13.
130. Iqbal M., Basil M., Kaplan J., Iqbal M. (2012) Overview of serotonin syndrome. *Ann Clin Psychiatry* 24: 310–318.
131. Isaksson B, Hambraeus L, Vinnars E, Samuelson G, Larsson J. In memory of Arvid Wretling 1919–200. *Scandinavian Journal of Nutrition* 2002; 46 (3): 117–118, ISSN 1102-6480 117.
132. Islambulchilar M, Islambulchilar Z, Kargar-Maher MH. Acute adult poisoning cases admitted to a university hospital in Tabriz, Iran. *Hum Exp Toxicol.* 2009; 28(4):185-90.
133. Issemann I., Prince R.A., Tugwood J.D., Green S. The peroxisome proliferator-activated receptor: Retinoid x receptor heterodimer is activated by fatty acids and fibrate hypolipidaemic drugs. *J. Mol. Endocrinol.* 1993, 11, 37–47.
134. Jamaty C, Bailey B, Larocque A, Notebaert E, Sanogo K, Chauny JM: Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systematic review of human and animal studies. *Clin Toxicol (Phila).* 2010, 48: 1-27.
135. Johnson MK, Jacobsen D, Meredith TJ, Eyer P, Heath AJ, Ligtenstein DA, Marrs TC, Szinicz L, Vale JA, Haines JA. Evaluation of antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides. *Emerg Med* 2000; 12: 22–37.
136. Jokanović M. Medical treatment of acute poisoning with organophosphorus and carbamate pesticides. *Toxicol Lett.* 2009 Oct 28;190(2):107-15. doi: 10.1016/j.toxlet.2009.07.025. Epub 2009 Aug 3.
137. Kang EJ, Seok SJ, Lee KH, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Factors for determining survival in acute organophosphate poisoning. *Korean J Intern Med.* 2009 Dec; 24(4):362-7. doi: 10.3904/kjim.2009.24.4.362.

138. Karadeniz H, Birincioglu I, Turna O, Ketenci HC, Beyhun NE. Fatal poisoning of childhood in the Eastern Black Sea region of Turkey (2009-2013). *J Forensic Leg Med.* 2015 Aug; 34:109-12.
139. Kayipmaz A.E., Gulalp B., Benli S., Sezgin N., Dagdeviren A., Helvacioğlu F., Akbuga B., Bacanlı D. The effects of a combined treatment of lipid emulsion and conventional therapy on tissues of rats poisoned with methyl parathion. *HealthMED.* 2014;8(4):433–441.
140. Ke X, Zhi S, Zheng D, Hong G, Zhag G, Li M, Qiu Q, Wu B, Lu Z. Analyses on relevant factors of the prognosis of patients with acute organophosphate poisoning. *Zhonghua Lao Dong Wel Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2015;33(3):186-9.
141. Kim K, Choi JW, Park M, Kim MS, Lee ES. A nationwide study of patients hospitalised for poisoning in Korea based on Korea National Hospital Discharge In-Depth Injury Survey data from 2005 to 2009. *BMJ Open* 2015; 5(11):e008823 doi:10.1136/bmjopen-2015-008823.
142. King AM, Aaron CK. Organophosphate and carbamate poisoning. *Emerg Med Clin North Am.* 2015 Feb; 33(1):133-51.doi: 10.1016/j.emc.2014.09.010. Epub 2014 Nov15.
143. Klučka J., Juřenčák T., Kosinová M., Stourac P., Kratochvíl M., Sedláčková Y., Tomáš N., Pelclova D., Jabandžiev P. (2019). Intralipid infusion in paediatric patient with quetiapine and lamotrigine intoxication. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly.* 150. 10.1007/s00706-019-02423-5.
144. Krakowiak A, Kotwica M, Sliwkiewicz K, Piekarska-Wijatkowska A. Epidemiology of acute poisonings during 2003-2007 in Toxicology Unit, Department of Occupational Medicine and Toxicology, Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland. *Int J Occup Med Environ Health.* 2011 Jun;24(2):199-207.
145. Krayeva YV, Brusin KM, Bushuev AV, Kondrashov DL, Sentsov VG, Hovda KE. Pre-hospital management and outcome of acute poisonings by ambulances in Yekaterinburg, Russia. *Clin Toxicol (Phila).* 2013; 51(8):752-60.
146. Krieger RI, Thonginthusak T. Metabolism and excretion of dimethoate following ingestion of overtolerance peas and a bolus dose. *Food Chem Toxicol.* 1993;31(3):177-82.
147. Krisanda TJ. Flumazenil: an antidote for benzodiazepine toxicity. *Am Fam Physician.* 1993 Mar;47(4):891-5.
148. Krohn K., Koletzko B. Parenteral lipid emulsions in paediatrics. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2006, 9, 319–323.
149. Lam SM, Lau AC, Yan WW. Over 8 years experience on severe acute poisoning requiring intensive care in Hong Kong, China. *Hum Exp Toxicol.* 2010 Sep; 29(9):757-65.
150. Lee DH, Jung KY, Choi YH, Cheon YJ. Body mass index as a prognostic factor in organophosphate-poisoned patients. *Am J Emerg Med.* 2014 Jul;32(7):693-6. doi: 10.1016/j.ajem. 2014.04.030.
151. Lee FY, Chen WK, Lin CL, Lai CY, Wu YS, Lin IC, Kao CH. Organophosphate Poisoning and Subsequent Acute Kidney Injury Risk: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2015 Nov; 94(47): e2107. Published online 2015 Oct 30. doi: 10.1097/MD.0000000000002107.

152. Lee JH, Lee YH, Park YH, Kim YH, Hong CK, Cho KW, Hwang SY. The difference in C-reactive protein value between initial and 24 hours follow-up (D-CRP) data as a predictor of mortality in organophosphate poisoned patients. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013 Jan;51(1):29-34. doi: 10.3109/15563650.2012.745939.
153. Лекарствени продукти, притежаващи разрешение за употреба в Република България. Изпълнителна Агенция по Лекарствата. [Internet]. Available from: <https://www.bda.bg/images/stories/documents/register/Mp.htm>.
154. Leskiw U, Weinberg GL: Lipid resuscitation for local anesthetic toxicity: is it really lifesaving?. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009, 22: 667-671. 10.1097/ACO.0b013e32832eb93f.
155. Lin CC, Liao SC, Shih CP, Hsu KH. QTc prolongation as a useful prognostic factor in acute paraquat poisoning. *J Emerg Med*. 2014 Oct;47(4):401-7. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.02.026.
156. Lister R.G. Ethologically-based animal models of anxiety disorders, *Pharmacology & Therapeutics* 1990, 46(3): 321-340; ISSN 0163-7258, [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(90\)90021-S](https://doi.org/10.1016/0163-7258(90)90021-S); <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016372589090021S>.
157. Litonius E, Tarkkila P, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Effect of intravenous lipid emulsion on bupivacaine plasma concentration in humans. *Anaesthesia*. 2012 Jun;67(6):600-5. doi: 10.1111/j.1365-2044.2012.07056.x. Epub 2012 Feb 21. PMID: 22352703.
158. Litz RJ, Popp M, Stehr SN, Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia*. 2006 Aug;61(8):800-1. doi: 10.1111/j.1365-2044.2006.04740.x. PMID: 16867094.
159. Liu Q, Zhou L, Zheng N, Zhuo L, Liu Y, Liu L. Poisoning deaths in China: type and prevalence detected at the Tongji Forensic Medical Center in Hubei. *Forensic Sci Int*. 2009; 193(1-3):88-94.
160. Liu SH, Lin JL, Weng CH, Yang HY, Hsu CW, Chen KH, Huang WH, Yen TH. Heart rate-corrected QT interval helps predict mortality after intentional organophosphate poisoning. *PLoS One*. 2012;7(5):e36576. doi: 10.1371/journal.pone.0036576.
161. Lotti M. Clinical toxicology of anticholinesterase agents in humans In: *Handbook of Pesticide Toxicology*, 2nd edn, eds Krieger RI, editor; , Doull J, editor. , Volume 2. Agents San Diego,CA: Academic Press, 2001; 1043–85Casida JE, Quistad GB. Organophosphate toxicology: safety aspects of nonacetylcholinesterase secondary targets. *Chem Res Toxicol* 2004; 17: 983–98.
162. Mahendrakar K., Venkategowda P.M., Rao S.M., Mutkule D.P. Glyphosate surfactant herbicide poisoning and management. *Indian J. Crit. Care Med*. 2014;18:328–330.
163. Manuel-y-Keenoy B, Nonneman L, Bosscher H, Vertommen J, Schrans S, Klutsch K, Leeuw I. Effects of intravenous supplementation with alpha-tocopherol in patients receiving total parenteral nutrition containing medium- and long-chain triglycerides. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:121–128. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601294.
164. Marinov P, Iovcheva M. Acute pesticide intoxications in Varna region, Bulgaria during the period 1991-2005. *Scripta Scientifica Medica*, 2009; 40(1), 61-64.

165. Marinov P, Zlateva S, Bonchev G, Ivanov D, Georgiev K, Sabeva Yu, Yovcheva M. Acute poisoning with benzodiazepines and other hypnotics & etiologic cause, sex/age distribution and clinical outcome. *J. of IMAB*. 2016 Oct-Dec;22(4):1371-1374.DOI: <https://doi.org/10.5272/jimab.2016,224.1371>.
166. Marinov P, Zlateva S., Ivanov D, Bonchev G, Sabeva Y, Georgiev K, Vazharov I. Acute exogenous intoxication with organophosphorus pesticides: duration of the hospital treatment and clinical criteria for prognosis. *J of IMAB*. 2017 Apr-Jun;23(2):1575-8. <https://doi.org/10.5272/jimab.2017232.1575>.
167. Marinov P., D. Ivanov, S. Zlateva, S. Dimitrova, G. Kehayova, M. Radeva. Intravenous Lipid infusion in toxicological practice. *Scripta Scientifica Pharmaceutica*. 2018; 5(1):16-20 online first Medical University Varna.
168. Marinov P., Zlateva S., Ivanov D., Bonchev G., Sabeva Yu., Georgiev K., Vazharov I. Clinical criteria for the outcome forecast of acute exogenous intoxications with organophosphorus pesticides. *J of IMAB*, 2017 Apr-Jun; 23(2):1541-5. <https://doi.org/10.5272/jimab.2017232.1541>.
169. Marinov, P. , D. Ivanov, S. Zlateva, S. Dimitrova, G. Kehayova, M. Radeva, S. Stoeva. Intravenous lipid emulsion infusion in acute intoxication with fenitrothion. *Scripta Scientifica Pharmaceutica*, 5 (1), 2018: online first 47-50.
170. Marrs TC. Diazepam in the treatment of organophosphorus ester pesticide poisoning. *Toxicol Rev* 2003; 22: 75–81.
171. Martens F, Köppel C, Ibe K, Wagemann A, Tenczer J. Clinical experience with the benzodiazepine antagonist flumazenil in suspected benzodiazepine or ethanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1990;28(3):341-56.
172. Marwick PC, Levin AI, Coetzee AR. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg*. 2009; 108:1344–6. [PubMed: 19299810].
173. Mayer K., Fegbeutel C., Hattar K., Sibelius U., Kramer H.J., Heuer K.U., Temmesfeld-Wollbruck B., Gokorsch S., Grimminger F., Seeger W. Omega-3 vs. Omega-6 lipid emulsions exert differential influence on neutrophils in septic shock patients: Impact on plasma fatty acids and lipid mediator generation. *Intensive Care Med*. 2003, 29, 1472–1481.
174. Mayer K., Schaefer M.B., Seeger W. Fish oil in the critically ill: From experimental to clinical data. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2006, 9, 140–148.
175. Meyer CE, Fancher JA, Schurr PE, Webster HD. Composition, preparation and testing of an intravenous fat emulsion. *Metabolism-clinical and Experimental*. 1957, Nov; 6 (6 Pt 2):591–596.
176. Mazoit JX, Le Guen R, Beloeil H, Benhamou D. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology*. 2009; 110:380–6. [PubMed: 19194164].
177. McCutchen T, Gerancher JC. Early Intralipid therapy may have prevented bupivacaine-associated cardiac arrest. *Reg Anesth Pain Med*. 2008, 33: 178-180.
178. McNamara JO. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics 11th, LL Brunton, JS Lazo, KL Parker. McGraw Hill, New York 2006; 501–525.

179. Meister, R.T. (ed.). 1992. Farm Chemicals Handbook '92. Meister Publishing Company, Willoughby, OH.
180. Menzer RE, Best NH. Effect of phenobarbital on the toxicity of several organophosphorus insecticides. *Toxicol Appl Pharmacol* 1968;13:37-42.
181. Mew EJ, Padmanathan P, Konradsen F, Eddleston M, Chang SS, et al. 2017. The global burden of fatal self-poisoning with pesticides 2006–15: systematic review. *J. Affect. Disord.* 219: 93–104.
182. Meyer CE, Fancher JA, Schurr PE, Webster HD. Composition, preparation and testing of an intravenous fat emulsion. *Metabolism.* 1957 Nov;6(6 Pt 2):591-6. PMID: 13483092.
183. Miles E.A., Calder P.C. Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *Br. J. Nutr.* 2012, 107,S171–S184.
184. Min D. Smouse, Thomas H. Flavor Chemistry of Fats and Oils. American Oil Chemists Society. 1986: 85. ISBN 978-0935315127.
185. Mir SA, Rasool R. Reversal of cardiovascular toxicity in severe organophosphate poisoning with 20% Intralipid emulsion therapy: case report and review of literature. *AsiaPac J Med Toxicol* 2014; 3: 169–72.
186. Mir SA, Rasool R. Reversal of cardiovascular toxicity in severe organophosphate poisoning with 20% Intralipid emulsion therapy: case report and review of literature. *AsiaPac J Med Toxicol* 2014; 3: 169–72.
187. Mirajkar N., Pope C.N., in *Encyclopedia of Toxicology (Second Edition)*, 2005 Toxicology, Second Edition, 2005.
188. Mishra V. Oxidative stress and role of antioxidant supplementation in critical illness. *Clin Lab.* 2007;53:199–209.
189. Mishra A, Pandya HV, Dave N, Mehta M. Multi-organ dysfunction syndrome with dual organophosphate pesticides poisoning. *Toxicol Int* 2013; 20:275–277.
190. Moore P.,Urquhart M.,McMillion D.,Donovan J., Burkhart K., & Cantilena L. (2012). Severe lamotrigine neurotoxicity treated with intralipid emulsion therapy. LVHN Scholarly Works; Department of Emergency Medicine; источник-интернет: https://scholarlyworks.lvhn.org/emergency-medicine/?utm_source=scholarlyworks.lvhn.org%2Femergency-medicine%2F210&utm_medium=PDF&utm_campaign=PDFCoverPages.
191. Moshiri M, Etemad L. Effect of intravenous lipid emulsions in acute toxicity: mini-review. *IJBMS.* 2011;14:75.
192. Moshiri M., Etemad L., Fadaei H., Heydarabadi M. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a mini-review of human and animal studies, 2012, <http://www.csen.com/lipid.ppt>.
193. Moshiri M., Vahabzadeh M., Etemad L., Hosseinzadeh H. Failure of intravenous lipid emulsion to reduce diazinon-induced acute toxicity: a pilot study in rats. *Iran. J. Pharm. Res.* 2013;12(4):897–902.

194. Moshiri M, Aftabi F, Esmaeili M, Etemad L, Hosseinzadeh H. Intravenous Lipid Emulsion Increased Muscles Power and Survival Time of Phenobarbital in Intoxicated Rats. *JIMC*. 2018;1(1):29-33.
195. Mottram AR, Valdivia CR, Makielski JC. Fatty acids antagonize bupivacaine-induced I(Na) blockade. *Clinical toxicology*. 2011; 49:729–33. [PubMed: 21970771].
196. Muller D, Desel H. Common causes of poisoning: etiology, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Oct; 110(41):690-9.
197. Munro N.B., Watson A.P., Ambrose K.R., Griffin G.D. Treating exposure to chemical warfare agents: implications for health care providers and community emergency planning. *Environ. Health Perspect*. 1990;89:205–215.
198. Namba T, Hiraki K. PAM (pyridine-2-aldoxime methiodide) therapy of alkylphosphate poisoning. *JAMA* 1958; 166: 1834–9.
199. Namba T, Taniguchi Y, Okazaki S, Uematsu Y, Nagamatsu H, Wakimoto T, Hama S, Nishishita H. Treatment of severe organophosphorus poisoning by large doses of PAM. *Naika no Ryoiki [Domain Intern Med]* 1959; 7: 709–13.
200. Namba T, Nolte C, Jackrel J, Grob D. Poisoning due to organophosphate insecticides. *Am J Med* 1971; 50: 475–92.
201. Neal JM, Mulroy MF, Weinberg GL. Checklist for managing local anesthetic systemic toxicity: 2012 version. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Reg Anesth Pain Med*. 2012; 37: 16–18.
202. Nelson L, Lewin N, Howland M, Hoffman R, Goldfrank L, Flomenbaum N . Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.
203. Niiya T, Litonius E, Petaja L, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Intravenous lipid emulsion sequesters amiodarone in plasma and eliminates its hypotensive action in pigs. *Ann Emerg Med*. 2010; 56:402–8. [PubMed: 20868908].
204. Nogar JN, Minns AB, Savaser DJ and Ly BT (2011) Severe sodium channel blockade and cardiovascular collapse due to a massive lamotrigine overdose. *ClinToxicol (Phila)* 49(9):854-7.
205. Norton S. Toxic responses of the central nervous system. In: Casarett et Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. Second Ed. Eds: Doull J., Klassen C.D., Amur M.O., Macmillan Publishing Co. Inc., New York, 180, 179-205
206. Occupational Health Services, Inc. 1991 (Sept. 16). MSDS for Dimethoate. OHS Inc., Secaucus, NJ.
207. Orr K and Bailie R. The use of Intralipid in the management of a mixed overdose. *JICS* 2010; 11(4): 268-269.
208. Owens MJ, Nemeroff CB (2003). Pharmacology of valproate. *Psychopharmacol Bull*. 37 Suppl 2: 17–24. PMID 14624230.
209. Ozkan U., Osun A., Basarslan K., Senol S., Kaplan I., Alp H. Effects of intralipid and caffeic acid phenethyl ester on neurotoxicity, oxidative stress, and acetylcholinesterase activity in acute chlorpyrifos intoxication. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2014;7(April (4)):837–846.

210. Paksu S, Duran L, Altuntas M, Zengin H, Salis O, Ozsevik SN, Albayrak H, Murat N, Guzel A, Paksu MS. Amitriptyline overdose in emergency department of university hospital: evaluation of 250 patients. *Hum Exp Toxicol*. 2014 Sep;33(9):980-90. doi: 10.1177/0960327113520019. Epub 2014 Feb 6.
211. Pan H., Hu X.Z., Jacobowitz D.M., Chen C., McDonough J., Van Shura K., Lyman M., Marini A.M. Alpha-linolenic acid is a potent neuroprotective agent against soman-induced neuropathology. *Neurotoxicology*. 2012;33(October (5)):1219–1229. DOI: 10.1016 / j.neuro.2012.07.001.
212. Partownavid P, Umar S, Li J, Rahman S, Eghbali M. Fatty-acid oxidation and calcium homeostasis are involved in the rescue of bupivacaine-induced cardiotoxicity by lipid emulsion in rats. *Crit Care Med*. 2012 Aug;40(8):2431-7. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182544f48. PMID: 22647409; PMCID: PMC3401289.
213. Patel SR. Toxicologic emergencies in the intensive care unit: management using reversal agents and antidotes. *Crit Care Nurs Q*. 2013; 36 (4): 335-44.
214. Patil G, Murthy N, Nikhil M. Contributing Factors for Morbidity and Mortality in Patients with Organophosphate Poisoning on Mechanical Ventilation: A Retrospective Study in a Teaching Hospital. *J Clin Diagn Res*. 2016 Dec;10(12):UC18-UC20. doi: 10.7860/JCDR/2016/22116.9038.
215. Payne J.R. and Robinson B.R. PYRIDINE-2-ALDOXIME METHIODIDE – A Valuable Agent for Phosphate Poisoning *Calif Med*. 1962 May; 96(5): 330–334.
216. Peter J.V., Prabhakar A.T., Pichamuthu K. Delayed-onset encephalopathy and coma in acute organophosphate poisoning in humans. *Neurotoxicology*. 2008;29(March (2)):335–342.
217. Peter JV, Sudarsan TI, Moran JL. Clinical features of organophosphate poisoning: a review of different classification systems and approaches. *Indian J Crit Care Med* 2014; 18:735–745.
218. Pharmacology.Valproic acid. DrugBank. University of Alberta. 29 July 2017. Archived from the original on 31 July 2017. Retrieved 30 July 2017.
219. Picard J, Harrop-Griffiths W: Lipid emulsion to treat drug overdose: past, present and future. *Anaesthesia*. 2009, 64: 119-121. 10.1111/j.1365-2044.2008.05830.x. CAS.
220. Piekarska-Wijatowska A, Czyzewska S, Kotwica M, Krakowiak A. Epidemiology of acute poisonings during 2002-2011 in Toxicology Unit, Department of Occupational Medicine and Toxicology, Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland. *Przegl Lek*. 2013;70(10):848-51.
221. Piermartiri T., Pan H., Figueiredo T.H., Marini A.M. A-Linoleic acid, a nutraceutical with pleiotropic properties that targets endogenous neuroprotective pathways to protect organophosphate nerve agent-induced neuropathology. *Molecules*. 2015;20(November (11)):20355–20380.
222. Pompeia C., Lopes L.R., Miyasaka C.K., Procopio, J., Sannomiya P., Curi R. Effect of fatty acids on leukocyte function. *Braz.J. Med. Biol. Res*. 2000, 33, 1255–1268.

223. Pons S, Gonzva J, Prunet B, Gaillard T, Brisou P, Vest P. Acute Overdose Of Enteric Coated Valproic Acid And Olanzapine: Unusual Presentation And Delayed Toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012 Apr. 50(4):268.
224. Psomiadou E, Tsimidou M, Boskou D. alpha-tocopherol content of Greek virgin olive oils. *J Agric Food Chem* 2000;48:1770–5.
225. Puder M, Valim C, Meisel JA, Le HD, de Meijer VE, Robinson EM, Zhou J, Duggan C, Gura KM. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Ann Surg*. 2009; 250: 395–402.
226. Rahman S, Li J, Bopassa JC, Umar S, Iorga A, Partownavid P, Eghbali M. Phosphorylation of GSK-3beta mediates intralipid-induced cardioprotection against ischemia/reperfusion injury. *Anesthesiology*. 2011; 115:242–53. [PubMed: 21691195].
227. Raman M., Almutairdi A., Mulesa L., Alberda C., Beattie C., Gramlich L. Parenteral Nutrition and Lipids. *Nutrients* 2017, 9, 388; doi:10.3390/nu9040388 www.mdpi.com/journal/nutrients.
228. Rat and mouse anesthesia and analgesia. Formulary and General Drug Information. March, 2016. [Internet]. Available from: [https://animalcare.ubc.ca/sites/default/files/documents/Guideline20%Rodent%20Anesthesia%20Analgesia%20Formulary%20\(2016\).pdf](https://animalcare.ubc.ca/sites/default/files/documents/Guideline20%Rodent%20Anesthesia%20Analgesia%20Formulary%20(2016).pdf).
229. Raveh L., Eisenkraft A., Weissman B.A. Caramiphen edisylate: an optimal antidote against organophosphate poisoning. *Toxicology*. 2014;325:115–124.
230. Rayyan M, Devlieger H, Jochum F, Allegaert K. Short-term use of parenteral nutrition with a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, olive oil, medium-chain triglycerides, and fish oil: a randomized double-blind study in preterm infants. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2012;36:81S–94S.
231. Riker RR, Gagnon DJ, Hatton C, May T, Seder DB, Stokem K, et al. Valproate protein binding is highly variable in ICU patients and not predicted by total serum concentrations: a case series and literature review. *Pharmacotherapy* 2017;37(4):500–8.
232. Roberts D.M., Buckley N.A., Mohamed F., Eddleston M., Goldstein D.A., Mehrsheikh A., Bleeke M.S., Dawson A.H. A prospective observational study of the clinical toxicology of glyphosate-containing herbicides in adults with acute self-poisoning. *Clin. Toxicol. (Phila)* 2010;48(February (2):129–136.
233. Roberts, D.M. and Buckley, N.A. Enhanced elimination in acute barbiturate poisoning—a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011; 49: 2–12.
234. Rossi, S, ed. (2013). *Australian Medicines Handbook* (2013 ed.). Adelaide: The Australian Medicines Handbook Unit Trust. ISBN 978-0-9805790-9-3.
235. Rothschild, L., Bern, S., Oswald, S. et al. Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 18, 51 (2010). <https://doi.org/10.1186/1757-7241-18-51>.
236. Russell R, Westfall B. Alleviation of barbiturate depression by fat emulsion. *Anesth Analg* 1962; 41:582–585.

237. Saboori S, Shab-Bidar S, Speakman JR, Yousefi Rad E, Djafarian K. Effect of vitamin E supplementation on serum C-reactive protein level: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 2015; 10.1038/ejcn.2014.296.
238. Sagud M., Pivac N., Mustapic M., Nedic G., Peles A., Kramaric M., et al. (2008) The effect of lamotrigine on platelet serotonin concentration in patients with bipolar depression. *Psychopharmacology (Berl)* 197: 683–685.
239. Samuels TL, Willers JW, Uncles DR, Monteiro R, Halloran C, Dai H. In vitro suppression of drug-induced methaemoglobin formation by Intralipid® in whole human blood: Observations relevant to the ‘lipid sink theory’. *Anaesthesia.* 2012; 67:23–32. [PubMed: 21999405].
240. Sanderson DM, Edson EF. Toxicological properties of the organophosphorus insecticide dimethoate. *Br J Ind Med* 1964;21:52-64.
241. Satar S, Seydaoglu G, Akpınar A, Sebe A, Karakoc E, Gumusay U, Yılmaz M, Gokel Y. Trends in acute adult poisoning in a ten-year period in Turkey: factors affecting the hazardous outcome. *Bratisl Lek Listy.* 2009;110(7):404-1.
242. Schmidt D, Elger CE. What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? *Epilepsy Behav.* 2004 Oct;5(5):627-35. doi: 10.1016/j.yebeh.2004.07.004. PMID: 15380112.
243. Schon H. & Zeller W. The pharmacological basis for the use of fat emulsions in intravenous nutrition. *Acta chir. scand.* 1962 Suppl. 325, 31.
244. Scott, D.F. (1993) *The history of epileptic therapy: an account of how medication was developed* (1. publ. ed.). Carnforth u.a.: Parthenon Publ. Group. p. 131. ISBN 9781850703914.
245. Sencan A, Adanir T, Aksun M, Karahan N, Agan G. The relationship of demographic and etiological characteristics with mortality in acutely poisoned patients admitted to intensive care unit. *Turk Anesth Rean Der Dergisi.* 2009; 37(2):80-85.
246. Shah AS, Eddleston M. Should phenytoin or barbiturates be used as second-line anticonvulsant therapy for toxicological seizures? *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48: 800–5.
247. Simon P, Dupuis R, Costentin J. Thigmotaxis as an index of anxiety in mice. Influence of dopaminergic transmissions. *Behav Brain Res.* 1994 Mar 31;61(1):59-64. doi: 10.1016/0166-4328(94)90008-6. PMID: 7913324.
248. Simon P, Hagley, Steven E. Epstein, Joshua A. Stern, Robert Poppenga; Lamotrigine Toxicosis Treated with Intravenous Lipid Emulsion Therapy in a Dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1 July 2020; 56 (4): 226-230. doi: <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6815>.
249. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB, Weinberg GL, Henretig FM. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med.* 2008 Apr;51(4):412-5, 415.e1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2007.06.004. Epub 2007 Sep 4. PMID: 17766009.

250. Sohn J.-T. Lipid emulsion treatment for carbamazepine toxicity. *Pediatrics* 2017; <https://pediatrics.aappublications.org/content/lipid-emulsion-treatment-carbamazepine-toxicity>.
251. Sorodoc V, Jaba IM, Lionte C, Mungiu OC, Sorodoc L. Epidemiology of acute drug poisoning in a tertiary center from Iasi Country, Romania. *Hum Exp Toxicol.* 2011 Dec; 30(12):1896-903.
252. Southam E, Kirkby D, Higgins GA and Hagan RM (1998) Lamotrigine inhibits monoamine uptake in vitro and modulates 5-hydroxytryptamine uptake in rats. *Eur J Pharmacol* 358(1):19-24.
253. Spence AG. Lipid reversal of central nervous system symptoms of bupivacaine toxicity. *Anesthesiology.* 2007; 107:516–7. [PubMed: 17721262].
254. Spiller HA. Management of carbamazepine overdose. *Pediatr Emerg Care.* 2001;17(6):452–456pmid:11753195.
255. Splinter M. (2005) Pharmacokinetic properties of new antiepileptic drugs. *J Pharm Practice* 18: 444–460.
256. Stefani A., Spadoni F., Siniscalchi A., Bernardi G. (1996) Lamotrigine inhibits Ca²⁺ currents in cortical neurons: functional implications. *Eur J Pharmacol* 307: 113–116.
257. Stehr SN, Ziegeler JC, Pexa A, Oertel R, Deussen A, Koch T, Hubler M. The effects of lipid infusion on myocardial function and bioenergetics in l-bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Anesth Analg.* 2007; 104:186–92. [PubMed: 17179268].
258. Strimel WJ, Woodruff A, Cheung P, Kirmani BF and Stephen Huang SK (2010) Brugada-like electrocardiographic pattern induced by lamotrigine toxicity. *ClinNeuropharmacol* 33(5):265-7.
259. Sun IO, Yoon HJ, Lee KY. Prognostic Factors in Cholinesterase Inhibitor Poisoning. *Med Sci Monit.* 2015 Sep 28; 21:2900-4. doi: 10.12659/MSM.894287.
260. Taylor D., Paton C., Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines, Tenth Edition* (10, revised ed.). 2009; CRC Press. p. 124. ISBN 9780203092835).
261. Taylor W.J.R., Kalow W. and Sellers E.A. M. Poisoning with Organophosphorus Insecticides *Can Med Assoc J.* 1965 Oct 30; 93(18): 966–970.
262. Teasdale G, B. Jennett. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet.* 2 (7872), 1974, 81– 4. PMID 4136544. doi:10.1016/S0140-6736(74)91639-0
263. Tebbutt S, Harvey M, Nicholson T, Cave G. Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. *Acad Emerg Med.* 2006; 13:134–139. doi: 10.1111/j.1553-2712.2006.tb01661.x.
264. Teitelbaum D, Btaiche I, Coran A. Chapter 12 - Nutritional Support in the Pediatric Surgical Patient. *Pediatric Surgery (Seventh Edition)* 2012: 179-199; <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-07255-7.00012-X>.
265. Terbach N, Williams RS. Structure–function studies for the panacea, valproic acid. *Biochem Soc Trans.* 2009;37(Pt 5):1126–1132.
266. Thanacoody HK, Thomas SH. Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular toxicity. *Toxicol Rev* 2005; 24: 205–214. doi:10.2165/00139709-200524030-00013.

267. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS), Online File 84/8310.
268. The Top 300 of 2020. ClinCalc. Retrieved 11 April 2020.
269. Thiermann H, Mast U, Klimmek R, Eyer P, Hibler A, Pfab R, Felgenhauer N, Zilker T. Cholinesterase status, pharmacokinetics and laboratory findings during obidoxime therapy in organophosphate poisoned patients. *Hum Exp Toxicol* 1997; 16: 473–80.
270. Tsukamoto A, Uchida K, Maesato S, Sato R, Kanai E, Inomata T. Combining isoflurane anesthesia with midazolam and butorphanol in rats. *Exp Anim*. 2016; 65 (3): 223-30. doi: 10.1538/expanim.15-0113.
271. Tufekci IB, Curgunlu A, Sirin F. Characteristics of acute adult poisoning cases admitted to a university hospital in Istanbul. *Hum Exp Toxicol*. 2004 Jul; 23(7):347-51.
272. Tur JA, Bibiloni MM, Sureda A, Pons A. Dietary sources of omega-3 fatty acids: public health risks and benefits. *Br J Nutr*. 2012; 107 (2): 23–52. doi:10.1017/S0007114512001456.
273. Tuzcu K., Alp H., Ozgur T., Karcioğlu M., Davarci I., Evliyaoglu O., Karakus A., Hakimoglu S. Oral intralipid emulsion use: a novel therapeutic approach to pancreatic β -cell injury caused by malathion toxicity in rats. *Drug Chem. Toxicol*. 2014;37(July (3)):261–267
274. Ulrich H, Pastores SM, Katz DP, Kvetan V. Parenteral use of medium-chain triglycerides: a reappraisal. *Nutrition*. 1996;12:231–238. doi: 10.1016/S0899-9007(96)00089-6.
275. Umar S, Nadadur RD, Li J, Maltese F, Partownavid P, van der Laarse A, Eghbali M: Intralipid prevents and rescues fatal pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure in rats. *Hypertension*. 2011; 58:512–8. [PubMed: 21747043].
276. Vallersnes OM, Jacobsen D, Ekeberg O, Brekke M. Patients presenting with acute poisoning to an outpatient emergency clinic: a one-year observational study in Oslo, Norway. *BMC Emerg Med*. 2015 Aug 13;15-18.
277. Valproic Acid. The American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), Archived from the original on 2017-07-31. Retrieved Oct 23, 2015.
278. Van de Velde M, Wouters PF, Rolf N, Van Aken H, Flameng W, Vandermeersch E. Long-chain triglycerides improve recovery from myocardial stunning in conscious dogs. *Cardiovasc Res*. 1996, 32: 1008-1015.
279. Vanek VW, Seidner DL, Allen P, Bistrrian B, Collier S, Gura K, Miles JM, Valentine CJ, Kochevar M; Novel Nutrient Task Force, Intravenous Fat Emulsions Workgroup; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. Position paper: clinical role for alternative intravenous fat emulsions. *Nutr Clin Pract.*, 2012; 27:150–92.
280. Viertel A, Weildmann E, Brodt HR. Cases of acute poisoning admitted to a medical intensive care unit. *Dtsch Med Wochenschr*. 2001; 126(42):1159-63.
281. Vinnars E and Wilmore DL. History of parenteral nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2003; 27(3): 225-231.
282. Votey SR, Bosse GM, Bayer MJ, Hoffman JR. Flumazenil: a new benzodiazepine antagonist. *Ann Emerg Med*. 1991 Feb;20(2):181-8.

283. Vukcević NP, Ercegović GV, Segrt Z, Djordjević S, Stosić JJ. Benzodiazepine poisoning in elderly. *Vojnosanit Pregl.* 2016 Mar;73(3):234-8.
284. Wadia RS, Sadagopan C, Amin RB, Sardesai HV. Neurological manifestations of organophosphate insecticide poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 841–7.
285. Walsh, R. N., & Cummins, R. A. (1976). The open-field test: A critical review. *Psychological Bulletin*, 83(3), 482–504. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.83.3.482>.
286. Warren JA, Thoma RB, Georgescu A, Shah SJ. Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg.* 2008, 106: 1578-1580. 10.1213/01.ane.0000281434.80883.88.
287. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology.* 1998 Apr; 88(4):1071-5. doi: 10.1097/00000542-199804000-00028. PMID: 9579517.
288. Weinberg GL. Current concepts in resuscitation of patients with local anesthetic cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2002, 27: 568-575.
289. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28:198–202.
290. Weinberg G. Lipid infusion resuscitation for local anesthetic toxicity: proof of clinical efficacy. *Anesthesiology* 2006;105:78, doi:10.1097/00000542-200607000-00005.
291. Weinberg G. Lipid rescue resuscitation from local anaesthetic cardiac toxicity. *Toxicol Rev.* 2006, 25: 139-145. DOI: 10.2165/00139709-200625030-00001.
292. Weinberg GL. In defence of lipid resuscitation. *Anaesthesia* 2006;61:807-8, doi:10.1111/j.1365-2044.2006.04723.x
293. Weinberg GL, Ripper R, Murphy P, Edelman LB, Hoffman W, Strichartz G, Feinstein DL. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Reg Anesth Pain Med.* 2006; 31: 296–303.
294. Weinberg GL, Di Gregorio G, Ripper R, et al. Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *Anesthesiology* 2008;108:907-13, doi:10.1097/ALN.0b013e31816d91d2.
295. Weinberg GL. Lipid infusion therapy: translation to clinical practice. *Anesth Analg* 2008;106:1340-2, doi:10.1213/ane.0b013e31816a6c09.
296. Weinberg G, Di Gregorio G, Hiller D, Hewett A, Sirianni A: Reversal of haloperidol-induced cardiac arrest by using lipid emulsion. *Ann Intern Med.* 2009, 150: 737-738.
297. Weinberg G.L. Lipid Emulsion Infusion: Resuscitation for Local Anesthetic and other Drug Overdose. *Anesthesiology.* 2012 July; 117(1): 180–187. doi:10.1097/ALN.0b013e31825 ad8de.
298. Weinbroum A, Rudick V, Sorkine P, Nevo Y, Halpern P, Geller E, Niv D. Use of flumazenil in the treatment of drug overdose: a double-blind and open clinical study in 110 patients. *Crit Care Med.*1996 Feb;24(2):199-206.

299. Weissman B.A., Raveh L. Therapy against organophosphate poisoning: the importance of anticholinergic drugs with antiglutamatergic properties. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2008;232(October (2)):351–358.
300. Weissman B.A., Raveh L. Multifunctional drugs as novel antidotes for organophosphates' poisoning. *Toxicology.* 2011;290(December (2–3)):149–155.
301. Wendel M., Heller A.R. Anticancer actions of omega-3 fatty acids—Current state and future perspectives. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2009, 9, 457–470.
302. Wentzel, A. & Perco. Fat emulsions for complete intravenous nutrition, *Wien. med. Wschr.* 1896, 19, 517.
303. West PL, McKeown NJ, Hendrickson RG. Iatrogenic lipid emulsion overdose in a case of amlodipine poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2010; 48:393–6. [PubMed: 20367501].
304. Wilson IB, Ginsburg B. A powerful reactivator of alkylphosphate-inhibited acetylcholinesterase. *Biochim Biophys Acta* 1955; 18: 168–70.
305. World Health Organization. World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. Geneva: World Health Organization. hdl: 10665/325771. WHO/MVP/EMP/IAU/2019.06. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
306. Worthing, C.R. (ed.). 1987. *The pesticide manual: A world compendium.* 8th Ed. The British Crop Protection Council. Croydon, England.
307. Xue H., Ren W., Denkinger M., Schlotzer E., Wischmeyer P.E. Nutrition modulation of cardiotoxicity and anticancer efficacy related to doxorubicin chemotherapy by glutamine and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J. Parenter. Enteral Nutr.* 2015.
308. Yaari Y, Selzer ME, Pincus JH. Phenytoin: mechanisms of its anticonvulsant action. *Ann Neurol.* 1986 Aug;20(2):171-84.
309. Yang CC, Deng JF. Intermediate syndrome following organophosphate insecticide poisoning. *J Chin Med Assoc* 2007; 70:467–472.
310. Yarramalle S. P., Munta K., Rao S. M., Hemanth C, Dhanalakshmi and Parate S. PHENYTOIN AND SODIUM VALPROATE INTOXICATION AND MANAGEMENT, A CASE REPORT. *Int. J. Adv. Res.* 2017; 5(4): 1610-1621; ISSN: 2320-5407.
311. Yaylaci S, Genc AB, Demir MV, Cinemre H, Tamer A. Retrospective evaluation of patients at follow-up with acute poisoning in Intensive Care Unit. *Niger J Clin Pract.* 2016 Mar-Apr; 19(2):223-6.
312. Yoav G, Odelia G, Shaltiel C. A lipid emulsion reduces mortality from clomipramine overdose in rats. *Vet Hum Toxicol* 2002; 44(1):30.
313. Zhou Y, Zhan C, Li Y, Zhong Q, Pan H, Yang G. Intravenous lipid emulsions combine extracorporeal blood purification: a novel therapeutic strategy for severe organophosphate poisoning. *Med Hypotheses* 2010; 74: 309–11.
314. Zlateva S, Iovcheva M, Marinov P. Lethality from acute intoxications with organophosphate pesticides in Varna region for a period of 15 years. *Scripta Scientifica Medica*, 2008; 40(2), 179-181.
315. Zlateva S., P. Marinov, Yu. Sabeva. Jovcheva, M. An investigation on the relationship between the comatose state and the serum levels of the toxic agents in patients with acute

- exogenic intoxications. Journal of IMAB. Annual Proceeding (Scientific Papers), Published online, Dec 12, book 1, 2007, 79-80.
316. Zohre E, Ayrik C, Bozkurt S, Koze A, Narci H, Cevik I, Toker I, Demir F, Ovla D. Retrospective Analysis of Poisoning Cases Admitted to the Emergency Medicine. Arch Iran Med. 2015; 18(2):117-122.
317. Божинов С. Неврология. София. Мед. и физк., 1978.
318. Кехайова Г. Кардиопротективен ефект на липидна емулсия при остри екзогенни интоксикации с медикаменти, Дисертация, Варна, 2020.
319. Маринов П, Ташев Т, Аспарухова М. Синдром на многоорганна недостатъчност при остри екзогенни интоксикации с фосфорорганични пестициди. Спешна медицина. 1998; 4:42-44.
320. Маринов П, Събева Ю, Аспарухова М, Йовчева М. Анализ на първата медицинска помощ при остри екзогенни интоксикации с фосфорорганични пестициди в доболничния период във варненския регион. Хигиена и здравеопазване. 1999; 2:8-10.
321. Маринов П, Т. Ташев, Ю. Събева, М. Аспарухова, М. Йовчева. Епидемиологични тенденции при острите екзогенни интоксикации с фосфорорганични пестициди във Варненския регион в периода на преход към пазарно стопанство. Хигиена и здравеопазване. 1999; 2:3-5.
322. Маринов П, Събева Ю, Йовчева М, Маркова С, Петрова С. Извънбъбречно очистване при остри интоксикации с фосфорорганични пестициди. Годишен сборник ИМАБ. 2000; 6(1):148-150.
323. Маринов П, Събева Ю, Йовчева М. Продължителност на хематогенната фаза при остри интоксикации с някои фосфорорганични пестициди. Хигиена и здравеопазване. 2000; 2:20-22,
324. Маринов П. Някои аспекти на епидемиологията, токсикокинетиката, клиничното протичане, лечението и прогнозата на острите екзогенни интоксикации с фосфорорганични пестициди. Дисертация, 2002, Варна.
325. Маринов П, Йовчева М. Леталитет при остри отравяния във варненския регион за 15-годишен период. Български медицински журнал, 2008; 2(3):46-49.
326. Маринов П. Остри отравяния – съвременен поглед, ИК Стено, МУ- Варна. ISBN: 978-954-449-953. 2018: 91.
327. Остри отравяния. Под ред. на доц. д-р Станка Анодонова, д. м., Мед. Издателство „Райков“, Пловдив; 145 стр.; 2008; ISBN 954-9666-26-3.
328. Стоянов С. Пестициди в околната среда и хранителните продукти. Токсично увреждане на човека, клинична картина, лечение и профилактика. Поредица „Екология и здраве“, София, Изд. „Пенсофт“, 1999, 159, ISBN 954-642-056-5.
329. Събева Ю., Маркова С., Бозов Х., Йовчева М. Проучване зависимостта между коматозното състояние и серумните нива на токсичните агенти при пациенти с остри екзогенни интоксикации. Сборник доклади, VI Национална конференция по Авиационна, морска и космическа медицина, Варна, 2006, изд. „Ирида“, Казанлък, 2007, 174 – 178.