



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ВАРНА

„ПРОФ.Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“

ФАКУЛТЕТ ПО ФАРМАЦИЯ

Катедра по фармакология, токсикология и фармакотерапия

**маг. фарм. Станислава Ангелова Георгиева**

**ХАРАКТЕРИСТИКА НА ОСТРИТЕ МЕДИКАМЕНТОЗНИ  
ОТРАВЯНИЯ ВЪВ ВАРНЕНСКА ОБЛАСТ ЗА  
30 ГОДИШЕН ПЕРИОД**

**ПРОЕКТ**

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“  
в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.3  
Фармация и специалност „Токсикология „

**Научни ръководители :**

Проф. д-р Петко Пенков Маринов, д.м

Проф. Антоанета Здравкова Цветкова, д.и

# Съдържание

Използвани съкращения.....	6
Въведение .....	7
Литературен обзор .....	9
I. Исторически преглед върху изследванията за отравянията .....	9
II. Определения .....	10
III. Видове отравяния.....	11
III. Остро отравяне .....	11
III. Хронично отравяне .....	11
IV. Класификация на отравянията и токсичните агенти.....	11
IV.2 Класификация на химичните вещества въз основа на произхода им.....	11
Тежки метали .....	12
Радиационни и радиоактивни материали .....	12
Пестициди.....	12
Лекарства .....	12
Препарати за битови нужди.....	13
Растителни токсини .....	13
Животински токсини .....	13
Епидемиология на острите медикаментозни отравяния.....	13
Диагностика на острите медикаментозни отравяния .....	14
Медицинска анамнеза.....	14
• Физически преглед.....	15
Електрокардиографията .....	25
• Рентгенографски изследвания .....	25
• Токсикологични диагностични тестове .....	25
Оценка на тежестта на отравяне (ОТО).....	26
Общи принципи при лечение на острите отравяния .....	28
Реанимация и първоначална стабилизация .....	28
А, В – Дихателни пътища и дишане .....	29
С – Кръвообращение и хемодинамика.....	29

D – Депресия на ЦНС .....	30
Средства и методи на деконтаминация при остри медикаментозни интоксикации	35
Предизвикване на повръщане.....	35
Стомашна промивка .....	35
Използване на активен въглен (АВ).....	36
Използване на стомашно-чревни очистителни.....	38
Йонни и физиологични разтвори .....	38
Антидоти.....	38
Химични (токсикотропни) .....	39
Биохимични (токсично-кинетични) .....	39
Фармакологичен (симптоматичен).....	39
Имунологични.....	39
Методи за елиминиране на абсорбираните токсини .....	41
Форсирана диуреза .....	41
Форсирана алкална диуреза .....	42
Форсирана киселинна диуреза.....	42
Екстракорпорални техники.....	42
Хемодиализа.....	42
Хемоперфузия .....	43
Хемофилтрация.....	43
Обменна трансфузия.....	43
Перитонеална диализа.....	44
Смъртност вследствие на отравяне.....	44
Стратегии за профилактика и контрол на остри медикаментозни отравяния .....	44
Роля на фармацевта при контрол на острите медикаментозни отравяния.....	45
Предложение за изграждане на Координационен център по отравянията .....	46
Методика.....	48
1.Цел, задачи, хипотези .....	48
1.1. Цел.....	48
1.2. Изследователски задачи .....	48
2. Обект на изследването.....	49
2.1 Критерии за включване .....	49

3. Методи и инструментариум на изследването .....	49
Поход за автоматизиран анализ за извличане на съдържание от естественоезикови медицински документи, достъпни за пациента. ....	50
Въвеждане на данни .....	51
Предварителна обработка на данни .....	53
Извличане на признаци .....	53
Обучение на класификатори .....	54
Структура на приложение за автоматизирана оценка на риска от отравяне .....	54
4. Време на изследването и критерии за включване .....	56
Време.....	56
Резултати.....	57
<b>Бензодиазепини (БЗД) .....</b>	<b>65</b>
<b>Комбинации от медикаменти .....</b>	<b>68</b>
Отравяне в следствие на „случайно“ предозирание с лекарства.....	69
Отравяне в резултат на умишлено поглъщане на лекарства .....	69
<b>Лекарства, действащи върху сърдечно -съдовата система .....</b>	<b>72</b>
Бета- блокери.....	77
Блокери на калциевите канали .....	80
Сърдечни гликозиди .....	85
АСЕ инхибитори .....	88
Клонидин .....	92
<b>Комбинации от медикаменти и алкохол .....</b>	<b>94</b>
<b>Невролептици ( антипсихотици ).....</b>	<b>96</b>
<b>Отравяния с други медикаменти.....</b>	<b>99</b>
Антихистамини .....	100
Антиациди .....	101
Спазмолитици.....	101
Антибиотици .....	102
Метоклопрамид.....	103
<b>Нестероидни противовъзпалителни, неопиоидни аналгетици и антипиретици .....</b>	<b>104</b>

<b>Седативно- сънотворни медикаменти .....</b>	<b>116</b>
<b>Антиконвулсивни лекарствени средства.....</b>	<b>118</b>
<b>Антидепресанти.....</b>	<b>122</b>
<b>Опиати.....</b>	<b>127</b>
Обсъждане на резултатите .....	132
Икономическа оценка на медикаментозните отравяния.....	134
Изводи .....	136
Заключение .....	137
Приноси .....	138
Списък с публикации по темата .....	139
Списък на таблиците .....	140
Списък на фигурите.....	141
Библиография.....	143

## Използвани съкращения

АВ- активен въглен  
ЕКМО - Екстракорпорална мембранна оксигенация  
БДЗ – бензодиазепини  
БКК –блокери на калциевите канали  
ВДИТ - Високодозна инсулинова терапия  
ГИТ- гастроинтестинален тракт  
ДСА - Дигоксин- специфични антитела  
ЕКГ – Електрокардиографията  
ЕКТЛ - Екстракорпорални техники за лечение  
ИМЕ -           Интравенозна маслена емулсия  
КЛИ – комбинирани лекарствени интоксикации  
МКБ – Международна класификация на болестите  
НМС - Невролептичен малигнен синдром  
НСПВЛП – нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти ТЦА- трициклични антидепресанти  
ОАЕ- орални антиепилептични лекарствени продукти  
ОМИ - остри медикаментозни интоксикации  
ОМО – остри медикаментозни отравяния  
ОТО- оценка тежестта на отравяне  
СЗО - Световната здравна организация  
ССЗ – сърдечно – съдови заболявания  
ЦНС – Централна нервна система  
4-FAA - 4-формиламиноантипирин  
4-АА - 4-аминоантипирин  
4-МАО - 4-метиламиноантипирин  
ААРСС NPDS - Националната система за данни за отровите на Американската асоциация на центровете за контрол  
АЛАТ - аланин аминотрансфераза  
АSАТ - аспартат аминотрансфераза  
ЕНІS - Европейската система за здравни интервюта  
GABA - Гама аминомаслена киселина  
NAPQI - N- ацетил - p- бензохинонеимин  
NLP - Natural Language Processing – Обработка на естествен език  
SE - Status epilepticus  
SNRI - инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин  
SSRI - Селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин  
SVM - Support Vector Machines – Машини с поддържащи вектори

## Въведение

Отравянията са значителен проблем за общественото здраве. Според данни на СЗО през 2016 г. повече от 1 206 000 души са загинали в следствие на непреднамерено отравяне. От тези смъртни случаи, 84% се наблюдават при страните с ниски и средни доходи /1/. Причините за отравянията са много: човешки грешки, индустриални, умишлени и случайни. Проблемът се задълбочава с времето, поради това че с всеки изминал ден се разработват все повече нови лекарства и химикали в огромни количества. Най-често срещаните токсични агенти в световен мащаб се явяват пестицидите, лекарствата (седативните, обезболяващи, антидепресанти и др.), химикалите (киселини и меден сулфат), алкохолът, растителните токсини, както и битовите препарати. Съществуват значителни разлики в моделите на отравяне между различни страни. В развитите страни ежегодното разпространение на случайните или умишлените отравяния при хора варира между 0,2 - 9,3 експозиции на отравяне на 1 000 души и продължава да се увеличава ежегодно в световен мащаб едновременно с увеличаване на отчитането и регистрирането им /2/.

Острото отравяне е поражение, чиито токсични ефекти настъпват почти веднага, в рамките на часове от момента на експозицията. То е често срещана причина в световен мащаб за търсене на спешна медицинска помощ и за хоспитализация, а заболяемостта и смъртността му се превръща в основен проблем на общественото здраве в много страни. Световната здравна организация (СЗО) оценява общият брой на остри неволни отравяния по целия свят на 2 -3 милиона случая годишно, от които 1 милион тежки отравяния, водещи до 20000 смъртни случая годишно. Предполагаемият брой на умишлените отравяния е около 2 милиона, от които приблизително 200 000 са самоубийствата /3/.

Основните токсични рискове, които съществуват във всяка страна, могат лесно да бъдат идентифицирани чрез проучвания на потокът от пациенти преминали през спешните отделения на болниците и съдебно-медицинските доклади. Високата честота на случайните или умишлени отравяния с медикаменти от различни групи са предпоставка за разработване на специфични програми за диагностика, лечение и профилактика на отравянията в различните държави. Основните елементи на тези програми са идентифицирането на токсичните опасности, които съществуват на местно ниво (с цел установяване на превантивни мерки), диагностицирането на отравянията и лечението на пациентите. Трябва да се обърне специално внимание на относителния дял на отравянията към общия брой на случаите на самоубийство. Честотата на умишленото поглъщане на

медикаменти с цел самоубийство е особено високо в скандинавските страни и Обединеното кралство, а е относително по-ниска в Източна Европа и Централна и Южна Америка.

Общото население на България възлиза на 6 916 548 души, според данни на Националния статистически институт към 31.12.2020 г. Североизточния регион е населяван от 922 230 души, а МБАЛ-Варна - Военномедицинска академия е единствено лечебно заведение в Североизточна България със специализирана клиника за лечение на остри отравяния и токсикоалергии.

В България медико - социалните аспекти на острите отравяния са отнесени към реалните проблеми на обществото. Смъртността вследствие на екзогенните отравяния се посочва като 1 на всеки 100 000 от населението според националния статистически институт за 2019. Значимостта на този факт нараства и от неблагоприятната демографска ситуация в България (-9.5 % естествен прираст за 2020 г. ). Токсикологичната ситуация за последните няколко години се характеризира с динамика в зависимост от честотата, структурата и клиничните прояви на екзогенните отравяния, както и социално-демографските характеристики на жертвите.

Въпреки това, поради несъвършенството на отчитането на острите отравяния, към днешна дата не съществува обективна картина на ситуацията, както на централно така и на регионално ниво.



# Литературен обзор

## I. Исторически преглед върху изследванията за отравянията

Историята на отровите и отравянията може да се проследи от няколко хиляди години. Ранните отрови са били почти само с естествен растителен, животински или минерален произход. Някои от токсините били използвани за т.нар. ‘Ордалия - или Божий съд’ - при който хора доброволно са се подлагали на въздействието на определена отрова, за да докажат невинността си. Такива токсини например били физостигминът от *Physostigma venenosum* (западноафрикански боб), както и амигдалинът от прасковени костилки. Широко използваните отрови в древността били строфантин, аконитин, както и екстракт от *Helleborus odorus* (кукуряк - кардиотоксично растение) и змийска отрова.

Една от най-ранните класификации на отровите е предоставена от гръцкия лекар Диоскорид (40 – 80 г. от н.е.). Той създава категоризация на токсините в 3 групи - животински, растителни и минерални. Древните гърци използвали някои растителни токсини като средства за екзекуция. Пример за това е самият Сократ (470–399 пр. Хр), който бил екзекутиран с бучиниш (*Conium maculatum*). Сред минералните отрови, един от елементите, станали известни от най-ранна древност, се явява оловото - открито около 3500 г. пр. Хр. Освен широкото използване за водопроводите, оловото е било използване и при изработката на съдове и контейнери за съхранение. Това е довело до широкоразпространени хронични здравословни проблеми. По време на Римската империя, оловният ацетат е бил използван като подсладящ агент за вино, което от своя страна довело до многобройни случаи на оловно отравяне, особено често сред членовете на аристокрацията.

Отровите и патогените са сред естествените опасности за здравето, с които хората трябва да съжителстват. Тъй като са трудни за забелязване и в резултат на това са трудни за избягване, те представляват заплаха, която, от една страна е незабележима, а от друга, вредна или смъртоносна. За оцеляването на хората е отговорна отчасти физиологична адаптация, така и социалната, която се изразява в индивидуални и общностни практики за лечение, които помагат да се ограничи излагането на такива опасности или да се смекчат последиците от болестта

След Втората световна война, ролята на превенцията и третирането на отравяния, както и разпространението на точна информация по токсикологичните въпроси към медицински професионалисти и публиката, била ясно осъзната /4, 5/.

## II. Определения

- Отравяне - Отравянето е патологичен процес, който е резултат от въздействието на постъпващи от околната среда отровни вещества с различен произход (растителен, животински, синтетичен, вкл. и лекарства).

Категоризирането на токсични агенти може да използва Международната статистическа класификация на заболяванията и свързаните с тях здравни проблеми - МКБ-10. Отравяне с лекарства, фармакологични и биологични вещества се кодира с кодове Т36-Т50. Кодове Т51 – Т65 се използват за кодиране на интоксикации чрез нефармакологични вещества (алкохоли, разтворители, каустици, детергенти, метали, газове, наркотични вещества, пестициди, растения и животни). Тази здравна информация се използва за епидемиология, профилактика, управление на здравните грижи, разпределение на ресурсите, мониторинг на резултатите, в изследванията, клиничния контекст и първичната помощ. Информацията се отчита, категоризира, анализира, представя и решенията се основават на тази информация на всяко ниво на здравната система /6, 7/.

- Опасност - Опасността е потенциален източник на вреда или неблагоприятно въздействие върху здравето на лице или хора. Експресията на опасността зависи от условията на употреба или експозиция.

- Доза - Концентрация на химичното вещество и /или токсина и времето на излагане. Дозата, при която дадено химично вещество оказва своите токсични ефекти, е мярка за неговата ефективност, т.е. мощният токсин проявява ефектите си в ниски дози. В крайна сметка отговорът на организма към химичното вещество зависи от продължителността и начина на експозиция, токсикокинетиката, отношението доза-реакция и чувствителността на индивида.

- Риск - Вероятност от неблагоприятен ефект, произтичащ от дадена експозиция. Хората и организмите могат да бъдат изложени на различни концентрации от елементите на околната среда чрез вдишване, допир или орален прием. Това налага нуждата от характеризирани на този риск. Характеризиране на риска включва следните елементи:

- Идентификация на опасността, т.е. описание на токсичния потенциал на агента.
- Доза-отговор, включително информация за концентрацията над която агентът индуцира токсични ефекти, за да се идентифицира нивото без наблюдение.
- Оценка на експозицията, концентрацията на агента в съответната среда и времето на експозиция.

### III. Видове отравяния

#### III. Остро отравяне

Неблагоприятни ефекти на вещество, които са резултат или от еднократна експозиция , или от многократна експозиция за кратък период от време (обикновено по-малко от 24 часа)

#### III. Хронично отравяне

Развитието на неблагоприятни ефекти в резултат на продължително излагане на токсикант.

### IV. Класификация на отравянията и токсичните агенти

#### IV. Класификация на отравянията според причината и мястото на възникване

##### 1. Случайно отравяне

###### 1.1 Производствени;

###### 1.2 В дома :

1.2.1 В резултат на самолечение;

1.2.2 В резултат на предозиране на лекарства;

1.2.3 В резултат на алкохолна или наркотична интоксикация.

###### 1.3 Медицински грешки;

##### 2 Умишлено отравяне ;

###### 2.1 С престъпна цел :

2.1.1 с цел убийство;

2.1.2 като начин за постигане на трайно увреждане на индивида

###### 2.2 Суицидни опити

#### IV.2 Класификация на химичните вещества въз основа на произхода им

1. Индустриални отрови (органични разтворители, горива, багрила, химикали и др.).
2. Радиационни и радиоактивни материали
3. Пестициди, които се използват в селското стопанство (органоживачни съединения, хлорорганични и фосфорорганични пестициди).
4. Лекарства.
5. Препарати за битови нужди (хранителни примеси, санитарни и лични хигиенни продукти, продукти за грижа за дрехи, мебели, автомобили и др.).
6. Отрови от биологичен, растителен и животински произход.
7. Бойни отровни вещества

## • Тежки метали

Използването им от хората играе важна роля при определянето на техния потенциал за въздействие върху здравето. Тяхното въздействие върху здравето може да се осъществи чрез най-малко два механизма:

- първо, чрез увеличаване на наличието на тежки метали във въздуха, водата, почвата и храната,
- второ чрез промяна на структурата на химичното вещество. Например, хром III може да се превърне в или от хром VI, по-токсичната форма на метала.

## • Радиационни и радиоактивни материали

Радиацията е освобождаването и разпространението на енергия в космоса или чрез материална среда. Под формата на вълни, прехвърлянето на топлина или светлина от вълните на енергия или потока от частици от ядрен реактор.

## • Пестициди

Пестицидите са вещества или смес от вещества, предназначени за предотвратяване появата, унищожение, отблъскване на вредители. Пестицидите могат също да бъдат описани като физически, химически или биологични агенти, които ще убият нежелан растителен или животински вредител.

## • Лекарства

Проявяват се в резултат на контакт на организма с лекарствено вещество при свръхдозирание в токсични и летални дози или в терапевтични дози, но при неправилно дозирование или индивидуална непоносимост.

Лекарствените продукти, отпускани с/без рецепта обаче представляват една четвърт от докладваните в Европа отравяния (25.5%). Най-честите лекарствени отравяния при възрастни (по реда на разпространение) включват аналгетици; седативи, хипнотици и антипсихотици; антидепресанти; сърдечносъдови лекарства; антиконвулсанти; антихистамини; хормони и хормонални антагонисти; антимикробни средства; стимуланти и незаконни лекарства; препарати за кашлица и настинка; мускулни релаксанти и др. Най-честите лекарствени отравяния при деца (по реда на разпространение) включват: аналгетици, препарати за кашлица и настинка, витамини, антихистамини, препарати за лечение на стомашно-чревния тракт, антимикробни средства, хормони и хормонални антагонисти, електролити и минерали, сърдечносъдови лекарства, хранителни добавки, билкови медикаменти и хомеопатични лекарства, антиастматични препарати, антидепресанти и седативи, хипнотици и антипсихотици /8/.

- **Препарати за битови нужди**

Този тип отравяния са често срещани и се дължат най-вече на неправилно съхранение на битови химикали и неспазване на предпазните мерки по време на тяхната употреба. Отравянията могат да бъдат случайни или умишлени.

- **Растителни токсини**

Различните части от растението могат да съдържат различни концентрации на химикали. Някои химикали, направени от растенията, могат да бъдат смъртоносни. Например, грейанатоксините, съдържащи се в рододендроните и азалиите, са токсични съединения и представляват дитерпени, полихидроксилирани циклични въглеводороди, които не съдържат азот. Токсичността им се изразява в обратимо активиране на натриеви канали, разположени в клетъчните мембрани на невроните в сърце, мозък и мускули. Продължителното активиране на натриевите канали и клетъчната деполяризация води до свръх стимулация на централната нервна система /9/.

- **Животински токсини**

Тези токсини могат да бъдат резултат от отрови или отровни животни. Животните, притежаващи зъби обикновено се определят като такива, които са способни да произвеждат отрова в силно развита жлеза или група клетки и могат да доставят този токсин чрез ухапване или ужилване. Като отровните животни обикновено се считат онези, чиито тъкани отчасти или като цяло са токсични.

### **Епидемиология на острите медикаментозни отравяния**

Данни на Световната здравна организация показват (СЗО) , че общият брой на острите неволни отравяния по света варира от 2 до 3 милиона случая годишно, от които 1 милион са тежки отравяния, водещи до 20000 смъртни случая годишно, докато прогнозният годишен брой на умишлените отравяния е около 2 милиона в резултат на 200 000 самоубийства. Трябва да се отбележи, че пациентите с остро отравяне представляват 15 - 20% от общия брой пациенти, които са хоспитализирани ежегодно. Точният брой на случаите може да бъде по-голям, тъй като повечето случаи на отравяне всъщност остават неотчетени. В страните от Западна Европа два пъти повече пациенти се хоспитализирани за остро отравяне, отколкото при инфаркт на миокарда, а смъртността при тази патология надвишава тази при инфекциозни заболявания и пътнотранспортни произшествия. Съвременните статистически данни показват увеличаване на честотата на острите отравяния през последното десетилетие, за разлика от дела на извънредните ситуации от естествен, техногенен и социално-политически характер.

В настоящия момент, в развитите страни най-разпространените остри екзогенни интоксикации са лекарствените (60%), което може да се обясни с факта за лесната им достъпност и наличието им във всеки дом /10, 11, 12/. Както лекарствата, отпускани с рецепта, така и лекарствата без рецепта се използват в целия свят за самоотравяне, главно в градските райони. Най-често използваните лекарства са лекарства за централна нервна система, като антипсихотици, антидепресанти, барбитурати и бензодиазепини; последвани от аналгетици главно парацетамол; антиепилептични лекарства като карбамазепин; антисептици и дезинфектанти; антималярийни лекарства като хлорохин и други /13/.

Заболеваемостта и смъртността при всеки остър случай на отравянето зависи от редица фактори като естеството на отровата, консумираната доза, наличността на медицински заведения, лечение от квалифицирани лица и интервал от време между приема на отрова и осигуряването на медицинска помощ.

### **Диагностика на острите медикаментозни отравяния**

Диагностиката на остро отравяне трябва да се извършва незабавно, задълбочено и всеобхватно, като се използват средствата за параклинични, клинични, токсикологични, инструментални и лабораторни изследвания. Детайлната анамнеза и физическият преглед са от голямо значение за установяване и за определяне на вида на отравяне.

#### **• Медицинска анамнеза**

Медицинската анамнеза е източник на най-полезна информация за идентифициране на етиологията на отравяне, но тя често е ненадеждна, когато се предоставя от пациент след умишлено поглъщане /14,15/. Способността на пациента да предостави надеждна анамнеза често е нарушена от прякото действие на приетите лекарствени продукти или от психиатрични заболявания. Следователно, историята на пациента трябва да бъде потвърдена, когато е възможно и да се проследи дали отговаря на признаците, симптомите и лабораторните данни, очаквани при отравяне с характерния/те агент (и). Когато пациентът не е в състояние или не желае да даде достоверна информация по отношение на вида и количеството на употребеното вещество, трябва да се потърси информация от фелдшери, екипите на спешна медицинска помощ, полиция, работодателя, семейството, приятели или други медицински специалисти ( напр. фармацевти).

Необходимо е да бъде получена подробна информация относно средата на експозиция, за опаковки от лекарства или самоубийствена бележка /предсмъртно писмо/, която може да даде улики за етиологичния агент (агенти). Познаването на лекарствата, предписани на пациента (вкл. такива отпускани без рецепта, хранителни добавки, медицински изделия и др. ), на членове от семейството или приятелите му, до които той или тя биха могли да имат достъп, може да се окаже важно.

## ● Физически преглед

Физическият преглед на пациенти, постъпили в токсикологично отделение дава важни насоки, в процеса на установяване на възможния етиологичен причинител.

Класифициране на пациентите спрямо психичният статус, жизнените показатели и изследването на зеничните рефлексии :

- Физиологична възбуденост, характеризиращо се със стимулирана централната нервна система и повишен пулс, кръвно налягане, дихателна честота и температура, се наблюдава най-често при отравяния с антихолинергични, симпатомиметични или централни халюциногенни агенти или от състояния на отнемане на лекарството.
- Физиологичната депресия, характеризираща с подгиснат психически статус, кръвно налягане, пулс, дихателна честота и телесна температура, се наблюдава при отравяния със седативно-хипнотични средства, опиоиди, холинергични (парасимпатомиметични) агенти, симпатолитици
- Смесени физиологични ефекти се наблюдават при предозиране с множество лекарства или с такива с множество механизми на действие (напр. трициклични антидепресанти)

Физическият преглед дава фокус на идентифицирането на "токсикодрома" . Това е модел от признаци и симптоми, които са характерни за специфичен клас отравяне и по този начин улеснява диференциалната диагноза. (табл.1) /14/.

Табл.1 Общи токсикодроми и характерни причинители

Антихолинергичен	Възбуда, халюцинации, делириум с мърмореща реч, кома, мидриаза, хипертермия, тахикардия, хипертония, тахипнея, суха зачервена кожа, сухи лигавици, намалени звуци на червата, задържане на урина, миоклонус, хореоатетоза, поведение на повръщане, гърчове	Антихистамини, трициклични антидепресанти, антипаркинсонови агенти, спазмолитици, фенотиазини, атропин,
Холинергичен	Объркване, кома, миопа, брадикардия, хипертония или хипотония, тахипнея или брадипнея, повишено слюноотделяне, уринарна и фекална инконтиненция, диария, повръщане, диафореза, лакримация,	физостигмин, неостигмин, донепезил, пилокарпин, бетанехол, ривастигмин, галантамин

	стомашно-чревни спазми, бронхоконстрикция, мускулни фасцикулации и слабост, гърчове	
Успокоителни / Хипнотици	Депресия на ЦНС, объркване, ступор, кома, мидриаза/миоза, хипотермия, брадикардия, хипотония, апнея, брадипнея, хипорефлексия	Бензодиазепини, барбитурати, каризопродол, глутетимид, золпидем
Симпатикомиметици	Тахикардия, мидриаза, тревожност, делириум, параноични заблуди, диафореза; повишена температура; припадъци, треперене, хиперрефлексия, гърчове	Кокаин, амфетамини, ефедрин, псевдоефедрин, фенилпропаноламин, теофилин, кофеин
Опиоиди	Депресия на ЦНС, кома, миоза, Брадипнея, характерна апнеята; възможно е развитието на хипотермия, брадикардия, хипотония, Хипорефлексия, белодробен оток, следи от убождания	Опиоиди (напр. Хероин, морфин, метадон, оксикодон, хидроморфон)
Салицилати	висока температура; тахипнея, шум в ушите, летаргия, променен психически статус, респираторна алкалоза, метаболитна ацидоза, кетоза, повръщане	Препарати, съдържащи ацетилсалицилова киселина
Серотонинов синдром	Объркване, възбуда, кома, мидриаза, Хипертермия, тахикардия, хипертония, тахипнея, Тремор, миоклонус, хиперрефлексия, клонус, диафореза, зачервяване, тризъм, ригидност, диария,	Флуоксетин, тразадон, меперидин, SSRIs, декстрометорфан, TCAs, L-триптофан
Екстрапирамидни	Скованост, тремор, хиперрефлексия	Халоперидол, фенотиазини, метоклопрамид
Халюциногени	Халюцинации, перцептивни изкривявания, обезличаване, възбуда, мидриаза, Хипертермия, тахикардия, хипертония, тахипнея,	Фенциклидин, LSD, дизайнерски амфетамини



	нистагъм	
--	----------	--

Други параклинични признаци на възможно отравяне , които в някои случаи позволяват да се направи най-добрата прогноза по отношение на диагнозата са посочени в съответните таблици (табл.2), (табл.3), (табл. 4).

Табл. 2 Специфичен цвят на урината, в следствие на употреба на лекарствени вещества

Амитриптилин, триамтерен	Червено - кафяв
Метронидазол, нитрофурани	Кафяво-червен
Рибофлавин, витамини от група В	Жълто -зелен
Салицилаи, антикоагуланти, соли на бисмута	Червено-черен
Рифампицин	Жълто-червен

Табл.3 Специфичен цвят на кожата, в следствие на употреба на лекарствени вещества

Тетрациклин, резорцин	Тъмно син
Амиодарон, фенотиазини, хинин, бисмутови соли	Сиво-син
Имипрамин, метилдопа, леводопа, фенацетин,	Кафяв
Рифампицин	Червен
Каротин, нитразепам	Жълт

Табл.4 Специфични очни изменения, в следствие на употреба на лекарствени вещества

Миоза	Барбитурати, бензодиазепини, метилдопа, клонидин, опиати
Мидриаза	Антихистамини, амфетамини, кокаин атропин, ефедрин
Нистагъм	Барбитурати, карбамазпин, фенитоин
Диплопия	Барбитурати, опиати, фенитоин, тетрациклин
Замъглено виждане	Антихолинергични, MAO инхибитори, литий, метанол
Променено цветно виждане	Дигиталис, ибупрофен, налидиксова киселина
Промени в роговицата	хлорохин, вит.Д и др

Характерни дермални прояви при остра токсичност, в резултат на употреба на някои лекарствени вещества :

- Атропин - суха, гореща кожа
- Салицилати - обилно потене
- Барбитурати, имипрамин, метадон, нитразепам – мехури по кожата
- Варфарин - петехии и лилави петна
- Клонидин, ниацин, симпатикомиметици, теофилин – зачервяване

Внимателният преглед на устната кухина може да предостави ценна информация относно етиологията на отравянето в някои случаи.

- Глосит - триметоприм+сулфаметоксазол, диклофенак, напроксен, метрониазол, амоксицилин, еритромицин,
- Стоматит - цитостатични лекарства, пенициламин, златни соли
- Паротит - клонидин, тиоридазин
- Хиперплазия на венците - фенитоин, валпроати, нифедипин, дилтиазем, верапамил

- Пигментация в устната кухина - цисплатин, орални контрацептиви, антималярийни лекарства
- Промени в цвета на зъбите - флуориди, тетрациклини, желязни препарати
- Кариеси на зъбите - витаминни сиропи и сиропи за кашлица, антибиотични сиропи ( при хронична употреба )
- Ксеростомия - антипсихотици, трициклични антидепресанти, антихистамини, антихолинергици, антиконвулсивни, диуретици и др
- Хиперсаливация - парасимпатикомиметици, йодиди

Лекарствата и естествените съединения, които влияят на терморегулаторната система, могат да предизвикат хипо - или хипертермия.

Някои често срещани лекарствени вещества, които водят до хипотермия (състояние на организма, при което телесната температура пада под 35,0°C -температура, твърде ниска за осъществяване на нормалния обмен на веществата в тялото и функционирането на организма) по различни механизми, са : антидепресанти, барбитурати, бензодиазепините, опиоидни аналгетици, фенотиазини, седативни хипнотици.

Хипертермията - Състояние на повишение на телесната температура над 38,8 °C поради неуспешна терморегулация в резултат на предозирание с лекарства. При надвишаване на 41°C има непосредствено опасност от развитие на енцефалопатия, полиорганна недостатъчност, включително рабдомиолиза, коагулопатия (табл.5) /15/.

Табл.5 Основни групи лекарства, предизвикващи хипертермия според механизма на действие

Мускулна хиперреактивност	Повишен метаболизъм	Нарушена терморегулация
Амфетамини	Тироидни хормони	Антихолинергични
Антидепресанти	Салицилати	Антихистамини
Кокаин		Антипсихотици
МАО- инхибитори		Ефедрин
Стрихнин		Фенотиазин
Комбинация алкохол + опиоиди		

Невролептичен малигнен синдром (НМС) може да бъде животозастрашаваща идиосинкратична реакция към терапевтични дози на всички антипсихотици. Смята се, че рискът е по-висок при високоефективни антипсихотици (напр. Халоперидол).

Невролептичният злокачествен синдром може да бъде причинен и от допаминови

антагонисти (напр. Домперидон) или внезапно оттегляне на допаминергични лекарства (напр. Бромокриптин, леводопа) /16/

Характеризира се с:

- автономна нестабилност (промени в систолното кръвно налягане  $\geq 30$  mmHg и промени в сърдечната честота  $\geq 30$  удара / мин в рамките на първите 24 часа)
- хипертермия
- енцефалопатия (която може да варира от лек делириум до кома)
- екстрапирамиден синдром
- Тежка мускулна скованост
- Изпотяване, бледост, дисфагия, задух, тремор, инконтиненция психомоторна възбуда;

НМС се появяват само след експозиция на невролептици. Средното начало е 4-14 дни след началото на терапията; 90% от случаите настъпват в рамките на 10 дни. Въпреки това, НМС могат да се появят години в терапията. След като синдромът започне, той обикновено се развива в продължение на 24-72 часа /17,18/.

Отравянията с лекарствени и нелекарствени средства често могат да причинят разнообразни смущения на киселинно-основната хомеостаза. Тези нарушения (табл.6) често са показатели за тежки системни нарушения

Табл.6 Видове киселинно-основни нарушения на базата на данни от кръвно -газовия анализ

Нарушение	Параметри	Стойности	Значение
Остра дихателна алкалоза	pH PaCO <sub>2</sub> HCO <sub>3</sub>	7.50 29 mm Hg 22 mmol/ l	Алкемия Респираторна алкалоза
Остра дихателна ацидоза	pH PaCO <sub>2</sub> HCO <sub>3</sub>	7.25 60 mm Hg 26 mmol/l	Ацидемия Респираторна ацидоза
Хронична дихателна Ацидоза с метаболитна компенсация	pH PaCO <sub>2</sub> HCO <sub>3</sub>	7.34 60 mm Hg 36 mmol/l	Респираторна ацидоза, метаболитна компенсация
Метаболитна алкалоза	pH PaCO <sub>2</sub> HCO <sub>3</sub>	7.50 48 mm Hg 36 mmol/l	Алкемия, респираторна компенсация,

			метаболитна алкалоза
Метаболитна ацидоза	pH PaCO <sub>2</sub> HCO <sub>3</sub>	7.20 21 mm Hg 8 mmol/l	Ацидемия, респираторна компенсация, метаболитна ацидоза

Индуцираните от лекарства киселинно-основни нарушения могат да бъдат класифицирани в следните категории :

- Остра дихателна алкалоза – Респираторната алкалоза е нарушение на киселинния и основния баланс поради алвеоларна хипервентиляция. Алвеоларната хипервентиляция води до намалено парциално налягане на артериалния въглероден диоксид ( $p_aCO_2$ ). На свой ред намаляването на  $p_aCO_2$  увеличава съотношението на концентрацията на бикарбонат към  $p_aCO_2$  и по този начин повишава нивото на pH. Възможно е да възникне в резултат на предозиране с прогестерон, салицилати и др.

- Остра дихателна ацидоза - Дихателната ацидоза е нарушение на киселинно-базовия баланс поради алвеоларна хиповентиляция. Алвеоларната хиповентиляция води до повишаване на  $p_aCO_2$  (т.е. хиперкапния). Увеличаването на  $p_aCO_2$  на свой ред намалява съотношението бикарбонат ( $HCO_3^-$ ) /  $p_aCO_2$ , като по този начин намалява pH.

Възниква в резултат на употреба на лекарствени вещества с депресивен ефект върху ЦНС-барбитурати, бензодиазепини и др.:

- Хронична дихателна ацидоза с метаболитна компенсация –  $p_aCO_2$  е повишено над горна граница на нормата, но pH на кръвта е нормално или близо до нормалното. Развива се при свръхдозиране на успокоителни.

- Метаболитна алкалоза - Метаболитната алкалоза е първично повишаване на концентрацията на серумния бикарбонат ( $HCO_3^-$ ). Това се случва в резултат на загуба на  $H^+$  от тялото или увеличение на  $HCO_3^-$ . В чиста форма се проявява като алкалемия ( $pH > 7.40$ ). Като компенсаторен механизъм, метаболитна алкалоза води до алвеоларна хиповентиляция с нарастване на  $p_aCO_2$ , която намалява pH.

- Хлорид-чувствителна алкалоза - Основни причини за развитието ѝ са загубата на стомашни секрети, поглъщането на големи дози неабсорбиращи се антиациди, употребата на тиазидни или бримкови диуретици.

- Хлорид-устойчива алкалоза - лечение с глюкокортикоиди, използване на диуретици при хипертония

- Метаболитна ацидоза - Увеличение на концентрацията водородни йони и намаление на концентрацията на бикарбонати в телесните течности в резултат на натрупване на киселини или на повишена загуба на основи от организма, например при диария, бъбречни заболявания и др. Метаболитната ацидоза също се характеризира с хиперхлоремия. Като

причини за развитието ѝ се посочват поглъщания на салицилати, метформин и др. Предозиране със салицилати умишлено или случайно може да доведе до ацидоза, въпреки че дихателната алкалоза обикновено е по-изразено киселинно-базово разстройство.

Съществуват някои лекарства, при чието предозиране е възможна проявата на конвулсии, а в някои случаи до живото застрашаващото състояние status epilepticus. (табл.7)

Табл.7 Токсични, причинители на гърчове

Токсични причинители на гърчове		
По време на употреба в токсични дози		По време на периода на „отнемане“
Амфетамини	Симпатикомиметици	Барбитурати
Антихолинергици	Теофилин	Бензодиазепини
Антидепресанти	Изониазид	Опиоидни аналгетици
Антихистамини	Холинергетици	

Индуцираните от лекарства гърчове могат да възникнат като пряк резултат от намаляването на инхибиторните пътища или увеличаване на възбудителната активност. Рецепторите и пътищата, медиранни от гама аминокиселина (GABA), са инхибиторни, докато тези, включващи глутамат, са възбуждащи. Ако ефектът на лекарството е да намали GABA активността (напр. Изониазид или цефалоспорин), могат да се получат гърчове. Освен GABA и глутамат, невротрансмитерните на централната нервна система (ЦНС), за които е известно, че участват в генерирането на припадъци са норепинефрин, допамин, серотонин, ацетилхолин, хистамин / 19,20/.

Много лекарства и токсини също могат да причинят гърчове в резултат на непреки ефекти върху мозъчната перфузия, оксигенация или метаболитни нарушения. Токсичните експозиции могат да намалят мозъчния кръвен поток чрез потискане на сърдечната контрактилитет, вазомоторния тонус, сърдечната честота или предизвикването на сърдечни аритмии. Нарушения на електролитите и метаболизма като хипонатриемия, хипомагнезиемия и хипогликемия също могат да бъдат непряка причина за медикаментозни гърчове /21/.

Индуцираният при лекарствена интоксикация status epilepticus (SE) е сравнително необичайно явление, което представлява по-малко от 5% от всички случаи на SE. Статус епилептикус се дефинира като продължителна повече от 30 минути гърчова активност или два или повече гърчове без пълно възстановяване на съзнанието между гърчовете. Продължителната конвулсивната мускулна активност може да доведе до хипоксия, белодробна аспирация на стомашно съдържимо, лактатна ацидоза, хипертермия и рабдомиолиза /22/.

Приемът на токсични дози от някои лекарства са свързани с повишена агресивност, която понякога може да прогресира до психоза и избухливо поведение. Това е особено вероятно, ако има други предразполагащи фактори като съществуващо психично разстройство, хипогликемия, хипоксия, нараняване на главата и дори анемия и недостиг на витамини. Делириумът обозначава остри психотични епизоди и се характеризира с дезориентация, иррационални страхове, свръхвъзбудимост, халюцинации и насилие. Деменцията се изразява в объркване и загуба на памет и може да бъде причинена при употреба на някои лекарства. (табл.8)

Табл.8 Интоксикации с лекарствени вещества предизвикващи психози или аргесия

По време на употреба	По време на процеса на отнемане
Амфетамини, антихолиергични средства, антидепресанти, парадоксални реакции при употреба на бензодиазепини, канабис, кокаин, кортикостероиди, халюциногени,алкохол	Барбитурати, алкохол, опиоиди

Острото отравяне с определени лекарства се свързва с разнообразни двигателни разстройства, вариращи от тремор до паркинсонови прояви. Най-чести причинители са фенотиазините невролептици или анксиолитиците.

Медикаментозните миопатии могат да бъдат резултат от директен токсичен ефект, който може да бъде локален (напр.мускулно инжектиране) или дифузен, при системен прием на лекарства. Многократното инжектиране на антибиотици, други лекарства или наркотици често водят до тежка мускулна фиброза и контрактури (миозит фиброза, миозит осификанс).

Лекарство индуцирана акатизия, може да бъде наблюдавана в следствие на отравяне с трицикличните антидепресанти, инхибиторите на моноаминооксидазата, флуоксетин, литий, буспирон и леводопа. Характеризира се с изключително неспокойствие с постоянно движение и мускулни треперене.

Дистонията се свързва главно с фенотиазини, бутирофенони, метоклопрамид, трициклични антидепресанти, фенитоин и хлорохин. Хорея, характеризираща се с неволно извиване и движение на крайниците се наблюдават най-често след употреба на антиконвулсанти (особено фенитоин), анаболни стероиди, амфетамини, леводопа, а понякога и с етанол и кокаин. Миастенична криза (внезапна поява на тежка мускулна слабост) може да възникне при употреба на аминогликозиди, пенициламин, тетрациклин, хинидин, хинин, сукцинилхолин, прокаинамид и някои опиати /23/.

Специфични лекарствено-индуцирани електролитни нарушения са :

- Хиперкалиемия - (т.е. ниво на калий над 5,5 mEq / L) Симптомите включват слабост, парализа или дихателна недостатъчност, коремна болка, диария. Причинява се от дигиталис, бета-2 антагонисти, калий съхраняващи диуретици, НСПВС, хепарин и др.
- Хипокалиемия - ( ниво на калий под 3,5 mEq / L) Причинява се от бета2 агонисти, теофилин, инсулин, хлорохин, кофеин, бримкови , тиазидни диуретици, орални хипогликемични препарати, салицилати, симпатомиметици. За нея са характерни мускулна слабост, паралитичен илеус и ЕКГ промени /24/.
- Хипернатриемия (ниво на натрий над 150 mEq / L) – Причинява се в резултат на употребата на колхицин, литий, пропоксифен, рифампицин, фенитоин, алкохол, манитол, сорбитол, прекомерна загуба на вода и др
- Хипонатриемия - ( ниво на натрий по-малко от 130 mEq / L) Причинителите основно са карбамазепин, хлорпропамид, НСПВС, амитриптилин, сулфонилурейни продукти, каптоприл и други АСЕ инхибитори, литий, окситоцин и прекомерен прием на вода /25/.
- Хипокалциемия - ( ниво на калций по-малко от 4 mEq / L) Причинителите са основно от групата на аминокликозидите, етанол, фенобарбитал, фенитоин, теофилин и др.

Честотата на клинично значимите фосфорни нарушения е сравнително ниска в сравнение с други електротролитни нарушения. Неврологичните и мускулните дисфункции са често срещани при хипофосфатемия и могат да включват респираторни депресии, припадъци, стомашно-чревна и бъбречна дисфункция /26/.

Клиничните прояви на лекарство-индуцираната хипомагнезиемия, включително мускулна слабост, респираторна депресия и неврологични аномалии (гърчове и кома). Хипермагнезиемията може да причини гадене, повръщане, загуба на дълбоки сухожилни рефлексии и хипотония. Както хипо-, така и хипермагнезиемията могат да доведат до сърдечни аритмии. Аминокликозиди (гентамицин, тобрамицин, амикацин, неомицин), дигоксин, диуретици (бримкови , тиазиди, осмотични ) и др. чрез повишаване на бъбречната екскреция водят до хипомагнеземия. Хипермагнеземия настъпва по различни механизми: трансцелуларни измествания, намалена бъбречна екскреция, прекомерен прием на магнезий. Лекарства, свързвани с развитието на хипермагнеземия са: екзогенни катехоламини, екзогенен инсулин, литиева интоксикация, лаксативи или антиациди на магнезиева основа /27/.



След поставяне на предварителна диагноза се извършват допълнителни дейности за окончателната му проверка, като се използват биохимични, инструментални, спектрални и други методи за идентифициране на токсично вещество.

### • Електрокардиографията

Електрокардиографията играе важна роля при оценката на отравянето, за да се идентифицира или изключи кардиотоксичност и да се предприемат основни стъпки в първоначалното управление на състоянието. Съществуват многобройни лекарства, които могат да причинят промени в ЕКГ и да доведат до сърдечни аритмии по разнообразни механизми. Находките на ЕКГ включват удължен PR и QT интервал, удължаването на QRS комплекса, наличието на вълна J или вълна Осборн /28/.

### • Рентгенографски изследвания

Образни изследвания не се изискват при всеки пациент, но могат да бъдат полезни в няколко ситуации, например обвити твърди лекарствени форми със стомашно устойчиво покритие и забавено освобождаване могат да бъдат визуализирани чрез абдоминално ултразвуково изследване. Ултразвукът може да се използва за потвърждаване или опровержение на предполагаемо поглъщане и може да помогне за определяне на необходимостта или успеха на стомашно-чревната деконтаминация /29/.

### • Токсикологични диагностични тестове

В условията на остро отравяне се вземат проби от кръвен серум или урина за лабораторни тестове, рядко слюнка или друга телесна течност. Те са полезни при насочване на управлението на някои интоксикации, показват връзката с клиничния статус и времето на отравяне. Тестването трябва да се направи в рамките на определен период от време след приема на лекарството или докато лекарството или неговите метаболити все още могат да бъдат открити в тялото. Тестовите се осъществява на базата на аналитични техники, главно течна хроматография, МАС- спектрометрия. Обхватът на скрининга по тази процедура е широк и обхваща трициклични и тетрациклични антидепресанти, венлафаксин, сертралин, тразодон, пароксетин, флуоксетин и сродни антидепресанти, амфетамини (включително MDMA и сродни лекарства), антихистамини, опиати (напр. морфин, кодеин и дихидрокодеин), фентанил и някои фентанибалбенои аналог (напр. метадон и декстропропосифен), кетамин, кокаин, бензодиазепини (напр. диазепам), бета блокери, зопиклон, антипсихотични лекарства (напр. оланзапин), парацетамол, барбитурати, нестероидни противовъзпалителни средства (включително ибупрофен), салицилати, антиепилепини включително карбамазепин и фенитоин), сулфанилурейни лекарства и нови психоактивни вещества.

Допълнително могат да бъдат измерени стойностите на серумните електролити, креатинин и глюкоза, серумна осмолалност, кетони, креатин киназа, чернодробни ензими, амилаза, калций и магнезий /30/.

### • Оценка на тежестта на отравяне (ОТО)

Съществува стандартизирана скала за степенуване на тежестта на отравянията, позволяваща качествена оценка на заболяемостта, по-добра идентификация на реалните рискове и съпоставимост на данните. Инструментът е разработен от Европейската асоциация на центровете за отрови и клинични токсиколози, Международната програма за Химическа безопасност и Европейската комисия през 90-те години. ОТО служи за схематично класифициране на случаи на отравяне при възрастни и деца, независимо от вида и броя на участващите агенти. Възможно е да бъде модифицирана или изменяна, но служи като основа и отчита цялостната симптоматика (включително субективни симптоми, така и обективни признаци) /31,32/. Методът има широк диапазон на приложения като например: сравняване на токсикологичните резултати между вещества / класове, дози и видове експозиция, количествена оценка на заболяемостта и рисковете в следствие на отравяне, оценка на методите на лечение и др. ОТО класифицира тежестта на отравяне като никаква (0), лека (1), умерена (2), тежка (3) и фатална (4). Скалата включва данни от 12 различни системи от органи и множество субективни променливи като „лека хемоллиза“, „лека хипотония“ и „продължителна кашлица“, които се въвеждат от оценяващия.

Табл.9 Класификация на тежестта на отравяне

Орган	Без симптоми или признаци, свързани с отравяне (0)	Леки, преходни и спонтанно разрешаващи се симптоми (1)	Ясно изразени или продължителни симптоми (2)	Тежки или живото застрашаващи симптоми (3)	Фатални – смърт (4)
ГИТ		Повръщане, диария, болка, минимални язви в устата, оток	Продължително повръщане, диария, болка, илеус, дисфагия	Масивен кръвоизлив, перфорация, тежка дисфагия,	
Дихателна система		Дразнене, кашлица, задух, лека диспнея, лек бронхоспазъм,	Продължителна кашлица, бронхоспазъм, диспнея, хипоксемия, изисква се допълнителен кислород	Дихателна недостатъчност, белодробен оток, пневмония, пневмоторакс	

Нервна система		Сънливост, световъртеж, шум в ушите, атаксия, леки екстрапирамидни симптоми, Леки зрителни или слухови смущения	Кратка апнея, брадипнея, Объркване, възбуда, халюцинации, делириум, редки, генерализирани или локални припадъци, Изразени екстрапирамидни симптоми, зрителни и слухови смущения	Кома, респираторна депресия ,възбуда, генерализирани припадъци, статус епилептикус, генерализирана парализа или парализа засягащи жизнените функции, слепота, глухота	
Сърдечно-съдова система		Изолирани екстрасистоли, Лека и преходна хипо / хипертония	Синусова брадикардия /тахикардия, Чести екстрасистоли, предсърдно мъждене, миокардна исхемия, По-изразена хипо / хипертония	Тежка синусова брадикардия/ Тахикардия, животозастрашаващи камерни дистримии, Инфаркт на миокарда, Шок, хипертонична криза	
Метаболитен баланс		Леки киселинно-алкални нарушения, Лека хипогликемия, Хипертермия с кратка продължителност	По-изразени киселинно-алкални смущения, По-изразена хипогликемия, Хипертермия с по-голяма продължителност	Тежки киселинно-алкални нарушения, Тежка хипогликемия, Опасна хипо- или хипертермия	
Черен дроб		Минимално покачване на серумните ензими(2-5 пъти над нормата)	Повишаване на серумните ензими ( 5-50 пъти над нормата) , но без клинични и диагностични данни за черния дроб дисфункция	Повишаване на серумните ензими (над 50 пъти от нормалните стойности , с биохимични и клинични данни за чернодробна недостатъчност	
Бъбреци		Минимална протеинурия / хематурия	Масивна протеинурия / хематурия, Бъбречна дисфункция (напр. Олигурия, полиурия, серумен креатинин ~ 200-500 $\mu\text{mol} / \text{l}$ )	Бъбречна недостатъчност (напр. Анурия, серумен креатинин от> 500 $\mu\text{mol} / \text{l}$ )	
Кръв		Лека хемолиза; Лека метхемоглобинемия (metHb ~ 10-30%)	Хемолиза, По-изразена метхемоглобинемия (metHb ~ 30-50%), Нарушения на коагулацията без Кървене, Анемия, левкопения, тромбоцитопения	Масивна хемолиза Тежка метхемоглобинемия (metHb> 50%), Нарушения на коагулацията с кървене, Тежка анемия, левкопения,	

				тромбоцитопения	
Мускули		Лека болка и чувствителност	Болка, скованост, спазми и фасцикулация, Рабдомиолиза	Интензивна болка, изключителна скованост, обширна спазми и фасцикулация Рабдомиолиза с усложнения, Синдром на отделението	
Кожа(локални ефекти)		Дразнене, изгаряния от 1 степен (зачервяване) или изгаряния от 2-ра степен	Изгаряния от 2-ра степен в 10-50% от повърхността на тялото или 3-та степен изгаряния в <2% от телесната повърхност	Изгаряния от 2-ра степен в > 50% от телесната повърхност или изгаряния от 3-та степен > 2% от телесната повърхност	
Очи(локални ефекти)		Дразнене, зачервяване, сълзене, леко оток на палпбрала	Интензивно дразнене, изтъкване на роговицата, Малки (точковидни) язви на роговицата	Постоянни увреждания	

Следва интерпретация на данните и се препоръчват конкретни действия:

При първа степен - леки, преходни и спонтанно разрешаващи се симптоми се препоръчва медицински надзор на пациента. При втора степен с ярко изразени или продължителни симптоми – поддържащи грижи и наблюдение, при трета степен с тежки или животозастрашаващи симптоми – спешни мерки за осигуряване на жизненоважни функции. Резултатите за оценката на клинична тежест се използват при критично болни пациенти, за да се предскаже прогресията на тяхното заболяване с цел осъществяване на навременно, подходящо и рентабилно медицинско управление на отравянията.

### Общи принципи при лечение на острите отравяния

Оптималното управление на отравянията зависи от вида на конкретната(ите) отрова(и), съществуващата и прогнозираната тежест на заболяването и изминалото време между експозицията и представянето. Лечението варира от поддържащи грижи, деконтаминация, антидотна терапия и както и подобрени техники за елиминиране. Подходът към отровените пациенти трябва да бъде систематичен. Първоначалното управление е фокусирано върху стабилизиране на животозастрашаващи условия и включва:

### Реанимация и първоначална стабилизация

Първоначален приоритет при пристигане на пациент с отравяне е адекватна оценка и корекция на животозастрашаващото състояние. Обръща се особено внимание на

дихателните пътища, дишане, кръвообращението и депресията на ЦНС (ABCD в реанимацията) /33/.

• **А, В – Дихателни пътища и дишане**

Симптомите на дихателна обструкция включват: затруднено дишане, цианоза, задушаване, хрипове и др.

Известно е, че някои вещества причиняват дихателна депресия (табл.10)

Табл. 10 Лекарства, причиняващи дихателна депресия според механизма на действие

Потискане на дихателния център	Потискане на дихателните мускули
Антидепресанти	Невромускулни блокери
Антипсихотици	
Опиоидни аналгетици	
Седативни	

Първа помощ при респираторна недостатъчност :

Осигуряване на свободни дихателни пътища-

- Премахване на протези ( ако има такива);
- Отстраняване на слюнката, повърнатото стомашно съдържимо, кръвта и т.н. от устната кухина чрез аспирация или ръчно;
- Поставяне на пациента на странично стабилно положение;
- Повдигане на брадичката с цел избягване на запушването на дихателните пътища в следствие на падането на езика;
- При необходимост поставяне на ендотрахеална тръба;
- Кислородна терапия, за да се повиши  $p_aO_2$  до най-малко 45-55 mmHg.

• **С – Кръвообращение и хемодинамика**

При отровен пациент сърдечно-съдови аномалии, които често се наблюдават, са хипертония, хипотония, сърдечни аритмии или нарушения на проводимостта. (табл.11), (табл. 12)

Табл.11 Лекарства, повлияващи честотата на пулса и кръвното налягане

Тахикардия и нормално кръвно налягане	Тахикардия и ниско кръвно налягане	Брадикардия и ниско кръвно налягане	Брадикардия и високо кръвно налягане
Антихистамини	Фенотиазини	Клонидин	Фенил пропаноламин
Кофеин	Теофилин	Леводопа	
Тироксин		МАО- инхибитори	
		Опиоиди,	

		Трициклични антидепресанти	

Табл.12 Лекарства, предизвикващи аритмии

Синусова брадикардия или AV- блок	Синусова тахикардия
$\alpha$ - адренергични лекарства	амфетамини
$\beta$ - блокери	анхистамини
Сърдечни гликозиди	антихолонергични
антидепресанти	Кокаин, фенотиазини, теофилин

Първа помощ при циркулационна недостатъчност :

- Прилагане на инфузии с физиологичен разтвор
- Проследяване на хемодинамичните показатели, ЕКГ , сърдечен ритъм и др.
- Включване на вазоконстриктори – Допамин и Нореpineфрин /34/.
- В случай на сърдечни аритмии: Прави се оценка за хипоксия, ацидоза и електролитни смущения (особено хипокалиемия, хипокалциемия и хипомагнезиемия). Лидокаинът и амиодаронът обикновено са препарати на първи избор при стабилна камерна тахикардия, по - специално при пациенти с нарушена сърдечна функция. Алтернативна форма за стабилна камерна тахикардия са Амиодарон и Соталол, които трябва да се прилагат с особено внимание, тъй като удължават QT интервала. Атропин може да се използва при тежка брадикардия.
  - Глюкагонът е ефективен за овладяване на хипотонията, причинена от предозиране на  $\beta$ -адренергични блокери и антагонисти на калциевите канали
  - Високо дозова инсулинова терапия се използва за лечение на отравяне с  $\beta$ -адренергични блокери и токсичност на антагонистите на калциевите канали, чрез увеличаване сърдечния контрактилитет и подобряване на перфузията /35/.
  - Терапията с липидни емулсии се използва при управление на отравяния с антагонистите на калциевите канали, трицикличните антидепресанти, бензодиазепините, антиконвулсантите и  $\beta$ -адренергичните блокери /36/.

### • D – Депресия на ЦНС

Определя се като липса на съзнание с рейтинг под 8 по Glasgow Coma Scale и е сериозен медицински проблем ,тъй като съществува риск от хипоксия.(табл.13)

Табл. 13 Класификация на тежестта на ЦНС интоксикация, в зависимост от предизвикващия агент ЦНС депресантите или ЦНС стимуланти

Степен	ЦНС депресант ( характеристика)	Степен	ЦНС стимулант ( характеристика)
0	Сънливост, но понякога и възбуда	-	-
1	Семикоматозно състояние – със запазени рефлексии, отговор на болезнени стимули	1	Безпокойство, раздразнителност, Безсъние, тремор, Хиперрефлексия, изпотяване, мидриаза
2	Кома – не реагира на болезнени стимули, запазени рефлексии	2	Объркване, хипертония, Тахипнея, тахикардия, екстрасистоли
3	Кома – повечето рефлексии са изгубени, без депресия на ЦНС или дишане	3	Делириум, мания, Аритмия, хиперпирексия
4	Кома – липса на рефлексии, депресия на дихателна и сърдечна система	4	Конвулсии, кома, И циркулаторен колапс

Препоръчва се спазването на следните стъпки с цел разграничаване на истинска от психогенна кома:

- Проследяване на основните жизнени показатели, рефлексии, дишане (норма или не )
- Прави се опит да се разтвори устата на пациента
- Ползена техника е повдигането на ръката на пациента и отпускането ѝ право към лицето. При наличие на психогенна етиология ръката пада нежно към лицето, а не се спазват законите на гравитацията.

В случаи коматозно състояние в резултат поглъщане на неизвестна отрова се препоръчва i.v приложение на коктейл от три продукта :

- Глюкоза - 100 ml 50% разтвор;
- Тиамин (витамин B1) -100 mg ;
- Налоксон-2 mg

Тази комбинация от вещества често се дава емпирично на коматозни пациенти и се счита за относително доброкачествена. Все пак, въпреки възприеманата им безопасност, тези лекарства не трябва да се прилагат без да се знаят техните индикации, противопоказания, нежелани реакции, дозировка.

Налоксонът действа като конкурентен антагонист на опиоидните рецептори и е показан лечение на ЦНС и рестиракторна депресия, причинена от предозиране с опиати. Контраиндикацията за неговото използване е свръхчувствителност към лекарството. Нежеланите ефекти на лекарството - неспокойствие, главоболие и повръщане - са рядкост,

но нежеланите ефекти от прилагането му в определени клинични ситуации могат да бъдат значителни. Повечето токсиколози препоръчват започване с доза от 0,1 mg и да увеличите дозата бавно на интервали от 2 до 3 минути като максималната доза е 10 mg до получаване на ответна реакция. Реакцията на пациента към налоксон може да е слаба, но терапията продължава до прекратяването на ЦНС и респираторната депресия. Налоксонът е най-ефективен, когато се прилага интравенозно, по-малко когато се прилага подкожно или чрез ендотрахеална тръба. Началото на действието е почти непосредствено. Продължителността на действието интравенозно е приблизително 1 час. Пациентите, които са приели голямо количество опиат с дълъг полуживот, се нуждаят от повторни дози или инфузионни вливания.

Глюкозата е основен енергиен източник и първичен енергиен източник на мозъка. Хипертоничния разтвор на глюкоза е показан в ситуации, при които концентрацията на глюкозата в кръвта допринася за промяна на съзнанието. Използва се обикновено 50 - 100 mL 50% разтвор на глюкоза, при деца 2 до 4 mL / kg 25% разтвор на глюкоза.

Тиаминът е ко-фактор при основните ензимни процеси. Чувствителността към тиамин е единственото противопоказание за използването на тиамин. Анафилактични реакции, хипотония и ангиоедем са съобщавани след бърза интравенозна инфузия. Стандартна доза тиамин е 100 mg, 50 mg за деца. Тиаминът трябва да се прилага интравенозно, бавно, в продължение на 5 минути.

Кислородът е от съществено значение за клетъчното функциониране. При наличието на кислород той претърпява окислително-редукционна реакция, образувайки свободни радикали, които могат да причинят значителни увреждания на алвеолите. Друго противопоказание за прилагане на кислород е хроничната обструктивна белодробна болест. Пациентите с ХОББ зависят от хипоксията, за да стимулират дихателната им активност. Прилагането на кислород с голям дебит на потока би довело до депресия на дишането /37,38/.

Състоянието на хипотермия се третира чрез затопляне. За леки случаи е достатъчно поставяне в легло с топло одеяло. Затопляне на вдишвания въздух се препоръчва от някои като много ефективен при повишаване на температурата на сърцето. Друг вариант е стомашна промивка с затоплени течности или перитонеална промивка с затоплен диализат /39/.

Лечението при хипертермия включва премахване на дрехите на пациента, охлаждащи компреси в областта на шията и слабините, потапяне в студена водна баня (рискова манипулация при индивиди в старческа възраст и такива страдащи от сърдечни заболявания). Неэффективно е използването на антипиретици като парацетамол.

Лечението на НМС е предимно подкрепящо. То е насочена към контролиране на ригидност и хипертермия и предотвратяване на усложнения (напр. дихателна недостатъчност, рабдомиолиза, бъбречна недостатъчност). Доказателства подкрепят използването на датролен и бромокриптин за ускоряване на клиничния отговор. Други интервенции, които са били използвани, включват лоразепам и антиконвулсивна терапия /40,41/.



Лечението на остра метаболитна ацидоза е чрез алкална терапия и е показано до повишаване и поддържане на плазменото рН до и над 7,20 като се прави анализ на придружаващи състояния.

Натриев бикарбонат Браун 8,4% се използва за при следните състояния :

- понижаване на ненормално високи нива на киселинни субстанции в кръвта
- повишаване рН на урината (алкализиране на урината) в случаи на отравяне със слаби органични киселини (например барбитурати, ацетилсалицилова киселина)
- повишаване рН на урината (алкализиране на урината) и действие като разтворител за лекарства с ниска разтворимост в неутрална и кисела среда (например метотрексат, сулфонамид)
- повишаване рН на урината (алкализиране на урината) в случаи на разрушаване на червените кръвни телца (хемолиза)
- стомашна промивка при отравяне с желязо
- Миоглобинурия, индуцирана от лекарство или токсин

Необходим е контрол на серумните електролити, водното равновесие и алкално-киселинния статус. Приложение на Натриев бикарбонат Браун 8,4% може да доведе до прекомерно натоварване с натрий и течност. Алкализиращото лечение може да доведе до понижаване нивата на калия в кръвта под нормата (хипокалиемия). В случай на хипокалиемия или хипокалциемия, нивата на калия и калция трябва да бъдат коригирани преди алкализиращото лечение. Поради алкалното рН и високата концентрация на активната съставка, ако Натриев бикарбонат 8,4% се приложи неразреден или с прекалено висока скорост във вени на крайниците, вената може да бъде наранена с последващо възпаление и тромбози.

За корекцията на метаболитна ацидоза, дозировката зависи от степента на нарушението на алкално-киселинния статус.

Необходимото количество се изчислява въз основа на резултатите от кръвно-газовия анализ с използване на следното уравнение:

$1 \text{ ml } 1 \text{ моларен Натриев бикарбонат } 8,4\% = \text{основния дефицит } (-\text{BD}) \times \text{kg телесна маса} \times 0,3.$  (Коефициентът 0.3 съответства на пропорцията на извънклетъчната течност спрямо цялата течност).

Максималната дневна доза зависи от необходимостта за корекция. Коригирането на метаболитната ацидоза не трябва да се извършва прекалено бързо. Препоръчва се прилагане само на половината от изчислената доза. Следващите дози е необходимо да бъдат коригирани спрямо реалните резултати от кръвно-газовия анализ. Скорост на инфундиране – до 1,5 mmol NaHCO<sub>3</sub>/ кг телесно тегло/ час , което отговаря на 1,5 мл Натриев бикарбонат Браун 8,4% / кг телесно тегло/час.

Начин и път на приложение - Венозно, като добавка към парентерални разтвори с голям обем. Особено трябва да се внимава разтворът да се влива венозно, тъй като паравенозното приложение може да предизвика некроза. Случайно артериално приложение може да

предизвика шок или загуба на крайник. Натриев бикарбонат 8,4% Браун трябва да се прибавя към инфузионния разтвор при напълно асептични условия непосредствено преди започване на вливането. След това опаковката трябва леко да се разклати. Поради алкалното си РН разтворите на натриев бикарбонат са несъвместими с повечето лекарствени средства. По-специално не трябва да се прилагат едновременно с разтвори, съдържащи калций, магнезий или фосфати, поради възможна преципитация. Алкализирането на урината с натриев бикарбонат ускорява елиминирането на киселинните лекарствени вещества, напр. ацетилсалициловата киселина, и забавя елиминирането на алкалните вещества. Натриевият бикарбонат може да взаимодейства и с минерал- и глюкокортикостероиди, диуретиците, андрогенните хормони, увеличаващи калиевата екскреция /42,43,44,45,46/.

Антиконвулсивното лечение при остро отравяне с лекарствени продукти следва следната последователност:

- Подаване на кислород чрез маска или назална канюла
- Осигуряване на интравенозен път
- Приложение диазепам (0.15 mg / kg) или лоразепам (0.1 mg / kg) IV в продължение на 5 минути, последван от фенитоин. Дозата на фенитоин е 18-20 mg / kg, като скоростта не надвишава 50 mg / min).
- Мониторинг на ЕЕГ, ЕКГ
- Корекция на електролитния дисбаланс и хипертермия

Табл. 14 Лекарства, използвани за лечение на status epilepticus /47,48/.

Доза	Диазепам	Лоразепам	Фенитоин	Фенобарбитал
Възрастни i.v мг/кг	0,15-0,25	0.1	15-20	20
Мах. i.v доза мг/кг	5	2	50	100
Продължителност на действието (часове)	0,25-0,5	>12-24	24	>48
Странични ефекти-				
- ЦНС депресия	10-30 мин	Няколко часа	-	Няколко дни
- Респираторна депресия	Възможно Рядко	Възможно Рядко	Рядко Възможно	Възможно Рядко
- Хипотензия	-	-	възможно	-
- Сърдечна аритмия				

## **Средства и методи на деконтаминация при остри медикаментозни интоксикации**

След първоначално стабилизиране на пациента, отстраняването на токсиканта от пациента е приоритет. Колкото по-скоро се извършва елиминирането, толкова по-ефективно е за предотвратяване на абсорбцията на отрова.

- При проникване на отровата през храносмилателната система, съществуващи методи за отстраняването:

- **Предизвикване на повръщане**

Стимулирането на задния фаринкс с пръст или тъп предмет може да предизвика повръщане, като провокира „gag reflex“. За съжаление, такава механично предизвикана евакуация често е неуспешна и непълна, със среден обем на количеството стомашно съдържимо. Използването на топла солена вода като еметик не е така опасно, но е непрактично, тъй като някои пациенти, отказват да пият тази смес. Една супена лъжица сол съдържа най-малко 250 mEq натрий, които ако се абсорбира, може да повиши серумното му ниво.

Употребата на меден сулфат също предизвиква повръщане, но може значително да повиши серумните нива на медта, което води до увреждане на бъбреците и черния дроб. Той също така е корозивен за стомашно-чревния тракт. Цинковият сулфат е подобен по токсичността на медния сулфат и освен това има много тесен профил на безопасност /49/.

- **Стомашна промивка**

Интервенцията е широко използвана за отстраняване на погълнатите лекарства в токсични дози от стомаха чрез орогастрална сонда в рамките на 1 до 2 часа след поглъщането. Промиване след този период може да бъде подходящо само при лекарства със забавено освобождаване или стомашно-устойчиво покритие. В случай на поглъщане на салицилати, трициклични антидепресанти, карбамазепин и барбитурати, препоръките са за промивка в рамките до 6-12 часа. Относителни противопоказания за извършването на стомашна промивка - хеморагична диатеза, езофагеални варици, скорошна операция, напреднала бременност, поглъщане на вещества с алкален характер, кома. Абсолютно противопоказана е промивката при незащитени дихателни пътища, поглъщане на киселини, нестабилно състояние, изискващо допълнителна реанимация (хипотония и гърчове).

Преди започване на промивката е необходимо пациента да бъде информиран за точната процедура и да бъде взето неговото съгласие. При пациенти в коматозно състояние се прави ендотрахеалната интубация преди промивката. Главата на пациента се поставя в ляво странично положение с 20° наклон. Дължината на тръбата, която трябва да бъде поставена е 50 cm за възрастен или 25 cm за дете. Промиването се извършва, като се използват малки порции от течността. При възрастен, 200 до 300 ml дози от топъл 38 ° C физиологичен разтвор или обикновена вода /50/.

Лаважът трябва да продължи, докато не се появяват частици материята и разтворът на промивка е прозрачен. В края на промиването се препоръчва внасянето на суспензия от

активен въглен и вода (1 гр / кг) , след което тръбата се изважда. Усложнения, които могат да настъпят при стомашна промивка :

- Аспирационна пневмония
- Ларингоспазъм
- Синусова брадикардия и ST елевация на ЕКГ
- Перфорация на стомаха или хранопровода ( рядко )

### ● **Използване на активен въглен (АВ)**

Употребата на активен въглен в медицината датира от времето на Хипократ, а едва през втората половина на XVIII век, неговите свойства на адсорбента при отравяния са високо оценени . Най-ранното споменаване на терапевтичните употреби на активен въглен се намира на египетски папирус от 1500 г. пр. Хр. През този период, той се е използвал за лечение на антракс, вертиго и епилепсия. Начало на 5-ти век пр.Хр. е изтъкват като "универсален антидот".

Активният въглен е фин, черен, без мирис, без вкус прах. Получава се при изгарянето на дървесина, кокосови черупки или други естествени източници. В комбинация с захароза или оризово нишесте последва третиране с активиращ агент. Той се активира чрез поток от оксидиращ газ при висока температура, преминаващ през неговата повърхност, за да се получи фина мрежа от пори, като се получава материал с голяма повърхностна площ и висок афинитет за различни вещества. Адсорбиращата повърхност на 1 гр. активен въглен отговаря на 1000 м<sup>2</sup>.

Адсорбцията е резултат от слаби межумолекулни (Van der Waals) сили между него и разтвореното вещество. Йонизацията и полярността на веществата са важни фактори при определянето на адсорбцията. Силно дисоциирани соли като натриев хлорид или калий нитрат не се адсорбират добре, докато труднорастворимите вещества се адсорбират много добре. Органичните съединения, големите водонерастворими съединения (като например мастни киселини) се адсорбират по-добре от активния въглен, отколкото по-малки съединения с полярни групи (например алкохоли). Тъй като рН повлиява на йонизация, не е изненадващо, че салицилатите се адсорбират по-добре при ниско рН, когато повече от лекарството в нейонизирано състояние.

Най- конвенционално прието съотношение приблизително 10: 1 (доза АВ/ количество на приемано лекарство по тегло) е въз основа проучвания , но заслужава да се отбележи че повече или по - малко АВ може да се изисква в зависимост от специфична отрова ( табл.15)

Табл.15 Адсорбция на токсини към активен въглен

Добра адсорбция	Умерена адсорбция
Афлатоксин, амфетамини, антидепресанти, antiepileptични, антихистамини, атропин, барбитурати, бензодиазепини, $\beta$ -блокери, циметидин, дигиталис, НСПВЛС, опиоиди, фенотиазини, Хинин, хинидин, тетрациклин, теофилин	Орални антидиабетни, Парацетамол, салицилати

Активният въглен е най-ефективен при прилагане в рамките на един час от поглъщането за токсичния агент. Изчислената доза АВ се добавя към 4 до 8 пъти по-голямо количество вода до получаването на суспензия. Полученият разтвор се изпива от пациента след като е предизвикано повръщане или е направена стомашна промивка.

Многократна употреба (няколко дози от по 150-200 мл) суспензия на активен въглен е ефективно при елиминирането на някои лекарства като теофилин, фенобарбитал, хинин, салицилати и карбамазепин. Дозата на активния въглен за многократно дозиране варира значително в медицинска литература от 0.25 до 0.5 gm / kg на всеки 1 до 6 часа, до 20 до 60 г за възрастни на всеки 1, 2, 4 или 6 часа.

Тази техника служи за предотвратяване на системно усвояване на поглъщания на много на брой медикаменти или такива с продължително освобождаване. Възможните механизми за подпомагане изчистването на токсините са два: чрез прекъсване на ентерохепаталната циркулация на ксенобиотици, секретирани в жлъчката, или чрез насърчаване пасивната дифузия на отровите в концентрационния градиент от чревните капиляри към интралуминалното чревно пространство /50/. Препоръките са 1 гр / kg воден разтвор на активен въглен, давани на всеки 4 часа или 0,5 g / kg на всеки 2 часа до подобряване на състоянието или спад в концентрациите на отрова в кръвта. Ефективността на метода за постигане на ускоряване на елиминирането на лекарството до голяма степен зависи от характеристиките на погълнатото лекарство. Най-ефективен при премахване на лекарства с висок капацитет на свързване с въглен, малък обем на разпределение, ниско свързване с протеини и нейонизирано състояние при физиологично рН (ниско рКа).

Методът е високо ефективен при малък ограничен брой лекарства: карбамазепин, фенобарбитал, хинин, теофилин, а при амитриптилин, циклоспорин, диазепам, дигоксин, метотрексат, соталол, и др. с вероятна ефективност /51,52,53,54,55/.

Не се използва при пациенти със стомашно-чревен илеус, перфорация или обструкция или при пациенти с депресивен психически статус и незащитени дихателни пътища.

Възможни усложнения са чревна непроходимост, инфаркт и перфорация поради вливане на въглен, а рисковете от коремни спазми, запек, повръщане и фатална белодробна аспирация са по-големи, отколкото когато се използва единична доза активен въглен /56,57/. Недостатъци на употребата на активен въглен : Неприятен вкус, провокиране на повръщане, запек / диария, белодробна аспирация, запушване на червата (особено при многократна употреба на активен въглен).

Противопоказания : чревна непроходимост, запушване на тънките черва, поглъщане на вещества с корозивно действие или петролни деривати .

### • **Използване на стомашно-чревни очистителни**

Прилагането им е необходимо с цел намаляване абсорбция на лекарства чрез ускоряване на пасажа им през стомашно-чревния тракт. Най- честата индикация за употреба е лечение на поглъщания на лекарствени продукти , които не се абсорбират от активния въглен (например литий, желязо) или такива със стомашно устойчиво покритие или забавено освобождаване (например блокери на калциевите канали).

Противопоказания за използване на очистителни: поглъщане на корозивни вещества; съществуващ електролитен дисбаланс; паралитичен илеус; тежка диария; скорошни операции на червата; коремна травма; бъбречна недостатъчност.

Очистителни на базата на масла не се употребяват при отравяния, тъй като те повишават риска от липоидна пневмония, увеличават абсорбция на мастноразтворими отрови и инактивират ефекта на активния въглен при едновременно приложение. Същото се отнася и за употребата на конвенционалните лаксативи и следователно те също не се препоръчват при отравяне .

### • **Йонни и физиологични разтвори**

Те променят физико-химическите свойства в чревния лумен, което води до осмотично задържане на течност, която активира подобрява изпразването. Въпреки това, прекомерни дози от магнезий – съдържащи очистителни могат да доведат до хипермагнезиемия, което е сериозно усложнение. Дозират се както следва

- Магнезиев цитрат: 4 ml / kg
- Магнезиев сулфат: 30 г (250 мг / кг за деца )
- Натриев сулфат: 30 г (250 мг / кг за дете)

### **Антидоти**

Важен компонент на интензивното лечение при остро отравяне е антидотната терапия. Той е ефективен само в ранния токсикогенен стадий на остро отравяне. Тъй като лечението с антидоти е силно специфично, употребата му е оправдана, при условие че е идентифицирана отровата. Антидотите драстично намаляват заболяемостта и смъртността при определени интоксикации, но те не са налични за повечето токсични агенти и поради това се използват само около 1% от случаите. Антидотите намаляват или обръщат ефектите на отровата с различни средства. Те могат да предотвратят абсорбцията,

да свързват и неутрализират директно отровите, да антагонизират ефектите върху крайните органи или да инхибират превръщането в по-токсични метаболити.(табл.16).

Съществуват следните групи антидоти :

- **Химични (токсикотропни)**

Влизат във физикохимично взаимодействие с токсина в храносмилателната система (ентеросорбенти) или хуморалната среда на тялото (унитиол, EDTA, протамин сулфат)

- **Биохимични (токсично-кинетични)**

Способни да променят метаболизма на токсичните вещества или посоката на биохимичните реакции, в които те участват. Това са реактиватори на холинестераза налоксон, цистеин, ацетилцистеин тетрахлорид, антиоксиданти, синтезиращи метхемоглобин вещества.

- **Фармакологичен (симптоматичен)**

Имат обратен фармакологичен ефект в сравнение с ефекта на отровата върху същите функционални системи на тялото: атропин сулфат (ацетилхолин), глюкагон (инсулин), калиев хлорид (сърдечен гликозиди).

- **Имунологични**

Вещества, които неутрализират токсина, използвайки реакцията антиген-антитяло: анти-дигоксинов серум (дигоксин) /58/.

Табл. 16 Видове антидоти и начини на приложение

Антидоти	Форма на употреба	Лекарствено вещество
Фолиева киселина	Интрамускулно 2,5 mg / kg	цитотоксични лекарства
Протамин сулфат	Интравенозно, интрамускулно 1 mg протамин сулфат на 1 mg хепарин, прилаган през 2 часа	Хепарин, ниско молекулни хепарини
Пиридоксин хидрохлорид Тиамин сулфат	Интравенозно 50 mg / kg / ден Интравенозно 50 mg	Изониазид
Налоксон Алилнорморфин	Интравенозно 0,4-2 mg / h Интравенозно 0,1 mg / kg	Наркотични Бензодиазепини аналгетици

Парасимпатомиметични лекарства, аминостигмин, пилокарпин, неостигмин, простигмин, неосерин, пиридостигмин, калимин	Интравенозно, интрамускулно 0,01-0,02 mg / kg, на всеки 7 часа	Парасимпатолитични лекарства (атропин сулфат)
0,1% разтвор на атропин	Интравенозно 0,015-0,05 mg / kg на всеки 15 минути, докато се достигне дозата за насищане	Парасимпатомиметични лекарства (пилокарпин)
Норадреналин, ефедрин	Интравенозно 0,1 ml	ганглиоблокери
Витамин К1, фитоменадион	Интравенозно, интрамускулно 20-30 mg	Непреки антикоагуланти
Ацетилцистеин	200 мг/мл	Парацетамол
Калциев глюконат	Ампула 10% - 10 мл	флуорни съединения, калциеви антагонист
Активен въглен	50 гр	Множество погълнати вещества
Калциев хлорид	15% / 10 мл ампули	Калциеви антагонисти
Флумазенил	0.1 мг/мл инж.разтвор	Бензодиазепини
Глюкагон	1 мг Прах и разтворител за инжекционен разтвор	Бета- адренергични блокери, калциеви антагонист
Натриев бикарбонат	8,4% концентрат за инфузионен разтвор	Трициклични антидепресанти, антиаритмични клас Ia, Ic, алкализирание на урината
Калциев фолинат	10мг/мл инф/инж.разтвор	Метотрексат
Дантролен	20 мг флакон	Невролептичен малигнен синдром Други хиперпирексии, свързани с употреба на лекарства
Специфични дигоксинови антитела	40 мг флакон	Дигоксин
Адсорган 40% сиаргел, 10% карбо аргентес, 50% озахарена ароматизирана какаова маса, 25% сребро	50 гр гранули	Адсорбиращ ефект при отравяния перорално



Ацидум аскорбиникум (витамин С)	Ампула 5% и 10% - 2 мл 10% - 5 и 10 мл	Директно редуцира метхемоглобина /хемиглобина/ в хемоглобин. Универсален активатор на клетъчния метаболизъм
Бипериден	Ампула 5 мг – 1 мл Табл. 2 мг	При отравяния с екстрапирамидна симптоматика
Витамин В6	Ампула 50 мг – 1 мл	Метаболитно конкуритивно действие при остри отравяния с хидразида на изоникотиновата киселина /римицид/
Витамин Е	капсули	Антиоксидант, хепатопротектор
Диазепам	Ампула 10 мг – 2 мл	Метаболитно инхибиране на ГАМК – трансаминаза, забавено разграждане на ГАМК и увеличаване на количеството ѝ в главния мозък. Противогърчов, седативен и миорелаксиращ ефект

### Методи за елиминиране на абсорбираните токсини

Подобрените техники за елиминиране намаляват продължителността на токсичността на абсорбираните ксенобиотици чрез ускоряване на тяхното елиминиране.

- **Форсирана диуреза**

Целта ѝ е да посредством инфузия на водноелектролитни, глюкозни и аминокиселинни разтвори в комбинация с мощен диуретик ( фуросемид ) да се повиши часовата диуреза на пациента до 3-6 мл/кг тегло/час. Количеството и скоростта на инфузиите както и продължителността на процеса се съобразява с възрастта на пациента, концентрацията на токсичната нокса (време на полуетиминиране, фиксиране към тъканните депа, образуване на токсоеалбуминови комплекси) в кръвта и степента на интоксикацията. Съотношението между водно електролитните и монозахаридните разтвори трябва да е 3:1.

### • **Форсирана алкална диуреза**

В случая на отравяне с фенобарбитал, сулфонамиди, литий и салицилати е необходимо урината да се алкализира до рН 7,5- 8,5 с 8,4% разтвор на натриев бикарбонат в доза 1-2 mg/kg тегло за 3-4 часа и прилагане на големи обеми от течности (1500 мл IV) като същевременно се поддържа рН на серума не по-високо от 7,55 до 7,60. Алкализирането на урината е противопоказано при пациенти с установена или започваща бъбречна недостатъчност, белодробен оток и мозъчен оток. В допълнение, обемното претоварване може да усложни терапията при пациенти със съществуващо сърдечно заболяване /59/.

### • **Форсирана киселинна диуреза**

Води до чести усложнения като амониева енцефалопатия. Противопоказания за провеждането ѝ са чернодробни увреждания, бъбречна дисфункция, миоглобинурия. Осъществява се с амониев хлорид 75 mg/kg тегло/24 h разделен на 4 до 6 приема през устата. Усложненията при провеждане на ФД са : мозъчен оток, белодробен оток, диселектролитемии – хипомагниемия, хипокалиемия, хипернатриемия, хипокалциемия, нарушения в киселинно-алкалния статус.

### **Екстракорпорални техники**

Екстракорпорални техники за лечение (ЕКТЛ) се използват само при малък процент от лекуваните остри отравяния. Често се разглеждат като по-ефективни, по-инвазивни, по-скъпи и изискват специфично оборудване или транспорт до специализирано болнично звено. Отстраняването чрез ЕКТЛ на всяка специфично лекарствено вещество може да се предвиди чрез неговите физикохимични свойства и по спецификите на самия процес /60/. Видове ЕКТЛ :

### • **Хемодиализа**

Хемодиализата е основна и най-често използвана от екстракорпоралните техники за лечение. Елиминирането на разтвореното вещество се основава на дифузия през полупропусклива мембрана. По време на процедурата до 400 мл кръв/ минута преминава през екстракорпорална система, в която токсичните съединения в кръвта дифундират през полупропусклива мембрана по концентрационен градиент в диализат. Днес молекулярната граница на повечето конвенционални диализатори е приблизително 5000 Da, но не всички лекарства могат да бъдат отстранени, чрез диализа. Методът е ефективен за молекули с ниско молекулно тегло (<500 далтона), малък обем на разпределение (<1 L / kg), ниска степен на свързване с протеини, висока разтворимост във вода, висок диализен клирънс спрямо общия телесен клирънс. Усложнения, до които може да доведе извършването на хемодиализа са: инфекция (особено СПИН, хепатит В), тромбоза, хипотония, газова емболия, кръвене /61/.

## • Хемоперфузия

Принципът е адсорбцията на лекарството към адсорбента, който обикновено е активен въглен или йонообменна смола. Адсорбцията се осъществява чрез свързването на токсина с водородни връзки или Ван дер Ваалсови към адсорбента. Активният въглен е най-често използваният адсорбент. Хемоперфузията с активен въглен води до необратимо свързване, докато смолната хемоперфузия обратимо свързва токсина. За да бъде отстранено чрез хемоперфузия, токсичното вещество трябва да има свързващ афинитет към сорбента в касетата и малък обем на разпределение. Активният въглен ефективно отстранява молекулите в диапазона 1000-1 500 kDa, но не премахва свързаните с протеини молекули. Смолите са по-ефективни при отстраняването на свързаните с протеини и липидно разтворими молекули. Хемоперфузията е по-ефективна от другите методи за лечение за отстраняване на някои специфични отрови от кръвта, особено тези, които се свързват с протеини в тялото или трудно се разтварят във вода. Той се използва за лечение на предозиране на барбитурати, глутетимид, теофилин, дигиталис, карбамазепин, метотрексат, ацетаминофен, хлорпромазин, хинин, салицилати, трициклични антидепресанти.

Механизмът на метода е чрез изпомпване на кръвта, изтеглена през артериалния катетър, в колонка или патрон, съдържащ сорбентния материал. Тъй като кръвта преминава през въглеродните или смолисти частици в колоната, токсичните молекули или частици се изтеглят към повърхностите на частиците на сорбента и се улавят в колоната. Кръвта се връща при пациента през другия край на колоната чрез тръбичката, прикрепена към венозния катетър.

Рисквете, свързани с хемоперфузията, са подобни на тези при хемодиализа, включително инфекция, кървене, съсирване на кръвта, разрушаване на тромбоцитите, необичайно спадане на кръвното налягане и неуспех на оборудването /62/.

## • Хемофилтрация

Хемофилтрацията е техника, при която кръвта преминава през хемофилтър с полупропусклива мембрана под действие на налягане. Кръвта, която влиза в кръга на хемофилтрацията, преминава през филтри с големи пори и се образува ултрафилтрат, който увеличава разтворените вещества с молекулно тегло до 50 000 Da (в зависимост от размера на порите на хемофилтъра) – напр. аминокликозидни антибиотици, литий, метанол, етанол и етиленгликол. Клетките и разтворените вещества по-големи от размера на порите, остават в кръвта и се връщат в циркулацията. Процедурата може да се извършва с прекъсвания с висока скорост до 6 литра / час или непрекъснато в количество от 100 ml / час. Последната е за предпочитане при случаи на отравяния /63/.

## • Обменна трансфузия

Предимството на метода е способността да елиминира отровата, тясно свързана с еритроцитите. Кръвта се обменя милилитър на милилитър. Използван е при отравяне теофилин и салицилати при новородени /64/.

## • Перитонеална диализа

Перитонеалната диализа е най-простият и достъпен метод за извънтелесно почистване на организма. Най-ефективната е перитонеална диализа в случай на отравяне с психофармакологични лекарства, салицилати, метилов алкохол и др. Препоръчително е да се извърши в случай на екзотоксичен шок или колапс. Въпреки това, бавното елиминиране на токсина по този метод се компенсира от възможността за непрекъсната процедура в продължение на 24 часа, докато циклите на хемодиализа или хемоперфузия обикновено продължават не повече от 2-4 часа. Освен това не се изискват антикоагуланти и минимално оборудване се използва.

След имплантиране на специален катетър в коремната кухина се инжектират 2 литра перитонеален разтвор, затоплен до температура 37 ° C. След 30 минути излагане разтворът се отстранява от коремната кухина. Цикълът се повтаря. Усложнения на перитонеалната диализа могат да бъдат развитието на перитонит и хипокалиемия /65/.

### **Смъртност вследствие на отравяне**

Смъртността вследствие на отравяне варира от страна до страна, в зависимост от вида на отровите, степента на информираност за отравянето, наличието на лечебни заведения и наличието или липсата на квалифициран персонал. Докато в развитите страни, процентът на смъртност е между 1 и 2 %, то в останалите страни варира между 15-35%. Деца под 15 годишна възраст стават жертва най-често на случайни отравяния, които се характеризират с ниска смъртност. От друга страна при лица над 15 годишна възраст се наблюдават най-много самоубийствените инциденти, с висока смъртност. Коефициентът на смъртност, в следствие на неволно отравяне на 100 000 души от населението на България, според данните на СЗО се е повишил от 0,45 (2018г) на 0,54 (2019г).

### **Стратегии за профилактика и контрол на остри медикаментозни отравяния**

Прилагат се както превантивни, така и лечебни мероприятия за справяне и управление на проблема с остро отравяне. За да се намали заболеваемостта и смъртността, трябва да се прилагат множество подходи. Две са стратегиите за подобряване обществено здраве при остро отравяне, а именно индивидуално-ориентирана и популационно-ориентирана.

Управленските решения включват оценка на случаи на отравяне с клинични психометрични инструменти или насочване на умишлени явления на отравяне към психолог или психиатър, специфични образователни програми за ограничени домакинства или общности. Внимателното анализиране на психологическото състояние на пациента (депресиран, несъдействащ, нереагиращ, възбуден, тревожен) позволява реалистична оценка на психосоциалните алтернативи по отношение на незабавно и дългосрочно лечение, разположение и продължително проследяване или извънболнична помощ.

Днес психосоциалната оценка се превърна във важен компонент в цялостната оценка на пациентите постъпващи в токсикологичните клиники. Той трябва да бъде проведен във всеки случай чрез интервюиране на придружители, членове на семейството или приятели, самия пациент /66/.

## **Роля на фармацевта при контрол на острите медикаментозни отравяния**

Ролите на фармацевтите, като медицински специалисти в контрола на острите лекарствени интоксикации са многобройни:

- Предоставяне на токсикологична информация и съвети, дейности по токсикологична бдителност, образование и обучение по превенция и лечение на отравяния;
- Заедно с други медицински специалисти, фармацевтите участват при разработването на планове за действие при извънредни ситуации и химически бедствия;
- Участват при имплементацията на планове за наблюдение на неблагоприятните ефекти на лекарствените продукти;
- Актуализират данните за различни токсини, наличието или отсъствието на специфичен антидот и съществуващите в момента възможности за лечение;
- Да участват в координационни инициативи по контрол и управление на отравяния;
- Превенция на самоубийствата

По отношение на превантивния аспект, познанията по токсикология, фармакология, фармакогнозия, както и фармацевтични грижи служат за подобряване взаимоотношенията с пациентите и осигуряване на по-ефективно и икономично лекарство снабдяване. Организирането на кампании и предоставянето на материали относно ваксинация до проблеми с лекарствената токсичност, спешна долекарска помощ при отравяния, разпознаване на различни видове отрови, откривани в домакинствата, са от съществено звено в работата на фармацевтите.

Като най-достъпни медицински специалисти фармацевтите често са търсени за информация относно безопасността и взаимодействията на приетите лекарства, както и дали погълнатите случайно или не лекарствени продукти, хранителни добавки са потенциално отровни или не и дали трябва да се предприемат спешни лечебни мерки. При постъпване на пациент в токсикологична клиника или спешно отделение, болничните фармацевти помагат с осигуряване на медикаменти или антидоти за точната лекарствена терапия за пациента.

Последващите грижи за пациентите са при връщането им в домовете и включват проследяване дали се спазват препоръките на лекарите, дали съществува риск от повторно поглъщане, безопасна ли е средата на живот и т.н.

Фармацевтите, като здравни специалисти трябва да бъдат обучени по отношение на стратегии за предотвратяване на самоубийства, така че те да могат да повишат собствената си информираност и да идентифицират и насочването към специалисти на рисковите лица. Фармацевтите могат да помогнат за идентифицирането на пациентите чрез ежедневните си контакти с пациенти и по време на официални взаимоотношения с лекарите при цялостно управление на лекарствената терапия.

Обучението за фармацевти може да бъде структурирано и фокусирано върху следните основни теми – употребата на лекарствата като чест етиологичен метод за самоубийство и начини фармацевтите да открият пациенти с висок риск от самоубийство; статистика за самоубийствата, превенция и рискови фактори; обучение чрез ролеви игри, съпричастност и състрадателност към пациенти обмислящи самоубийство.

При неволни отравяния, фармацевтите могат да участват в предотвратяването им, като насърчават всички потребители да използват безопасни за деца опаковки и да пазят всички лекарства, на недостъпни места. Информацията може да бъде насочена към онези, които вземат рецепти за бензодиазепини, опиоиди, сърдечно-съдови лекарства и седативно-хипнотични средства, най-честите лекарствени токсиканти. Всички граждани трябва да бъдат информирани за основите на първа помощ в случай на отравяния чрез организиране на информационни кампании по интернет, социални мрежи, радио и телевизия. Фармацевтите могат да повишат осведомеността, като разпространяват брошури за предотвратяване на отравяния и да насочват потребителите и пациентите към допълнителни ресурси за усвояване на знания за първа помощ при отравяния.

### Предложение за изграждане на Координационен център по отравянията

Друга възможна ролята на фармацевта при контрола на отравянията, е изграждане на гражданско информационно-координационно звено на общинско, национално и международно ниво. Предложеният център може да функционира като основен ресурсен блок за България и страните от Черноморския регион, между които съществуват най-интензивни контакти и сходство в културно и икономическо отношение:

- България
- Румъния
- Украйна
- Грузия
- Молдова

Координационният център по отравянията може да бъде основан върху изключително богатия опит на българските медици и фармацевти от Варненски регион и да предоставя

информация за токсичността, риска и лечението на различни видове вещества. Такъв център може и практически да съдейства за справяне с отравянията, за системно намаляване на разпространение на наркотични вещества и други отрови чрез подобряване на информираността на обществото чрез използването на ефикасни, надеждни и рентабилни методи, особено през модерни среди като интернет и социалните мрежи, радио и телевизия. Към предложени център може да бъде създадено звено по „Токсикологична бдителност“, което осъществява идентифициране и оценка на токсичните рискове, съществуващи в общността и оценка на мерките, предприети за тяхното намаляване или премахване.

При установяване на възникващ токсикологичен проблем, произтичащ от промяна в формулата на даден продукт, неясен етикет или инструкция върху опаковката, поява на нови видове „дизайнерска дрога“ или замърсяване на околната среда, фармацевтите и лекарите от центъра предупреждават съответните здравни и административни органи, така че да могат да бъдат предприети необходимите превантивни и регулаторни мерки.

Фармацевтите могат да участват в изграждането на автоматизирана система за анализ на остри отравяния, чрез обобщаване и правилна анотация на данни, чиято крайна цел да бъде подпомагане на вземането на решение на клиничните токсиколози с цел подобряване на терапията и намаляване на болничния престой и разходите в системата на здравеопазването. Необходимо е фокусиране върху четири ключови области :

- измерване на ефективността на мерките за минимизиране на риска
- измерване на ефекта от специфични процеси на фармакологична бдителност
- ефективно взаимодействие с пациенти и здравни специалисти като ключови заинтересовани страни
- създаване на методологии за измерване на въздействието острите отравяния върху здравето

Познания и умения относно безопасността на лекарствата и безопасното им използване на в ежедневната практика са важни за всички здравни специалисти , които са пряко ангажирани с фармакотерапията, като лекари, фармацевти, зъболекари и медицински сестри, за да се намали до минимум вредата за пациента. Компетентността при работа с лекарствени продукти в клиничната практика е важна не само за безопасността на пациентите в индивидуално, но и за мониторинга на безопасността на лекарствата на популационно ниво /66/.

Това създава предпоставки за подобряване, задълбочаване, насочване на познанията на медицинските кадри на университетско ниво относно лекарствената безопасност, което би модернизирало културата в здравеопазването по отношение на докладването на НЛР и токсични явления и информираността за отчитането им.

СЗО предлага ключови аспекти в съдържанието на основната учебна програма за фармакологична бдителност в медицинските университети да са /67,68/ :

- Разбиране на значението на лекарствената безопасност – исторически примери и медикаментозни увреждания

- Предотвратяване на НЛР и токсични явления, при употреба на лекарствени продукти
- Общи рискови фактори, индивидуални рискови фактори, насоки за лечение и информация за безопасност
- Разпознаване на НЛР и токсични реакции - Класификация на НЛР и токсичните реакции, рискови фактори, променливи фактори, епидемиология
- Управление на НЛР и токсичните реакции – преценка на сериозност, тежест, избор на правилни действия, комуникация между медицинските специалисти, оптимизиране на полза-риск, запис на данни
- Докладване на НЛР и токсичности – практическо значение на докладването на тези явления, документиране на НЛР и токсични реакции, лекарствени взаимодействия, попълване на формуляри и анкетни карти.

## **Методика**

### **1.Цел, задачи, хипотези**

#### **1.1. Цел**

Целта на настоящия дисертационен труд е да се проучат, анализират и изведат основните характеристики и епидемиология на острите медикаментозни отравянията във Варненска област, регистрирани в КИЛООТ към ВМА-МБАЛ Варна за период от 1991-2020 година, за да се подобрят мерките за тяхната профилактика.

#### **1.2. Изследователски задачи**

За постигане на поставената цел бяха изпълнени следните задачи :

- 1.1 Да се проучи, анализира и отчете честотата и структурата на острите медикаментозни интоксикация във Варненска област за 30 годишен период;
- 1.2 Да се проучат и определят водещите групи лекарствени средства и процентното им разпределение в общият обем от проучването;
- 1.3 Да се проследи и анализира динамиката и леталитета при ОМИ;
- 1.4 Да се проучи и изведе демографската характеристика на пациентите с ОМИ
- 1.5 Анализ на патологията и моделите за диагностично-терапевтично поведение при характерните медикаментозни интоксикации;
- 1.6 Да се направи мониторинг и анализ на тенденциите и разходите за отравяне с цел оценка целесъобразността и качеството на грижите,
- 1.8 Да се структурира подход за автоматизиран анализ за извличане на съдържание от естественоезикови медицински анамнези и кръвни изследвания, с цел предотвратяване на отравяния при комбинирана употреба на лекарствени продукти.



## 2. Обект на изследването

Обект на изследването са 6977 пациенти с ОМИ, постъпили за лечение в Клиниката за интензивно лечение на остри отравяния и токсикоалергии на МБАЛ към ВМА гр. Варна за периода 1991 - 2020 г.

### 2.1 Критерии за включване

- Възраст > 13 години ;
- Основно оплакване от остро отравяне ;

Посочените критерии имат за цел да фокусират по-добре изследването и не намаляват достойнствата на проучването и стойността на неговите резултати, тъй като пациентите под 13 годишна възраст се приемат и лекуват в педиатричните клиники.

## 3. Методи и инструментариум на изследването

В настоящата част от дисертацията е предоставено описание на дейностите и експерименталната постановка за представяне на характеристиките на острите медикаментозни отравяния във Варненска област за 30 годишен период, за постигане на научноизследователските цели и за решаване на формулираните задачи:

- Обобщаване на данни за ОМИ чрез използване на дескриптивна и инферентна статистика;
- Подход за отчитане на несигурността на данните, която може да се характеризира с разпространение на грешки, ако променливостта на събраните данни се разпространява при последващи изчисления;
- Използване на вероятностните разпределения за описване на променливостта на данните;
- Подход за използване на статистическа извадка от случаите на ОМИ сред Варненската популация за генериране на статистически данни и изводи за популацията на Варненска област, използвайки процедури за оценка и тестове за хипотези;
- Подход за използване на регресионен анализ за описване на линейна корелация между променливи от статистическата извадка;
- Подход за използване на компютри и съвременни софтуерни платформи при статистически изчисления.

Документалният метод е използван за анализ на литературни източници, документи и нормативни актове.

Статистическите методи са използвани за разкриване на същността, зависимостите и тенденциите на наблюдаваните явления и за интерпретиране на получените резултати,

които са модел на отравянията, въз основа на които в бъдеще да може да се създаде експертна система за потенциалния риск, който представляват ОМИ:

- описателен анализ – проведен е описателен анализ на всички променливи, като количествените променливи са изразени като средна стойност, честота и процент. Характеристики като пол, възраст на пациентите, умишлено или случайно предозирание бяха анализирани и се считат за статистически значими за всички сравнения

Програмите Microsoft Excel, LibreOffice Calc, Google Sheets и SPSS (версия 17.0) бяха използвани за компютърно подпомогната оценка на статистическите данни.

Дескриптивната статистика предоставя методи за представяне и обобщаване на измерените данни чрез изчисляване на специфични характеристики на извадката, определени единствено от вида на данните. Данните, събрани в експеримент, са или качествени (от определена категория), или количествени (числени). Суровите данни се представят под формата на фигури и таблици и могат да бъдат обобщени чрез представяне на средната стойност, обхващаща тенденцията на развитие, за променливостта, заедно с броя на наблюденията.

Инферентната статистика е обобщаваща за генералната съвкупност и се базира на обучаващата извадка. За тази цел се използват два основни метода: оценка и тестване на хипотези. Процедурите за оценка се използват да се изчисли неизвестен параметър на генералната съвкупност от данни, като например очакваната стойност на основното разпределение, като се използва средната стойност, изчислена от събраните проби от извадката (точкова оценка). След това, около тази единична стойност се изгражда интервал на доверие, обхващащ стойността на параметъра на генералната съвкупност с предварително дефинирано ниво на доверие. Тестване на хипотези (тест за значимост) - за тази цел се изчислява вероятността разликата, наблюдавана между двете групи, да се обясни само случайно. Отличителна черта на вземането на статистически решения е, че несигурността не може да бъде елиминирана, тъй като решенията трябва да се вземат въз основа на ограничени извадки.

### **Поход за автоматизиран анализ за извличане на съдържание от естественоезикови медицински документи, достъпни за пациента.**

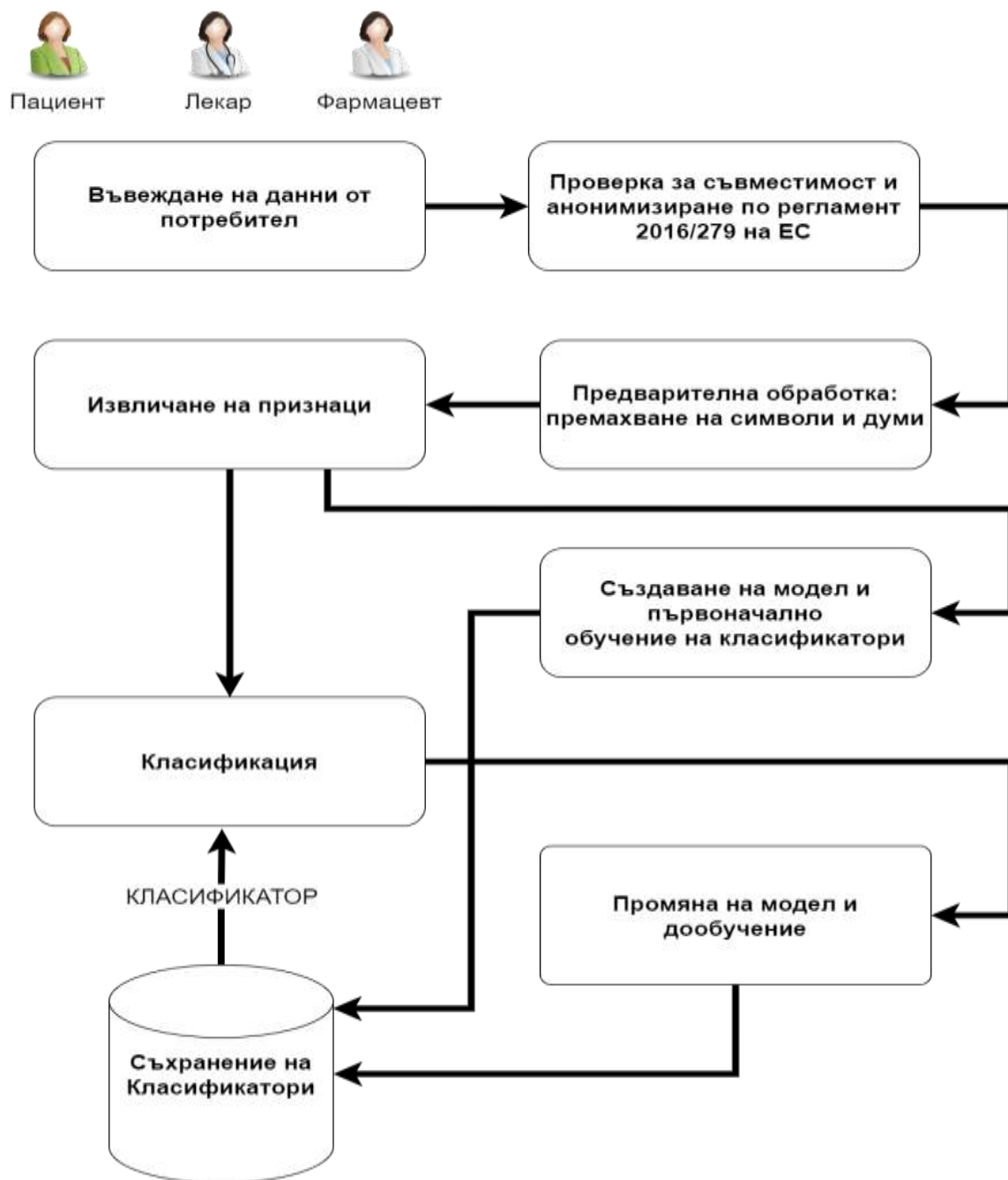
През последните години технологиите от сферата на изкуствения интелект (Artificial Intelligence - AI) и машинното обучение (Machine Learning - ML) отбелязват безпрецедентен ръст поради редица фактори. Технологиите за разпознаване на образи, класификация на данни и обработката на естествен език (Natural Language Processing – NLP) са широко използвани за подпомагане на разпознаването на човешка реч; създаване на работи за автоматизирано отговаряне на въпроси и анализа на настроеността са няколко от областите на приложение. NLP също е един от инструментите, който служи за обогатяването на анализи в публицистиката, за да отключи допълнителна функционалност в поведението на системата. Така например, са известни приложения, които подпомагат текстовата

обработка на регистрационни файлове за идентифициране на често срещани клъстери или шаблони от данни.

В настоящата глава е описано предложение за подход с помощта на NLP за създаване на математически модел за оценка на риска от лекарствена интоксикация в зависимост от приеманите от пациента лекарствени продукти, хранителни добавки в комбинация с или без етанол. С големия напредък на библиотеките за обработка на данни Pandas в езика за програмиране Python и бурното развитие на NLP библиотеките за обработка на естествено-езикова информация става възможно разработването на компютърно приложение в полза на пациента, лекаря и фармацевта. Pandas е библиотека с отворен код, предоставяща лесни за използване структури от данни и инструменти за анализ на данни в програмната среда на езика Python. За NLP в Python има редица добри библиотеки с отворен код. Библиотеката scikit-learn е избрана, тъй като тя разполага с набор от инструменти за машинно обучение за ефективно извършване на извличане на данни и обработка на текст.

### **Въвеждане на данни**

Данните, които се въвеждат са текст от част от епикриза, рецепта и данни от амбулаторен лист. Роли: Пациент – мобилно приложение, споделяне на електронно досие; Лекар: интеграция със системата на координационен център; Фармацевт: интеграция със система на координационен център. С този процес стартира описаната структурна схема на фиг. 2. Предварителната обработка на данните може да включва проверка за правописни грешки и търсене на n-грами, които могат да внесат нормализация на данните още на входа.



Фиг. 2 Диаграма на предложена система за обучение на класификатори на текст от пациентски документи за целите на автоматизирана оценка на риска в координационен център по отравянията

## **Предварителна обработка на данни**

В началото на предложения алгоритъм е въведена стъпка за предварителна обработка на медицинските файлове, която е съобразена с Регламент (ЕС) 2016/679 на Европейския парламент и на Съвета от 27 април 2016 година относно защитата на физическите лица във връзка с обработването на лични данни и относно свободното движение на такива данни и за отмяна на Директива 95/46/ЕО (Общ регламент относно защитата на данните). От медицинските файлове се премахват имена, домашни и електронни адреси, както и всяка друга информация според горесцитирания регламент, които биха послужили за идентифициране на пациента.

Последващата стъпка в предварителната обработка на данните е да се премахнат думите и символите, които не представляват носител на съществено значение за модела. Всички числа или специални знаци в обработвания файл не са полезни в NLP и трябва да бъдат премахнати. Обикновено тези думи и символи са част от използваната библиотека. Тази стъпка е необходима поради самото естество на данните. За достъп до тези данни в Python, се използва ефективна структура от данни от библиотеката Pandas, наречена DataFrame. Това е двумерна таблична структура от данни, която може да се изменя с обозначени оси (редове и колони).

## **Извличане на признаци**

В NLP един от най-често използваните подходи при обработката на текст е n-грамата. N-грамата е последователност от n думи, използвани като точка за наблюдение, например униграмата е еднозначно формулирана, биграмата е двусмислена фраза, а триграмата е фраза, формулирана от три думи. За да определим n-грама от пациентските данни, използваме scikit-learn библиотеката TfidfVectorizer. Векторизацията на текстови данни е основният процес от предварителната обработка за превръщане на набор от текстови документи в числови вектори с признаци. Специфична стратегия (токенизация, преброяване и нормализиране) се нарича Bag-of-words (Торба от думи) или в използвания подход: „Торба от n-грами“. Представеният подход трябва да подчертае как NLP може да послужи за извличане на знания от документи, което допълва традиционния анализ на файлове. Такива знания не са само в моделите на видовете остри медикаментозни отравяния, но също така могат да улеснят определянето на риска от отравяне в зависимост от наличната потенциална комбинация от лекарства и етанол у пациента. Тъй като форматът на достъпния за пациента файл се различава при различните долнични системи, е необходима известна предварителна обработка на данните. Когато са налице обработени данни, Pandas може да се използва за манипулиране на тези данни, като се използва нейната високоефективна структура от данни. NLP може да се използва за откриване на обобщени данни на медицинските файлове чрез WordCloud и n-грама.

## **Обучение на класификатори**

Използваната в предложения подход scikit-learn библиотека има модул за обучение на класификатори. Това е библиотека на Python с отворен код, която се доставя свободно като пакет за инсталация и се внася директно в програмата.

Обучени са два модела: Naive Bayes (Наивен Бейсов) класификатор и Support Vector Machines (SVM) – машини с поддържащи вектори. Наивният класификатор на Бейс е конвенционален и много популярен метод за решаването на проблем с класификацията на документи. Това е вероятностен класификатор, обучен с учител, базиран на теоремата на Байес, предполагащ независимост между всяка двойка входни характеристики. SVM са класификатори в два класа, обучени с учител, които са много ефективни. Целта на SVM е да отдели някаква подгрупа от обучаваща извадка данни от останалите, наречени опорни вектори (граница на разделяне на хиперплоскост). Функцията за вземане на решение на SVM модела, която предсказва класа на тестовите данни, се основава на вектори за поддръжка и може да бъде изпълнена в ядро.

След като класификаторите са обучени, можем да бъде проверена ефективността на моделите на тестова извадка. Извличаме вектор с характеристики на думи за всеки документ в набора за тестове и обученият класификатор предсказва нейния клас (потенциален вид отравяне) с обучения NB класификатор и SVM модел.

## **Структура на приложение за автоматизирана оценка на риска от отравяне**

След като са обучени класификаторите върху достатъчно на брой пациентски данни, е възможно създаването на автоматизирано мобилно приложение. Предложено е данните да могат да бъдат сканирани с мобилен телефон, обработвани предварително, изпращани през криптирана връзка към облачна инфраструктура на координационен център, класифицирани и предавани за обратна връзка към фармацевт, лекар и пациент. Може да бъде създадена и възможност за дообучение на системата с помощта на нови данни, предоставени от лекар, фармацевт или пациент.



Фиг. 3 Диаграма на процеса на работа на мобилно приложение за автоматизирана оценка на риска от отравяния с медикаменти и координационен център

Необходимо е пациентът да сканира част от епикриза/амбулаторен лист с назначена терапия за домашно лечение и/или опаковки на лекарствени продукти, хранителни добавки, медицински изделия, употребявани в момента и данни за евентуална консумация на алкохол. Тези данни се споделят с личния лекар или се отправят с искане за оценка на риска към координационния център. Още на мобилното устройство данните са подложени на процес по анонимизация. Следва процес на класифициране на риска и предоставяне на обратна връзка към пациента. Получената информация може да бъде обсъдена с лекаря или фармацевта.

Лекар получава информация от пациент чрез приложение, със сканирана част от епикриза/амбулаторен лист с назначена терапия за домашно лечение от специалист, употребявани хранителни добавки. Заедно с частта от досието на пациента, съдържаща лекарствените продукти за хронична употреба може да бъде изпратена към координационния център за оценка на риска от новокомбинираната медикаментозна терапия и риска от интоксикация.

Фармацевтът има роля на консултант на пациента или лекаря, както и има възможността да анулира или коригира набор от нови или съществуващи данни при необходимост.

Представените статистически методи и подход за анализ на естественоезикови документи с епикризи на пациенти, могат да послужат за създаване на модел/и на ОМИ, характерни за определен регион с отчитане на техните особености- качествени и количествени.

Използвани са съвременни подходи от сферата на изкуствения интелект за статистическа обработка и анализ на данни. Предложената структура на приложение от фиг. 1 и 2 би намерила практическа реализация при евентуалното бъдещо изграждане на координационен център по отравяния.

#### 4. Време на изследването и критерии за включване

##### **Време**

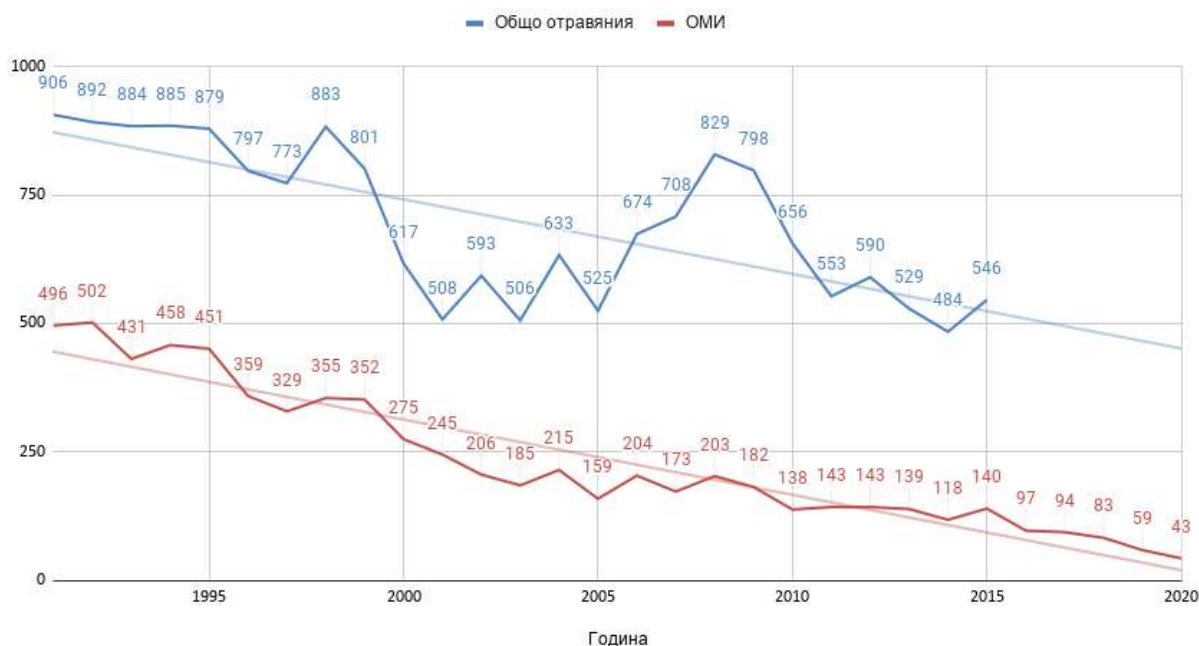
Проучването е проведено на територията на град Варна от автора, като са използвани за анализ историите на заболяването, личните амбулаторни карти на приетите за лечение отровени болни, с разрешение на Председателя на Комисията по етика към ВМА-МБАЛ град Варна.



## Резултати

Между 1991-2020 година в Клиниката за интензивно лечение на остри отравяния и токсикоалергии на МБАЛ към ВМА гр.Варна са постъпили 6977 пациенти с остри медикаментозни интоксикации (ОМИ). През анализираният период на предственото проучване средната честота на случаите годишно е 232.

ОТРАВЯНИЯ И ОМИ във Варненска област за периода 1991-2020



Фиг.4 Графично представяне на ОМИ спрямо общия брой отравяния във Варненска област за 30 годишен период.

Близката до линейна тенденция на намаляване на случаите на отравяния се дължат на различни фактори:

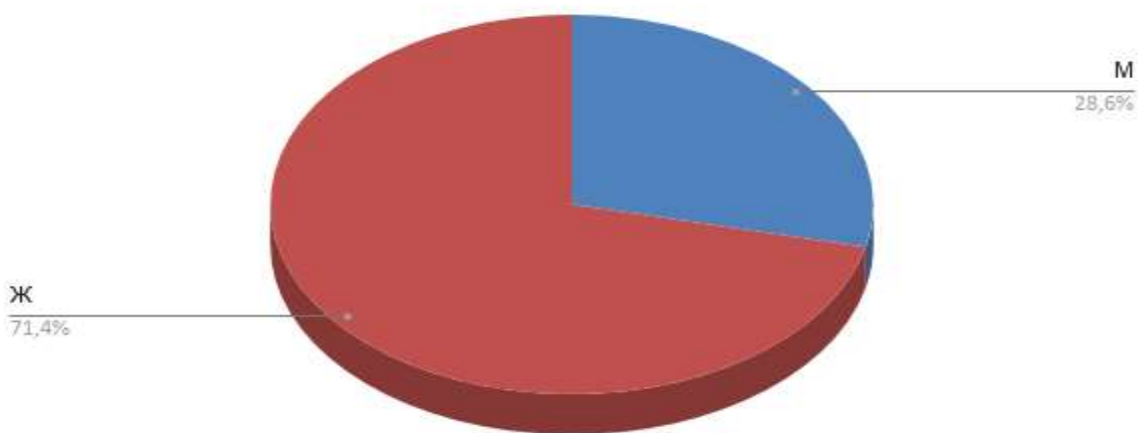
- Социалните, икономическите и културните характеристики на населението на Варненска област
- демографски фактори
  - отрицателен естествен прираст ( - 5.7% за 2020 ), според данни на НСИ
  - застаряване на населението (НСИ) и трайна емиграция на младото и работоспособно население
- контрол на отпускането и употребата на лекарствата и повишена квалификация на фармацевтите и помощник фармацевтите във Варненска област.

- Превенция

- особено в последните години е налице подобрена превенция на съхранението на лекарствени и средства, хранителни добавки в домашни условия.

Превенцията може да бъде осъществена чрез повишаване на осведомеността и информацията за рисковете от предозирането на един или повече лекарствени продукти с/без съвместна употребата на алкохол. Образователни и консултативни кампании биха могли да осигурят на здравните специалисти (лекари, фармацевти, медицински сестри и др.) необходимите знания относно оценката на риска от предозирание и ранното идентифициране на високорисковите пациенти.

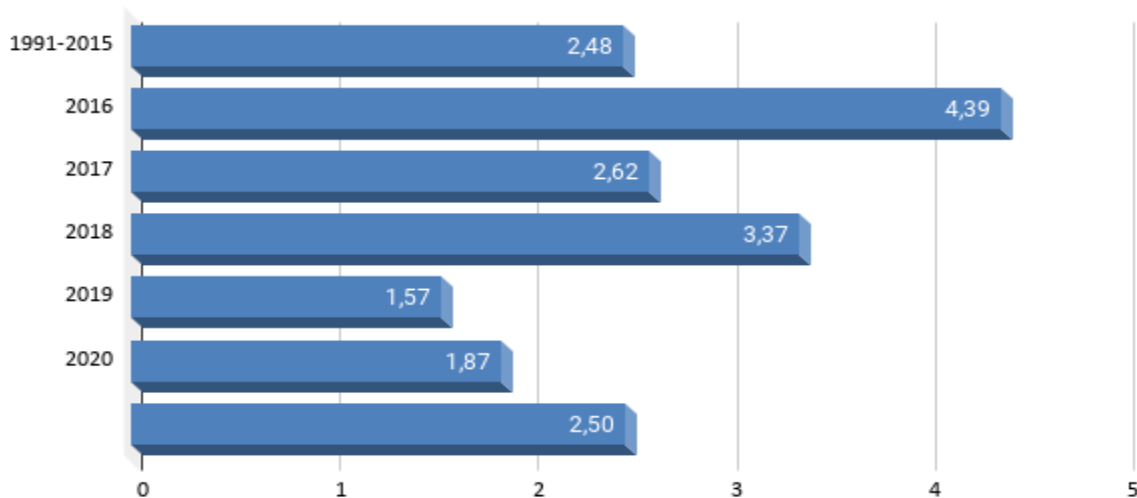
Разпределение по пол на ОМО за периода 1991-2020 г.



Фиг. 5 Разпределение по пол на случаите на ОМИ във Варненска област за 30 годишен период (1991-2020)

Отчетени са следните резултати по отношение на разпределението по пол - 71,4% от интоксикациите са наблюдавани при жени, срещу 28,6% при мъже. Жените са най-засегнати от отравянията видно от графиките. Фигурата показва устойчив и значителен превес на жените както при умишлено така и при случайно (неволно) предозирание. Тази тенденция се определя от общите социодемографски фактори като възраст, ниво на доходи, статус на заетост, образование, семейно положение и показатели на държавно ниво – социално осигуряване, разходи на домакинствата.

### Съотношение на ОМИ на база пол Ж:М за изследвания период

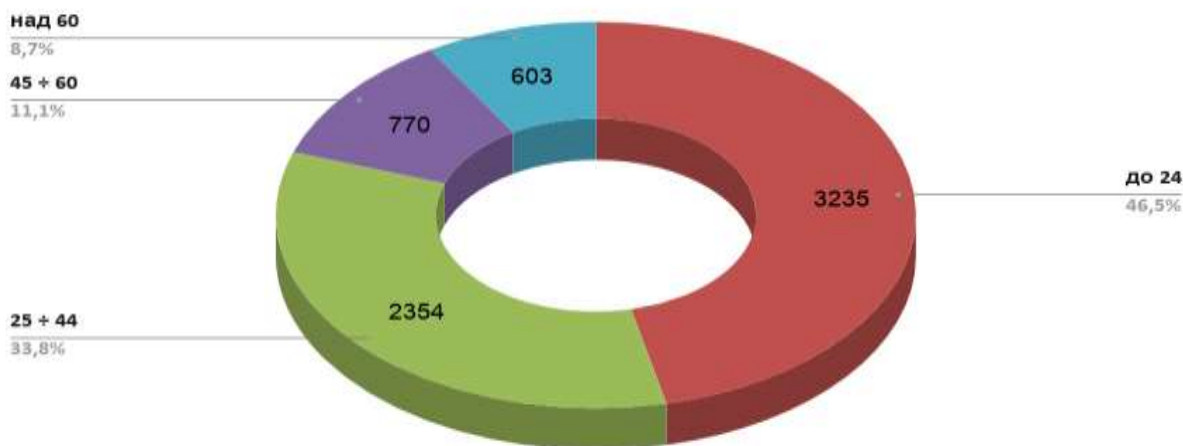


Фиг. 6 Съотношение на случаите на ОМИ по пол жени към мъже за изследваните периоди.

Жените са по-често диагностицирани и хоспитализирани в следствие на отравянията видно от графиките, като средното съотношението за 30-годишния период, жени: мъже е 2,50:1 (фиг.6). Наблюдава се устойчив и значителен превес на жените както при лекуваните за умишлено отравяне, така и при тези, които неволно са случайно са предозирали лекарства. Направеният анализ показва, че младите жени са два пъти по-склонни да бъдат жертви на медикаментозни отравяния със сицидна цел, отколкото мъжете, особено по време на тинейджърството. Причините за това могат да са разнообразни: по-чести депресии, уязвимост, метод за привличане на внимание, конфликти с партньор, спорове в обучението или на работното място и др. С намаляването на случаите през последните 2 години от наблюдавания период, съответно намалява и съотношението.

Клиничните прояви на остра токсичност с медикаменти е установено, че са повече или в по-малка степен еднакви при мъжете и жените, а управлението им следва принципите на добрата практика в клиничната токсикология.

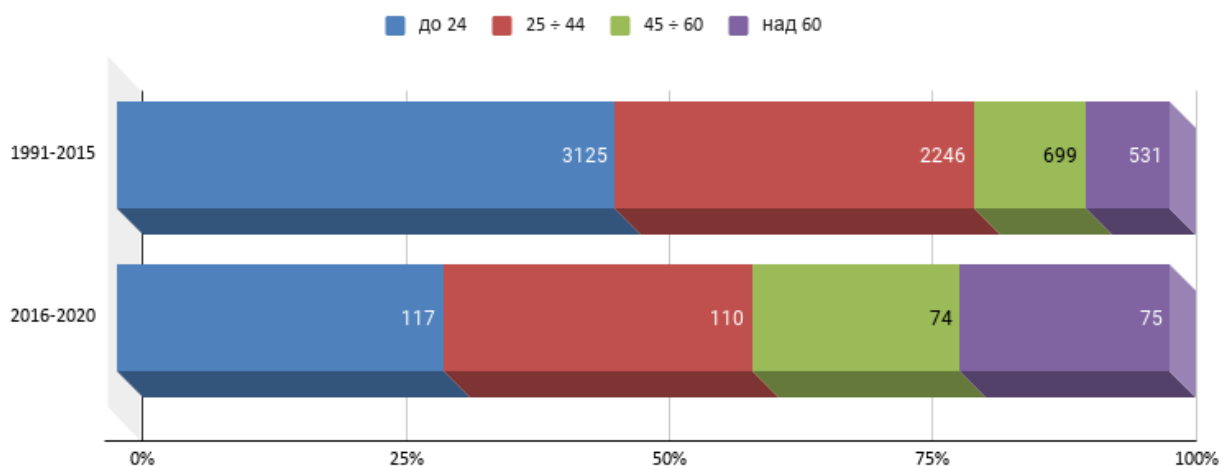
Разпределение на случаите на ОМИ по възраст за години 1991 - 2020



Фиг.7 Разпределение на случаите на ОМИ по възраст за години 1991 - 2020

Най-голям брой приети пациенти с остро отравяне се пада на възрастовите групи: до 24 годишна възраст (46,37 %) и 25-44 години (33,73%). Тези възрастови групи запазват водещата позиция през целия период на изследване(фиг.7). Може да се отбележи факта, че именно това са пациенти в активна трудоспособна възраст, а широко разпространената сред населението склонност към самолечение, съчетана с невежество, е основата, на която се дължи склонността към медикаментозни интоксикации, причиняващи умствени и физически увреждания.

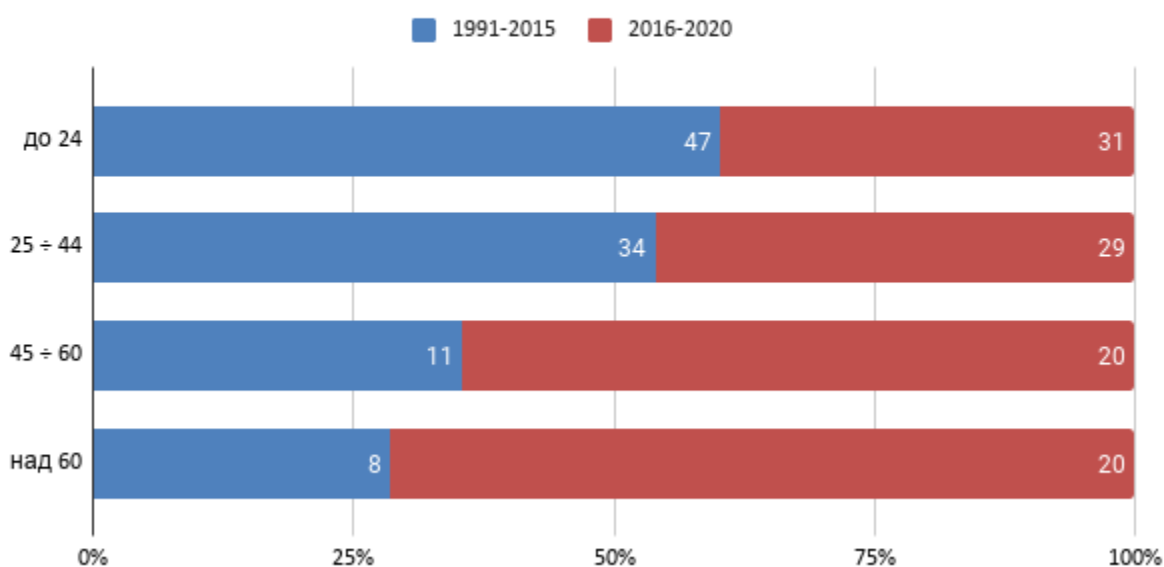
### Сравнение на разпределението по възрастови групи на пациенти с ОМИ за периодите 1991-2015г и 2016-2020г



Фиг. 8 Сравнение на разпределението по възрастови групи на пациенти с ОМИ за периодите 1991-2015г и 2016-2020г

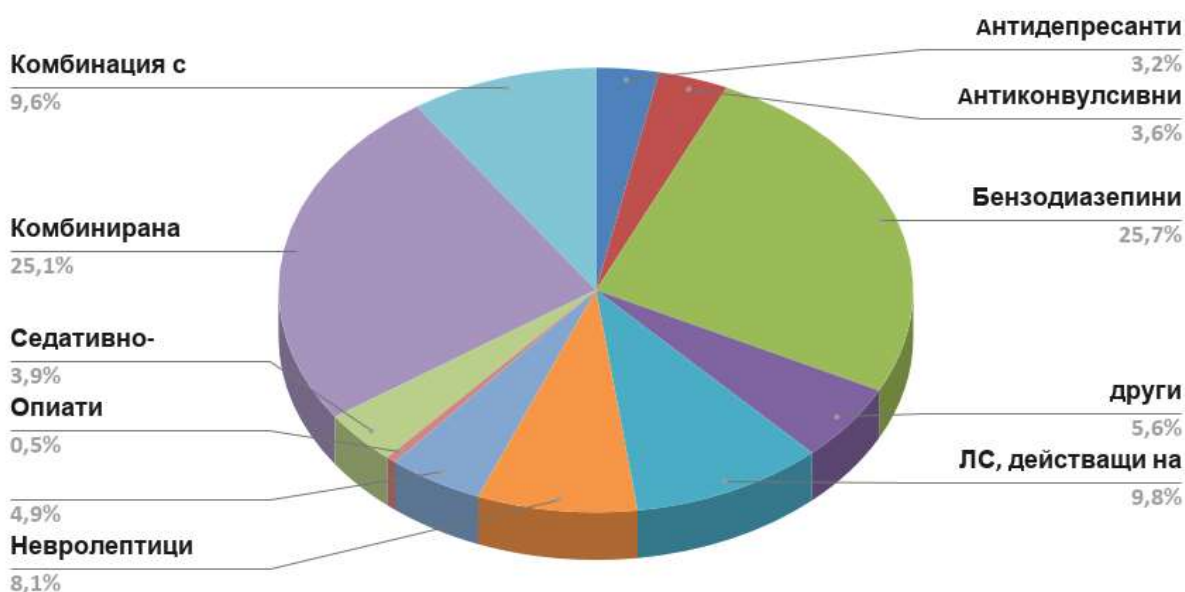
Може да се отбележи положителна динамиката на намаляване на броя на пациентите от тази възрастова група през последните 5 години - по 30% при възрастова група до 24 и 25-44, в сравнение 47.3% (до 24 годишните) и 34% (25-44) за периода 1991-2015 (фиг.8) и (фиг.9).

### Сравнение в проценти на разпределението по възрастови групи на пациенти с ОМИ за периодите 1991-2015г и 2016-



Фиг. 9 Сравнение в проценти на разпределението по възрастови групи на пациенти с ОМИ за периодите 1991-2015г и 2016-2020г.

Етиологично разпределение на ОМИ от 1991г до 2020г



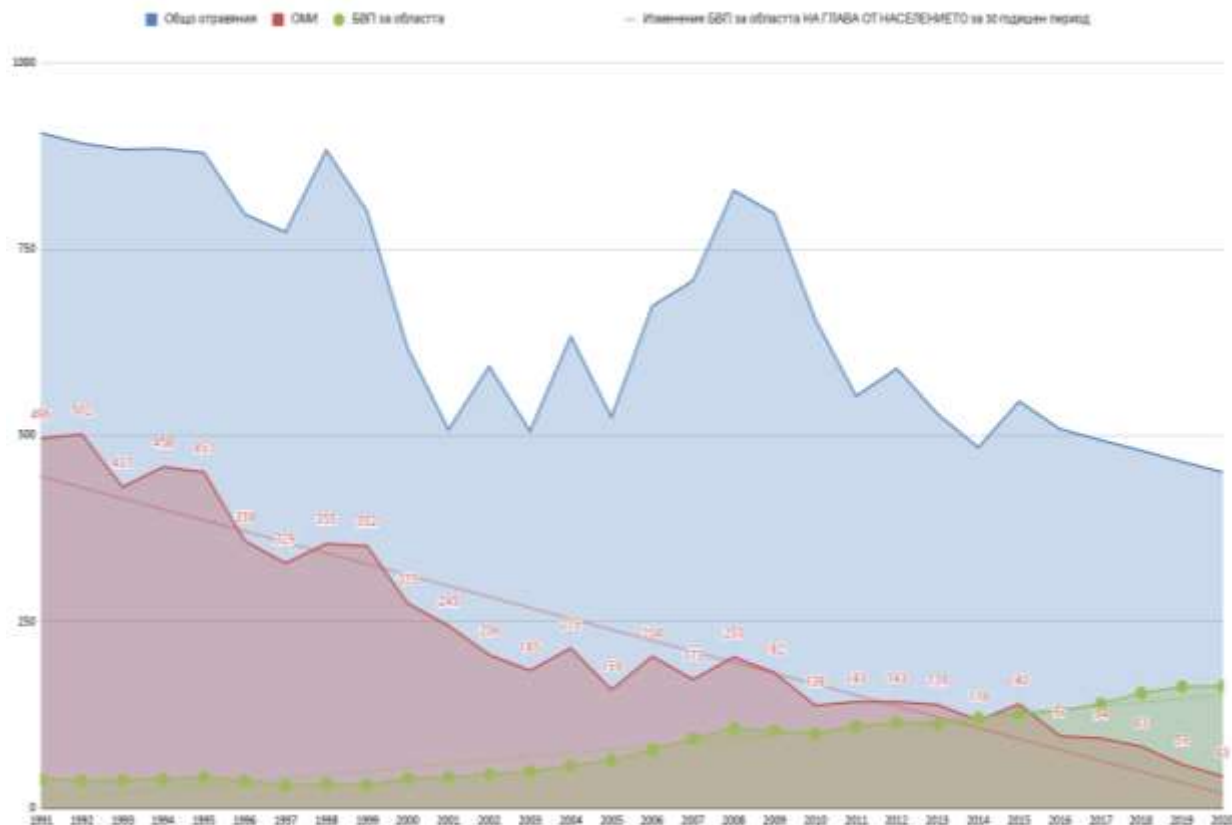
Фиг.10 Етиологично разпределение на случаите на ОМИ от 1991 до 2020г.

Острите медикаментозни интоксикации са разделени по етиологичен признак в 10 групи – бензодиазепини, сънотворни, невролептици, антидепресанти, противогърчови, нестероидни противовъзпалителни средства /НСПВС/, опиати, сърдечно-съдови, смесени медикаментозни интоксикации и съвместен прием на медикаменти с етанол/, други медикаменти /антибиотици, витамини, хормони и др./ За периода 1991-2020 най-многобройни са бензодиазепиновите отравяния (25,7%), следвани от смесените медикаментозни интоксикации(фиг.10). Резултатите от лечението на пациентите са били благоприятни за 99,29% от случаите, докато 0,71% от пациентите са починали (50 случая).



Фиг. 11 Съпоставка между ОМИ със суицидна цел и всички останали

Фигура 11 показва, че отравянията със суицидна цел представляват повече от 50% от общия брой на всички остри интоксикации за последните 5 години от разглеждания период. Умишленото самонараняване е основен предотвратим проблем за общественото здраве. Броят на смъртните случаи, в резултат на умишлено самонараняване, в това число с помощта на фармацевтични препарати за 2020 г за Североизточния регион е 8,7 на 100000 души от населението. Това поставя въпроси свързани с превенцията на сицидното поведение на населението на Варненска област.



Фиг. 12 Съпоставка на изменението на БВП на глава от населението за 30 годишен период с ОМИ като аспект на демографско проучване на ОМИ

С подобряването на социално икономическото положение на населението на Варненска област 2007г. е налице тенденция към спад на ОМИ и смъртност. В същото време се наблюдава възходяща тенденция към комбинирана употреба на различни групи медикаменти с/без алкохол, водеща до развитие на усложнения и удължаване на болничния престой. Това може да се дължи на наличието и нарастващата употреба на лекарства сред населението поради подобрените медицинско покритие и здравно осигуряване, както и на факта, че лекарствата се получават и употребяват лесно и поради общото невежество относно щетите, които се очакват при употребата на по-високи дози (фиг.12).



## Бензодиазепини (БЗД)



Фиг .13 Процентен дял на отравянията с БЗД спрямо всички ОМИ

От въвеждането им през 1960 г., бензодиазепините (БЗД) са широко използвани с различни индикации- антиконвулсивно, анксиолитично, антидепресивно действие, при алкохолна и никотинова абстиненция, безсъние, миорелаксиращо действие, неврози, емоционален стрес, фобии и др . Често се използват в комбинации с други медикаменти като преанестетични агенти. Разнообразното им приложение и масова употреба ги правят едни от най- честите причинители на остри отравяния. (69) Поради тази причина и те представляват най-голям процент от всички медикаментозни отравяния - 25,70% .

Бензодиазепините (БЗД) действат чрез potenziране активността на гама-аминомаслена киселина (GABA), която е основният инхибиторен невротрансмитер в централната нервна система. Повишената невротрансмисия на GABA води до седация, мускулна релаксация, анксиолиза и антиконвулсантни ефекти. Стимулирането на GABA рецепторите на периферната нервна система може да доведе до понижена сърдечна контрактилност и вазодилатация.

Скоростта на началното действие на БЗД се определя от способността му да премине кръвно-мозъчната бариера и от разтворимостта им. Сравнително липофилните представители (напр. Диазепам) обикновено имат по-бързо начало на действие, отколкото сравнително водоразтворимите БЗД (напр. Лоразепам). На българският пазар някои от познатите представители са посочени в табл. 17.

Табл.17 Лекарствени продукти,съдържащи бензодиазепини на българския пазар

Диазепам	Диазепам таблетки 5/10 мг X 10 бр Диазепам Софарма 5 mg/ml инжекционен разтвор 2 ml x 10
Мидазолам	Мидазолам 1 mg/ml инжекционен разтвор Мидазолам 5 mg/ml инжекционен разтвор- 3ml x 10 Мидазолам 5 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор
Бромазепам	Лексотан 3 mg таблетки x 30
Алпразолам	Ксанакс 0,25/0,50 mg таблетки x 30
Лоразепам	Лорапам 1/ 2,5 mg таблетки x 10
Клоназепам	Клоназепам 0,5/ 2 мг таблетки x 30 Клоназепам 1 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор 1 ml x 10

Тревожност будят опасенията за летален изход и свързани със здравните последствия от дългосрочната употребата на бензодиазепини за (напр. повече от две до три седмици), комбинирането им с опиоиди и/или алкохол и др. Въпреки че подлежат на специален режим на предписване и отпускане (зелена рецептурна бланка), бензодиазепините са сред най-честите причинители на остри интоксикации. Представители от тази група стават основа на немедицинска употреба и незаконна продажба в интернет, с което нареждат бензодиазепините към нелегалните наркотици. Методи, чрез които се отклонява от стандартната им употребата са :

- нерегламентирана продажба в интернет;
- многократно предписване и изпълнение на рецепти;
- получаване на рецепти от различни лекари;
- кражба на лекарства;
- фалшифициране на рецепти

Вредите, свързани с хроничната злоупотреба с бензодиазепини сред населението, включват проблеми, свързани с развитието на бърза толерантност, зависимост. В случай на отнемане се наблюдават повишена тревожност, възбуда, обърканост и пристъпи на паника и може да доведе до остра психоза при пациенти от уязвимите групи – каквито са, употребяващите опиоиди. Рязкото прекратяване на употребата им е възможно да причини неконтролируеми и потенциално фатални конвулсии. Дълготрайната употребата на

бензодиазепини е свързана ефекти, включително прекомерна седация, депресия и проблеми с имунната система, особено изразени при възрастните пациенти /70/.

Симптомите на изолирано бензодиазепиново предозиране могат да включват депресия на централната нервна система (ЦНС), неясна реч, атаксия и променен психически статус, замайване, рядко срещана е респираторна депресия.

В изследването е установено, че бензодиазепините влизат в разнообразни комбинации между 2-9 лекарствени продукта с/без лекарско предписание, като най-често с такива подтискащи ЦНС – антидепресанти, седативно-сънотворни и др.

Комбинирането с етанол, води до значителна депресия на дишането и компрометиране на дихателните пътища.

Диагностично изследване при остро отравяне включват: пълна кръвна картина, изследване на урината, ЕКГ, рентгенография на гръдния кош, при наличие на респираторна депресия. Управлението на остро отравяне с бензодиазепини следва общите принципи за поддържащо лечение и наблюдение, поддръжка на дихателните пътища, стомашна промивка с активен въглен и др.

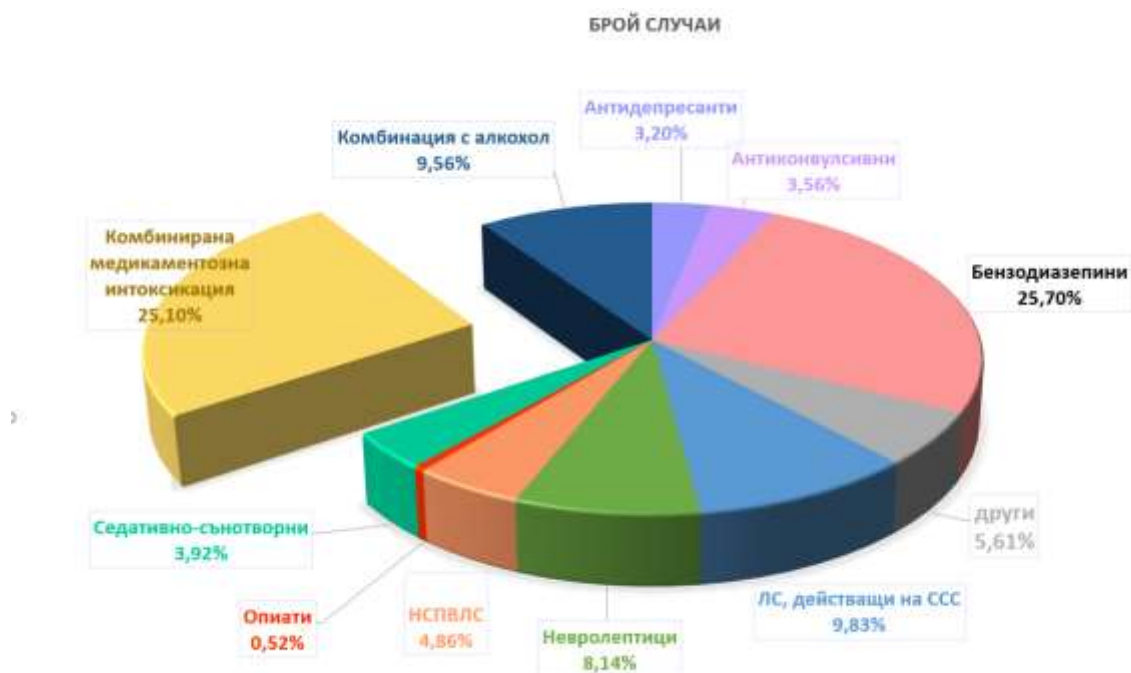
Съществува специфичен антидот при отравяне с бензодиазепини – Флумазенил. Флумазенил е конкурентен антагонист на БДЗ рецептора и ускорява възстановяването от бензодиазепинова седация и респираторната депресия до 1-2 мин след интравенозно приложение. Като нежелани реакции на Флумазенил могат да бъдат посочени възбуда, стомашно-чревни симптоми, суправентрикуларна аритмия и конвулсии. Флумазенил може да предизвика остри синдроми на отнемане при тези с хронична бензодиазепинова зависимост, което може да бъде животозастрашаващо /71/.

Усложненията на бензодиазепиновата токсичност включват: дихателен арест, аспирационен пневмонит, рабдомиолиза, смърт.

С цел предотвратяване на неблагоприятни събитията от бензодиазепинова интоксикации, могат да бъдат спазвани следните насоки:

- Изписване на бензодиазепа за кратки периоди от време в ниски дози;
- Да не се предписват бензодиазепини на пациенти, за които е известно, че злоупотребяват с наркотици или алкохол;
- Спирането им да става постепенно ;
- На пациентите да бъде предоставяна информацията относно рисковете от развитие на зависимост, нарушеното време за реакция, влиянието върху способността за шофиране или работа с машини. Предупреждение, че съвместната употреба с алкохол и опиати крие сериозни опасности;
- При пациенти в напреднала възраст, предразположени към неблагоприятни ефекти на бензодиазепините предписването и отпускането им да става с особена бдителност;
- Съществуващ риск от неонатални странични ефекти, поради преминаването им през плацентарната бариера.

## Комбинации от медикаменти



Фиг. 14 Процентен дял на комбинираните лекарствени интоксикации спрямо всички ОМИ

Съвременните данни за населението на ЕС, посочват, че дялът на възрастните хора (на възраст 65 или повече години) е 20,3 % (увеличение с 2,9 процентни пункта в сравнение с 10 години по-рано) към 2019 г. Най-големите дялове на лицата на възраст 65 или повече години в общото население са отчетени в Италия (22,8 %), Гърция (22,0 %), Португалия и Финландия (по 21,8 %). В България продължава процесът на застаряване на населението. В края на 2019 г. лицата на 65 и повече навършени години са 1 504 088, или 21.6% от населението на страната. В сравнение с 2018 г. дялът на населението в тази възрастова група нараства с 0.3 процентни пункта. Процесът на застаряване е по-силно изразен сред жените отколкото сред мъжете. Относителният дял на жените на възраст над 65 години е 25.1%, а на мъжете - 17.9% /68/.

С напредване на възрастта хората развиват множество симптоми и заболявания, в допълнение към хроничните заболявания в зряла възраст, включително Алцхаймер, Паркинсон, инсулт, артрит, ревматизъм, остеопороза и фрактури и др. Това определя необходимостта от употребата на множество лекарства, вариращи от 5-10. С това политерапията често е задължителна при лечението на общите заболявания. При възрастни варира от 11,5% до 62,5%. Това създава риск от настъпване на множество и разнообразни нежелани лекарствени реакции или комбинирана медикаментозна интоксикация. Комбинирана лекарствена интоксикация (КЛИ) се появява, когато се приемат две или повече вещества едновременно и може да доведе до сериозни животозастрашаващи

състояния, включително смърт. В изследването те са на второ място по разпространение сред всички медикаментозни отравяния (25,1 %). Като за последните 5 години от периода броят на комбинираните лекарствени продукти, ОТС – продукти и хранителни добавки варира между 2 и 9 броя, което е предпоставка за усложнени диагностика и лечение . Предозирането може да възникне, когато случайно или умишлено се приеме твърде много лекарство, погълне се грешно лекарство, приема се повече от предписаното или погрешно се дава неправилна комбинация от лекарства. Аналгетици, антихипертензивните, мултивитамините са често срещаните лекарства, които се използват при комбинираното медикаментозно отравяне /72,73/.

### **Отравяне в следствие на „случайно“ предозирание с лекарства**

Предозирането се счита за случайно, ако пациента е приел лекарството по погрешка, използвал неправилно лекарство или употребява твърде много лекарство по погрешка. Случайно предозирание може да се осъществи и по време на медицински или хирургични процедури.

При възрастни пациенти обикновено се случва в резултат на прием на комбинации от различни лекарства; при неспазване инструкциите на лекаря или фармацевта; употреба на повече от едно лекарство с една и съща активна съставка; използване на неправилен дозиращ прибор (например супена лъжица, а не чаена лъжичка ); забравяне колко точно лекарства вече са приети; „опитване“ от лекарства, предназначени за друг пациент и др ; Основни рискови групи при „случайното“ предозирание освен възрастните, полиморбидни пациенти, са и децата. При последните „неволното“ поглъщане представлява сериозна заплаха. Най-често срещаната група лекарства, които са довели до отравяне, са аналгетиците и НСПВЛС - парацетомолът и ибупрофенът. Повечето аналгетици се предлагат като лекарства без рецепта и се откриват в почти всяко домакинство за облекчаване на болката. Други лекарства, представляващи потенциален риск за неумишлено поглъщане са: антихипертензивните, антидиабетни, противоастматични, антиконвулсанти и антипсихотици, поради факта, че са най-откриваеми в домакинствата. Предпоставки „случайното“ отравяне при деца са: изследователското поведение при децата; подражаване на възрастните; лошо съхранение на лекарствата; липсата на надзор от възрастни; неправилно дозиране от страна на възрастен и др. / 73,74,75,76/.

### **Отравяне в резултат на умишлено поглъщане на лекарства**

Самоотравянето с лекарства е сред най-често срещаните средства, използвани от индивиди при опит за самоубийство. Умишленото самоотравяне варира от 0,5-10% от всички при прием в спешно отделение или токсикологична клиника в различните държави. Към умишленото самоотравяне се насочват пациенти, които добре обмислено и без намеса на друг следват поведение, което ще доведе до самонараняване или унищожаване. Когато дадено лице умишлено приема вещество в по-голямо количество, с намерението чрез

действителни очаквани физически последици да иницира желаните промени. При възрастни това се свързва със специфичен домашен стрес, здравословни или финансови проблеми, конфликт с други членове на семейството. Най-често се използват лекарствата, предписани за лечение на медицинските състояния на пациентите в различни комбинации /77,78,79/.

Използването на повече от едно вещество е често срещано при умишленото самоотравяне. В проучване е установено, че 6,2% от епизодите на самоотравяне с няколко различни са значително по-чести сред жените, отколкото мъжете. Взаимодействията лекарство /лекарство могат да влошат ефективността на едно или повече лекарства или да доведат до други нежелани събития /80/.

Потенциално опасни и смъртоносни комбинации от лекарства са :

- Взаимодействието между две серотонергични лекарства, които действат по различни механизми, като например SSRI или инхибитор на обратното поемане на серотонин / норепинефрин (SNRI), едновременно с трамадол, тразодон, декстрометорфан или линезолитид, предизвиква т. нар. серотонинов синдром. Характеристиките на серотониновия синдром включват промени в психичното състояние, невромускулна хиперактивност и автономна хиперактивност /81/.
- Взаимодействие между статини (3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А редуказни инхибитори) и CYP3A4 инхибитори ( фибрати- особено гемфиброзил, азолни противогъбични средства, амиодарон, макролиди - еритромицин и кларитромицин, протеазни инхибитори (напр. Ритонавир) и блокери на калциевите канали - верапамил и дилтиазем). Значително се увеличава рискът от проява на рабдомиолиза, която се характеризира като тежко и дори животозастрашаващо патологично състояние, при което се наблюдава миолиза на напречнонабраздената мускулна тъкан и отделяне на големи количества мускулен белтък миоглобин в кръвта. Симвастатин и ловастатин влизат най-често във взаимодействия с други лекарства, докато правастатин и розувастатин най-рядко /82/.
- Едновременното приложение на кларитромицин ( CYP3A4 инхибитор) с вазодилатиращи блокери на калциевите канали, като амлодипин и фелодипин, може да причини хипотония и остра бъбречна недостатъчност. Потенциална летална комбинация е едновременния прием на кларитромицин и колхицин , което може да наруши елиминирането на колхицин да доведе до доведе до продължителна експозиция на лекарството и токсичност.
- Съвместна употреба на триметоприм/ сулфаметоксазол и ACE- инхибитори/ или блокери на ангиотензиновите рецептори може да увеличи серумния калий до животозастрашаващи нива, включително до внезапна смърт при пациенти /83,84/

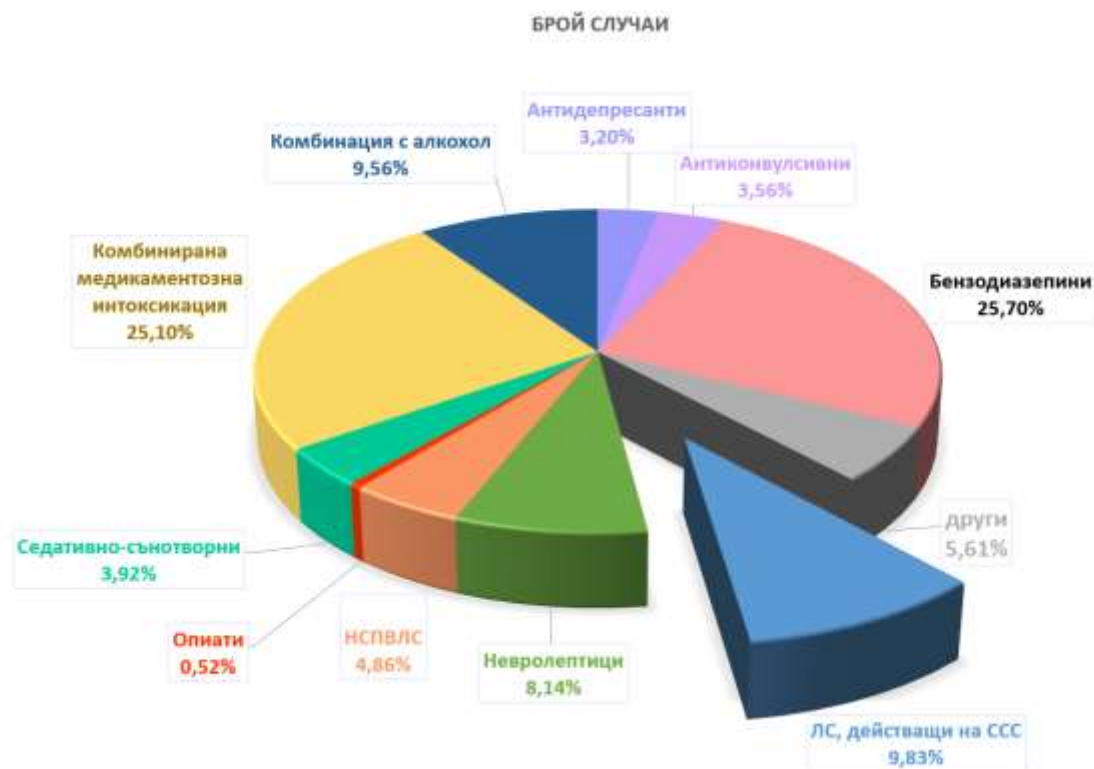
- Взаимодействие между НСПВС и антихипертензивни ЛП. НСПВС блокират ензимите циклооксигеназа COX-1 и COX-2, което нарушава синтеза на простагландини. Инхибирането на простагландините от своя страна повишава артериалния гладкомускулен тонус и оказват дозозависим ефект върху натриурезата, което води до задържане на течности. Чрез тези механизми НСПВС могат да намалят ефективността на някои от най-често използваните антихипертензивни средства (диуретици, ACE- инхибиторите и блокери на ангиотензиновите рецептори ) и да влошат хипертонията на пациентите. Едновременната употреба на НСПВС с антихипертензивните ЛП води и до повишен риск от остра бъбречна недостатъчност. Най-силен ефект върху кръвното налягане са индометацин, пироксикам и напроксен. НСПВС, които имат междинен ефект върху кръвното налягане, включват ибупрофен, рофекоксиб и целекоксиб.
- Често с фатален изход се презентира комбинираната употреба на опиоиди и бензодиазепини. Изследвания предполагат, че БДЗ могат да играят роля в 80% от неволните смъртни случаи от предозиране, включващи опиоиди, главно поради респираторна депресия. Бензодиазепините имат леки респираторно-депресиращите ефекти, но за сметка на това увеличават и / или удължават тези ефекти при опиоидите.

Симптомите на комбинирана лекарствена интоксикация могат да варират в зависимост от това кои лекарства са приети. Управлението на подобен тип интоксикация зависи от конкретната (ите) отрова (и), съществуващата и прогнозираната тежест на заболяването и изминалото време между експозицията и представянето.

Лечението следва следва основни стъпки :

- диагностична оценка на дишането, дихателните пътища, жизнените показатели, психичното състояние, размера на зениците и температурата и влажност на кожата, електрокардиографиране, кръвни изследвания и стабилизация,
- поддържащи грижи, стомашно-чревна деконтаминация,
- антидотна терапия
- естракорпорални методи (хемодиализа, хемоперфузия на въглен, непрекъсната венозна хемофилтрация и обменна трансфузия).

## Лекарства, действащи върху сърдечно -съдовата система



Фиг.15 Процентен дял на отравянията с лекарства, действащи на ССС спрямо всички ОМИ

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са на първо място сред причините за смърт в световен мащаб, отнемайки около 17,9 милиона живота всяка година. ССЗ са група заболявания на сърцето и кръвоносните съдове и включват коронарна болест на сърцето, мозъчно-съдова болест, ревматична болест на сърцето и други състояния /85/.

За нашата страна смъртните случаи от сърдечно-съдови заболявания остават водеща причина за смърт както за жените, така и за мъжете. Въз основа на данни от Европейската система за здравни интервюта (EHIS), 3 от всеки 10 души в България живеят с хипертония /86/.

Предозирането със сърдечно-съдови лекарства е свързано със значителна заболеваемост и смъртност. Третата група медикаменти са именно лекарствените продукти, действащи на сърдечно-съдовата система - 9,83% от всички медикаментозни отравяния. Отравянето с тези лекарства обикновено е причинено от случайно поглъщане от деца или умишлено поглъщане от възрастни с цел самоубийство. Други причини за интоксикации включват неправилен прием или комбиниране. Взаимодействията с лекарства, които влияят на сърдечната проводимост, инотропията или метаболизма чрез ензимите на цитохром Р450, също могат да предизвикат токсичност. Определянето на точна токсична доза за даден



индивид е трудно поради променливостта в специфични за пациента фактори като възраст, генетика, здравословно състояние и други наскоро приети вещества /87,88/.

Честотата на отравянията със сърдечно-съдови лекарства в световен план е различна – както следва 1% от отравянията в проучване от Mashhad, Иран, 6% в проучване от САЩ . В проучване от Осло (Норвегия), сърдечно-съдови лекарства са причинили 3% от всички отравяния при възрастни 8,6% от всички отравяния при възрастни в Екатеринбург през 2009 до 2010 г. /85,86/. В предственото проучване отравянията с лекарства, действащи на ССС представляват 9,83% от всички ОМИ за Варненска област.

Табл.18 Лекарствени продукти, действащи на ССС, познати на българския пазар

<p>I. Кардиотонични лекарствени средства ( T46.0 )</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Дигоксин Софарма 0,25 mg таблетки x 20</li> <li>● Дигоксин Софарма 0,25 mg/ml инжекционен/инфузионен рзтвор- 2ml x 10</li> <li>● Ланитоп 0.1 mg таблетки x 30</li> </ul>
<p>II. Блокери на калциевите канали (T46.1)</p>	<p>A. Производни на фенилалкиламина ( верапамил)</p> <p>Изокор, Изоптин, Верапамил – в различни дозови единици и лекарствени форми – инжекционни разтвори, таблетки с удължено освобождаване, филмирани таблетки</p> <p>B. Производни на 1,4-дихидропиридина ( амлодипин, нифедипин, фелодипин)</p> <p>Аксел,Аген, Амлодипин, Амловаск, Амлодигама,Нордипин, Норваски, Тенокс, Коринфар, Кордафлекс, Ауронал, Коринкер, Фелохексал, Плендил и др - в различни дозови единици и лекарствени форми- таблетки с удължено освобождаване, филмирани таблетки</p> <p>C. Бензодиазепинови производни ( дилтиазем)</p> <p>Алдизем, Дилтиазем - в различни дозови единици</p>

<p>III. Други антиаритмични средства, неклассифицирани другаде (Т46.2)</p>	<p>A. Антиаритмични препарати I клас (лидокаин, пропафенон)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Лидокаин Софарма 10 mg/ml инжекционен разтвор - 10 ml x 50</li> <li>○ Пропастад, Ритмонорм, Ритмокард таблетки 150/300 мг</li> </ul> <p>B. Антиаритмични препарати III клас (амиодарон)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Кордарон 150 mg/3 ml инжекционен разтвор x 6</li> <li>○ Кордарон 200 mg таблетки x 30</li> </ul>
<p>IV. Коронарни вазодилатори, неклассифицирани другаде (Т46.3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Дипиридамола</li> </ul> <p>Антистенокардин 25 mg обвити таблетки x 60</p>
<p>V. Инхибитори на ангиотензинконвертиращите ензими (Т 46.4)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Еналаприл</li> </ul> <p>Берлиприл, Еналаприл, Енахексал, Енап, Лаприлен, Ренаприл, Ренитек, Вазопрен - в различни дозови единици и комбинации</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Периндоприл</li> </ul> <p>Пренеса, Престариум, Стопрес- в различни дозови единици и комбинации</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Лизиноприл</li> </ul> <p>Кордакер, Лизиноприл, Линиприл, Скоприл, Витоприл- в различни дозови единици и комбинации.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Трандолаприл</li> </ul> <p>Гоптен 0,5 mg твърди капсули x 20</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Ангиотензин-II-рецепторни антагонисти (сартани)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Лосартан</li> </ul> <p>Лориста, Лозап - в различни дозови единици и комбинации.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Валсартан</li> </ul> <p>Диован, Сартег, Сартовал, Валсакор, валтензин, Валсавил- в различни дозови единици и комбинации.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Ирбесартан</li> </ul> <p>Ирбек, Ирбесо, Ирбесан 150/300 mg – като</p>

	<p>самостоятелен продукт и в комбинации</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Кандесартан</li> </ul> <p>Атаканд, кандекард, Кантаб, Репидо - в различни дозови единици</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Телмисартан</li> </ul> <p>Актелсар, Танидон, Телсарт - в различни дозови единици и комбинации</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Олмесартан</li> </ul> <p>Олместа, Тенсар - в различни дозови единици и комбинации</p>
<p>VI. Други хипотензивни средства, неклассифицирани другаде ( T46.5 )</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Клонидин</li> </ul> <p>Хлофазолин 150 микрограма таблетки x 50 Хлофазолин 150 микрограма/ml инжекционен разтвор</p>
<p>VII. Антихиперлипидемични и антиатеросклеротични средства ( T46.6 )</p>	<p>А. Инхибитори на HMG-CoA редуктазата (статици)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Аторвастатин</li> </ul> <p>Арагил , Аторис, Аторвин, Сортис, Торвакард - в различни дозови единици и комбинации</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Ловастатин</li> </ul> <p>Холетар 20 mg таблетки x 30</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Симвастатин</li> </ul> <p>Акталипид, Неосимва, Симвастатин, Вазилип, Зокор, Симвакор- в различни дозови единици и комбинации</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Розувастатин</li> </ul> <p>Крестор, Ромазик, Росста, Росукард, Розвера, Заранта - в различни дозови единици и комбинации</p> <p>Б. Фибрати</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Фенофибрат</li> </ul> <p>Фибранор, Липантил 160 mg филмирани таблетки</p> <p>В. Инхибитор на абсорбцията на холестерол (ezetимиб)</p> <p>Езен 10 mg таблетки x 30</p>

<p>VIII. Периферни вазодилататори ( T46.7)</p>	<p>A. Преки периферни вазодилататори Агапурин, Пентили, Вазонит, Нерголин, Сермион, кавинтон, Вицетин, Дузодрил, Дузофарм, Цинаризин, Сибелиум - в различни дозови единици, комбинации и лекарствени форми – инжекционни разтвори, обвити таблетки, твърди таблетки, капсули</p> <p>B. Фитопрепарати донори на NO – съдържат екстракт от Гинкго Билоба</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Танакан 40 mg филмирани таблетки x 20</li> <li>• Тебокан 120 mg филмирани таблетки x 30</li> </ul> <p>C. селективни <math>\alpha</math>1-блокери ( Доксазозин) Кардура, Зоксон, Доксасосин - в различни дозови единици</p>
<p>IX. Антиварикозни средства, включително склерозиращи агенти ( T46.8)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диосмин и хесперидин</li> </ul> <p>Детралекс 500 mg филмирани таблетки x 30 x 60 x 90</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Стандартизиран лекарствен продукт по отношение съдържанието на процианодолови олигомери</li> </ul> <p>Ендотелон 150 mg стомашно- устойчиви таблетки x 20</p>
<p>X. Антагонисти на <math>\beta</math> - адренорецепторите (T44.7)</p>	<p>A. Неселективни бета – блокери</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Пропранолол Актавис 20 mg таблетки x 50</li> <li>- Дароб 160 mg таблетки x 20</li> <li>- Сотагамма 80 mg таблетки x 20</li> <li>- Сотахексал 80 mg таблетки x 20</li> </ul> <p>B. Селективни бета – блокери</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Бетаблокада, Беталок, Егилор, Метостад, Метопролол 50/ 100 mg таблетки с удължено освобождаване</li> <li>• Атенолол-Чайкафарма 50mg таблетки x 30</li> <li>• Бипрол, Бизор, Бизогама, Конкор, Блокбис, Биволет, Бравилор - в различни дозови единици и комбинации Небикард , Небилет, Небиволол 5 mg</li> </ul>

Сърдечно-съдовите лекарства се определят като лекарства предписани за лечение на артериална хипертония, сърдечна дисритмии, сърдечна исхемия и сърдечна недостатъчност. Представителите на тези лекарства са от различни фармакологични групи.( табл.18). Значителна част от тях се предписват и отпускат за домашно лечение на хронично болни, здравноосигурени пациенти и подлежат на напълно или частично заплащане от НЗОК.

Най- значими по отношение на острите медикаментозни отравяния са лекарства от групите на бета-блокери, блокери на калциевите канали, дигоксин, инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, клонидин (централно-действащ алф2-агонист) /89,90,91,92/.

### **Бета- блокери**

Бета-блокери са отдавна познати лекарства, в допълнение към традиционната си роля за лечение на хипертония и други сърдечно-съдови заболявания, те се използват и при мигренозно главоболие, хипертиреозидизъм, глаукома, тревожност и различни други разстройства.

$\beta$ -адренергичният антагонизъм намалява активността на вътреклетъчната мембрана, свързана с аденилатциклаза, което води до намаляване на цикличния аденозин монофосфат (сАМР). Това от своя страна понижава фосфорилирането на протеин киназа А в миокардната клетка, включително L-тип чувствителни на напрежение калциеви канали; това води до отрицателни хронотропни (забавяне на сърдечната честота) и инотропни (намаляване на сърдечната контрактилност), намалява кръвното налягане, консумацията на кислород от миокарда. Блокадата на бета2-адренорецепторите води до инхибиране отпускането на гладката мускулатура в кръвоносните съдове, бронхите, стомашно-чревната система и пикочо-половите пътища, инхибиране както гликогенолизата, така и глюконеогенезата, което може да доведе до хипогликемия /93,94,95/.

Най-токсичен сред предствотелите е Пропранололът и най-често се използва при опити за самоубийства в световен мащаб . Той е неселективен бета-блкер, демонстриращ равен афинитет както към бета1-, така и към бета2-рецепторите.Има мембранно стабилизираща активност, като това свойство обикновено не е очевидно при терапевтични дози, но във високи дози допринася за токсичност чрез удължаване на продължителността на QRS и нарушаване на сърдечната проводимост. Високата липидна разтворимост на пропанолол води до по-голям обем на разпределение и по-добро проникване в ЦНС. Липофилните бета-блокери се метаболизират предимно от черния дроб. Активният му метаболит (4-ОН пропанолол) удължава биологичната му активност /96/.

Първите изяви на предозиране могат да се появят 20 минути до 2 часа след прием, а симптомите се развиват в рамките на 6 часа. Асимптоматичната интоксикация се проявява главно при здрави лица с поносимост към тези лекарства.

Клиничните характеристики при остро отравяне включват:

- Хипотония и брадикардия (систолично налягане <80 mm Hg и сърдечна честота под 60 уд/мин)
- Хипотермия, хипогликемия
- Подтиснатост на съзнание и припадъци могат да възникнат в резултат на клетъчна хипоксия в резултат на намалена сърдечна работа, директен ефект на ЦНС, причинен от блокиране на натриевите канали, или дори в резултат на хипогликемия. Припадъците са генерализирани и могат да бъдат множество, но обикновено са кратки, с продължителност секунди до минути. Комата също е възможна, в зависимост от полуживота на препарата и съпътстващите заболявания на пациента /97/.
- Бронхоспазмът е рядко усложнение на терапията с бета-блокери или предозиране, но е по-вероятно при пациенти, които имат ХОББ. Дихателният арест също е описан с интоксикация с бета-блокери, особено с пропранолол, и се смята, че е в резултат на ЦНС-токсичност.

Целта на терапията при отравяне с бета-блокери е да се възстанови перфузията в критичните органи чрез подобряване на контрактилитета на миокарда, увеличаване на сърдечната честота или и двете.

- Инотропи и хронотропи - Епинефрин и атропин, с дози до получаване на реакция на пациента. Тези средства се използват за симптоматична брадикардия и / или хипотония. Катехоламините се използват при лечение на по-тежки случаи на отравяне с бета-блокери /98/.
- Калциев Хлорид - модерира работата на нервните и мускулите, като регулира прага на възбудимо въздействие. При високи дози пропранолол блокира калциевите канали, които могат да индуцират асистолия, AV блок и депресирано контрахиране на миокарда.
- Глюкагон - Интравенозният глюкагон обикновено се счита за лечение на първа линия. Глюкагонът активира аденилатциклазата, независима от  $\beta$ -адренорецепторите, което води до дозозависимо увеличение на cAMP, увеличаване на вътреклетъчния калций и увеличаване на контракциите на сърцето. Ако се покаже повишаване на сърдечната честота или кръвното налягане след първоначален болус от 10 mg, инфузия може да започне с 1–5 mg / час, титрирана до отговор /99/.
- Стомашно промивка - Прилагането на активен въглен при пациенти се случва в рамките на 1-4 часа от предозиране с  $\beta$ -блокери, при условие че дихателните пътища са свободни и е безопасно да се направи това /98/.
- Бензодиазепини - Бензодиазепините се считат за лечение на избор при пациенти с припадъци. От бензодиазепините лоразепам има най-дълго антиконвулсивно действие (4-6 h) и е предпочитан. С увеличаване на действието на GABA, който е основен инхибиращ невротрансмитер в мозъка, всички нива на ЦНС, включително лимбичната и ретикуларната формация,

могат да бъдат потиснати. Важно е да се следи кръвното налягане на пациента след прилагане на дозата.

- Хемодиализа - Хемодиализата може да бъде полезна при тежки случаи на предозиране с представители на бета блокери, които са слабо свързани с плазмените протеини и се екскретират непроменен с урината ( напр. атенолол) . Пропранолол, метопролол и тимолол не се отстраняват чрез хемодиализа.
- Кардиопулмонална реанимация - при пациенти, които не реагират на фармакологична терапия или за пациенти с torsade de pointes, които не реагират на магнезий.
- Високодозов инсулин - инфузията с инсулин с високи дози подобрява резултатите при отравяне с бета-блокери, както и при отравяне с блокери с калциеви канали. Механизмът на действие е чрез положителните инотропни ефекти на инсулина. Препоръчва се режим на прилагане от 1 U / kg инсулинов болус, последван от продължителна инфузия от 1-10 U / kg / h, но болуси до 10 U / kg и непрекъснати инфузии до 22 U / kg / h се използва с добри резултати и минимални нежелани събития(131). Прилагането на инсулин превключва клетъчния метаболизъм от мастни киселини към въглехидрати и възстановява калциевите потоци, което води до подобряване на сърдечната съкратителна способност. При няколко животозастрашаващи отравяния при хора, прилагането на инсулин с висока доза предизвиква сърдечно-съдова стабилизация, не оказва влияние върху сърдечната честота и електрическата проводимост в миокарда. В друго проучване, инсулинът с висока доза отменя отрицателния инотропен ефект на пропранолол до 80% от контролната функция и нормализираната сърдечна честота. Високодозовият инсулин води до значително намаляване на крайното диастолично налягане в лявата камера и значително увеличаване на обемния удар и сърдечния пулс. Вазодилаторният ефект се обяснява с повишено сърдечно отделяне, което води до оттегляне на компенсаторната вазоконстрикция /100/.
- Екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕСМО)- Оксигенацията на екстракорпоралната мембрана се определя като „използването на механични устройства за временно поддържане на работата на сърцето или белите дробове (частично или изцяло) по време на сърдечно-белодробна недостатъчност, което води до възстановяване или замяна на органи .ЕСМО подобрява хемодинамичните и метаболитните параметри при пациенти с лекарствоиндуциран кардиогенен шок /101,102,103/.
- Интравенозна маслена емулсия (ИМЕ) - Терапията с интравенозна маслена емулсия все по-често се използва като лечебно средство за токсичност за бета-блокери. ИМЕ обикновено се състои от средно- или дълговерижни триглицериди, или комбинация от двете. Най-често използваният състав се

състои от комбинации от триглицериди в концентрации от 10-30% заедно с яйчни фосфолипиди и глицерол. Кай-често се използва соево масло като източник на основните свободни мастни киселини линоленат и линолеат. Съществуват три възможни механизма на действие на липидните емулсии като антидоти /104/.

В кръвта ИМЕ съществува като малки маслени капки мазнини, в които липофилните съединения могат да се разтворят, при което ефективната тъканна концентрация на липофилно лекарство намалява.

Втори възможен вариант на антидотно действие е чрез увеличаване на доставките на енергия към сърцето. Масните киселини са основният субстрат за производството на АТФ в миокарда на сърцето при покой. Въпреки че резултатите от изследването варират в зависимост от значението на субстрата на масните киселини по време на сърдечен стрес, някои изследвания показват че увеличеното снабдяване с мастни киселини подобрява сърдечната работа в исхемичното или хиподинамично състояние /105,106,107/.

ИМЕ могат да доставят достатъчно голямо количество субстрат на мастни киселини. Когато се възстановяват нивата на енергийни субстрати, възстановява се и сърдечната функция също.

ИМЕ могат да възстановят функцията на миоцитите чрез увеличаване на вътреклетъчните калций. Активирането на калциевия канал е доказано от ненаситени (линолеат, линоленат и олеат) и наситени (палмитат и стерат) свободни мастни киселини с дълги вериги, които са основни съставки на интравенозните маслени емулсии. Възможно е всички 3 потенциални механизма да играят синергична роля в липидната терапия /108,109/.

## **Блокери на калциевите канали**

Блокерите на калциевите канали ( БКК) са сред най-често използваните сърдечно-съдови лекарства при възрастното население. В България за периода 2008-2012 предписаните лекарствени продукти от групата на калциевите блокери, отчита нарастване с 5,65% по данни на IMS Health, 2015-2018. Те се използват за лечение на широк спектър от клинични състояния, включително хипертония, суправентрикуларна тахикардия, вазоспазъм и мигренозно главоболие. Срещат се под различни търговски наименования, дозови единици и форми. Предозирането с тези лекарства може да има тежки хемодинамични ефекти или да бъде фатално. Токсичността от БКК може да възникне в резултат на еднократно остро поглъщане, което може да бъде неволно или умишлено, или при многократно или терапевтична употреба. Острата експозиция може да включва неволно поглъщане на втора терапевтична доза при пациент, който вече е на лекарството, неволно поглъщане на нечия друга терапевтична доза при пациент, който не е подложен на БКК, неволно “ опознавателно“ поглъщане от дете или умишлено поглъщане със суицидно намерение.



Калциевите антагонисти функционират чрез свързване към L-подтипа на потенциалзависимите бавни калциеви канали в клетъчните мембрани. Блокирането на инфлукса на  $Ca^{2+}$  през тях в миокарда и гладкомускулните клетки на съдовите стени води до намалена контрактилност на миокарда и периферна артериална вазодилатация, намалена сърдечна честота чрез инхибиране на синоатриалния възел, намалена сърдечна проводимост чрез инхибиране на атриовентрикуларен възел. Представителите на групата се абсорбират много добре орално, претърпяват обширен чернодробен метаболизъм с първо преминаване, липофилни са, свързват се лесно с плазмените протеини и имат голям обем на разпределение ( $> 2$  литра / kg). Продуктите с модифицирано освобождаване често съдържат по-големи количества от лекарството, но скоростта им на усвояване може да бъде много по-бавна и токсичността да се забави /110/.

Блокерите на калциевите канали се разделят на 3 подкласа с различен афинитет към сърдечната тъкан и съдовата гладка мускулатура.

- Фенилалкиламини (верапамил). Верапамил има силен афинитет към миокарда и съдовата гладка мускулатура. Той потиска сърдечната контрактилност, SA възловата автоматичност, AV възловата проводимост и причинява мощна вазодилатация. Подлежи на чернодробен метаболизъм, като се получава един активен метаболит, норверапамил. Това съединение има 20% от фармакологичната активност на основното лекарство
- Бензотиазепини (дилтиазем). Дилтиаземът има ефекти подобни като верапамил, но с по-малък диапазон на вазодилатация и мощно намаление на сърдечна честота чрез инхибиране на синоатриалния възел
- Дихидропиридинови (нифедипин, амлодипин, фелодипин, израдипин, никардипин, нимодипин)- имат предимно вазодилататорно действие /111/.

Симптомите при отравяне с блокери на калциевите канали зависят от :

- Количество и състав на приеманото лекарство
- Прием на съпътстващи лекарства или алкохол
- Възраст
- Коморбидност
- Изминато време от приема
- Първоначален сърдечен ритъм
- Изминато време до започване на лечението

При предозиране серумната и тъканната концентрации на тези лекарства са с големи стойности. Верапамил и дилтиазем причиняват значителна брадикардия, хипотония, нарушения на проводимостта и ритъма. Нифедипин предизвиква хипотония и рефлексорна синусова тахикардия. Други физиологични отговори при предозиране на БКК включват потискане на освобождаването на инсулин от панкреаса и намалено използване на свободни

мастни киселини от миокарда. Тези фактори предизвикват хипергликемия, лактатна ацидоза и депресирана сърдечна контрактилност /112/.

Други неспецифични симптоми на предозиране с БКК са : замаяност, слабост, синкоп, болка в гърдите, сърцебиене, обилно изпотяване, зачервяване, периферен оток, диспнея, обърканост, главоболие, гадене и повръщане.

Най-характерните констатации при физикалния преглед на пациенти, предозирани с БКК са : забавен пулс, хипотония и потиснато ниво на съзнание.

Средното време до появата на симптомите при отравяне с БКК е 3 часа (наблюдавани при препарати с незабавно освобождаване) до 14 часа (при лекарства с удължено освобождаване) /113/.

Подходът към тестване на пациенти със съмнение за отравяне с блокери на калциевите канали включва :кръвно – газов анализ и проследяване на серумни нива на глюкоза, калий, бикарбонат, лактат и калций както и ЕКГ изменения.

- Хипергликемия – при проведено ретроспективно проучване на 40 пациента, предозирани с недихидропиридин БКК се установява, че тежестта на токсичността корелира пряко със степента на хипергликемия /114/.
- Хипокалиемия - блокери на калциевите канали увеличават клетъчното усвояване на  $K^+$ . Умишлено поглъщане на големи дози верапамил, води значително до намаляване серумните концентрации на  $K^+$ . В един случай се наблюдава хипокалиемия (2,8 mmol / L) в рамките на 40 минути след поглъщането на 4,16 g верапамил с незабавно освобождаване /115/.
- Хиперлактамия, метаболитна ацидоза, хипокалциемия.

Токсичността от блокери на калциевите канали може да се прояви като някое от следните състояния :

- Брадикардия
- Атриовентрикуларен (AV) блок от първа, втора или трета степен
- Неспецифични промени на ST-T вълната
- Тахикардия - при дихидропиридините представители

При прогресиране на хипотонията и брадикардията е възможно развитие на кардиогенен шок. Дълбоката хипоперфузия и исхемия на крайните органи при остро предозиране могат да причинят инфаркт на миокарда, синдром на остър респираторен дистрес (ARDS), бъбречна недостатъчност, инфаркт на червата и исхемия и инсулт.

Лечението на острите отравяния с блокери на калциевите канали включва: стабилизиране на дихателните пътища, дишането и циркулацията, корекцията на киселинно-алкалните и електролитни аномалии и оптимизиране на сърдечната функция.

- Деконтаминация на ГИТ

Активен въглен – прилага се в доза от 1 gm / kg в рамките на 1-2 часа за лекарства с незабавно освобождаване и до 4 часа от поглъщането за такива с удължено освобождаване за пациенти в стабилно състояние /116/.

Стомашна промивка - Стомашната промивка е особено важна за пациенти, които са приели голяма доза лекарства или препарати със забавено освобождаване.

Полезността на стомашната промивка обаче все още се обсъжда. Съществува риск от аспирация на неусвоени лекарства, останали в стомаха. Поставянето на ендотрахеална тръба предпазва дихателните пътища по време на промивката и намалява риска от аспирация.

Прочистване на червата – при поглъщане на голям брой БКК таблетки, особено на такива с удължено освобождаване, хапчетата могат да се агрегират, образувайки безоари, които не могат да бъдат абсорбирани. В тази ситуация може да бъде предприето прочистване на червата с полиетилен гликол (PEG). При възрастни прилагайте PEG със скорост 1-2 L / h в продължение на 4-6 часа или докато поява на бистра течност от ректума.

Процедурата е абсолютно противопоказана при липса на перисталтика. Това предполага, че е настъпил илеус, вторичен за шок или лекарствена токсичност. При тези обстоятелства големи количества течност в червата водят до масивно им раздуване и съществува риск от перфорация.

- Фармакологично повлияване на остро отравяне с БКК

Калций – Калцият може да бъде приложен интравенозно под две форми – Калциев глюконат 8.94 мг / мл 10 мл и Калциев Хлорид 15% 10 мл. Като калциевият хлорид има 4 пъти по-голямо съдържание на калций от калциевия глюконат ((10% калциев хлорид: 272 mg елементарен калций или 13,6 mEq / 1 g ампула; 10% калциев глюконат: 90 mg елементарен калций или 4,5 mEq / 1 g ампула ). Обосновката за приложението е създаване на концентрационен градиент, достатъчно голям, за да преодолее частично блокадата на канала, задвижвайки потока на калция към клетките. Калцият може да подобри хипотонията и нарушенията на проводимостта, но е по-малко ефективен при лечението на брадикардия. Препоръките са за стартиране с 10-20 ml 10% калциев хлорид (30-60 ml за калциев глюконат) с повтарящи се болуси на всеки 10-20 минути. Продължителността на болусите трябва да трае не по-малко от 5 минути, тъй като по-бързото приложение може да причини хипотония, атриовентрикуларна дисоциация и камерно мъждене. Необходим е и мониторинг на нивата на калций 30 минути след започване на инфузията и на всеки 2 часа по време на инфузията /117,118/.

Високодозна инсулинова терапия (ВДИТ) – Високите концентрации на БКК при отравяне водят до потискане на освобождаването на инсулин от панкреаса и намалено използване на свободни мастни киселини от миокарда. Тези фактори предизвикват хипергликемия и лактатна ацидоза. Прилагането на големи дози инсулин помага за възстановяването на всички тези метаболитни нарушения чрез повишение на усвояването на глюкоза и лактат от миокардните клетки, подобряване миокардна функция без повишена нужда от кислород, усилване активност на пируват дехидрогеназа, като по този начин се ускорява окислението на лактата от миокарда и се изчиства цитозола от гликолитични странични продукти /119,120,121/. Индуцираната от инсулина хипокалиемия може също да осигури мембраностабилизиращ ефект, да удължи реполяризацията и да позволи на калциевите

канали да останат отворени по-дълго, като по този начин улеснява навлизането на калций по време на систола. Не е известна оптималната доза инсулин, която да се използва при ВДИТ. Прегледът на литературата посочва, че протоколите за терапията стартират с първоначален инсулинов болус от 1 IU / kg, последван от инсулинови инфузии от 0,5 IU / kg / час и 10% глюкоза във физиологичен разтвор. Нивата на кръвната захар се наблюдават на всеки 20 минути през първия час, а нивата на калий и глюкоза се следят на всеки час. Продължителността на ВДИТ се ръководи от хемодинамичните стойности. Неблагоприятните ефекти, свързани с терапията, са ниско ниво на глюкоза, ниско съдържание на калий и може би ниско съдържание на магнезий и фосфат /122/.

Използване на липидни емулсии – Блокерите на калциевите канали са липидоразтворими съединения, което оправдава използването на липидни емулсии с цел намаляване на токсичността.

Интравенозната липидна емулсия е емулсия масло във вода, която създава коцентрационен градиент в плазмата и по този начин изтегля разтворимия в липиди агент в липидната фаза в кръвта. Инфузията на липидна емулсия може да отдели липофилни лекарства като верапамил и дилтиазем и по този начин да намали обема им на разпределение. Също така се твърди, че вливането на липидна емулсия осигурява устойчив източник на енергия за мастните киселини на миоцитите в токсична метаболитна среда /123/.

За терапия с липидна емулсия, първоначално се прилага 20% липидна емулсия като болус от 1,5 ml / kg за 2-3 минути, последвана от инфузия от 0,25 ml / kg / min. Болусът може да се повтори при пациенти, които имат повторна токсичност или сърдечен арест. Препоръчва се максимална обща доза от 8 ml / kg.

Възможни нежелани ефекти от терапията във високи дози и многократно приложение включват остър панкреатит, остър респираторен дистрес синдром, синдром на претоварване на мазнини, предизвикващи хепатоспленомегалия, гърчове, мастна емболия и коагулопатия /124,125/.

Терапия с глюкагон - Глюкагонът е хормон, секретирани от алфа клетки на панкреаса. Действа чрез активиране на аденилат циклаза чрез G- протеини, подпомага навлизането на калций в клетките, което води до положителен хронотропен и инотропен ефект. Прилагането на глюкагон се осъществява чрез болус от 5-15 мг, последвани от инфузия (2-10 мг / час).

Нежеланите реакции, които може да предизвика терапията са гадене, повръщане, хипергликемия, хипокалиемия и илеус.

Вазопресорна терапия – Употребата на вазопресори (допамин, норепинефрин, епинефрин, фенилефрин) води до стимулиране контрактилитета на миокарда и вазоконстрикция, като по този начин подпомагат кръвното налягане и сърдечния дебит /126,127/.

Изследователски терапии на отравянията с БКК :

Метиленово синьо - Метиленовото синьо е тиазиново багрило. Метиленовото синьо, като инхибитор на гуанилат циклазата, намалява производството на цикличен гуанозин монофосфат (сGMP) и стимулира отделянето на азотен оксид (NO). Използва се за

подобряване на хемодинамиката при вазодилататорен шок, свързан със сепсис, вазоплегия след сърдечна хирургия, анафилактичен шок и токсичност на амлодипин и метформин /128/.

Левосимендан (Simdax 2.5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор) - Левосимендан увеличава чувствителността към калций на контрактилните протеини посредством калций-зависимо свързване на сърдечния тропонин. Левосимендан увеличава силата на съкращения, без да влияе на камерната релаксация. Освен това левосимендан отваря АТР-зависимите калиеви канали в гладкомускулните клетки на съдовата стена и по този начин предизвиква вазодилатация на системните и коронарни резистентни артериоли и системните капацитетни венозни съдове. Инфузията със Simdax увеличава коронарния кръвоток и подобрява перфузията на миокарда при пациенти. Тези благоприятни ефекти се постигат без значително повишаване консумацията на кислород от сърдечния мускул /129,130,131/.

- Нефармакологично повлияване на на остро отравяне с БКК

Екстракорпорална мембранна оксигенация ( ЕКМО)- екстракорпорална техника за осигуряване на продължителна сърдечна и дихателна поддръжка на лица, чиито сърце и бели дробове не могат да осигурят адекватно количество газообмен или перфузия, за да поддържат живота. ЕКМО работи чрез временно изтегляне на кръв от тялото, за да позволи изкуствена оксигенация на червените кръвни клетки и отстраняване на въглеродния диоксид.

Има два вида ЕКМО. VA ЕКМО е свързан както с вена, така и с артерия и се използва, когато има проблеми както със сърцето, така и с белите дробове. VV ЕКМО е свързан с една или повече вени, обикновено близо до сърцето, и се използва, когато проблемът е само в белите дробове /132/.

### **Сърдечни гликозиди**

Сърдечните гликозиди ( СГ ) са важен компонент във фармакологичната терапия на сърдечни заболявания като остра и хронична сърдечна недостатъчност, както и някои форми на предсърдно мъждене . Откриват се в естествени източници като *Digitalis purpurea* (червен напръстник) и *Digitalis lanata* ( вълнист напръстник); *Nerium oleander*( зокум ); *Convallaria majalis* ( момина сълза) и др.

Класификация на сърдечните гликозиди :

- Гликозиди на дигиталис : дигитоксин, дигоксин, целанид, ланатозид.
- Строфантови гликозиди: строфантин К.
- Адонизидни гликозиди: адонизид, инфузия на билки.
- Гликозиди на момина сълза : коргликон

Лекарствени продукти на базата на сърдечни гликозиди :

Дигоксин 0, 25 мг.х 20 бр. Софарма; Дигоксин ампули 0.5 мл / 2 мл \* 1 Софарма; Дигоксин-Рихтер табл. 250микрограма х50; Ланитоп таблетки 0.1 мг х 30 бр

Структурно сърдечните гликозиди представляват безазотни съединения. Молекулата им се състои от две части: захарна (гликон) и незахарна (агликон).

Специфичният кардиотоничен ефект се дължи главно на агликона, докато гликоните влияят върху разтворимостта, абсорбцията на лекарството, пропускливостта, способността да се свързват с протеини, метаболизма, елиминирането и продължителността на действие и следователно до голяма степен определят фармакологичните свойства.

Терапевтичната употреба на билкови сърдечни гликозиди продължава да бъде източник на токсичност и днес, независимо от значително намалената им клинична употреба, свързана с тясна терапевтична ширина и нежеланите лекарствени реакции.

Фармакокинетичните свойства на СГ се различават в зависимост от полярността на молекулите, степента на разтворимост във вода и липиди. Фармакокинетичните показатели за дигоксин например сочат варираща абсорбция в СЧТ, слаба свързаност с плазментите протеини, поради полярност. Само 1% от общото количество дигоксин в организма се открива в серума, от това количество, приблизително 25% е свързано с протеини. Плазменият полуживот е средно 40 часа, обем на разпределение - 6-8 l / kg при възрастни и достига 10-16 l / kg при деца, елиминирането се извършва в бъбреците (60-80%) и червата (20-40%). СГ се подлагат на ентерохепатален кръговрат /133/.

Сърдечните гликозиди директно инхибират  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазата, ензим върху мембраната на сърдечните и други тъкани, причинявайки вътреклетъчно задържане на  $\text{Na}^+$ , последвано от повишени вътреклетъчни концентрации на  $\text{Ca}^{2+}$ . Повишената вътреклетъчна концентрация на  $\text{Ca}^{2+}$  стимулира инотропията и брадикардията, а вътреклетъчното натрупване на  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  предизвиква частична деполяризация на мембраната, което увеличава автоматизма и камерната ектопия. Дигоксинът също така повишава вагусния тонус, водейки до брадикардия и нарушена проводимост през атриовентрикуларния възел /134,135/.

Основни симптоми при острото отравяне със СГ от старна на ЦНС включват: сънливост, летаргия, умора, невралгия, главоболие, замаяност, объркване, халюцинации, припадъци, невропатична болка. Промяната в цветното виждане (най-често в жълто-зеленото) е ранен показател за токсичност на дигиталис. Други състояния, които са характерни при остро отравяне са: фотофобия, намалена острота на зрението, жълти ореоли около светлини, "цветове на Ван Гог", диплопия и др.

Стомашно-чревните симптоми при остра токсичност включват: гадене, повръщане, анорексия, болки в корема, диария и др.

Сърдечните симптоми включват: сърцебиене, задух, синкоп, подуване на долните крайници, брадикардия, хипотония. Най-честите ЕКГ промените при терапевтичното дозиране или леко отравяне включват изравняване на Т-вълната и депресия на ST сегмента. Умереното отравяне се проявява като сърдечен блок от първа степен или синусова брадикардия. Тежкото отравяне се проявява като втора или трета степен сърдечен блок

поради инхибиране на атриовентрикуларния възел. Метаболичните отклонения включват хипер- или хипокалиемия, хипомагнезиемия / 136,137/.

Тежестта на симптомите на остра интоксикация с дигоксин засивят от възраста и наличието на съпътстващи заболявания на пациента като например: бъбречна и чернодробна недостатъчност, хипотирозидизъм, прием на диуретици и др.

Токсичната доза за дигоксин е  $> 2,4 \text{ ng / mL}$  и за дигитоксин  $> 35 \text{ ng / ml}$ , като симптомите на отравянето се проявяват в рамките на 6 часа от последната доза, независимо дали това е след остро или хронично отравяне.

Изследванията на пациенти със съмнение за СГ интоксикация включват :

- Биохимично изследване на кръв
- Изследвания на бъбречната функция
- Електрокардиограма (ЕКГ)
- Определяне на серумното ниво на дигоксин

Лечението при отравяне със СГ и се определят въз основа на оценката на тежестта на симптомите на пациента и от етиологията на възникване (случайно поглъщане, неволно или преднамерено предозиране, променен метаболизъм на дигоксин поради намален бъбречен клирънс или взаимодействие с други лекарства ) и цели регулиране на нивото на дигиталис, корекция на аритмия, предотвратяване на усложнения .

- Активен въглен – първа линия на лечение. Дози от 50-100 гр активен въглен се използват с цел намаляване на абсорбцията и прекъсване на ентерохепаталната циркулация. Ефикасността на метода е най-голяма 6-8 часа след поглъщането.
- Стомашна промивка - Стомашната промивка повишава вагусния тонус и може да влоши аритмията . Поставяне на атропин е възможно преди извършването ѝ.
- Лечение на метаболитните нарушения : При наличие на хиперкалиемия - натриев бикарбонат за коригиране на метаболитната ацидоза и инсулин и глюкоза, за да се подобри усвояването на калий от клетките. Хипокалиемия се наблюдава при интоксикирани пациенти със симптоми на диария или повръщане или приемащи лекарства като диуретици и трябва да бъде коригирана, тъй като тя увеличава кардиотоксичността СГ.

Това се постига чрез интравенозно приложение на калиеви препарати като калиев хлорид самостоятелно или в комбинация калиев хлорид 2 g, инсулин 6 единици, 5% разтвор на глюкоза 350 ml/ калиев хлорид 4 g, инсулин 8 единици, 10% разтвор на глюкоза 250 ml.

- Дигоксин- специфични антитела (ДСА) – имуноглобулинови фрагменти, които се свързват с дигоксин.Използват се при състояния като тежка брадиаритмия, сърдечен блок от втора или трета степен, камерна тахикардия или мъждене, предизвикани от отравяне с СГ. Други показания за употреба са поглъщане на значителни количества дигиталис ( 10 мг за възрастни ); серумно ниво на дигоксин над  $10 \text{ ng / ml}$  ;

хиперкалиемия (серумно ниво на калий над 5 mEq / L) ; бързо прогресиращи признаци и симптоми на токсичност /138,139,140/.

Започва се с натоварваща доза ДСА, последвана от поддържаща инфузия. Първоначалната доза незабавно улавя дигоксин от съдовото пространство, а поддържащата доза осигурява достатъчно ДСА, за да продължи да изтегля дигоксин от тъканта в серума. При остро предозиране се прилагат 4-6 флакона като натоварваща доза, последвано от 0,5 mg / min за 8 часа и след това 0,1 mg / min за около 6 часа. Средното време до първоначалния отговор е 19 минути; пълно отшумяване на симптомите настъпва до 88 минути. Елиминационният полуживот на комплекса лекарство-антитела е около 16 часа (диапазон, 20-30 часа). Афинитетът към дигитоксин е 10 пъти по-малък от този към дигоксин. Възможни странични ефекти на лечението с дигоксин-специфични антитела са – хипокалиемия и анафилаксия.

- Контрол на дисритмиите – по-чести са случаите на синусовата брадикардия, атриовентрикуларната блокада и камерната ектопия при остро отравяне с СГ. При тежка токсичност могат да се появят камерна тахикардия и камерно мъждене. Фенитоинът разделя инотропното и дисритмично действие на дигиталиса, като по този начин потиска индуцираните от дигиталис тахидисритмии, без да намалява контрактилните ефекти. Прилага се по терапевтична схема от 100 mg на всеки 3-5 минути (обща доза - 1000 mg) или в / в инфузия в доза 10-15 mg / kg за 1 или повече часа; за поддържащо лечение -400-600 mg в таблетки или капсули перорално 1 r / ден. Лидокаин 50-100mg за 3-4 минути, ако е необходимо се повтаря на всеки 5 минути до обща доза от 300 mg / ч. При тежка синусова брадикардия се използва атропин. Атропинът увеличава сърдечната честота чрез ваголитични ефекти, причинявайки увеличаване на сърдечния дебит. Магнезиевият сулфат притежава антидисритмични свойства, които са полезни при лечението на токсичност на дигоксин. Той забавя скоростта на образуване на импулси на синоатриалния възел и удължава времето за проводимост /141,142,143/.

## **АСЕ инхибитори**

Ангиотензин-конвертиращи ензимни инхибитори са едни от най-често използваните лекарства в кардиологията при следните състояния - лечение на систолна дисфункция на лявата камера, независимо от наличието или липсата на признаци на ХСН; хипертрофия на лявата камера; при лечение на артериална хипертония и повечето форми на симптоматична хипертония; при лечението на различни видове нефропатии, включително диабетна; включват се в системата от мерки за превенция на пациенти с миокарден инфаркт; повишена активност на ренин-ангиотензиновата система; недиабетна нефропатия; атеросклероза на сънните артерии; протеинурия / микроалбуминурия; предсърдно



мъждене; метаболитен синдром . ACE – инхибиторите се различават от останалите антихипертензивни лекарства със следните свойства:

- няма синдром на отнемане;
- не потискат ЦНС ;
- ефективно намаляване на хипертрофия на лявата камера, което елиминира рисковия фактор за развитие на миокардна исхемия;
- не влияят върху метаболизма на въглехидратите, поради което те се препоръчват при хипертоници с придружаващ диабет;
- не нарушават на метаболизма на холестерола; подобряват качеството на живот на болния, установено в множество проучвания /144/.

Съществуват различни класификации на ACE- инхибиторите. В зависимост от естеството на химическата група в лекарствената молекула, отговорна за взаимодействието с активния център на ACE, съществуват : /145/

- ACE инхибитори от първо поколение, съдържащи сулфхидрилна група: каптоприл, пивалоприл, зофеноприл;
- ACE-инхибитори от второ поколение, съдържащи карбоксилна група: еналаприл, лизиноприл, цилазаприл, рамиприл, периндоприл, беназеприл, моексиприл;
- ACE инхибитори от трето поколение (фосфор-съдържащи ACE инхибитори): фозиноприл

Класификация в зависимост от това дали ACE- инхибиторите са в активна форма или съществуват като про-лекарство:

- Първи клас - липофилните ACE инхибитори, които имат фармакологична активност и се метаболизират в черния дроб (каптоприл)
- Втори клас - липофилните пролекарства, които се активират след метаболитна трансформация в черния дроб и други органи (еналаприл, моексиприл, трандолаприл, фозиноприл)
- Трети клас - хидрофилните лекарства, които имат фармакологична активност и не се метаболизират в организма (екскретират се през бъбреците непроменени) (лизиноприл).

Според продължителността на клиничния ефект:

- лекарства с кратко действие – каптоприл. Назначава се 2-3 пъти дневно.
- лекарства със средна продължителност на действие – еналаприл. Обичайно се приема 2 пъти дневно.
- дългодействащи лекарства - квионаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, спираптил, трандолаптил, с еднократен прием.

Основните клинични и фармакологични ефекти на ACE инхибиторите се основават на способността им да потискат активността на ензима, който превръща ангиотензин I в ангиотензин II (кининаза II или ACE) и по този начин влияят върху функционирането на

ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS). Намаленото производство на ангиотензин II засилва натриурезата, понижава кръвното налягане и предотвратява ремоделирането на гладките мускули и сърдечните миоцити. Пониженото артериално и венозно налягане намалява и преднатоварването на сърцето. Също така, хипотезата е, че ACE инхибиторите пречат на разграждането на брадикинин, който е пептид, причиняващ вазодилатация /146/.

Разграничават следните основни фармакологични ефекти на ACE инхибиторите:

- Неврохуморален : Намаляване образуването на ангиотензин II, както и синтеза и секрецията на алдостерон и отслабване на основните ефекти на RAAS; намалено освобождаване на антидиуретичен хормон; натрупване на кинини в тъканите и кръвта и усилване на ефектите, реализирани главно поради активирането на  $B_2$ -брадикининовите рецептори; намалена активност на симпатико-надбъбречната система; повишаване на парасимпатиковия тонус, оптимизиране на барорефлексните сърдечно-съдови механизми; повишено освобождаване на NO (ендотелен релаксационен фактор), простагландини  $I_2$  и  $E_2$ , предсърден натриуретичен пептид, активатор на тъканния фибриноген; намаляване на секрецията на ендотелин-1 и образуването на инхибитор на активатора на плазминоген тип 1
- Хемодинамичен - Намаляване на системното кръвно налягане и следнатоварването (системна дилатация на артериалните съдове); намалява преднатоварване (вазодилатация); подобрява кръвообращението в сърцето, бъбреците, централната нервна система и други органи; вазодилатация на ендотела, индуцирана от ацетилхолин и серотонин.
- Сърдечни ефекти – обратно развитие на хипертрофията на лявата камера, миокардиофиброза и намаляване на обема на сърдечните камери; забавяне скоростта на сърдечно ремоделиране, предотвратявайки дилатацията на лявата камера; защита на кардиомиоцитите (запазване на високоенергийни фосфати и цитозолни ензими в клетката по време на исхемия); антиаритмичен ефект,
- Съдови ефекти - подобряване на ендотелната функция; антитромбоцитен ефект, потенциране на ендогенна фибринолиза; предотвратяване на увреждане на атеросклеротична плака;
- Бъбречни ефекти - Разширяване на аферентни и еферентни артериоли на бъбречните гломерули, в следствие намаляване на тежестта на вътрегломерулната хипертония; повишена натриуреза и отделяне на урина със задържане на калий в организма (калий съхраняващ ефект); повишен приток на кръв в бъбречната медула; намаляване на размера на порите в гломерулния филтър в резултат на свиването на мезангиалните клетки;

- Метаболитни ефекти - Намаляване на инсулиновата резистентност (повишена чувствителност на периферните тъкани към инсулин); Увеличаване на синтеза на HDL, разграждането на VLDL и намаляване на синтеза на триглицериди; противовъзпалително действие

#### Токсикокинетика на ACE инхибитори

- Каптоприл- Бионаличността на каптоприл след перорално приложение е 60-70%. Открива се в кръвта след 15 минути, когато се приема на гладно, максималната концентрация се достига след 30-90 минути. Сублингвално приложение (под езика) ускорява началото на действието и подобрява бионаличността. Обемът на разпределение е 0,7 l / kg. Свързва се с плазмените протеини приблизително 20-30%. В черния дроб каптоприл претърпява биотрансформация с образуването на метаболитите каптоприлцистеин дисулфид и каптоприл дисулфид димер. Каптоприл се различава от повечето ACE инхибитори по наличието на сулфхидридна група. Екскретира се предимно чрез бъбреците непроменен и под формата на метаболити . Полуживотът му е 2,2-12 часа. Терапевтичната концентрация в кръвта е 0,05-0,5 µg / ml.
- Еналаприл. След перорално приложение 60% от лекарството се абсорбира. Бионаличността на лекарството е 40-95%. Стах на еналаприл в кръвната плазма се постига след 1 час, еналаприлат - след 3-4 часа. Обемът на разпределение е 1,7 l / kg. Еналаприл до 40 - 69% се свързва с плазмените протеини. Еналаприл се метаболизира бързо в черния дроб, за да образува активен метаболит на еналаприлат, който е по-мошен ACE инхибитор от еналаприл. Еналаприл се екскретира предимно чрез бъбреците - 60% (18-20% - под формата на еналаприл и 38-40% - под формата на еналаприлат), през червата - 33% (6% - под формата на еналаприл и 27% - под формата на еналаприлат). Периодът на елиминиране на еналаприл е 3-11 часа. Терапевтичната концентрация е 5-40 µg / ml. Тежко отравяне при възрастни се случва с доза еналаприл - 200 mg или повече.
- Лизиноприл. Лизиноприл постъпва в тялото като активно вещество. След перорално приложение бионаличността е 20-50%. Стах се постига след 6-8 часа. Обемът на разпределение е 20 l / kg. Практически не се свързва с протеините в кръвната плазма. Пропускливостта през кръвно-мозъчната и плацентарната бариера е ниска. Екскретира се през бъбреците непроменен (29-100%). Полуживотът е 12,6-30 часа. Терапевтична концентрация <3 µg / L. Тежко отравяне при възрастни се наблюдава при доза от 500 mg лизиноприл или повече.

За поява на токсичност се говори при дози за каптоприл от 6.25 g , 440 mg еналаприл (серумно ниво 2,8 mg / L за 15 часа) и 420 mg лизиноприл. Състоянията, свързани с остро предозиране са : хипотония, спадане на гломерулната филтрация и електролитни

нарушения. От страна на нервната система -умора, световъртеж, главоболие, сънливост, объркване, депресия, атаксия, изтръпване в крайниците, зрителни нарушения. От страна на стомашно-чревния тракт: гадене, повръщане, диспепсия, метеоризъм, коремна болка, запек или диария. Ефектите, медирани от брадикинин, при пациенти, приели високи дози АСЕ инхибитори, включват суха кашлица (обикновено лека, но често упорита и досадна) и остър ангиоедем, обикновено включващ езика, устните и лицето, което може да доведе до животозастрашаваща обструкция на дихателните пътища. Тъй като АСЕ инхибиторите блокират алдостерона, те могат да причинят хиперкалиемия и хипонатриемия.

Максимално понижаване на кръвното налягане се наблюдава между 2- 5 часа след поглъщане, независимо от вида на погълнатия АСЕ инхибитор. Хипотонията обикновено се повлиява от терапия с водно-солеви разтвори при остро предозиране. Може да се появи и брадикардия. Бъбречното увреждане е важна характеристика на АСЕ-инхибиторната токсичност и може да се наблюдава при пациенти, които имат голямо понижаване на кръвното налягане. Пиковите концентрации на креатинин може да не станат очевидни в продължение на няколко часа след поглъщане и поради това трябва да се проследява на бъбречната функция при пациенти, които развиват тежка хипотония /147/.

Лечението на острото отравяне с АСЕ- инхибитори включва : детоксикация- стомашна промивка с активен въглен 1гр/кг, поддържане на дихателните пътища, дишането и циркулацията. Лечение на хипотонията чрез приложение на инфузионни разтвори, допамин или норепинефрин ( рядко). Необходим е мониторинг на жизнените показатели между 24-36 ч след отравяне с каптоприл или по-продължително при остра интоксикация с еналаприл или лизиноприл. Не съществува специфичен антидот при отравяне с АСЕ-инхибитори.

## **Клонидин**

Клонидинът е алфа-2 рецепторен и имидазолин-1 рецепторен агонист. Най-честа е употребата му като антихипертензивен лекарствен продукт, което се постига чрез активиране на пресинаптичните алфа-2 адренергични рецептори на централната нервна система, инхибиране освобождаването на норепинефрин в невроналните синапси и намалява симпатиковия тонус в цялото тяло. Активирането на имидазолин-1 рецепторите води до намаляване на периферното съдово съпротивление, сърдечната честота и сърдечната контрактилитет.

Други възможни клинични приложения, установени през последните години са : педиатрична преанестезия, детска следоперативна болка, лечение на опиатна, алкохолна и никотинова зависимост, мигренозно главоболие, лечение на разстройство с хиперактивност с дефицит на вниманието (ADHD), тревожност и паника при педиатрични пациенти, нарушения на съня, синдром на Турет /148,149,150/.

Клонидинът се абсорбира бързо от стомашно-чревния тракт и има отлично проникване в ЦНС поради разтворимостта в липидите. Пиковите плазмени концентрации се достигат 3-5 часа след еднократна перорална доза. Плазменият полуживот е 12-16 часа, като антихипертензивните ефекти се проявяват в рамките на 30-60 минути след поглъщане. Обемът на разпределение е 2,1 l / kg. Той се свързва с плазмените протеини с 95%. Около половината от лекарството се метаболизира в черния дроб. Метаболитите нямат фармакологична активност. Около 62% от приетата доза от лекарството се екскретира под формата на метаболити чрез бъбреците. Терапевтичните концентрации на клонидин в кръвта са 0,1 µg / ml, токсични - 0,6 µg / L и летални - 3 µg / ml.

При терапевтични дози (0,2-0,9 mg / ден) клонидинът често се свързва с неблагоприятни ефекти като сухота в устата, седация, замайване и запек /151/.

Отравянето с клонидин класически се проявява със сънливост, респираторна депресия, хипотония, брадикардия и миоза. Тежестта на състоянието се определя от нарушения в кръвоносната система и транспорта на кислород. Първоначално се наблюдават симптомите от ЦНС - промяната в нивото на съзнание обикновено настъпва в рамките на първите един час и половина и предшества сърдечно-съдови ефекти, които обикновено се проявяват в рамките на 4 часа. Установено е, че пациенти, които са приели големи количества, първоначално развиват хипертония, която след това прогресира до хипотония. Това би могло да е свързано с пикови серумни концентрации и изходния симпатиков тонус преди приложението на клонидин. Също така се наблюдава хипотермия, която може да помогне за диференциация от опиоидната токсичност, тъй като това не се наблюдава в тези случаи. Сърдечно-съдовите и дихателните ефекти най-често се проявяват при поглъщане от 0,01 mg / kg - 0,02 mg / kg. Проучване, направено върху възрастни, показва, че тежестта на брадикардия е постоянно зависима от дозата, докато хипотонията е много по-променлива по тежест на отравяне, време на поява и продължителност. Възрастта влияе на чувствителността на пресинаптичните A-2 рецептори и намалява повторното поемане на NE (норепинефрин), така че пациентите в напреднала възраст имат общо увеличение на концентрацията на NE в началото в сравнение с по-младите пациенти /152,153/.

В основата на управлението на остро отравяне с клонидин стоят принципите на поддържащата грижа за пациенти в умерено и тежко състояние. Извършват се мониторинг на показателите на централната хемодинамика или електрокардиографски контрол. Промиването на стомаха трябва да бъде осъществено възможно най-рано. Заедно със стомашната промивка в стомаха се въвежда ентеросорбент (активен въглен 1 g / kg). Възможно е и осъществяване на форсирана диуреза с помощта на физиологични разтвори, глюкозо-съдържащи разтвори, ако е необходимо, плазмозаместващи разтвори.

Хипотонията е много честа при токсичност на клонидин. Първоначално се включват водно-солеви разтвори, при неуспех - пресори като допамин и епинефрин /154/.

За лечение на брадикардия- синоатриална (SA) или AV възлова, атропинът е лекарството от първа линия по избор в дози 0,01 - 0,03 mg / kg интравенозно.

Прогнозата обикновено е добра за пациенти, на които е проведено бързо и правилно лечение. Смъртността е рядка при малък брой съобщени смъртни случаи. Заболеваемостта по отношение на кардиореспираторната и дисфункцията на ЦНС обикновено е по-тежка при млади хора, отколкото при възрастни /155/.

### Комбинации от медикаменти и алкохол



Фиг. 16 Процентен дял на комбинираните лекарствени интоксикации с алкохол спрямо всички ОМИ

Според данни на СЗО континентът Европа има най-високия относителен дял в света по влошено здраве и преждевременната смърт поради употребата на алкохол. Приемът на алкохол в Европа е най-висок - около 15 литра на човек годишно в Чехия, Литва и Молдова. Западноевропейските страни - включително Германия, Франция, Португалия, Ирландия и Белгия - с около 12 до 14 литра. Средните стойности за България са 12,7 литра чист алкохол на лица над 15 годишна възраст. За Варненски регион са докладвани след ретроспективен анализ 3803 хоспитализирани пациенти с алкохолни отравяния за периода 1991-2015 г в Клиника „Интензивно лечение на остри отравяния и токсикоалергии“ към МБАЛ Варна към ВМА, като 94 % от тях са били етанолни /156,157/.

Употребата на лекарства, отпускани с или без рецепта, както и билковите хранителни добавки също е изключително разпространена. Тъй като честотата на хроничните заболявания се увеличава с възрастта, по-възрастното население е особено склонно да приема лекарствени продукти по лекарско предписание - често до 10 на ден - много от които вероятно взаимодействат неблагоприятно с алкохола. В предственото проучването четвърта група сред етиологичните причинители на остри медикаментозни отравяния. – 9,56%.

В някои случаи тези взаимодействия могат да доведат до намаляване на ефективността на лекарствата или прекъсване на действието им, а в други могат да увеличат токсичността за организма.

Най-честите комбинации на ЛП с алкохол, се характеризират със следните възможни реакции :

- Антихистамини ( Лоратидин, Деслоратидин, Хлорфенирамин, Цетиризин) - Сънливост, световъртеж; повишен риск от предозирание
- Антистенокардни ЛП (Изосорбид, нитроглицерин ) -тахикардия, внезапни промени в кръвното налягане, световъртеж, припадък
- Антиконвулсивни, анксиолитици, антиепилептични и бензодиазепини (Лоразепам, Клоназепам, Пароксетин, Алпразолам, Валпроева киселина и др ) – Потенциално летални комбинации, поради адитивния ефект на представителите и усилване на депресията върху ЦНС. Симптомите на комбиниранията употреба могат да включват: сънливост, световъртеж; повишен риск от предозирание; забавено или затруднено дишане; нарушен двигателен контрол; необичайно поведение; проблеми с паметта; безпокойство; загуба на апетит; разстройство; болки в ставите или мускулите; депресия; увреждане на черния дроб
- НСПВЛС (Целекоксиб, Напроксен, Диклофенак, Ибупрофен, Ацетаминофен ) - Язви, стомашно кървене, чернодробно увреждане, тахикардия
- ЛП, използвани за лечение на разстройство с хиперактивност и дефицит на внимание и нарколепсия (Декстро-амфетамин, Метилфенидат ) - Замайване, сънливост, нарушена концентрация възможен повишен риск от сърдечни проблеми; увреждане на черния дроб
- Антитусивни ЛП , съдържащи декстрометорпан, гуайфенезин - Сънливост, световъртеж; повишен риск от предозирание
- Антидепресанти, съдържащи ариприпразон, кломипрамин, циталопрам, клозапин, дулоксетин, венлафаксин, флувоксамин, рисперидон, оланзапин - Сънливост, световъртеж; повишен риск от предозирание; повишено чувство на депресия или безнадеждност, нарушен двигателен контрол ; увреждане на черния дроб .
- Орални антидиабетни ЛП, съдържащи метформин, глипизид, глибурид - ниски нива на кръвната захар, реакция на гадене, повръщане, главоболие, учестен пулс, внезапни промени в кръвното налягане; могат да се появят симптоми на слабост
- ЛП, използвани при доброкачествено уголемяване на простата, съдържащи доксазозин, тамсулозин, теразозин, празозин – Замайност , отпадналост , припадъци

- ЛП, действащи на храносмилателната система – Метоклопрамид, Ранитидин, Фамотидин - Ускорено сърцебиене; засилване на ефектите на алкохола ; внезапни промени в кръвното налягане (метоклопрамид)
- Антихипертензивни ЛП – Квинаприл , Верапамил, Хидрохлортиазид, Клонидин, Амлодипин, Лизиноприл и др – замаяност , припадъци, сънливост; аритмии
- Антихиперлипидемични – Ловастатин, Розувастатин, Аторвастатин, Симвастатин – повишен риск от чернодробно увреждане, стомашно кървене
- Антиинфекционни ЛП – метронидазол, кетоконазол, тинидазол, азитромицин, изониазид и др - тахикардия, внезапни промени в кръвното налягане; стомашна болка, повръщане, главоболие, зачервяване на лицето; увреждане на черния дроб
- Опиоидни аналгетици – Пропоксифен, Оксикодон, Хидрокодон, Трамадол+ Парацетамол - Сънливост, световъртеж; повишен риск от предозиране; забавено или затруднено дишане; нарушен двигателен контрол; необичайно поведение; проблеми с паметта
- Сънотворни – Зопиклон и др - Сънливост, световъртеж; забавено или затруднено дишане; нарушен двигателен контрол; необичайно поведение; проблеми с паметта /158,159/.

## Невролептици ( антипсихотици )



Фиг.17 Процентен дял на отравянията с невролептици спрямо всички ОМИ



Използват за лечение и управление на симптоми на много психични разстройства (психоза, биполарно разстройство) както и други емоционални и психически разстройства, включващи халюцинации, заблуди или симптоми на мания, употребяват се и като успокоителни, транквилизатори, антиеметици, за контрол на хълцането и за лечение на медикаментозна психоза. 8.14% е относителният дял на острите отравяния с невролептици във Варненски регион.

Общ преглед на наличните в търговската мрежа на България антипсихотици, условно разделени на поколения:

I поколение - бутирофенони: Халоперидол (Халоперидол – Софарма, Халоперидол - Рихтер)

- Фенотиазини

Хлорпромазин (Хлорпромазин Софарма), Тиоридазин, Флуфеназин (Модитен депо).

II поколение - Дибензодиазепини:

Клозапин (Лепонекс, Ксенопалан, Ксенопал), Рисперидон (Рисполукс, Сперидан, Медориспер), Кветиапин (Хедонин, Квелукс, Теваквел, Центрокуин), Оланзапин (Оланзапин Актавис, Оланзапин Акорд, Еголанза)

- Хинолини – Арипипразол (Абилифай)

- Бензизоксазол – Рисперидон (Медориспер, Неорисп, Рисперидон, Сперидан и др).

Невролептиците имат комплексни действия на централната нервна система (ЦНС). Смята се, че тяхното терапевтично действие се дължи главно на антагонизма на допаминергична (D2 рецептор) невротрансмисия, а също и на антагонистични ефекти на мускаринови, серотонергични, алфа1-адренергични и H1-хистаминергични рецептори. Новите атипични антипсихотици също имат D2 рецепторен антагонизъм и изразен 5-HT2 рецепторен антагонизъм.

Дибензодиазепините се характеризират с едновременно блокиране и на допаминовите и на серотониновите рецептори, като за тях характерните страничните ефекти са по-рядко изявиени и са често предписвани на пациенти, включително за продължително домашно лечение.

Повечето представители са липофилни, с голям обем на разпределение и добра пероорална усвояемост. 2-3 часа след поглъщане се наблюдават пикови концентрации в серума.

Основните токсични реакции на невролептиците са:

- Антихолинергични ефекти: тахикардия; хипертермия; задържане на урина; илеус; мидриаза; токсична психоза; сухи лигавици; и гореща, суха, зачервена кожа.

- Екстрапирамидни симптоми: При промяната в баланса между централната ацетилхолин и допаминовата трансмисия се наблюдава дистония, тортиколис, остър паркинсонизъм, акатизия и други нарушения на движението. Продължителната употреба на транквилизатори е свързана с буколингвални движения, паркинсонизъм и акатизия /160/.

- Невролептичен малигнен синдром (НМС): Невролептичният малигнен синдром (НМС) е рядка, но животозастрашаваща, идиосинкратична реакция към невролептичните

лекарства, която се характеризира с треска, мускулна ригидност, променен психичен статус и автономна дисфункция. Често се появява скоро след началото на невролептичното лечение или след увеличаване на дозата. Началото е 4-14 дни след началото на терапията; 90% от случаите се появяват в рамките на 10 дни и продължава 24-72 часа. Лечението на НМС е предимно подкрепящо и е насочено към контролиране на ригидността и хипертермията и предотвратяване на усложнения (напр. дихателна недостатъчност, рабдомиолиза, бъбречна недостатъчност). Различни лекарства се използват за осигуряване на симптоматично лечение на невролептичен малигнен синдром. Дантролен натрий директно отпуска мускулите чрез инхибиране на освобождаването на калций от саркоплазматичния ретикулум /161/.

- Гърчове - Повечето транквилизатори намаляват гърчоγενния праг и могат да доведат до припадъци при високи дози или при чувствителни индивиди.

- Сърдечно-съдови токсични ефекти - Удължаването на QT интервала (блокиране на калиеви канали) и QRS комплекса (блокиране на натриеви канали) може да доведе до аритмии. Ортостатична хипотония поради алфа-адренергични блокада.

- Седация, респираторна депресия, хипотермия.

Честотата на разпространение на отравянията с антипсихотици е различно за всяка страна. В САЩ антипсихотиците са класирани сред първите 5 вещества, поглъщани с цел самоубийство.(82) Данни от проучване в Клиника по Клинична Токсикология на УМБАЛ «Д-р Г. Странски» показват, че невролептиците представляват 15% от случаите на остри медикаментозни отравяния /162/.

Токсичността на антипсихотичните лекарства може да бъде повишена чрез съвместно приемане на други средства, по-специално лекарства със сходни метаболитни пътища. Чести са комбинациите между невролептици и трициклични антидепресанти, бензодиазепини, или литий, което води до необходимост от подходящ токсикологичен скрининг за тези вещества. Смъртността е сравнително рядка при предозиране, но при възникване НМС, смъртността може да достигне до 10-12%.

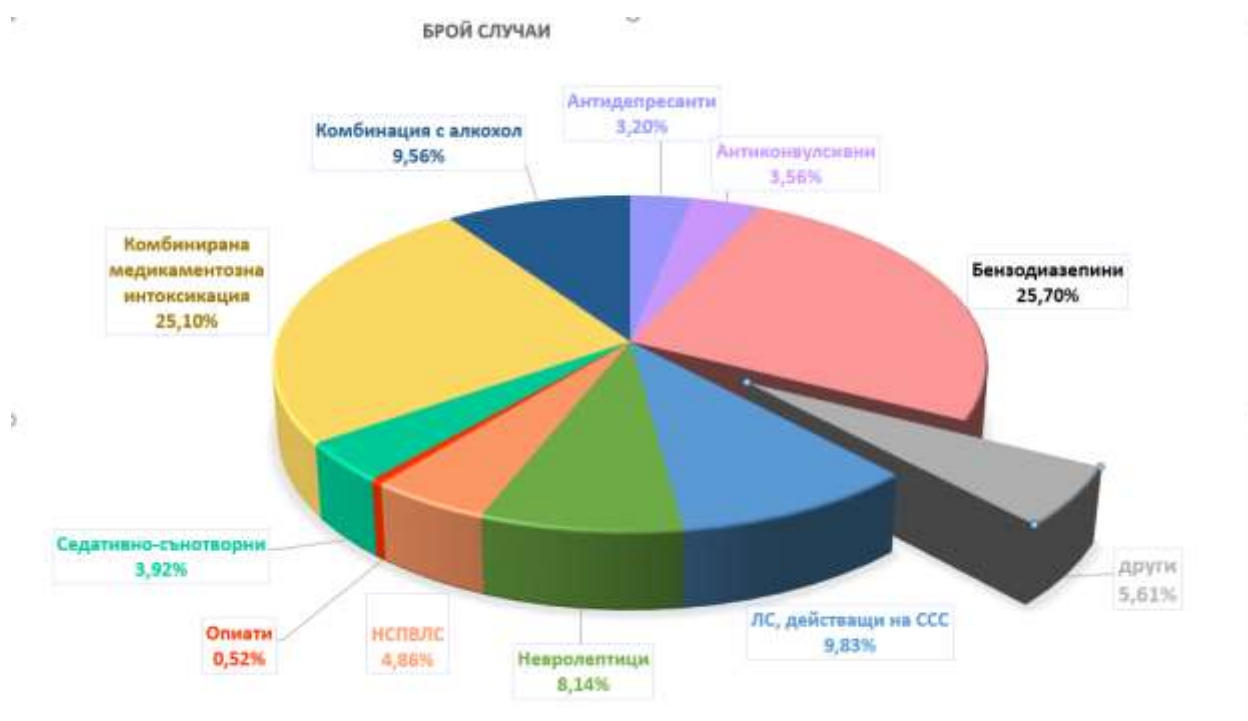
Пациентите с остро предозиране с невролептици имат широк спектър от реакции, в зависимост от степента на психично разстройство, възрастта, обичайната употреба на лекарства и индивидуалната чувствителност - нарушения на движението, хипотония и дисритмии, ортостатично замаяност или генерализирана слабост. ЕКГ находките включват удължаване на QT, PR и QRS интервалите и др. Диагностицирането на злокачествен невролептичен синдром изисква предприемане на спешни мерки.

Не съществува специфичен антидот при отравяне с невролептици. Лечението включва стомашна промивка с активен въглен 1 г/кг телесно тегло. Най-благоприятното време е 1 час след поглъщането, с цел намаляване на абсорбцията на невролептици. Поддръжане на проходимостта на дихателните пътища. Гърчовете се лекуват поетапно, започвайки с бензодиазепини (напр. Дизепам, Лоразепам, мидазолам) и последвани от барбитурати (например фенобарбитал). Хидратацията се осигурява от инфузии на водно-солеви разтвори. За пациенти, проявяващи невролептичен малигнен синдром (НМС) с

хипертермия, се предприемат незабавни мерки за охлаждане (напр. вентилатори, влажни кърпи, ледени пакети в слабините, поставяне в ледена вана.). Дантролен натрий (1-10 mg / kg) може да се разглежда като допълнителна терапия за пациенти с тежка хипертермия и значителна мускулна ригидност. Дантролен действа главно периферно и няма ефект върху сърдечно-съдовата или дихателната система.

Изходът от остро предозиране на невролептични лекарства обикновено е благоприятен.

## Отравяния с други медикаменти



Фиг.18 Процентен дял на отравянията с други медикаменти спрямо всички ОМИ

В тази група са включени лекарства отпускани без лекарско предписание ( ОТС - продукти-антитусивни, антидиарийни, антихистамини, желязни препарати, лаксативи, витаминни препарати ), антибактериални и други продукти. Поради голямото разнообразие от представители, често отравянията с тях се причисляват и към интоксикациите с комбинации от медикаменти. 5,61% от всички медикаментозни интоксикации за 30-годишния период са предизвикани от други лекарствени продукти.

ОТС- лекарствените продукти, са предназначени за лечение на различни симптоми като болка, кашлица и настинки, диария, киселини, запек, акне и други без да е необходимо издаване на рецепта от лекар. Употребата им крие риск от развитие на характерни или

сериозни нежелани реакции в зависимост от приетата доза, както и проблемни лекарствени взаимодействия.

### **Антихистамини**

Антихистамините осъществяват клиничните си ефекти чрез блокиране на един от двата основни типа хистаминови рецептори (H1 или H2). H1-рецепторните антагонисти се използват самостоятелно или в комбинация с други средства за потискане на световъртежа, седация и лечение на реакции на свръхчувствителност и симптоми на настинка /163/. Типични представители на подгрупата, които се предлагат на българския пазар с/без лекарско предписание по формата на таблетки, перорални разтвори, сиропи и капсули са:

- Цетиризин - Алезодак; Цетиристад; Реактин; Зиртек
- Лоратадин - Клариназе; Кларитин; Лорано; Ролетра
- Дифенхидрамин - Димекс (в комбинация с амониев хлорид)
- Дименхидрилат - Дименхидрилат
- Левоцетиризин - Ксизал
- Хлоропирамин - Алергозан

Хистаминови (H2) рецепторни антагонисти са :

- Фамотидин - Фамотидин; Фамултран; Квамател
- Ранитидин - блокирани и изтеглени от българския пазар, поради съмнение за възможна контаминация с нитрозамини (NDMA) в активните вещества, от които са произведени през 2019 г.

Антихистамините имат добра стомашно-чревна резорбция. Повечето достигат пикови плазмени концентрации в рамките на 3 часа с появата на симптоми, настъпващи между 30 минути и 2 часа поглъщане. Продължителността на действието варира от 3 часа до повече от 24 часа / 164/.

По-новите поколения антихистамини се различават от другите антихистамини по това, че не се разпределят в централната нервна система (ЦНС) и имат дълъг полуживот, който може да се увеличи повече от два пъти при предозиране.

Наред с антиалергичните ефекти на H1-рецепторните блокери проявяват и антихолинергичните свойства, отговорни за техните токсични ефекти. Характерни симптоми на остра интоксикация са - синусова тахикардия, суха кожа и лигавици, разширени зеници и замъглено зрение, илеус, задържане на урина, депресия или възбуда на централната нервна система, хиперактивност или психоза /165/.

Клиничната картина на отравяне се различава в зависимост от типа на погълнатия агент или комбинация от агенти. В случай на отравяне със самостоятелен антихистаминов препарат, се демонстрират преобладаващи антихолинергичните ефекти. Антихистамините имат потенциал да блокират натриевите канали, което забавя натриевата проводимост през сърдечните натриеви канали и води до намалена проводимост и контрактилитет на миокарда. Неврологичните находки включват следното: замайване, атаксия,

сврхвъзбудимост, сънливост, припадъци, дистония, дискинезия, токсична психоза (тревожност, възбуда, халюцинации), вътречерепен кръвоизлив, кома. Задържането на урина е често срещан антихолинергичен неблагоприятен ефект на антихистамините.

Лабораторната оценка на предозирането на антихистамини включва ЕКГ . Тъй като аспирифт, ацетаминофенът и етанолът често се комбинират с антихистамините, е необходима оценка на състоянието. Лечението обикновено е поддържащо и включва усилия, насочени към стабилизиране на жизнените показатели. Стомашната промивка с активен въглен се прави в рамките на един час от поглъщането или при пациенти с тежка клинична картина и неизвестно време на поглъщане. Тахикардията се лекува със алкализация на серума чрез приложение на интравенозен натриев бикарбонат /166/.

### **Антиациди**

Антиацидите са комбинация от различни съединения с различни състав магнезиев хидроксид, алуминиев хидроксид, алуминиев фосфат, калциев карбонат и натриев бикарбонат. Антиацидите действат чрез неутрализиране на киселината в стомаха и чрез инхибиране на пепсина, който е протеолитичен ензим. Всяка от тези катионни соли има характерно фармакологично свойство, което определя нейното клинично приложение. Антиацидите имат множество терапевтични показания : симптоми на киселини при ГЕРБ; язва на дванадесетопръстника и стомаха; гастрит; панкреатична недостатъчност; неязвена диспепсия; диария, причинена от жлъчна киселина и др.

Острото поглъщане на антиациди рядко допринася за токсичност поради ограничената им абсорбция в червата. Докладвани са случаи на хипермагнезиемия при пациенти с бъбречна недостатъчност, които използват магнезий-съдържащи антиациди. Повишените нива на магнезий нарушават проводимостта на нервите и потиска периферната невромускулна функция, за да причини мускулна слабост и парализа. Проявите на хипермагнезиемия корелират със серумните концентрации и включват нервно-мускулна парализа, дихателна недостатъчност, брадикардия и хипотония /167,168/.

### **Спазмолитици**

Спазмолитици са лекарства, използвани за облекчаване, предотвратяване или намаляване на мускулния спазъм на гладката мускулатура, особено в храносмилателния и пикочния тракт, и по този начин намаляват болката, причинена от този спазъм.

У нас добре познати спазмолитици без лекарско предписание са дротаверин, бутилскополамин, мебеверин. От посочените видове първите два представителя се характеризират с изявена клинична картина при остро отравяне.

- Дротаверин - Дро Спаз 40/80 mg; Но-шпа филмирани таблетки
- Бутилскополамин - Бусколизин; Бускопан 10 mg обвити таблетки
- Мебеверин - Дуспаталин 135/ 200 mg

- Комбинираният лекарствен продукт - Спазмалгон - метамизол натрий/питофенонов хидрохлорид/фенпивериниев бромид.

Дротаверинът е спазмолитичен лекарствен продукт, чието действие се осъществява чрез инхибиране на фосфодиестераза-4 (PDE4). Производно е на бензилизохинолин, което е структурно свързано с папаверин, въпреки че проявява по-мощни спазмолитични действия от папаверина. Дротаверин се използва при симптоматично лечение на различни спастични състояния, като стомашно-чревни заболявания, жлъчна дискинезия и вазомоторни заболявания, свързани с спазми на гладката мускулатура. Дротаверин не се абсорбира напълно след перорално приложение и неговата бионаличност е силно променлива. След перорално приложение на единична доза от 80 mg, абсолютната бионаличност варира между 24,5 и 91%, а средният обем на разпределение е  $193 \pm 48$  L. Метаболизира се в черния дроб, като това и основния му елиминационен път. Тежестта при отравяне зависи от погълнатата доза, а характерни симптоми са хипотония (ниско кръвно налягане); тахикардия (сърдечната честота до 300 удара в минута); намалени психомоторни реакции; виене на свят, атаксия, потъмняване на очите; слабост; чувство на недостиг на въздух; тремор, конвулсии; безсъние или сънливост; алергична реакция - обрив, сърбеж, треска; сухота в устата; гадене, повръщане, запек /169/.

Лечението включва стомашна промивка и поддържащи грижи.

Бутилскополамин е периферно действащо антиму斯卡риново, антихолинергично средство. Използва се за лечение на болка и дискомфорт, причинени от коремни спазми, менструални спазми или друга спазматична активност в храносмилателната система. Той е ефективен и за предотвратяване на спазми на пикочния мехур. Той е в списъка на основните лекарства на СЗО. Има изключително ниска бионаличност през устата, като само 0,25-0,82% достига системна циркулация и не преминава кръвно-мозъчната бариера. Елиминира се главно с изпражненията (69,7%) с много малко в урината (4,4%) /170/.

Симптоми при предозиране могат да бъдат анорексия, гадене, повръщане, слабост, коремна болка, главоболие, сънливост, хематурия и кристалурия.

Лечение: стомашна промивка, приложение на интравенозни разтвори, корекция на електролитния дисбаланс.

### **Антибиотици**

Антибиотиците са сред най-често предписваните лекарствени продукти за лечение на бактериални инфекции. Освен характерните нежелани реакции от употребата им като диария, гадене, повръщане, обриви и стомашно-чревен дистрес, свръхчувствителността се превръща във важна тема за здравните специалисти. Антибиотичната свръхчувствителност обикновено е с непредсказуем характер и може бъде имуно-медирана или неимуно-медирана и тя най-често е причина за постъпване в клиники по токсикология /171/.

Най-често съобщаваната нежелана реакция е към антибиотиците от групата на пеницилините, следвана от сулфонамидите и флуорохинолони (ципрофлоксацин и левофлоксацин) /172/.

Пеницилинът принадлежи към важна група антибиотици, наречени бета ( $\beta$ )-лактамни антибиотици, които обикновено са ефективни за лечение на често срещаните бактериални инфекции на кожата, ушите, синусите и горните дихателни пътища и са относително евтини, което ги прави достъпни за населението. Този клас антибиотици включва пеницилин и пеницилинови производни като ампицилин и амоксицилин, както и цефалоспорици, монобактами, карбапенеми и  $\beta$ -лактамазни инхибитори. Острата алергична реакция при употреба на лекарствени продукти, възниква незабавно или бързо в рамките на минути до час или два и включва внезапна анафилаксия с хипотония, бронхоспазъм, ангиоедем и уртикария. Острите реакции са резултат от реакция с предварително образуван IgE към пеницилини в резултат на предишна експозиция. Полученото освобождаване на хистамин и други медиатори от мастоцитите произвежда признаците и симптомите, типични за истинската анафилактоична реакция. Подострата реакция възниква 7 до 10 дни след започване на антибиотичното лечение и може да включва уртикария, треска и артралгии или артрит. Субакутната реакция се причинява от предварително образуван IgG към пеницилини в резултат на предишно лечение с пеницилин. IgG анти тялото води до активиране на реакциите на комплемента, което води до възпаление, което води до споменатите вече симптоми /173/.

Леката алергична реакция обикновено се лекува с антихистамини, като дифенхидрамин, цитиризин, деслоратадин, рупатадин, които помагат за облекчаване на сърбеж и кожен обрив. Въпреки това, сериозните анафилактоични реакции изискват спешно приложение на адреналин за противодействие на сърдечния колапс, както и кортикостероиди за противодействие на ефекта на медиаторите, освободени от мастоцитите /174/.

## **Метоклопрамид**

Метоклопрамидът е допаминов антагонист с антиеметична активност, а също така ускорява подвижността на стомашно-чревния тракт и улеснява изпразването на стомаха. Основните терапевтични показания са предотвратяване и контрол на гадене и повръщане при пациенти с гастроэзофагеална рефлуксна болест или такива на химиотерапия. Използва се и с профилактична цел за предотвратяване на гадене и повръщане при следоперативни пациенти, а също и за лечение на hyperemesis gravidarum при бременни, но с особено внимание. Най-честа употребявана е пероралната форма (Церукал 10 mg таблетки x 50; Деган 10 mg таблетки x 40; Деган 10 mg/2 ml инжекционен разтвор x 25). Неблагоприятните ефекти от употребата на метоклопрамид включват екстрапирамидни симптоми: тортиколиз, тризм, опистотонус, акатизия, дистония, ларингоспазъм;

хиперпролактинемия, паркинсинични симптоми, невролептичен злокачествен синдром. Последният се развива рядко , но е необходимо незабавно прекратяване на приема на метоклопрамид и да се проведе лечение с дантролен. Тези неблагоприятни ефекти произтичат от антидопаминергичния механизъм на действие на метоклопрамид . Нежеланите ефекти не зависят от дозата и като цяло са обратими след прекратяване на лечението / 175,176,177/.

Основните симптоми на остро предозирание с метоклопрамид включват - седация, диария,екстрапирамидни реакции (особено тардивна дискинезия). Тардивната дискинезия е симптом, който често се наблюдава при антипсихотични лекарства, който обикновено се проявява като гримаса, свиване на устните и трептене на езика, както и други нехарактерни движения на тялото. Това е най-застрашаващото потенциално усложнение на предозирането с метоклопрамид и лечението с метоклопрамид трябва да бъде прекратено при всеки пациент, който развие тардивна дискинезия. Екстрапирамидни нежелани ефекти са наблюдавани при предозирание на метоклопрамид, особено при кърмачета и възрастни хора. Въпреки че няма специфично лечение за предозирание с метоклопрамид, неговите екстрапирамидни ефекти се повлияват добре от антихистамини като дифенхидрамин /178,179,180/.

## Нестероидни противовъзпалителни, неопиоидни аналгетици и антипиретици



Фиг.19 Процентен дял на отравянията с НСПВЛП спрямо всички ОМИ



Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВЛП) се характеризират с противовъзпалителни, аналгетични, антипиретични ефекти, а също така намират широко приложение при хронични заболявания, значително намаляващи качеството на живот, работоспособност и социална активност на пациентите.

Употребата на НСПВЛП в световен мащаб е насочена при широк спектър от заболявания и патологични състояния, като

- Болести на костно – мускулната система - остеоартрит , неспецифична болка в гърба , ревматоиден артрит , спондилоартрит, подагра и други метаболитни артропатии, локално възпаление на меките тъкани на ревматични характер (тендинит, тендовагинит бурсит) и много други;
- Наранявания и други състояния, придружени от болка, причинена от нараняване или остро възпаление, включително и заболявания на зъбите;
- Следоперативна болка ;
- Бъбречна и жлъчна колика ;
- Главоболие и мигрена ;
- Онкологични заболявания (като компонент на палиативна аналгетична терапия) ;
- Гинекологични заболявания, дисменорея

Доклади сочат, че продажбите на НСПВЛП, които се отпускат по лекарско или без лекарско предписание в разнообразни форми – капсули, таблетки, сиропи и др., са приблизително 18 млрд. долара годишно . Нестероидни противовъзпалителни, неопиоидни аналгетици и антипиретици са най-често отпусканите лекарства. В България има над 180 търговски наименования на НСПВС (като монопродукти или в различни комбинации, дози и фармацевтични форми), регистрирани като ОТС или ЛП, отпускани по лекарско предписание. Процентът на отравянията с тази обширна група е 4,86% за периода на обсъждане /181/.

НСПВЛП са разнообразни по химична природа : производни на салицилова, оцетна, пропионова и други киселини, които имат редица общи свойства (табл.19).

Табл.19 НСПВЛП, познати на българския пазар

Група	Подгрупа	Представители	Клинични симптоми при отравяне
Производни на киселини	Салицилова киселина Максимална Дневна доза –	Ацетилсалицилова киселина ● Акард, Ацесал Протект, Ацетизал, Апири, Аспетин Аспирин Ултра, Рувексин	Наблюдават хипервентилация, тахикардия, диафореза, шум в

	1500 мг		ушите, дезориентация, ступор, кома, сърдечно-съдов или белодробен арест и летален изход при дози над 15 g
	Оцетна киселина	<p>Диклофенак</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Диклак 75/150 mg таблетки с изменено освобождаване x 50</li> <li>• Диклофенак Дуо 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване, Наклофен дуо,</li> <li>• Волтарен Ретард 100 mg</li> </ul> <p>Индометацин</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Индометацин Софарма 25 mg стомашно-устойчиви таблетки x 30</li> </ul> <p>Ацеклофенак</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Афламил 100 mg филмирани таблетки и прах за перорална суспензия x 20</li> </ul>	Отравянето с индометацин може да причини главоболие, летаргия, дезориентация, припадъци, гадене, повръщане и стомашно-чревно кървене. Диклофенак може да причини гадене, повръщане, шум в ушите, халюцинации и остра бъбречна недостатъчност
	Пропионова киселина	<p>Ибупрофен</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• БлокМАКС, Бруфен, Долорен, Флексистад 400/600 mg, Ибалгин Репид, Ибупрофен Полфа, Ибупром макс, Миг – 400, Нурофен 200 mg/400, Оклис 400 mg гранули за перорален разтвор в саше x 10</li> </ul>	Главоболието, шумът в ушите, сънливост, гадене, повръщане и коремна болка са най-честите симптоми и обикновено се появяват в рамките на 4 часа

	<p>Кетопрофен</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Би-Профенид 150 mg таблетки с изменено освобождаване Кетонал 100 mg/2 ml инжекционен разтвор , гранули за перорален разтвор, капсули</li> <li>• Профенид 100 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор</li> <li>• Профенид LP 200 mg таблетки с удължено освобождаване</li> </ul> <p>Напроксен</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Налгезин 275/550 mg филмирани таблетки</li> </ul>	<p>след приема на ибупрофен.</p> <p>Поглъщането на повече от 400 mg / kg ибупрофен е свързано с гърчове, апнея, хипотония, брадикардия, метаболитна ацидоза и бъбречна и чернодробна дисфункция</p>
Производни на пиразолонa	<p>Метамизол</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Алгозон, Аналгин, Аналгин Хин, Генералгин, Хексалгин, Проалгин, Диалгин 500 /1000 mg таблетки, перорални капки, ефервесцентен прах</li> </ul>	<p>хипотония и аритмия, бронхоспазъм, особено при пациенти с астма, макулопапулозен обрив, гадене, повръщане, болки в корема регион, диария, безпокойство, възбуда, световъртеж, сънливост, конвулсии, кома</p>
Оксиками	<p>Пироксикам</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фламексин 20 mg прах за перорален разтвор и таблетки</li> <li>• Пироксикам Софарма</li> </ul> <p>Мелоксикам</p>	<p>Понякога тези НСПВС могат да причинят замаяност, замъглено зрение, гърчове и кома.</p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Мелбек 7,5/ 15 mg , Мелокс 15 mg, Тросикам 7,5/15mg, таблетки, диспергиращи се в устата</li> </ul> <p>Лорноксикам</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Ксефо Репид 8 mg филмирани таблетки x 10</li> </ul>	
Некиселинни производни	Производни на сулфонанилина	<p>Нимезолид</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Олдън 100 mg ефервесцентни таблетки</li> <li>● Аулин 100 mg гранули за перорална суспензия и таблетки, Енетра, Нимезил 100 mg гранули за перорална суспензия x 15</li> </ul>	Летаргия, сънливост, гадене, болки в епигаструима, възможно е и поява на кървене от стомашно-чревния тракт. Рядко се наблюдават хипертония, остра бъбречна недостатъчност, потискане на дишането, кома.
	Коксиби	<p>Целекоксиб</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Аклекса , Селебрекс Дефинакс 100/ 200 mg твърди капсули</li> </ul> <p>Еторикоксиб</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Аркоксиа 30/60/90/120 mg филмирани таблетки x 7</li> <li>● КОКСИЕНТ 30/60/90/120</li> <li>● Костарокс 30/60/90/120</li> <li>● Етористад 30/60/90/120 mg</li> </ul>	Считат се за относително безопасни

Основният ефект на всички НСПВС е да се намали синтеза на простагландини чрез обратимо инхибиране на циклооксигеназа (СОХ), ензим, който катализира образуването на простагландини и тромбоксани от предшественика арахидонова киселина.

Резултатът от инхибирането на СОХ е - намаленото производство на простагландини, което води до намаляване на болката и възпалението. Простагландините участват в поддържането на целостта на лигавицата на стомашно-чревния тракт, както и в регулирането на бъбречния

кръвоток. Острата и хроничната токсичност засягат основно стомашно-чревната и бъбречната системи.

Инхибиторната им способност по отношение на СОХ-1 и СОХ-2 определя и потенциалната токсичност на представителите. Традиционно най-употребяваните НСПВЛП (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен и др.) блокират и двете форми на ензима СОХ. Поради техния силен инхибиторен ефект върху СОХ-1, те проявяват редица изразени нежелани ефекти, най-честите сред които – гастроинтестиналните реакции. Данните от клиничните проучвания потвърждават предположението за по-ниска стомашно-чревна токсичност на селективните СОХ-2 инхибитори: употребата на лекарства от тази група значително намалява честотата на гастропатии, въпреки че не елиминира напълно риска от тяхното развитие /182/.

Според Националната система за данни за отровите на Американската асоциация на центровете за контрол ( ААРСС NPDS ) от над 105 хиляди отравяния с НСПВЛП през 2018 г, близо 70% са тези с поглъщане на ибупрофен. Ибупрофен се предлага самостоятелно или в комбинации с различни други вещества ( най-често псевдоефедрин за България ) под различни лекарствени форми и дози, като се отпуска по-лекарско предписание, така и като ОТС продукт. Именно широката му предписване и достъпност прави възможен и големия процент на отравянията с него.

Друг токсикант, чест причинител на чернодробна недостатъчност, изискваща чернодробна трансплантация в световен мащаб е парацетамолът (Ацетаминофен). Годишният доклад на Националната система за данни за отровите на Американската асоциация на центровете за контрол на отровите отчита 50 504 единични експозиции само на ацетаминофен през 2018 г. и 17 377 единични експозиции на ацетаминофен в комбинация с други лекарства. 110 са регистрираните смъртни случаи, а комбинациите от ацетаминофен са довели до 31 смъртни случая /183/.

Абсорбцията на НСПВС се осъществява бързо след перорално поглъщане, като пиковите концентрации настъпват в рамките на 2 часа след поглъщането на препарати с незабавно освобождаване. Препаратите със забавено освобождаване и ентерично покритие обикновено достигат пикови концентрации между 2–5 часа след поглъщане.

НСПВС като киселинни производни се свързват в голяма степен с протеини (> 90%), имат малък обем на разпределение - около 0,1–0,2 L / kg. Метаболизират се главно чрез окисление и конюгация в черния дроб, елиминират с чрез бъбреците като 10% –20% в непроменен вид. Времето на полуживот за отделните лекарства е различно - приблизително 2 часа за ибупрофен, диклофенак, 4 часа за индометацин и до 15 часа за напроксен. (184)

Най-честите усложнения при остро отравяне и при терапевтична употреба на НСПВЛП са от страна на храносмилателната, бъбречната и централната нервна система (ЦНС).

Стомашно-чревни ефекти се проявяват чрез два механизма . Инхибирането на простагландините води до намален синтез на мукус и бикарбонат, намален стомашен кръвен поток и стимулиране на киселинната продукция. Също така се приема, че НСПВС са директно цитотоксични за стомашната лигавица /184,185/.

При остро перорално предозирание на НСПВС най-честите съобщения са за гадене, повръщане и дискомфорт в епигастриума, които обикновено са най-изявените симптоми. Кръвоизливи от горната част на стомашно-чревния тракт или перфорации след предозирание с НСПВС са рядко срещани. Има съобщения за случаи на преходно повишаване на чернодробните функционални тестове след предозирание с някои НСПВЛП, които се нормализират в рамките на 24 часа след поглъщането /186,187/.

Нефротоксичността при предозирание с НСПВС, е свързана с вазодилаторните ефекти на простагландините върху бъбречните артериоли, а метаболитна ацидоза се наблюдава след поглъщане на големи количества на ЛП и се дължи на натрупването на киселинни метаболити и в повечето случаи и се повлияват на поддържащо лечение и интравенозни разтвори. Ацидозата често се влошава от конвулсивната активност, хипоперфузия на тъканите и хиповолемия, предизвикана от повръщане.

Инхибирането на СОХ-1 също се отразява на агрегирането на тромбоцитите, поради намалена образуването на тромбоксан-А<sub>2</sub>. Това създава теоретичен риск от повишено кръвене при остро предозирание /188/.

Неврологичната токсичност при отравяне с НСПВЛП се изразява с сънливост, обърканост, нистагъм, замъглено зрение, диплопия, главоболие и шум в ушите след предозирание на ибупрофен, диклофенак и напроксен, слухови халюцинации са докладвани след предозирание на диклофенак. Има данни за прояви на миоклонус, мускулни потрепвания или гърчове при свръхдоза на ибупрофен и напроксен /189/.

При пациенти с повишена чувствителност към аспирин, погълнали високи дози НСПВЛС е възможна появата на хрипове или спиране на дишането, както и реакции като зачервяване на лицето и / или шията, конюнктивит, ринорея и евентуално ангиоедем.

Друг тип токсични реакции от забавен тип са бъбречна недостатъчност, чернодробна недостатъчност. Дерматологичните лезии включват генерализирани екзантеми, сърбеж и рядко синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Симптомите на токсичност след предозирание с перорални стандартни препарати обикновено се появяват в рамките на 4 часа след поглъщане. Препаратите със забавено освобождаване могат да доведат до забавено поява на токсични симптоми .

Лечението на остро отравяне с НСПВЛС е в основи поддържащо и симптоматично. Стомашно-чревната детоксикация се прави с активен въглен при пациенти в съзнание и защитени дихателни пътища. На пациенти, погълнали значително дози медикамент или които са дехидратирани, се прилага орална и / или интравенозна рехидратация със солеви разтвори , за да се поддържа добра бъбречна перфузия и отделяне на урина.

Не съществуват специфични антидоти за отравяне с НСПВС. Пациенти, които са развили тежка ацидоза, може да се нуждаят от поддържащо лечение с терапия с интравенозен натриев бикарбонат. Използването му за лечение на метаболитна ацидоза зависи от етиологията и характеристиките на пациента. Натриевият бикарбонат не е специфичен антидот за токсичност на НСПВС, но той се използва като допълнение към други поддържащи грижи при пациент с ацидоза.

За корекция на тежката ацидоза може да се приложи хемодиализа, особено при пациенти, които развиват остро бъбречно увреждане като усложнение на поглъщането. Острата бъбречна недостатъчност обикновено се коригира след няколко дни.

Припадъците, индуцирани от НСПВС, са краткотрайни. Те могат да бъдат овладени чрез употребата на бензодиазепини, барбутурати и др. Значителната промяна в нивото на съзнанието може да изисква ендотрахеална интубация и интензивни грижи.

Токсичността на Ацетаминофен (парацетамол) ще бъде разгледана допълнително, поради факта, че е най-често използвания сред перорални аналгетици и антипиретици.

Ацетаминофенът е нестероидно противовъзпалително лекарство (НСПВС), с механизъм на действие, различен от другите НСПВС. Неговият начин на действие е свързан със селективно инхибиране циклооксигеназата (COX) в мозъка. Това обуславя ролята му при лечение на болка и антипиретичния ефект /190/.

Парацетамолът се предлага под различни лекарствени форми – таблетки, капсули, сиропи, супозитории, прахове, таблетки с изменено освобождаване, самостоятелно или в комбинации с други продукти – дифенхидрамин, псевдоефедрин, опиоидни аналгетици и др. Прилаган в терапевтични дози има много добър профил на безопасност, но при предозиране или злоупотреба е възможно развитието на хепатотоксичност. Препоръчителната доза ацетаминофен за възрастни е 650 mg до 1000 mg на всеки 4 до 6 часа, като не трябва да надвишава 4 грама / ден. При деца дозата е 15 mg / kg на всеки 6 часа, до 60 mg / kg / ден. Токсичността се развива при 7,5 g / ден до 10 g / ден или 140 mg / kg. Минималните токсични дози на ацетаминофен за еднократно поглъщане, представляващи значителен риск от развитие на тежка хепатотоксичност, са както следва:

Възрастни: 7,5-10 g

Деца: 150 mg / kg; 200 mg / kg при здрави деца на възраст 1-6 години

Приет перорално ацетаминофенът се абсорбира бързо от стомашно-чревния тракт и достига терапевтични нива за 30 минути до 2 часа. Пиковите плазмени нива настъпват в рамките на 4 часа след остро отавяне с препарат с незабавно освобождаване. Ацетаминофенът има елиминационен полуживот от 2 часа, но може да достигне до 17 часа при пациенти с чернодробна дисфункция. Той се метаболизира от черния дроб, където се конюгира с нетоксични, водоразтворими метаболити, които се екскретират с урината. При остро предозиране или когато максималната дневна доза е надвишена за продължителен период, метаболизмът чрез конюгация се насища и излишъкът се метаболизира окислително до хепатотоксичния реактивен метаболит N- ацетил - p- бензохинонеимин (NAPQI).

NAPQI има кратък полуживот и бързо се конюгира с глутатион, донор на сулфхидрил до нетоксични меркаптат и цистеинови съединения, които се екскретират през бъбреците. При условия на прекомерно образуване на NAPQI или намаляване на запасите на глутатион с приблизително 70%, NAPQI се свързва ковалентно с цистеинил сулфхидрилните групи на хепатоцелуларни протеини, образувайки NAPQI-протеинови адукти. Това причинява последваща каскада от оксидативно увреждане и митохондриална дисфункция. Последващият възпалителен отговор разпространява хепатоцелуларно увреждане и смърт.

Клиничните изяви на токсичност на парацетамол, преминава през 4 фази с различна продължителност:

#### I. Фаза 1

0,5-24 часа след поглъщане. Пациентите могат да бъдат безсимптомни или да съобщават за анорексия, гадене или повръщане и неразположение

От физическият преглед може да установи бледност, диафореза, неразположение и умора. Приблизително 12 часа след остро предозиране, изследванията на чернодробната функция показват субклинично покачване на серумните концентрации на трансминази (ALT, AST)

#### II. Фаза 2

18-72 часа след поглъщане. При пациентите се развиват коремна болка или тежест в десния горен квадрант, анорексия, гадене и повръщане,

тахикардия или хипотония, олигурия. Повишени серумни концентрации на ALT и AST, PT и билирубин, също могат да присъстват аномалии на бъбречната функция, показващи нефротоксичност.

#### III. Фаза 3: Чернодробна фаза

72-96 часа след поглъщане. Гаденето, повръщането и коремната болка продължават. Развива се чернодробната некроза и дисфункция, които се проявяват като жълтеница, коагулопатия, хипогликемия и чернодробна енцефалопатия. Някои пациенти развиват остро увреждане на бъбреците

В тази фаза е възможно настъпването на смърт от многоорганна недостатъчност. Силна хепатотоксичност се установява при серумни изследвания, а чернодробната некроза се диагностицира при чернодробна биопсия.

#### IV. Фаза 4: Фаза на възстановяване

4 дни до 3 седмици след поглъщане. Пациентите, преживели критично фаза 3, имат пълно възстановяване от симптомите и от органна недостатъчност /191,192,193,194,195/.

Серумната концентрация на ацетаминофен служи за диагностика и лечение, дори и при липса на клинични симптоми, тъй като клиничните симптоми могат да се появят след време.

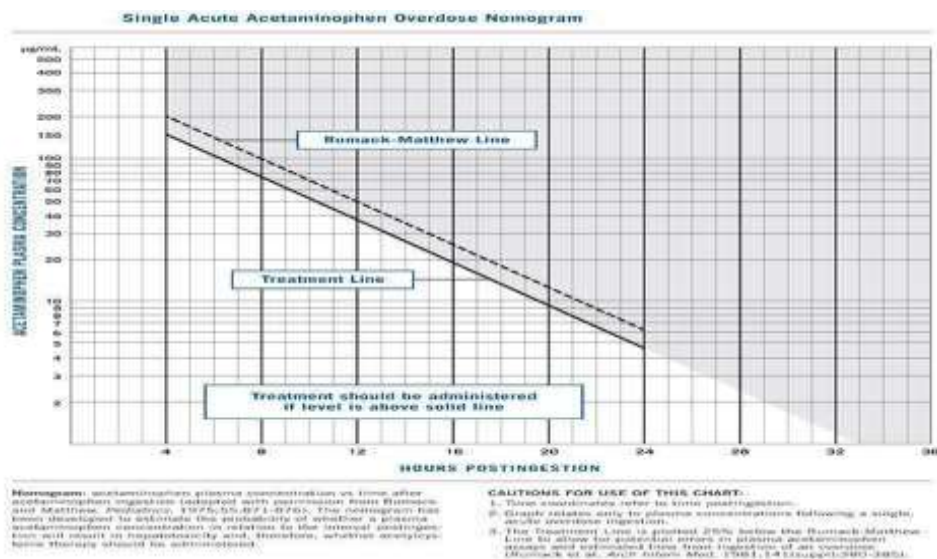
Препоръчителни серумни изследвания са :

- Тестове за чернодробна функция (аланин аминотрансфераза [ALAT], аспартат аминотрансфераза [ASAT]), билирубин [общ и фракциониран], алкална фосфатаза
- Протромбиново време
- Глюкоза
- Изследвания на бъбречната функция (електролити, BUN, креатинин)
- Липаза и амилаза (при пациенти с коремна болка)
- Човешки хорионгонадотропин (hCG) (при жени в детородна възраст)
- Ниво на салицилат (при пациенти със загриженост за съвместното приемане)
- Газове в артериалната кръв и амоняк (при клинично компрометирани пациенти)



## Номограма Rumack-Matthew

Използва се за интерпретиране на плазмените стойности на ацетаминофен за оценка на риска от хепатотоксичност след еднократно, остро поглъщане. Това е логаритмична графика, започваща 4 часа след поглъщането (времето, когато абсорбцията на ацетаминофен е вероятно да приключи) и завършва 24 часа след поглъщането.



Фиг. 20 Номограма Rumack-Matthew

Горната линия на номограмата е „вероятната“ линия, известна също като линията на Ръмак-Матю. Около 60% от пациентите със стойности над тази граница развиват хепатотоксичност. Долната линия се нарича лечебна, започва от 150  $\mu\text{g/ml}$  на 4 часа и е обичайната линия, използвана в Съединените щати за определяне на лечението на предозиране с ацетаминофен /196,197,198/.

Лечението на отравяне с ацетаминофен зависи от времето на поглъщане. При пациенти с нормален психичен и клиничен статут и самостоятелно дишане, до 1 час след приема на токсична доза парацетамол може да се използва активен въглен, които абсорбира токсиканта. Въпреки това е документирано, че ефективността на оралния активен въглен намалява с времето, особено след 60 минути след токсично поглъщане /199/.

Съществува специфичен антидот при отравяне с ацетаминофен - N-ацетилцистеин. Той свързва директно токсичния метаболит NAPQI с тиоловата си -SH група и го обезврежда. Така черният дроб е предпазен от некротично увреждане и съхранява своите резерви от глутатион. Други свойства на ацетилцистеина са антиоксидантните - неутрализира свободните радикали. Потенцира действието на глутатиона и на витамин В6 (пиридоксин). Носител на тези свойства е тиоловата -SH група. Употребява перорално веднага след стомашното почистване. Започва с натоварваща доза от 140 mg / kg, последвана от 17 дози, всяка при 70 mg / kg, давана на всеки 4 часа. Общата продължителност на курса на лечение

е 72 часа. Лечението с перорален N- ацетилцистеин ефективно предотвратява хепатотоксичността, независимо от първоначалното ниво на серумен ацетаминофен, ако е започнало в рамките на 8 часа след приема. Ефективността на лечението на N-ацетилцистеин не зависи от това дали е започнат 0-4 или 4-8 часа след приема. Дори и късното проложение на препарата оказват благоприятен ефект върху настъпилите усложнения - намалява честота на мозъчен оток и е подобрена преживяемостта. Друга възможност за приложение на антидота е интравенозното. Допълнителни индикации за употребата му са :

- Променен психически статус
- Стомашно-чревна кървене и / или обструкция
- Поглъчане на корозивни отрови
- Потенциална токсичност на ацетаминофен при бременна жена
- Невъзможност за понасяне на орален N- ацетилцистеин поради повръщане.

IV вливане на N-ацетилцистеин се препоръчва за остро поглъщане, както следва:

- Първоначална доза: 150 mg / kg IV, добавено към 200 ml серум глюкозе и се влива в продължение на 1 час
- Доза 2: 50 mg / kg интравенозно в 500 ml серум за 4 часа
- Доза 3: 100 mg / kg интравенозно в 1000 ml серум за 16 часа

Документирани нежелани реакции към НАС са анафилактични реакции, включително зачервяване, зачервяване на лицето и сърбеж, повръщане, бронхоспазъм и хипотония /200,201,202/.

Друг лекарствен ОТС- продукт, широко употребяван на територията на България както и в други страни от Европейския съюз, Латинска Америка е Метамизолът. Той е неопиоидно производно на пиразолон с мощни аналгетични, антипиретични, спазмолитични свойства и слабо противовъзпалително действие. Метамизол, освен като самостоятелен лекарствени продукти, се предлага и във фиксирани лекарствени комбинации. В страните, където метамизолът се продава без рецепта, лекарството се използва като общо самолечение и е най-приеманият аналгетичен агент при пациенти с хронична болка. ( Проалгин 500 мг x 20 бр таблетки ; Беналгин 500 mg/50 mg/ 38,75 мг таблетки; Спазмалгон 500/5/0,1 мг таблетки; Диалгин 1000 мг прах за перорален разтвор; Аналгин 500 мг таблетки; Аналгин МАКС 1000 мг ефервесцентен прах; Аналгин хин 250 мг обвити таблетки; Алгозон 500 мг таблетки; Хексалгин 500 мг/мл перорални капки, Генералгин 500 mg таблетки; Темпалгин 500mg/20mg обвити таблетки; Паракофдал таблетки 300mg/200mg/30mg20mg и др ). Използва се често за лечение на следоперативна болка, болка при колики, болка в резултат на остри наранявания, болка при рак и мигрена. Макар и рядко, агранулоцитозата е добре познато нежелано събитие на метамизола, появяващо се независимо от дозата или начина на приложение и е довело до изтеглянето му от пазара в редица страни - Австралия, Канада, Франция, Индия, Япония, скандинавските държави, Обединеното кралство и САЩ /203/.

Метамизол в България се предлага за орално и интрамускулно приложение. След перорален прием той се подлага на неензимната хидролиза в стомашно-чревния тракт до първия му метаболит, 4-метиламиноантипирин (4-МАО), което води до неговата бърза и почти пълна абсорбция при перорално приложение. 4-МАО достига пиковата си плазмена концентрация в рамките на 1 до 2 часа и се метаболизира допълнително в черния дроб до втория активен метаболит, 4-аминоантипирин (4-АА), чрез N-деметиране и първи неактивен метаболит, 4-формиламиноантипирин (4-ФАА), чрез C-окисление. 4-АА като втори активен метаболит на метамизола има значително по-слаб аналгетичен ефект и по-дълго време до пикова плазмена концентрация, но по-дълъг полуживот. Комбинацията от тези свойства на 4-МАО и 4-АА води както до бързата, така и до дълготрайната ефикасност на метамизола. В предвид обширният чернодробен метаболизъм на метамизола, споменат по-горе, хепатотоксичният потенциал на лекарството изглежда поне възможен /204/.

Дозозависими симптоми на интоксикация с метамизол включват :

- При лека интоксикация - леки гастро-интестинални симптоми
- Тежка интоксикация



<6 часа от поглъщането

Гадене, повръщане, болки в коремната област, диария

безпокойство, възбуда, световъртеж, сънливост, конвулсии, кома

Намаляване на кръвното налягане

Нарушения на дишането, декомпенсация

на киселинно-алкалния баланс, електролитни нарушения

(хипернатриемия, хипокалциемия), терморегулацията и задръжката на вода.

24-48 часа от поглъщането

увреждане на черния дроб

жълтеница, повишаване АЛТ,

ограничение на бъбречната

функция ( остър интестициален нефрит )

шок, тахикардия

В случай на лека интоксикация със стомашно-чревни неразположения, промивката на ГИТ и употребата на активен въглен, принудителна диуреза, алкализация на кръвта са препоръчителни, както и симптоматична терапия, насочена към поддържане на жизнените функции.

## Седативно- сънотворни медикаменти



Фиг.21 Процентен дял на отравянията със седативно-сънотворни лекарствени продукти спрямо всички ОМИ

Групата на седативно- сънотворните медикаменти се отличава с хетерогенност по отношение на токсикокинетиката на представителите, характеристиките на фармако- и токсикодинамиката, клиничните прояви при отравяне.

Други етиологични причинители на остри отравяния са седативно-сънотворните лекарствени продукти - 3,92 % . Поради тази причина съществува разликата в подходите за лечение на пациенти при остро отравяне. Седативно- сънотворните медикаменти могат да бъдат класифицирани според вида и продължителността на действието им :

- ❖ Барбитурови производни –
  - с ултракъсо действие – Thiopental ( Тиопентал 1 g прах за инжекционен разтвор )
  - С кратко и междинно действие –Амобарбитал , Пентобарбитал
  - С дълго действие – Фенобарбитал ( Фенобарбитал 100 мг/ мл инжекционен разтвор, Белергамин 0.1 mg/0.3 mg/20 mg обвити таблетки x 20 – комбиниран лекарствен продукт)
- ❖ Небарбитурови седативно-сънотворни-

- Зопиклон - (Зопиклон-Такеда 7,5 mg филмирани таблетки x 10 ; Екодорм 7,5 mg филмирани таблетки x 10 )
- Бензодиазепини – токсичността им беше разгледана в предишната точка
- Антихистамини (средства за сън без рецепта) – Дименхидрилат 50 mg таблетки x 30; Вомакур 40 mg супозитории, Калмабен табл. X 20
- Мелатонин – агонист на мелатониновите рецептори. Съществува като хранителна добавка в самостоятелна форма от 1-10 мг или в комбинации с други различни съставки.

Честото предписване на тези средства при безсъние и други нарушения повишава риска от случайно предозиране или прием с цел самоубийство самостоятелно или в комбинация с други вещества /205/.

Леката форма на барбитурова интоксикация включва симптоми като атаксия, некоординация, нистагъм, неясна реч и променено ниво на съзнание. Умереното отравяне се представя с респираторна депресия и хипорефлексия, докато тежката форма - отпусната арефлексична кома, апнея и хипотония. Понякога присъстват хиперрефлексия, ригидност. Миозата е често срещана, докато мидриазата може да се наблюдава при определени агенти. При интоксикация с небарбитурови седативно-сънотворни по-често явление е мидриаза. Хипотонията обикновено е вторичен ефект.

Усложненията включват развитие на некардиогенен белодробен оток, хипотермия, забавено изпразване на стомаха, кожните лезии (прозрачни везикули и були ) се срещат при 6% - 50 % от отравянията. При интоксикация със зопиклон са характерни и нарушения в съня, продължителна кома и дихателна недостатъчност.

За установяване на остро отравяне със седативно-сънотворни медикаменти е необходим цялостен подход, включващ оценка на психичното състояние на пациента, жизнените показатели, зеничните рефлексии, промени в кожата, температурни промени, вариации в кръвно налягане и сърдечната честота и др. Лабораторните изследвания (пълна кръвна картина, кръвно-газов анализ, количество на глюкоза) могат да дадат информация относно тежестта на интоксикацията.

Лечението на този тип интоксикация се основава на поддържане на стабилна хемодинамика, дишане и циркулация на пациента. Стомашната промивка с активен въглен е от съществено значение за предотвратяване на абсорбцията. Алкалната форсирана диуреза подобрява елиминирането на фенobarбитал и други дългодействащи барбитурати. При установяване на бензодиазепиново остро отравяне се препоръчва употребата на антидота Флумазенил. Ефективен е при токсичност на Зопиклон, поради свързване с извънклетъчната повърхност на GABA A рецепторите и конкурентно изместване на лекарствените молекули, предотвратявайки по-нататъшното им свързване. Противопоказанията за употребата на флумазенил включват повишено вътречерепно налягане, епилепсия, неизвестно или смесено предозиране, бензодиазепинова толерантност, удължен QRS интервал /206/.

Прогнозата при отравяне със седативно сънотворни лекарствени продукти зависи от приетото количество, изминалото време и предприетите мерки за лечение.

## Антиконвулсивни лекарствени средства



Фиг.22 Процентен дял на отравянията с антиконвулсивни лекарствени продукти спрямо всички ОМИ

Историята на употребата на антиепилептични(противогърчови) медикаменти започва от 1850 г. с откриването на бромидите. През 1910 г. се установява противогърчовата активност на фенобарбитала, използван до тогава като седативен продукт. През 1940 г. като средство на първи избор при лечение на епилепсия се предпочита фенитоина. Доста години по-късно Карбамазепинът, Етосуксимидът, Валпроатът са въведени в употреба. Тези медикаменти се ползват и до днес, както и се допълват от нови антиепилептични лекарства (Топирамат, окскарбазепин, ламотригин) с добра ефективност и поносимост, по-ниска токсичност и липса на необходимост от проследяване на кръвна картина. В проучването ни 3.56% са острите отравяния са причинени от представители на тази група /207/.

Видове антиепилептични лекарствени продукти: (табл.20)

1. Барбитурати и производни

- Фенобарбитал( Фенобарбитал 100 mg/ml инжекционен разтвор / лекарствена комбинация – Седалгин нео табл.)

## 2. Карбоксамиди

- карбамазепин ( Финлепсин табл. 200 мг, Неуротоп табл. 200 мг, Неуротоп ретард табл. 300, Неуротоп ретард табл 600 мг.)

- окскарбазепин ( Тевалептин табл. 300 мг, тевалептин табл.600 мг, Трилептал сусп. 60 мг/мл, Трилептал 300 мг, трилептал 600 мг)

## 3. Хидантоини

- фенитоин ( Епилан -Д 100 мг. Табл)

## 4. Сукцинимиди

- Етосуксимид ( Петинимид капсу. 250 мг )

## 5. ГАМК-трансаминазни инхибитори

- валпроева киселина ( Конвулекс капсу. 300 мг, Конвулекс сироп 50 мг/мл, Конвулекс хроно 300 мг таблетки с удължено освобождаване, Конвулекс хроно 500 мг таблетки с удължено освобождаване, Депакин 500 мг стомашно-устойчиви таблетки, Депакин 57,64 mg/ml сироп, Депакин хроно 500 мг таблетки с удължено освобождаване, Депакин хроно 300 мгтаблетки с удължено освобождаване )

## 6. Инхибитори на пресинаптичното усвояване на ГАМК

- Тиагабин ( Габитрил 10 mg филмирани таблетки )

## 7. Протектори на ГАМК

- Топирамат ( Талопам 100 мг филмирани таблетки, Талопам 50 мг филмирани таблетки, Топилекс 50 мг филмирани таблетки,Топилекс 100 мг филмирани таблетки )

## 8. Антиепилептични препарати с различен строеж и механизъм

- Ламотригин ( Епитрижин 100 мг таблетки, Епитрижин 50 мг таблетки, Ламотрикс 25/50/100/200 мг таблеки, Ламиктал 5/25/50/100 мг таблетки )

- Габапентин ( Габагамма 100/300/400/ 600 мг твърди капсули, Габаневрал 100/300/400 мг капсули твърди, Неуронтин 300/ 400 мг капсули)

- Леветирацетам (Левебон 500/1000 мг филмирани таблетки , Леветирацетам Аккорд табл. 500/1000 мг, Леветирацетам Стада табл. 500/1000 мг, Ноепикс табл. 500/1000 мг)

- Прегабалин ( Лирика капсу. 75 мг, Прегабин капсу. 75 мг, Прегабалин Сандоз капсу. 75 мг, Прегабалин Майлан капсу. 75 мг )

Препаратите карбамазепин и натриев валпроат са сред най- използваните от по-старото поколение. Фенобарбиталът по-често се употребява в Азия. Проучване показва, че левотирацетамът е най-употребявания антиконвулсант, включително и при деца в САЩ /208,209,210/.

Табл. 20 Най-често използвани антиконвулсивни препарати и техните потенциални токсични ефекти

Лекарствен препарат	Токсичен ефект
1. Габапентин	Сънливост, замаяност, атаксия, лек тремор, неясна реч, диплопия, тахикардия, хипотония или хипертония; диария. (59)
2. Ламотригин	Летаргия, замаяност, атаксия, ступор, нистагъм, хипертония, припадъци; Удължаване на QRS комплекса; гадене и повръщане; хипокалиемия; свръхчувствителност: треска, обрив (Стивънс-Джонсън синдром) хепатит, бъбречна недостатъчност (60)
3. Леветирацетам	Сънливост, възбуда, агресия, потиснато ниво на съзнание, респираторна депресия и кома (61)
4. Тиагабин	Сънливост, объркване, възбуда, виене на свят, атаксия, депресия, слабост, тремор, припадъци (62)
5. Топирамат	Конвулсии, сънливост, нарушение на говора, замъглено зрение, диплопия, летаргия, нарушена координация, ступор, хипотония, коремна болка, възбуда, замаяност и депресия (63)
6. Валпроева киселина	Повръщане, гадене, объркване, безсъзнание Треперене, понижено ниво на съзнание, Респираторна депресия, Хипотонията Хипогликемията, електролитни смущения (64)
7. Карбамазепин	Сънливост, неясна реч, атаксия, халюцинации, гадене, повръщане, булозни кожни образувания, тремор, гърчове, олигурия (65)

Посочените антиконвулсанти имат различен механизъм на действие : (211)

- Блокада на волтаж-зависимите  $Na^+$ -каналы - ламотригин, топирамат, валпроева киселина, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин
- Блокада на волтаж-зависими  $Ca^{2+}$ - канали - габапентин, леветирацетам, етосуксимид, прегабалин



- Инхибиране на отделянето на възбудни амини - Ламотригинът инхибира отделянето на глутамат чрез въздействието на натриевия канал върху пресинаптичните мембрани
- Повишаване на активността на гама-аминомаслената киселина – Тиагабин, габапентин

Всеки един от изброените продукти има индивидуални фармакокинетични свойства – плазмена концентрация, плазмен полуживот, терапевтична ширина, бионаличност, наличие на метаболити, обем на разпределение, свързване с плазмените протеини, което води и до различна изява на токсичните ефекти /211,212/.

След остро орално отравяне повечето от препаратите се наблюдават следните симптоми депресия на ЦНС, атаксия и нистагъм. Депресията на централната нервна система (ЦНС) е най-често при лекарства, които действат чрез регулиране на възбудителните и инхибиращи невротрансмитери, но е потенциална характеристика с токсичността на повечето антиконвулсанти. Лекарствата, които блокират натриевите канали, могат да представят нарушения в сърдечната проводимост, както и остри промени в кръвното налягане и сърдечната честота, които включват синусова брадикардия, синусова тахикардия и хипотония. (91) Антиконвулсивната токсичност обикновено се проявява след еднократно поглъщане на високи дози продукт (самоубийство, невнимателно поглъщане в педиатрия) или хроничен продължителен прием. Хроничната експозиция може да бъде свързана с неподходящо дозиране или нежелани лекарствени взаимодействия, които могат да нарушат метаболизма или клирънса, като по този начин повишат серумните концентрации.

Диагноза на пациенти с признаци и симптоми на токсичност се поставя на база на задълбочена оценка и провеждане на тестове и мероприятия- кръвна картина, включваща серумни нива на електролити, глюкоза, креатинин, чернодробни трансминази, билирубин и ЕКГ мониторинг /213/.

Данните за степента на разпространеност на остро отравяне с орални антиепилептични лекарствени продукти ( ОАЕ) сочат : приблизително 3% от случаите на отравяния в САЩ, за Бразилия - 16% от всички отравяния, в Единбург (Великобритания, Шотландия) за периода от 2000 до 2007 г. отравянията с АЕД представляват 3,4% от всички отравяния. В регион Мармара (Улудаг) в западна Турция за периода 1996–1999 г. 6,7% от лекарствените интоксикации се дължат на антиепилептични медикаменти. Във Франция (Парижките отдели за спешни случаи) разпространението на отравянията с ОАЕ за периода 1992-1993 г. е 2,9%, а за 2001-2002 г. е 0,9%. В Иран (проучвания, проведени в референтния център за отравяния, възникнали в Техеран), отравянето с антиконвулсивни лекарствени продукти представлява 4,8% от всички медикаментозни интоксикации /214,215,216,217,218,219/.

Установено е чрез проучване на Халачев В. Н, че в България (чрез системата на регионалните психоневрологични диспансери) има приблизително 30 000 пациенти с епилепсия, но предвид ограниченията на системата се предполага, че реалният брой вероятно е по-висок от 60 000. По данни, изнесени на Международния ден на епилепсията

(12.02.2018) над 70 000 са пациентите, страдащи от различни форми на епилепсия у нас, като всяка година се диагностицират около 3000 нови случая. Заболяваемостта (новооткритите случаи за една година) е 20-70/100 000, като е най-висока в детската (120-240/100 000) и в старческата възраст (140-150/100 000 след 70 г.). При 50 - 60% от болните епилепсията започва преди 16 годишна възраст. Фебрилни гърчове получават 2-5% от децата до 5 г. възраст /220/.

Лечението при отравяния с антиконвулсивни препарати зависи както от причинителя, така и от количеството на погълнатото вещество. То включва респираторна и хемодинамична поддръжка, както и интравенозна хидратация. Със особена ефективност в елиминирането на карбамазепин и фенитоин е стомашна промивка с активен въглен в доза 50/100 г за възрастни и 1 мг/кг за деца, при запазен психически статус. За лечение на отравяния с антиепилептични медикаменти, блокиращи натриевите канали е показано прилагането на натриев бикарбонат и последващ ЕКГ мониторинг. Екстракорпорални почистващи техники като хемодиализата и хемоперфузията се прилагат рядко. Хемодиализата се смята за ефективна при карбамазепинова и валпроева токсичност /221,222/.

Изходът от антиепилептичното остро отравяне в повечето случаи е благоприятен при провеждане на реанимация, в противен случай настъпват сърдечно-съдови, неврологични усложнения и смърт.

## Антидепресанти



Фиг.23 Процентен дял на отравянията с антидепресанти спрямо всички ОМИ

От въвеждането им през 50-те години на миналия век антидепресантите са лекарства, използвани предимно за лечение на депресия, а също и много други състояния, като паническо разстройство, тревожност, посттравматично стресово разстройство, обесивно-компулсивно разстройство, предменструално дисфорично разстройство, социална фобия, фибромиалгия, синдром на нощно хранене, менопауза, профилактика на мигрена.

От друга страна антидепресантите са едни от най-често използваните медикаменти при самоотравяне. Представителите, използвани с тази цел могат да се различават в отделните държави по света. За Варненски регион 3,20% са отравянията с този тизи тип лекарствени продукти.

Всеки тип (клас) антидепресанти влияе на невротрансмитерите серотонин, норепинефрин и допамин по различен начин :

- Селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин (SSRIs)  
Флуоксети ( Бифлокс 20 mg твърди капсули x 28 )  
Пароксетин ( Сероксат 20 mg филмирани таблетки x 30 ; Ксетанор 20 mg филмирани таблетки x 30 ; Пароксат филмирани таблетки 20 mg x 30 )  
Сертралин ( Золофт 50 mg филмирани таблетки x 28; Стимулотон 100 mg филмирани таблетки x 28; Сеталофт 50 mg филмирани таблетки x 30 )  
Циталопрам ( Серопрам 20 mg филмирани таблетки x 28; Оропрам 20 mg филмирани таблетки x 28 )  
Есциталопрам ( Ципралекс 10 mg филмирани таблетки x 28; Есцитакон 10 mg филмирани таблетки; Елицеа 10 mg филмирани таблетки x30; Есцитил 10 mg филмирани таблетки x 30; Есцитил 20 mg филмирани таблетки x 30; Есобел 10 mg филмирани таблетки x 28; Есобел 20 mg филмирани таблетки x 28 )
- Инхибитори на обратното захващане на серотонин и норепинефрин (SNRIs)  
Дулоксетин ( Аритави 30 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди 28;  
Аритави 60 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди 28; Дулодет 30 mg твърди стомашно-устойчиви капсули x 28; Дулодет 60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули x 28; Дулокси 30 mg стомашно- устойчиви твърди капсули x 28; Дулокси 60 mg стомашно- устойчиви твърди капсули x 28; Дулсевиа 30 mg стомашно-устойчиви твърди капсули x 28; Дулсевиа 60 mg стомашно-устойчиви твърди капсули; Дуксет 30 mg капсули стомашно-устойчиви твърди капсули x 28; Дуксет 60 mg капсули стомашно-устойчиви твърди капсули x 28)
- Венлафаксин ( Ефектин EP 150 mg капсули с удължено освобождаване, твърди x 28; Ефектин EP 75 mg капсули с удължено освобождаване, твърди x 28; Лароксин SR 150 mg твърди капсули с удължено освобождаване x 28; Лароксин SR 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване x 28;

Велаксин 150 mg твърди капсули с удължено освобождаване x 28; Велаксин 75mg твърди капсули с удължено освобождаване x 28; Тифаксин MR 150 mg капсули с удължено освобождаване, твърди x 28; Тифаксин MR 75 mg капсули с удължено освобождаване, твърди x 28 )

- Атипични антидепресанти

Тразодон ( Тритико 150 mg таблетки с удължено освобождаване x 30;

Тритико 75 mg таблетки с удължено освобождаване x 30; Тритико XR 150 mg таблетки с удължено освобождаване x 28)

Миртазапин ( Ремирта 30 mg филмирани таблетки x 30 )

Бупропион ( Майсимба – в комбинация с налтрексонов хидрохлорид )

- Трициклични антидепресанти ( ТЦА)

Амитриптилин ( Амитриптилин 25 mg обвити таблетки x 30 )

Кломипрамин ( Анафранил 10 mg обвити таблетки x 30 ; Анафранил 25 mg обвити таблетки x 30 )

- Инхибитори на моноаминооксидазата (МАО)

Селегелин ( Ямакс 5 mg таблетки x 30 )

Моклобемид ( Аурорикс 150 mg филмирани таблетки x 30 )

Селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) обикновено са лекарства на първи избор, предписвани за депресия. В клинични проучвания е доказано, че SSRIs са също толкова ефективни, колкото и ТЦА, но имат по-малко и по-малко тежки странични ефекти. ТЦА упражняват терапевтичните си ефекти чрез инхибиране на пресинаптичното повторно захващане главно серотонин и норепинефрин, но в допълнение ТЦА засягат много други рецепторни системи, което води до много от техните токсични ефекти. Те са антагонисти на мускариновите ацетилхолинови рецептори, периферните алфа-адренергични рецептори и хистаминовите рецептори /223/.

Острото отравяне с всеки един от типовете антидепресанти се характеризира с различен набор от симптоми.

Трицикличния антидепресанти (ТЦА) - Появата на симптоми на ТЦА токсичност обикновено настъпва в рамките на 2 часа и се дължат на добрата перорална абсорбция и на значителния метаболизъм при първо преминаване в черния дроб. Те имат голям обем на разпространение и имат дълъг период на полуразпад, който обикновено надвишава 24 часа. Метаболизират се в черния дроб чрез конюгация на глюкуронова киселина и се екскретират през бъбреците.

Често при интоксикацията се наблюдава кратък етап на възбуда, понякога с миоклонус, тонично-клонични припадъци или дистония, последван от бързо развитие на кома, обикновено с респираторна депресия, хипоксия, депресивни рефлексии и хипотония. Основните клинични последици от антихолинергичните ефекти на трицикличните антидепресанти са: сухота в устата, кисел или метален вкус, болка в епигастриума,

мидриаза, запек, забавено стомашно изпражнение и бавно изхождане, тахикардия, замъглено зрение, задържане на урина, слабост и умора. При засягане на централната нервна система (ЦНС), наблюдаваните признаци и симптоми са загуба на съзнание, халюцинации, повишена чувствителност към звуци, замаяност, възбуда и хипертермия. Сърдечно-съдовата токсичност, която е най-честата причина за заболяемост и смъртност от ТЦА се свързва с мембранно-стабилизиращ ефект чрез блокиране на натриев канал и алфа-адренергична блокада. Други ефекти на тези лекарства са тежка хипотония, аритмиите, тахикардията, камерното мъждене, атриовентрикуларния и интравентрикуларен блок, удължаване на интервалите PR, QRS и QTc.

Лечението на пациенти, приели токсични дози ТЦА включва поддържане на дишането, приложението на интравенозна инфузия на нормален физиологичен разтвор е показана за ТЦА-индуцирана хипотония; стомашно-чревната промивка с активен въглен се счита за полезна първите няколко часа след приема с цел намаляване абсорбцията на антидепресантите. Прилагането на Натриев бикарбонат 8,4% е основа на терапията при индуцирана от тях сърдечно-съдова токсичност, а удължаването на QRS сегмента най-често е индикация за това. Лидокаинът, който се използва за лечение на камерна аритмия, трябва да се прилага с повишено внимание, за да се избегнат гърчове. Интравенозната липидна емулсия се използва с успех при пациенти с тежка хемодинамична нестабилност и разширяване на QRS. ТЦА токсичността обикновено продължава 24-48 часа до 4-5 дни след прием на значително количество лекарствени продукти /224,225,226/.

Селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин имат подобрен профил на безопасност в сравнение ТЦА. SSRI се метаболизират в черния дроб от цитохром P-450, силно свързани с плазмените протеини и имат голям обем на разпределение, Смъртта при предозиране настъпва рядко, дори при много високи дози (над 150 пъти) или когато SSRI се поглъщат в комбинация с етанол или бензодиазепини. Прогнозата обикновено е благоприятна. Повечето смъртни случаи настъпват през първите 24 часа. Пациентите, които остават безсимптомни в продължение на 6-8 часа след поглъщане, е малко вероятно да се нуждаят от допълнително лечение. Симптомите след предозиране са свързани основно с депресия на ЦНС, могат да възникнат гърчове, удължаване на QT интервала. Характерно е развитие на серотонинов синдром, проявяващ се с вегетативна нестабилност, променен психически статус, припадъци, екстрапирамидни реакции, включително мускулна ригидност, хипертермия и рядко смърт. Припадъците се съобщават само в 1-2% от случаите на SSRI отравяне и те са краткотрайни и самоограничаващи се /227/.

Докато лечението на пациенти с тежка форма на отравяне изисква интубация, електрокардиографско наблюдение и интензивни грижи, то при пациенти с лека форма са необходими поддържащи грижи, приложението на IV течности за дехидратация. Стомашната промивка с активен въглен се прави с цел предотвратяване на абсорбцията. Бензодиазепините се считат за основен елемент на лечението със серотонинов синдром, особено като терапия за невро-мускулни симптоми и гърчове. Най-често прилагани представители да лоразепам, диазепам, клоназепам. За лечение на вегетативната

нестабилност и злокачествена хипертония се използват средства като нитропрусид с цел вазодилатация /228,229/.

Отравянето с SNRI (инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин) обикновено причинява лека токсичност. Венлафаксин е основният антидепресант, представител на класа. Той има добра стомашно-чревна абсорбция и претърпява метаболизъм на първо преминаване. Максимални плазмени нива се достигат 6 - 8 часа след прием, голям обем на разпределение 5 - 7 L / kg. Чернодробен метаболизъм води до получаването на водоразтворими и по-малко активни метаболити. Елиминационният полуживот е приблизително 15 часа.

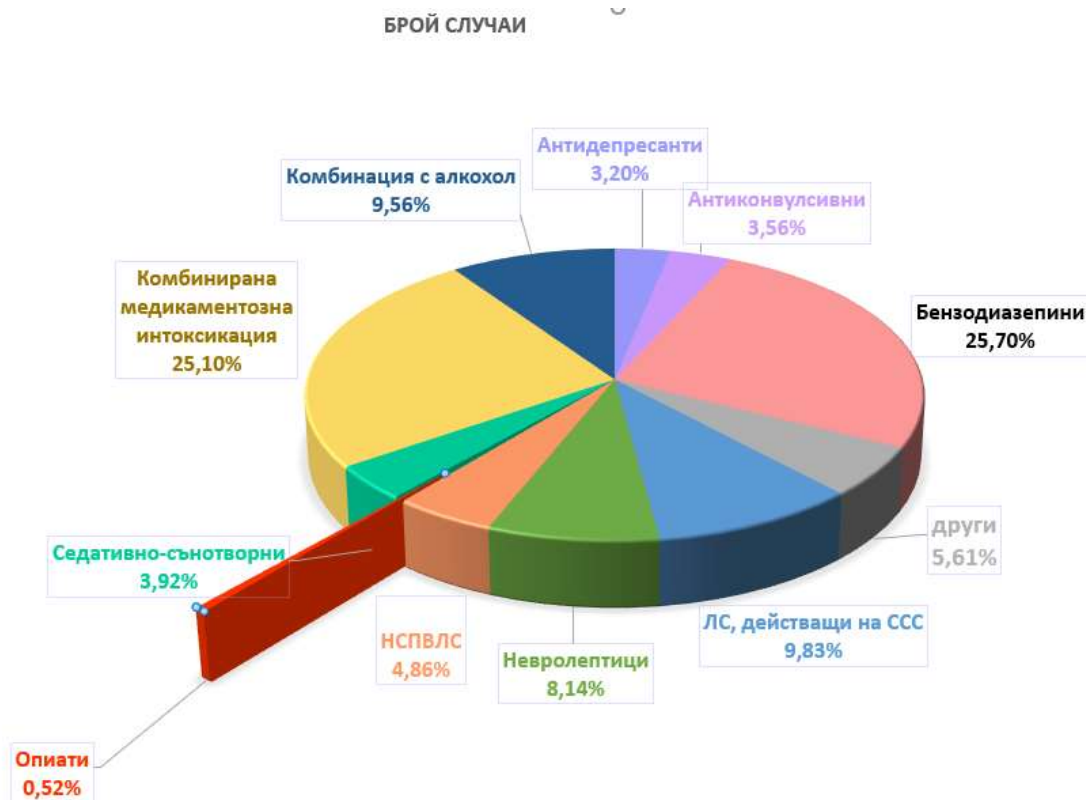
Клиничните характеристики на остро отравяне зависят от дозата. Токсичната доза варира в зависимост от лекарството, като Венлафаксин има най-висок риск от токсичност при предозиране:

- поглъщането на > 2 g се свързва с гърчове, серотонинов токсидром, сънливост
- поглъщането на > 5 g е свързано с 50% риск от гърчове, тремор, хиперрефлексия, тревожност и възбуда
- поглъщането на > 8 g е свързано с кардиотоксичност, камерна тахикардия, фибрилация и сърдечен арест

Венлафаксин може да предизвика директна токсичност на скелетните мускули и да доведе до тежка рабдомиолиза, кома и хипотония са редки последици от тежките отравяния. Симптомите обикновено започват в рамките на 4 часа след консумация, но могат да се забавят до 16 часа (при препарати с удължено освобождаване) и обикновено отзвучават в рамките на 24 часа /230/.

Лечението включва стандартни процедури и поддържащи грижи. Препоръчва се стомашната промивка с активен въглен да се направи до 4 часа от очакваното време на поглъщане с цел предотвратяване на абсорбцията на лекарственото вещество. Развивания в редки случаи серотонинов синдром се характеризира с тревожност, възбуда, висока температура, изпотяване, объркване, треперене, безпокойство, липса на координация, големи промени в кръвното налягане и бърз сърдечен ритъм. Хипертермията е симптомът, който изисква предприемането на спешни мерки и агресивни поддържащи грижи, включително охлаждане, интубация, вентилация /231/.

## Опиати



Фиг.24 Процентен дял на отравянията с опиати спрямо всички ОМИ

Най-малобройни са интоксикациите с опиоидни аналгетици- 0.52%.

Опиоидните аналгетици включва естествени алкалоиди (морфин, кодеин) и синтетични съединения (тримеперидин, фентанил, трамадол, налбуфин и др.). Повечето синтетични препарати са получени по принципа на модифициране на морфинова молекула, като същевременно се запазват елементите на нейната структура. Чрез химическа модификация на молекулата на морфина се получават и вещества, които са нейни антагонисти (налуксон, налтрексон). Естествените алкалоиди се извличат от опиумът. Чистият опиум представлява смес от алкалоиди, извлечени от сока на плода на *Papaver somniferum* (мак), който е със сферична многогнездна форма. Терминът „опиат“ често се използва за обозначаване на синтетични и полусинтетични производни.

Опиоидните аналгетици се използват от векове заради техния аналгетичен ефект при лечение на остър и хроничен болков синдром, травми, посттравматичен шок, остър миокарден инфаркт, анестезия, диария и др. Те действат върху опиоидни рецептори (мю-, капа- и делта-), разположени в гръбначния мозък, в ствола, лимбична система, таламус, и др. Физиологичната им роля е свързана със синтеза на ендогенни опиоиди – ендорфини, енкефалини и динорфини, които намаляват болката, подобряват настроението и др. При

стимулация на G-протеин свързаните рецептори се инактивира аденилатциклазата, намалява инфлукса на калциеви йони и в крайна сметка се инхибира отделянето на медиатор от пресинаптичната мембрана. (табл.21)

Таблица 21. Лекарствени продукти , съдържащи опиоиди спрямо силата на агонистично действие и химична структура

<p>Леки до умерени агонисти</p>	<p><u>Фенантрени</u>  <b>Кодеин фосфат хемихидрат</b> ( Седалгин нео – комбиниран препарат : Кодеин фосфат хемихидрат 10 мг , Кофеин, Парацетамол, Метамизол, фенобарбитал, отпускан със зелена рецепта и Солпадеин - Кодеин фосфат хемихидрат – 8 мг, Кофеин, Парацетамол - ОТС лекарствен продукт )  <b>Оксикодон</b> (Оксикодон актавис капс.10 / 20 мг, Оксикодон актавис удълж.освоб.тбл.10/ 20/40 мг, Оксиконтин тбл.10мг – отпускат се с жълта рецепта )  Хидрокодон  <u>Фенилхептиламини</u>  Пропоксифен  <u>фенилпиперидини</u>  <b>Лоперамид</b> (Диаростад 2 mg твърди капсули, Имодиум 2 mg твърди капсули, Имодиум инстант 2 mg таблетки, диспергиращи се в устата, Лопедиум 2 mg твърди капсули, Стоперан 2 mg твърди капсули, Ваконтил 2 mg капсули, Имомед 2 mg твърди капсули – ОТС лекарствени продукти )</p>
<p>Опиоиди със смесени действия на рецептори</p>	<p><u>Фенантрени</u>  Налбуфин  <b>Бупренофрин</b> (Бупренорфин Актавис 35/ 52,5/70 микрограма/час трансдермален пластир, Бупренорфин Сандоз 35/ 52,5/70 микрограма/час трансдермален пластир – отпускани със зелена рецепта )  <u>Морфинани</u>  Буторфанол  <u>Бензоморфинани</u>  Пентазоцин</p>



Екзогенните опиоидни аналгетици се абсорбират добре, когато се прилагат подкожно, мускулно и орално, но поради ефекта на първо преминаване, пероралните дози опиоиди могат да бъдат много по-високи в сравнение с парентералните дози, за да се постигне същия терапевтичен ефект. Пиковите ефекти обикновено се постигат за 10 минути с венозния път, 10-15 минути след назално впръскване (напр. Буторфанол), 30-45 минути с интрамускулен път, 90 минути с орален път и 2-4 часа след дермално приложение (т.е. фентанил). След терапевтичен перорален прием, основно абсорбция се случва в тънките черва. Токсичните дози може да имат забавена абсорбция поради забавено стомашно изпразване и забавена подвижност на червата. Опиатите се разграждат в черния дроб до неактивни съединения, които се екскретират предимно от бъбреците.

Други възможни пътища на приложение са ректален, трансдермален, инхалационен. Опиоидите се преобразуват в голяма част до полярни метаболити, които са предимно глюкорониди и след това лесно се отделят от бъбреците. Алтернативни начини на приложение могат да включват аналгезия, контролирана от пациента, назално инхалиране, таблетки диспергиращи се в устната кухина и трансдермални пътища. Трансдермалните пътища осигуряват стабилни плазмени нива на лекарството и се смята, че осигуряват подобър контрол на болката. Ректални супозитории от морфин и хидроморфон понякога се използват, когато оралният и парентералният път не са показани за употреба /232/.

Високият темп на разпространение на опиоиди в сегашните модели на предписване, както и нерационалната употреба, налага на лекарите да поддържат висок индекс на съмнение при лечение на пациенти, които са в безсъзнание по неизвестни причини.

Етиологията на предозиране с опиати, презентирана в отделение за спешна помощ и клиниките по токсикология, често отразява местните тенденции за предписване. В някои страни като САЩ опиоидните аналгетици са много често предписвани както и нестероидните противовоспалителни лекарства средства или спазмолитиците. Според доклади на системата за автоматизацията на отчетите и консолидираните поръчки, ARCOS, от 2004 до 2011 г., назначаването на опиоиди се е увеличило със 100%. Увеличението е както следва: бупренорфин - с 2318%, хидроморфон - със 140%, оксикодон - със 117%, хидрокодон - със 73%, морфин – с 64%, метадон - 37%, фентанил - 35%. Според друга система за наблюдение и прием на медикаменти в САЩ - Alert Network за неправилно предписване на лекарства и странични ефекти Мрежа за предупреждение за злоупотреба с наркотици за период 2006–2011 г. приложение на бупренорфин нарасна с 384%, а от 2004 до 2011 г, хидроморфона - с 438%, оксикодон - с 263%, морфин - с 146%, хидрокодон - със 107%, фентанил - с 104%, метадон - 82% /233,234/.

Въпреки че опиоидите представляват сравнително малък процент от общото предозиране, срещано в токсикологичните клиники, те заслужават особено внимание поради потенциалната смъртност /заболеваемост, които причиняват при неразпознаване и нелечение, както и относителната лесното възстановяване от техните токсични ефекти.

Опиоидите са посочени като причина за 46 802 смъртни случая на предозирание от 67 337 (69,5%), настъпили в Съединените щати през 2018. За Европа увеличаването на консумацията на опиоиди се осъществява с по-бавно скорост /235,236/.

Петгодишен мониторинг на употребата на опиоиди в Европа (Достъп до опиоидни лекарства в Европа, АТОМЕ) показва необосновано ограничение на тяхната наличност при лечение на хронични болка с висока интензивност, дори при пациенти с рак. В заключение беше посочено, че в 12 страни от ЕС, принадлежащи на Източна Европа (България, Кипър, Естония, Гърция, Унгария, Латвия, Литва, Полша, Сърбия, Словакия, Словения и Турция), достъпът на пациентите до опиоиди е силно ограничен. Отбелязва се, че същия проблем съществува в Украйна, Беларус, Черна гора и Руската федерация. В заключение се казва, че наличието на опиоиди трябва да се вземе предвид като един от компонентите на правата на човека /237,238/.

„Класическа триада“ при опиоидна интоксикация

Включва:

- респираторна депресия ( Наблюдават се брадипнея и хипопнея. Дихателна честота под 12/ мин при пациент, който не е в състояние на физиологичен сън, е съществен признак на опиоидна интоксикация )
- депресия на централната нервна система ( ступор , кома )
- зенична миоза(Миозата не е задължителна при опиоидна интоксикация. Миозата не е характерна за предозирание на меперидин, пропоксифен и трамадол. В тежки случаи, може да се наблюдава хипертония и дилатация на зениците поради хипоксия на ЦНС ) /239,240/.

Други прояви на опиоидна интоксикация могат да бъдат артериална хипотония, умерена брадикардия. Лицата с пълна липса на толерантност имат повръщане. Рабдомиолиза с развитието на миоглобинурия и бъбречна недостатъчност се причинява от мускулна исхемия от позиционна компресия, когато жертвата дълго време е в неподвижно състояние в безсъзнание. Първоначалните тенденции за гадене и повръщане са преходни. Кошмари, тревожност, възбуда, еуфория, депресия, параноя и халюцинации се срещат рядко, главно с високи дози. Сърбеж, зачервена кожа и уртикария могат да възникнат поради отделяне на хистамин. Генерализираните припадъци са рядкост. Те се появяват най-често при кърмачета и деца поради първоначално възбуждане на ЦНС. За разлика от тях, припадъците при възрастни се причиняват от прием на меперидин или пропоксифен. Трамадол може да понижи прага на възбудимост и това рядко може да доведе до припадъци в терапевтични дози, както и при предозирание /241,242/.

Средство на първи избор при лечение на остро отравяне с опиоиди е Налоксон (НАЛОКСОН ампули 0.4 мг / мл, Warsaw Pharmaceutical Works Polfa S.A.). Налоксонът е чист конкурентен антагонист на опиоидни рецептори, без агонистична активност. Налоксонът предотвратява ефектите на опиоидните аналгетици чрез свързване с опиоидните рецептори в ЦНС и инхибира типичните действия на опиоидните аналгетици, включително аналгезия, еуфория, седация, респираторна депресия, миоза, брадикардия и

физическа зависимост. Налоксонът се свързва към му-опиоидни рецептори с висок афинитет и в по-малка степен към каппа- и гама-опиоидни рецептори в ЦНС /243/.

Налоксон може да се прилага по интравенозен (IV), интрамускулен (IM), ендотрахеален (ET) или подкожен (SC) път. Абсорбцията зависи от начина на приложение както следва : 2 минути (IV); 2-5 минути (IM / SC). Интраназалният (IN) начин на приложение на налоксон е с подобна ефективност на пътя (IM) като средство на първи избор при лечение на единични интоксикации. Продължителност на действието до 1-2 часа. Плазмен полуживот при възрастни - 30-90 мин, при новородени 3-4 часа. Екскретира се с урината /244/.

Обичайно се прилага доза между 0,4 и 2 mg при възрастен и 0,1 mg / kg при деца или бебета. Началото на ефекта след прилагане на IV налоксон обикновено е 1-2 минути; максимален ефект се наблюдава в рамките на 5-10 минути. Повтарящата се доза е показана за частичен отговор и може да се повтаря толкова често, колкото е необходимо. По-големи дози налоксон могат да бъдат необходими при лечение на интоксикации с метадон, пропоксифен, пентазоцин и фентанилови производни. Повтарящи се дози от 2 mg могат да се дават на всеки 3-5 минути, ако е необходимо, до общо 10 mg. Налоксон може също да се прилови като бавна интравенозна инфузия с титриране на дозата - 2 mg налоксон в 500 ml изотоничен физиологичен разтвор или 5% разтвор на декстроза дават концентрация 0,004 mg / ml или 0,4 mg / 100 ml /245/.

Предозирането на налоксон води до проявата на симптоми на абстиненция, тежестта на които може да варира. Възможни нежелани реакции при употреба на налоксон в условия на интоксикация с опиоиди са : агресия, възбуда, неспокойствие, диафореза и тахикардия, гадене и повръщане.

Активен въглен също се прилага в случай на перорално поглъщане на опиоидни аналгетици, ако няма контраиндикации за извършването му. Поради забавяне на стомашната подвижност активен въглен може да се приеме до 2 -3 часа след приема на опиоидния аналгетик.

## Обсъждане на резултатите

Данните за общия модел на отравяния във всеки географски регион са важни за предотвратяването и намаляването на заболяемостта и смъртността. Представеното ретроспективно изследване на медикаментозните отравяния във Варненски регион показва броят на пациентите приети в Клиниката за лечение на остри отравяния и токсикоалергии и изгаряния ВМА МБАЛ - 6977. Те представляват 37,85% от всички остри интоксикации. Медикаментозните интоксикации се срещат по-често при жените – 71,4%. Мъжете са 28,6%, като съотношението жени:мъже е 2,50:1 Умишлените самоотравяния с цел самоубийство са 5914. Между 1991-2015 година най-висок относителен дял на интоксикациите с бензодиазепини – 26,5%, следвани от смесените ОМО - 24,2%, докато между 2016-2020 нараства процента на комбинираните медикаментозни интоксикации - 36,76%, следвани от 12,24% комбинираните приеми с алкохол и 10,56% на бензодиазепини. Летален изход е регистриран при 50. пациента - 0.71%

Изключително високата честота на ОМО в млада, трудоспособна възраст предполага по-леко протичане на тези интоксикации и по-благоприятен изход от тях, тъй като при възрастните пациенти много по-често се срещат сериозни придружаващи заболявания, които несъмнено оказват влияние върху протичането на отравянето и на изхода от него.

В последните години съгласно рамковия договор с НЗОК минималната продължителност на болничния престой на пациентите с остри медикаментозни интоксикации е минимум две денонощия. Дори състоянието на пациентите да позволява по-кратък болничен престой те не биват изписвани от лечебните заведения преди да изтече този срок /за да може клиничната пътека да се счита за завършена/. Средната продължителност на болничния престой при орално отровени пациенти в лека форма е 3,0 дни, докато при тези в тежка форма е 6,74.

ОМО са резултат най-често на суицидни опити – 5914 /89,6%/. Медикаментите са основните средства при суицидните отравяния, като седативните, антидепресантите и аналгетиците се използват най-често поради тяхната достъпност.

Моделът на остро отравяне се променя с времето и се различава в различните държави и дори между географските области в рамките на една и съща държава, което може да се дължи и на разлики в социално-икономическите и културните особености на населението. Различни литературни източници показват вариации във възрастовото и половото разпределение на случаите на отравяне. На европейско ниво мъжете в страни с ниски и средни доходи представляват най-голям брой, докато в проучването ни за остри медикаментозни отравяния преобладават жените. Доклад на СЗО от 2008 показва регионално разпределение на глобалната смъртност от отравяния, както следва Африка (8%), Америка (7%), Европа (5%), региона на Източното Средиземноморие (19%), региона

на Югоизточна Азия (7%) и в западно-тихоокеанския регион (7%) от общата смъртност /246,247/.

В повечето проучвания се съобщава за най-висока честота на отравянията с бензодиазепини или с психоактивни медикаменти. В други проучвания се съобщава за най-висока честота на отравянията с антидепресанти и невролептици или на антидепресанти и аналгетици. Данни за интоксикациите в Полша посочват фармацевтичните продукти като по-често причинители на умишлени (самоубийствени) и по-рядко и при неволни отравяния, а бензодиазепините са на първо място, последвани от сърдечно-съдови лекарства. За Румъния е установено, че в 97,27% от опитите за остро отравяне с лекарства, се използват лекарства по лекарско предписание в 32,92%, а 29,44% комбинации от медикаменти). Във Франция лекарствените продукти са отговорни за 40% от случайни отравяния при деца и 80% от умишлените отравяния при възрастни, като за основни причинители се посочват бензодиазепините в 80% от случаите / 248/.

Различни проучвания за Турция определят други групи медикаменти, участващи в отравянията - аналгетици и антидепресанти, поради лесната им достъпност в аптечната мрежа на страната. Сред предразполагащите фактори за възникване на остро умишлено отравяне се посочват тревожността, депресията, изолацията, безработицата, брачните дисхармонии и неуспехи /249,250,251/.

Проследявайки динамиката в етиологията на ОМО установяваме, че някои медикаментозни интоксикации не променят съществено своята честота и относителен дял през годините, въпреки че разглеждания период е продължителен – бензодиазепини, невролептици, противогърчови, сърдечно-съдови, опиати, други медикаменти и медикаменти + етанол. Други медикаментозни интоксикации увеличават своя брой незначително – антидепресанти, НСПВС. Увеличава се значително честотата на смесените медикаментозни интоксикации, за сметка на намаляване честотата на самостоятелните отравянията с бензодиазепини, седативно-сънотворни. Количеството и вида на медикаментите, които се използват при комбинираните интоксикации е различни, като обикновено се приемат 2-9 лекарствени продукта, ОТС и хранителни добавки с различни терапевтични предназначения. Абсолютният брой на интоксикациите с бензодиазепини е намалял през 2015 година в сравнение с 1991 година 7,5 пъти.

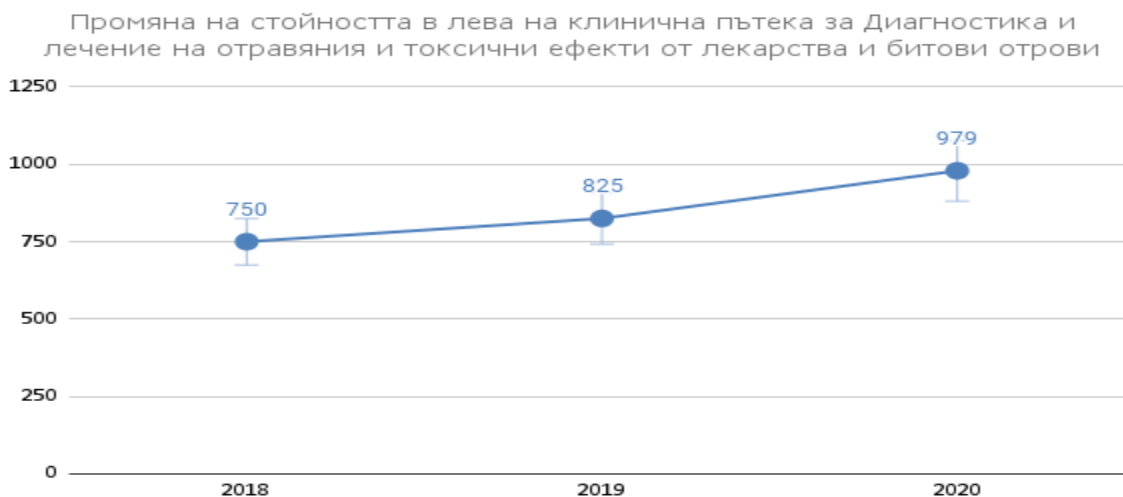
Летален изход е регистриран при 50 пациента или при 0,71% от медикаментозните интоксикации, като най-честата причина са смесените медикаментозни отравяния. Втора по честота причина за смъртен изход са отравянията с медикаменти, действащи върху сърдечно-съдовата система – като отравянията с верапамил са причинили смъртта при 6 пациенти, а дигиталисовите препарати при двама. По един смъртен случай сме регистрирали при отравяне с парацетамол и в резултат на продължителен прием на анаболни стероиди. В представеното проучване медикаментите са трета по честота причина за смъртен изход след отравянията с пестициди и алкохоли. ОМО са отговорни за 0,45% от

всички причини за смърт и достигат честота от 3,58/100000 . Проучване в Германия съобщава за смъртност от 0,7% съответно при пациенти, диагностицирани със остро медикаментозно отравяне. Различни са причините, които могат да бъдат представени, за да се обясни вариация в смъртността в различните страни. Една от тях е системата на здравеопазване, подготвеност на медицинските кадри относно идентифицирането и управлението на медикаментозна токсичност, критериите за приемане в токсикологична клиника, инфраструктура, социално-икономически причини, нерагламентирани практики на закупуване на лекарствени продукти по лекарско предписание свободно в аптеките. Интоксикациите с калциеви антагонисти, бета- блокери, бензодиазепини, опиати, ацетаминофен, трициклични антидепресанти и салицилати се асоциират с висок риск и леталитет /252,253/.

От предствения анализ, могат да бъдат изведени редица ползи, свързани с определяне на пациенти с висок риск за извършване на суицидни опити за отравяния с медикаменти. Това са жените до 24 годишна възраст. С цел предотвратяване на бъдещи събития от първостепенно значение е определяне на мотивацията/ите на рисковите пациенти. За целта могат да бъдат взети превантивни мерки, включващи образователни, регулаторни и управленски подходи. Медиините и образователни кампании по темата за острото отравяне са необходими, както и активното участие общопрактикуващите лекари, медицински сестри, фармацевти, учители и педагогически съвети. Необходимо е разработването и широкото разпространение на послания, насочени към повишаване на осведомеността относно опасността от острите отравяния. Повишаване на контрола по изпълнение на етичните отговорности на фармацевтите, лекарите и медицинските специалисти при консултирането на пациентите относно безопасното използване и съхранение на лекарства, закупени без рецепта или отпускани от тях.

### Икономическа оценка на медикаментозните отравяния

За настоящата част от дисертацията са използвани официални публични данни за клиничните пътеки от НЗОК. Обобщени са разходите за лечение за последните години за диагностика и лечение на отравяния и токсични ефекти от лекарства и битови отрови – КП 107, договорени в анекса към НРД между БЛС и НЗОК (фиг. 25).



Фиг. 25. Промяна на стойността в лева на клинична пътека за Диагностика и лечение на отравяния и токсични ефекти от лекарства и битови отрови

Видно от графиката е покачването на стойността на болничното лечение на пациенти, постъпващи в токсикологичните клиници. Икономическото въздействие на медикаментозните отравяния, като част от всички остри интоксикации, е съществено както за пациентите, здравните заведения и обществото.

За пълната оценка на разходите, свързани с отравяния, от социално-икономическа гледна точка, е необходимо включване и непреки разходи, като например разходи за храна, пътуване, престой и икономическата тежест поради загубената трудоспособност на пациентите. Поради тази причина оценката е силно затруднена и ограничена. Според автори общото въздействие на разходите за заболяемост, в следствие на остри отравяния могат да надвишат преките разходи или да са с до два-три пъти по-голямо от очакваните преки разходи /254/.

Средният брой дни болничен престой на пациенти с остри медикаментозни отравяния според данните ни е 3 дни. Максималният престой е 8- 10 дни в зависимост от типа на настъпилите усложнения ( сърдечен блок, нефропатия, пневмония и др.).

Стойността на преките разходи се формира най-вече от лекарствата, използвани за лечение; изследвания и интервенции, консумативи, болничен престой. Компонентите на косвените разходи се определят от загубата на работна заплата, средства за храна и транспорт.

В поучването е установено, че разходите за управление на остри медикаментозни отравяния намаляват с намаляването на случаите, независимо от покачването на стойността на клиничната пътека. Косвените разходи не са включени, тъй като се предполага, че някои от разходите, като като загуба на заплата можеше да продължат и след това.

Правилното и компетентно обучението на пациентите по отношение на необходимостта от спазване на терапевтичния курс на лечение с предписани медикаменти, продължителност на лечението, възможните рискове при едновременна употреба на лекарствени продукти от различни фармакологични групи, хранителни добавки и алкохол, би могло да е стъпка за предотвратяване на много от тези събития и разходи за системата на общественото здравеопазване./255,256,257,258,259,260,261/.

## Изводи

От направените проучвания и проведени анализи, с оглед на поставените изследователски задачи, могат да бъдат формулирани следните основни изводи:

1. Най-честите етиологични причинители на остри медикаментозни отравяния са бензодиазепините, следвани от комбинираните лекарствени интоксикации, сърдечно-съдовите, седативно-сънотворните и невролептиците.
2. Самостоятелните интоксикации с бензодиазепини, невролептици, противогърчови, сърдечно-съдови, опиати не променят съществено своята честота и относителен дял през разглеждания период. Значително се увеличава честотата на смесените медикаментозни интоксикации. Количеството и вида на медикаментите, които се използват при комбинираните интоксикации е различен, като обикновено се приемат 2-9 лекарствени продукта, ОТС и хранителни добавки с различни терапевтични предназначения
3. Демографските характеристики на пациентите по отношение на възрастта и пола остават относително постоянни през 30 годишния период. Преобладават острите отравяния с медикаменти при женския пол - 71,4%, докато при мъжете са регистрирани - 28,6%. Най-голям е броят на приети пациенти с остро отравяне във възрастовите групи: до 24 годишна възраст (46,37 %) и 25-44 години (33,73%).
4. За последните 5 години от проучването опитите за умишлено самоотравяне представляват 65,5 % от всички пациенти с остри медикаментозни интоксикации, постъпили в клиниката по токсикология, което разкрива самоубийството като значителен здравен и социален проблем, за който е необходимо да бъдат взети превантивни мерки.
5. Летален изход е установен в 50 от случаите или 0,71 %, което показва способността за добро управление и лечение на отравянията от медицинските специалисти от МБАЛ към ВМА-Варна.
6. Наблюдава се намаляваща тенденция на ОМИ спрямо повишаването на brutния вътрешен продукт на глава от населението за посочения период. Разходите за управление на остри медикаментозни отравяния намаляват с намаляването на случаите, независимо от покачването на стойността на клиничната пътека.



7. Необходимо е повишаване на осведомеността и познанията на здравните специалисти и студенти по фармация относно случайните или умишлени отравяния с медикаменти. Наложителна е и дискусия между университетите, общинските и държавни институции, пациентските организации и други заинтересовани страни относно здравните и социални рискове от медикаментозни интоксикации.

## Заклучение

Проведеният в рамките на настоящия дисертационен труд анализ, посочва острите медикаментозни отравяния като сериозен здравен и социален проблем за обществото. В Клиниката за лечение на остри отравяния и токсикоалергии и изгаряния ВМА МБАЛ - Варна са постъпили 6977 за период от 1991-2020 година, от които 5914 /89,6%/ са в резултат на суицидни опити. От демографска гледна точка този тип интоксикации преобладават при женския пол - 71,4%. Най-честите етиологични причинители за периода 1991-2015 са бензодиазепини – 26,5%, следвани от смесените ОМО - 24,2%, докато между 2016-2020 се наблюдава повишаване на процента на комбинираните медикаментозни интоксикации - 36,76%, следвани от 12,24% комбинираните приеми с алкохол и 10,56% на бензодиазепини. Летален изход е регистриран при 50 пациента - 0.71%.

# Приноси

Приноси с потвърдителен, научно- приложен и оригинален характер :

- За първи път е направена характеристика на острите медикаментозни отравяния във Варненска област за 30 годишен период ( 1991-2020) и е изготвен е статистически анализ по отношение на демографски и етиологични показатели, на базата на който могат да бъдат предприети мерки за подобряване и оптимизиране на медицинските грижи за населението, а също така разработването на ефективни превантивни мерки, както и такива за рехабилитация, насочени към намаляване на влиянието на токсичните фактори като причина за предотвратима заболяемост и смъртност.
- Обобщени са характерните токсикодроми при отравянията с медикаменти и методите за лечение. Може да бъде предложен и разработен специфичен формуляр за спешна помощ и изборът на терапевтично ефективни лекарствени форми във всеки съвременен център за лечение, както и повишаване квалификацията на фармацевтите с цел оценка и превенция на случаи на отравяне или насочването на умишлени случаи на отравяне към психолог или психиатър, специфични образователни програми.
- За първи път е изготвен е подход и е предложена платформа за анонимизация на клинични данни на пациенти, съвместими с регулация на ЕС за защита на личните данни ( GDPR) и е предложен подход за анализ и предпоставки за реализация на програмно приложение за визуализация на клинични данни в мобилни устройства.
- За първи път е предложен подход за обучение на модел и класификатори за пациентски документи, съдържащи текст на естествен език, който има възможност да дава оценка за възможен риск от комбинирана лекарствена интоксикация и е предложен е алгоритъм за изграждане на мобилно приложение с обучените модели и класификатори към координационен център по отравянията с международно и национално значение.
- За първи път се представят роли на фармацевтите като консултанти по отравяния, анотация на данни и оценка на моделите за риска от токсичност, като е необходимо допълнително обучение на фармацевтите и студентите по фармация относно предотвратяване и превенция на суицидните опити с лекарствени продукти.

## Списък с публикации по темата

- Stanislava Georgieva, Petko Marinov “ Nutritional toxicology – an overview”, PROCEEDINGS Vol. 58, book 10.2. – 2019 Biotechnologies and Food Technologies
- Stanislava Georgieva, Nadya Agova “Risk of liver injury during use of dietary supplements” Management and education vol.16(6)2020
- Станислава Георгиева „Токсикологична характеристика на хлорохин и хидроксихлорохин“, „ Известия на съюза на учените – Русе“ Серия 4 „ Медицина и екология“ ISSN 1311-1078P
- Sokolov, St. Georgieva, “Using Edge AI and Language Understanding for Predictive Modeling of Acute Medical Intoxications”, CIEES 2021
- Stanislava Georgieva, Petko Marinov “Toxicologic overview of garden plants”,Scientific and practical conference - VI Varna Pharmaceutical Business Forum – Варна 2019 г. – постер
- Stanislava Georgieva, Strahil Sokolov, Petko Marinov “New potential toxicants – “ fake” medicines” ,Scientific and practical conference - V Varna Pharmaceutical Business Forum – Варна 2018 г – постер
- Stanislava Georgieva, Petko Marinov, Strahil Sokolov, “Overview of Recent Cases of Drug Intoxication in The Black Sea Region “,12th Conference of Macedonian Society of Toxicology with International participation, March 19-21.2019 - постер

## Списък на таблиците

- Табл.1 Общи токсикодроми и характерни причинители
- Табл. 2 Специфичен цвят на урината, в следствие на употреба на лекарствени вещества
- Табл.3 Специфичен цвят на кожата, в следствие на употреба на лекарствени вещества
- Табл.4 Специфични очни изменения, в следствие на употреба на лекарствени вещества
- Табл.5 Основни групи лекарства, предизвикващи хипертермия според механизма на действие
- Табл.6 Видове киселинно-основни нарушения на базата на данни от кръвно -газовия анализ
- Табл.7 Токсични, причинители на гърчове
- Табл.8 Интоксикации с лекарствени вещества предизвикващи психози или аргесия
- Табл.9 Класификация на тежестта на отравяне
- Табл. 10 Лекарства, причиняващи дихателна депресия според механизма на действие
- Табл.11 Лекарства, повлияващи честотата на пулса и кръвното налягане
- Табл.12 Лекарства, предизвикващи аритмии
- Табл. 13 Класификация на тежестта на ЦНС интоксикация, в зависимост от предизвикващия агент ЦНС депресантите или ЦНС стимуланти
- Табл. 14 Лекарства, използвани за лечение на status epilepticus
- Табл.15 Адсорбция на токсини към активен въглен
- Табл. 16 Видове антидоти и начини на приложение
- Табл.17 Лекарствени продукти,съдържащи бензодиазепини на българския пазар
- Табл.18 Лекарствени продукти, действащи на ССС, познати на българския пазар
- Табл.19 НСПВЛП, познати на българския пазар
- Табл. 20 Най-често използвани антиконвулсивни препарати и техните потенциални токсични ефекти
- Таблица 21. Лекарствени продукти , съдържащи опиоиди спрямо силата на агонистично действие и химична структура

## Списък на фигурите

- Фиг.1 Генерална съвкупност и експериментална извадка
- Фиг. 2 Диаграма на предложена система за обучение на класификатори на текст от пациентски документи за целите на автоматизирана оценка на риска в координационен център по отравянията
- Фиг. 3 Диаграма на процеса на работа на мобилно приложение за автоматизирана оценка на риска от отравяния с медикаменти и координационен център
- Фиг.4 Графично представяне на ОМИ спрямо общия брой отравяния във Варненска област за 30 годишен период
- Фиг. 5 Разпределение по пол на случаите на ОМО във Варненска област за 30 годишен период (1991-2020)
- Фиг. 6 Съотношение на случаите на ОМИ по пол жени към мъже за изследваните периоди
- Фиг.7 Разпределение на случаите на ОМИ по възраст за години 1991 – 2020
- Фиг. 8 Сравнение на разпределението по възрастови групи на пациенти с ОМИ за периодите 1991-2015г и 2016-2020г
- Фиг. 9 Сравнение в проценти на разпределението по възрастови групи на пациенти с ОМИ за периодите 1991-2015г и 2016-2020г
- Фиг.10 Етиологично разпределение на случаите на ОМИ от 1991 до 2020г
- Фиг. 11 Съпоставка между ОМИ със суицидна цел и всички останали
- Фиг. 12 Съпоставка на изменението на БВП на глава от населението за 30 годишен период с ОМИ като аспект на демографско проучване на ОМИ
- Фиг. .13 Процентен дял на отравянията с БЗД спрямо всички ОМИ
- Фиг. 14 Процентен дял на комбинираните лекарствени интоксикации спрямо всички ОМИ
- Фиг.15 Процентен дял на отравянията с лекарства, действащи на ССС спрямо всички ОМИ
- Фиг. 16 Процентен дял на комбинираните лекарствени интоксикации с алкохол спрямо всички ОМИ
- Фиг.17 Процентен дял на отравянията с невролептици спрямо всички ОМИ
- Фиг.18 Процентен дял на отравянията с други медикаменти спрямо всички ОМИ
- Фиг.19 Процентен дял на отравянията с НСПВЛП спрямо всички ОМИ
- Фиг. 20 Номограма Rumack-Matthew
- Фиг.21 Процентен дял на отравянията със седативно-сънотворни лекарствени продукти спрямо всички ОМИ
- Фиг.22 Процентен дял на отравянията с антиконвулсивни лекарствени продукти спрямо всички ОМИ
- Фиг.23 Процентен дял на отравянията с антидепресанти спрямо всички ОМИ
- Фиг.24 Процентен дял на отравянията с опиати спрямо всички ОМИ

Фиг. 25. Промяна на стойността в лева на клинична пътека за Диагностика и лечение на отравяния и токсични ефекти от лекарства и битови отрови

## Библиография

1. WHO, International Programme on Chemical Safety, Poisoning Prevention and Management
2. Hanssens Y, Deleu D, Taqi A. Etiologic and demographic characteristics of poisoning: a prospective hospital-based study in Oman. *J Toxicol Clin Toxicol*
3. Ellenhorn MJ. *Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. 2nd edn, 1997. Williams and Wilkins, Baltimore, USA.
4. Malangu, N. and Ogunbanjo G.A. (2009) A profile of acute poisoning at selected hospitals in South Africa. *South African Journal of Epidemiology and Infection*, 24, Lam SM, Lau ACW, Yan WW. Over 8 years experience on severe acute poisoning requiring intensive care in Hong Kong, China. *Hum Exp Toxicol* 2010;
5. Naik RS, Tirpude BH, Sarwey GN, et al. Importance of toxicology laboratory in Forensic Medicine department of medical colleges. *J Forensic Med Toxicol* 1999;16:70-1.
6. World Drug Report 2017 - United Nations Office on Drugs and Crime
7. Jari Haukka, Pirkko Kriikku, Claudia Mariottini, Timo Partonen, Ilkka Ojanperä, Non-medical use of psychoactive prescription drugs is associated with fatal poisoning
8. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, McMillan N, Schauben JL. 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015 Dec.
9. Georgieva S, Marinov P, Toxicologic overview of garden plants, Scientific and practical conference - VI Varna Pharmaceutical Business Forum – Varna 2019
10. Bronstein, C Alvin. Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. *Clin Toxicol* 2008; 47: 911–1084
11. Repetto, MR . Epidemiology of poisoning due to pharmaceutical products, Poison Control Centre, Seville, Spain. *Eur J Epidemiol* 1997; 13: 353–356.
12. Lapatto-Reiniluoto O, Kivisto KT, Pohjola-Sintonen S, Luomanmaki K, Neuvonen PJ: A prospective study of acute poisonings in Finnish hospital patients. *Hum Exp Toxicol*. 1998, 17: 307-311. 10.1191/096032798678908864.
13. Eddleston M (2000). Patterns and problems of deliberate selfpoisoning in the developing world. *QJM* 93:715–31
14. Olson KR, Pentel PR, Kelley MT. Physical assessment and differential diagnosis of the poisoned patient. *Med Toxicol* 1987; 2:52
15. Hayes BD, Martinez JP, Barrueto F Jr. Drug-induced hyperthermic syndromes: part I. Hyperthermia in overdose. *Emerg Med Clin North Am*. 2013 Nov;31(4):1019-33. doi: 10.1016/j.emc.2013.07.004. Epub 2013 Aug 12. PMID: 24176476.

16. Caroff SN, Mann SC, Keck PE Jr. Specific treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1998;44:378-81
17. Sahin A, Cicek M, Gonenc Cekic O, Gunaydin M, Aykut DS, Tatli O, et al. A retrospective analysis of cases with neuroleptic malignant syndrome and an evaluation of risk factors for mortality. *Turk J Emerg Med* 2017;17:141-5.
18. Gillman PK. Neuroleptic malignant syndrome: mechanisms, interactions and causality. *Mov Disord* 2010;25:1780-90.
19. Chen HY, Albertson TE, Olson KR. Treatment of drug-induced seizures. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(3):412-419. doi:10.1111/bcp.12720
20. Werner FM, Covenas R. Review: Classical neurotransmitters and neuropeptides involved in generalized epilepsy in a multi-neurotransmitter system: How to improve the antiepileptic effect? *Epilepsy Behav* 2015; Mar 26 [Epub ahead of print] [PMID: 25819950].
21. Delanty N, Vaughan CJ, French JA. Medical causes of seizures. *Lancet* 1998; 352: 383–90.
22. Hsien-Yi Chen Timothy E. Albertson Kent R. Olson, Treatment of drug-induced seizures, 14 July 2015, *British Journal of Clinical Pharmacology*
23. Duma, Stephen R, and Victor Sc Fung. “Drug-induced movement disorders.” *Australian prescriber* vol. 42,2 (2019): 56-61. doi:10.18773/austprescr.2019.014
24. Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR. Disorders of sodium balance. *BMJ*2006;332: 702–705
25. Weiss-Guillet EM, Takala J, Jakob SM. Diagnosis and management of elec-trolyte emergencies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 623–651
26. Peppers MP, Geheb M, Desai T. Endocrine crises. Hypophosphatemia and hyperphosphatemia. *Crit Care Clin*1991; 7: 201–214
27. Buckley, Mitchell. (2012). Electrolyte disturbances associated with medications in the critically ill. *International Journal of Intensive Care.* 19. 74-79.
28. Yates C, Manini AF. Utility of the electrocardiogram in drug overdose and poisoning: theoretical considerations and clinical implications. *Curr Cardiol Rev.* 2012;8(2):137-151. doi:10.2174/157340312801784961
29. Amitai Y, Silver B, Leikin JB, Frischer H. Visualization of ingested medications in the stomach by ultrasound. *Am J Emerg Med* 1992; 10:18.
30. Kellermann AL, Fihn SD, LoGerfo JP, Copass MK. Impact of drug screening in suspected overdose. *Ann Emerg Med* 1987; 16:1206
31. Schwarz ES, Kopec KT, Wiegand TJ, Wax PM, Brent J. Should We Be Using the Poisoning Severity Score? *Journal of Medical Toxicology : Official Journal of the American College of Medical Toxicology.* 2017 Jun;13(2):135-145. DOI: 10.1007/s13181-017-0609-5.



32. Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, de Pronczuk Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998;36:205–213. doi: 10.3109/15563659809028940
33. Weingart SD, Trueger NS, Wong N, Scofi J, Singh N, Rudolph SS, Delayed sequence intubation: a prospective observational study. *Ann Emerg Med*. 2015 Apr; 65(4):349-55.
34. Brent J. Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient. New York, NY: Springer Berlin Heidelberg; 2017.
35. Kline JA, Leonova E, Raymond RM, Beneficial myocardial metabolic effects of insulin during verapamil toxicity in the anesthetized canine. *Crit Care Med*. 1995 Jul; 23(7):1251-63
36. Cave G, Harvey M, Willers J, Uncles D, Meek T, Picard J, et al. LIPAEMIC report: results of clinical use of intravenous lipid emulsion in drug toxicity reported to an online lipid registry. *J Med Toxicol*. 2014;10(2):133–142. doi: 10.1007/s13181-013-0375-y. DOI:
37. Pillay VV. Toxic coma: Problems of diagnosis and assessment. *J Indian Acad Forensic Med* 2000;POISINDEX. Symptomatic chemical ingestion. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 127 expires 03/2006. Thomson MICROMEDEX Inc., Colorado, USA
38. Bartlett D (December 2004). "The coma cocktail: indications, contraindications, adverse effects, proper dose, and proper route". *J Emerg Nurs* Weaver MF. Prescription Sedative Misuse and Abuse. *Yale J Biol Med*. 2015 Sep..
39. Karakitsos D, Karabinis A (September 2008). "Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children". *N. Engl. J. Med*.
40. Tse L, Barr AM, Scarapicchia V, Vila-Rodriguez F. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review from a Clinically Oriented Perspective. *Curr Neuropharmacol*. 2015. 13 (3):395-406
41. Chiou YJ, Lee Y, Lin CC, Huang TL. A Case Report of Catatonia and Neuroleptic Malignant Syndrome With Multiple Treatment Modalities: Short Communication and Literature Review. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct. 94 (43):e1752
42. Electrolyte and acid-base abnormalities associated with purging behaviors. *Int J Eat Disord*. 2016 Mar.
43. Gennari FJ, Weise WJ. Acid-base disturbances in gastrointestinal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov.
44. Tentori F, Karaboyas A, Robinson BM, Morgenstern H, Zhang J, Sen A, et al. Association of dialysate bicarbonate concentration with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2013
45. 12223875\_IL-GIF\_A4\_Sodium\_Bicarbonat\_\_BG\_201.indd 2, Source: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency

46. Buckley NA, McManus PR. Changes in fatalities due to overdose of anxiolytic and sedative drugs in the UK (1983-1999). *Drug Saf.* 2004.
47. Duane DC, Ng YT, Rekate HL, et al. Treatment of refractory status epilepticus with hemispherectomy. *Epilepsia.* 2004 Aug
48. Kälviäinen R. Status epilepticus treatment guidelines. *Epilepsia.* 2007.
49. Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, et al. Principles of managing the poisoned or overdosed patient. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA,
50. 3 American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Control Centres and Clinical Toxicologists. Position statement: Single-dose activated charcoal. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:721–41
51. 2 Neuvonen PJ, Olkkola KT. Oral activated charcoal in the treatment of intoxications. Role of single and repeated doses. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988;3:33–58
52. American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Control Centres and Clinical Toxicologists. Position statement: Gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:711
53. Eddleston M, Juszczak E, Buckley N. Does gastric lavage really push poisons beyond the pylorus? A systematic review of the evidence. *Ann Emerg Med* 2003;42:359–64
54. American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poison Control Centres and Clinical Toxicologists. Position statement: Whole bowel irrigation. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:753–62
55. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC Jr, et al. 2001 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2002; 20:391
56. Berg MJ, Berlinger WG, Goldberg MJ, Spector R, Johnson GF. Acceleration of the body clearance of phenobarbital by oral activated charcoal. *N Engl J Med.* 1982;307:642-644
57. Campbell JW, Chyka PA. Physicochemical characteristics of drugs and response to repeat-dose activated charcoal. *Am J Emerg Med* 1992; 10:208.
58. Watson WA, Cremer KF, Chapman JA. Gastrointestinal obstruction associated with multiple-dose activated charcoal. *J Emerg Med* 1986; 4:401.
59. Интенсивная терапия. Национальное руководство. Т.2 / Под ред. проф. Б.Р. Гельфанда, проф. А.И. Салтанова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 784с.
60. Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. Position Paper on urine alkalinization. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42:1.
61. O'Reilly P, Tolwani A. Renal replacement therapy III: IHD, CRRT, SLED. *Crit Care Clin* 2005;
62. Mikhalovsky SV. Emerging technologies in extracorporeal treatment: focus on adsorption Perfusion. 2003

63. Gil HW, Kim SJ, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Clinical outcome of hemoperfusion in poisoned patients. *Blood Purif.* 2010;30:84-88
64. Canaud B. The early years of on-line HDF: How did it all start? How did we get here? *Contrib Nephrol.* 2011;175:93-109.
65. Osborn HH, Henry G, Wax P, Hoffman R, Howland MA. Theophylline toxicity in a premature neonate—elimination kinetics of exchange transfusion. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1993;31:639-644
66. Chen F, Wen J, Wang X, Lin Q, Lin C (2010). Epidemiology and characteristics of acute poisoning treated at an emergency center. *World J Emerg Med* 1:154-156.
67. Shadnia S, Esmaily H, Sasanian G, Pajoumand A, Moghaddam H, Abdollahi M (2007). Pattern of acute poisoning in Tehran-Iran in 2003. *Hum Exp Toxicol* 26:753-6
68. Kaeding M, Schmalter J, Klika C. *Pharmacovigilance in the European Union. Practical implementation across member states.* New York: Springer; 2017
69. Forehand M. Bloom’s taxonomy. University of Georgia, Accessed 28 Mar 2018.
70. 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.
71. Bachhuber MA, Hennessy S, Cunningham CO, Starrels JL. Increasing Benzodiazepine Prescriptions and Overdose Mortality in the United States, 1996-2013. *Am J Public Health.* 2016 Apr. 106 (4):686-8
72. Penninga EI, Graudal N, Ladekarl MB, Jürgens G. Adverse Events Associated with Flumazenil Treatment for the Management of Suspected Benzodiazepine Intoxication - A Systematic Review with Meta-Analyses of Randomised Trials. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016 Jan. 118 (1):37-44
73. Население и демографски процеси 2019 population and demographic processes 2019, НСИ
74. Guaraldo L, Cano FG, Damasceno GS, Rozenfeld S. Inappropriate medication use among the elderly: A systematic review of administrative databases. *BMC Geriatr.* 2011;11:79
75. Gujjarlamudi, Hima Bindu. “Polytherapy and drug interactions in elderly.” *Journal of mid-life health* vol. 7,3 (2016): 105-107. doi:10.4103/0976-7800.191021
76. Kavinda Dayasiri, S. F. Jayamanne, C. Y. Jayasinghe, Accidental and Deliberate Self-Poisoning with Medications and Medication Errors among Children in Rural Sri Lanka, Volume 2020 |Article ID 9872821
77. M. D. Smith, H. A. Spiller, M. J. Casavant, T. Chounthirath, T. J. Brophy, and H. Xiang, “Out-of-hospital medication errors among young children in the United States, 2002–2012,” *Pediatrics*, vol. 134, no. 5, pp. 867–876, 2014

78. M. B. K. C. Dayasiri, S. F. Jayamanne, and C. Y. Jayasinghe, "Patterns and outcome of acute poisoning among children in rural Sri Lanka," *BMC Pediatrics*, vol. 18, p. 274, 2018
79. Australia's Annual Overdose Report 2019
80. Amidge DR, Wood RJ, Bateman DN. The epidemiology of self-poisoning in the UK, *Br J Clin Pharmacol*, 2003, vol. 56 (pg. 613-9)
81. D. M. Taylor, P. A. Cameron, and D. Eddey, "Recurrent overdose: patient characteristics, habits, and outcomes," *Journal of Accident and Emergency Medicine*, vol. 15, no. 4, pp. 257–261, 1998
82. Hawton K, Casey D, Bale E, Ryall J, Geulayov G, Brand F. Self-harm in Oxford 2013. 2015
83. Vancayseele N, Rotsaert I, Portzky G, van Heeringen K. Medication used in intentional drug overdose in Flanders 2008-2013. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216317. Published 2019 May 2. doi:10.1371/journal.pone.0216317
84. Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin syndrome. *Ochsner J*. 2013;13:533-540
85. Paauw DS. Statins and antibiotics: which combination is safest? *Medscape Internal Medicine*. June 2, 2015
86. Rollot F, Pajot O, Chauvelot-Moachon L, Nazal EM, Kélaïdi C, Blanche P. Acute colchicine intoxication during clarithromycin administration. *Ann Pharmacother*. 2004 Dec;38(12):2074-7. doi: 10.1345/aph.1E197. Epub 2004 Oct 19. PMID: 15494379.
87. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, Loutfy MR, Glazier RH, Mamdani MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2010;170:1045-104980. Laugharne J, Waterreus AJ, Castle DJ, Dragovic M. Screening for the metabolic syndrome in Australia: a national survey of psychiatrists' attitudes and reported practice in patients prescribed antipsychotic drugs. *Australas Psychiatry*. 2015
88. 81. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, et al. Dantrolene--a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia*. 2004 Apr. 59(4):364-7
89. 82. Reulbach U, Dutsch C, Biermann T, Sperling W, Thuerauf N, Kornhuber J, et al. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome. *Crit Care*. 2007. 11(1):R4
90. WHO, Cardiovascular diseases
91. Е. Атанасова, И. Мирчева и К. Докова (2016 г.), "Regional Disparities in All-cause Mortality in Bulgaria for the Period 2000-2012," *Scripta Scientifica Salutis, Publicae*, том 2

92. Salhanick SD, Shannon MW. Management of calcium channel antagonist overdose. *Drug Saf* 2003
93. Marzie Zeinvand, Tahere Hoseini, Alihasan Rahmani, A Clinico-Epidemiological Study on Poisonings due to Cardiovascular Drugs in Ahvaz, Iran, *APJMT* 6, March 2017
94. Afshari, R, Majdzadeh R, Balali-Mood M. Pattern of Acute, Poisonings in Mashhad, Iran 1993–2000
95. Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Abrams JY, Haber DA, Bronstein AC, et al. 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. *Clin Toxicol (Phila)* 2006
96. Lund C, Teige B, Drottning P, Stiksrud B, Rui TO, Lyngra M, et al. A one-year observational study of all hospitalized and fatal acute poisonings in Oslo: Epidemiology, intention and follow-up. *BMC Public Health* 2012
97. Konstantin m. Brusin, Valentin g. Sentsov, Yulia v. Krayeva, Dmitriy I. Kondrashov, Cathrine lund, Knut Erik hovda, Poisonings by Cardiovascular Drugs in Yekaterinburg, Russia, *APJMT* 5, March 2016
98. Kalkan Sule, Hocaoglu Nil, Oransay Kubilay, Unverir Pinar, Tuncok, Yesim, 2011/05/01
99. Cardiovascular medication exposures and poisonings in Izmir, Turkey: A 14-year experience, *Human & experimental toxicology*
100. Baud FJ, Megarbane B, Deye N, Leprince P. Clinical review: aggressive management and extracorporeal support for drug-induced cardiotoxicity. *Crit Care* 2007
101. Brubacher JR. Beta-Adrenergic Antagonists. In: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015
102. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Beuhler MC, Rivers LJ, et al. 2018 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 36th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2019 Dec.
103. InnoPran XL [package insert]. GlaxoSmithKline. May 2, 2016.
104. Rotella JA, Greene SL, Koutsogiannis Z, et al. Treatment for beta-blocker poisoning: a systematic review [published online ahead of print, 2020 Apr 20]. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;1-41. doi:10.1080/15563650.2020.1752918
105. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol*. 2016
106. Wax PM, Erdman AR, Chyka PA, et al. beta-blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2005
107. Engebretsen KM, Kaczmarek KM, Morgan J, Holger JS. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011 Apr.

108. Mégarbane B, Karyo S, Baud FJ. The role of insulin and glucose (hyperinsulinaemia/euglycaemia) therapy in acute calcium channel antagonist and beta-blocker poisoning. *Toxicol Rev.* 2004
109. Extracorporeal Life Support Organization, Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) General Guidelines for all ECLS cases, Version 1.3, (2013), p. 4
110. Driscoll DF. Lipid injectable emulsions: 2006. *Nutr Clin Pract* 2006
111. Weinberg GL. In defense of lipid resuscitation. *Anaesthesia*, 2006;
112. Van de Velde M, DeWolff M, Leather HA, Wouters PF, Effects of lipids on the functional and metabolic recovery from global myocardial stunning in isolated rabbit hearts. *Cardiovasc Res* 2000
113. Liedtka AJ, DeMaison L, Eggleston AM, Cohen LM, Nellis SH. Changes in substrate metabolism and effects of excess fatty acids in reperfused myocardium. *Circ Res* 1998
114. Bacaner M, Hoey M, Ikenouchi H, Berry W. Inotropic and chronotropic actions by fatty acids which increase intracellular calcium and shortening in cardiac myocytes. *Circulation* 1991
115. Danielle E. Turner-Lawrence, MDa, William Kerns II, MD, Intravenous Fat Emulsion: A Potential Novel Antidote, *Toxicology Reviews, JOURNAL OF MEDICAL TOXICOLOGY* ,VOLUME 4, NUMBER 2, JUNE 2008
116. Dolphin AC. Voltage-gated calcium channels: their discovery, function and importance as drug targets. *Brain Neurosci Adv.* 2018 Oct 02;2
117. Rebanta K. Chakraborty; Richard J. Hamilton, Calcium Channel Blocker Toxicity, March 28, 2020
118. Ramoska EA, Spiller HA, Myers A. Calcium channel blocker toxicity. *Ann Emerg Med.* 1990 Jun;19(6)
119. Proano L, Chiang WK, Wang RY. Calcium channel blocker overdose. *Am J Emerg Med.* 1995 Jul;13(4):444-50
120. Belson MG; Gorman SE; Sullivan K; Geller RJ, Calcium channel blocker ingestions in children. *Am J Emerg Med.* 2000; 18(5):581-6
121. Levine M, Boyer EW, Pozner CN, Geib AJ, Thomsen T, Mick N, et al. Assessment of hyperglycemia after calcium channel blocker overdoses involving diltiazem or verapamil. *Crit Care Med.* 2007 Sep. 35(9):2071-5.
122. Minella RA, Schulman DS. Fatal verapamil toxicity and hypokalemia. *Am Heart J.*1991
123. Laine K, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Effect of delayed administration of activated charcoal on the absorption of conventional and slow-release verapamil. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997

124. Chin RL, Garmel GM, Harter PM. Development of ventricular fibrillation after intravenous calcium chloride administration in a patient with supraventricular tachycardia. *Ann Emerg Med.* 1995 Mar;25(3):416-9
125. Sim MT, Stevenson FT. A fatal case of iatrogenic hypercalcemia after calcium channel blocker overdose. *J Med Toxicol.* 2008 Mar. 4(1):25-9
126. Verbrugge LB, van Wezel HB. Pathophysiology of verapamil overdose: new insights in the role of insulin. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007 Jun. 21(3):406-9
127. Greene SL, Gawarammana I, Wood DM, Jones AL, Dargan PI. Relative safety of hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of calcium channel blocker overdose: a prospective observational study. *Intensive Care Med.* 2007 Nov. 33(11):2019-24
128. Patel NP, Pugh ME, Goldberg S, Eiger G. Hyperinsulinemic euglycemia therapy for verapamil poisoning: a review. *Am J Crit Care.* 2007 Sep. 16(5):498-503.
129. Anushree Agarwal, Siegfried W. Yu, Abdul Rehman, Joseph Q. Henkle, Hyperinsulinemia Euglycemia Therapy for Calcium Channel Blocker Overdose, *Tex Heart Inst J.* 2012; 39(4): 575–578.
130. Montiel V, Gougnard T, Hantson P. Diltiazem poisoning treated with hyperinsulinemic euglycemia therapy and intravenous lipid emulsion. *Eur J Emerg Med.* 2011 Apr;18(2):121-3
131. Howarth DM, Dawson AH, Smith AJ, Buckley N, Whyte IM. Calcium channel blocking drug overdose: an Australian series. *Hum Exp Toxicol.* 1994 Mar;13(3):161-6.
132. St-Onge M, Anseeuw K, Cantrell FL, Gilchrist IC, Hantson P, Bailey B, Lavergne V, Gosselin S, Kerns W, Laliberté M, Lavonas EJ, Juurlink DN, Muscedere J, Yang CC, Sinuff T, Rieder M, Mégarbane B. Experts Consensus Recommendations for the Management of Calcium Channel Blocker Poisoning in Adults. *Crit. Care Med.* 2017 Mar;45(3):e306-e315
133. Das UN. Insulin: an endogenous cardioprotector. *Curr Opin Crit Care.* 2003 Oct;9(5):375
134. Patel NP, Pugh ME, Goldberg S, Eiger G. Hyperinsulinemic euglycemia therapy for verapamil poisoning: a review. *Am. J. Crit. Care.* 2007 Sep;16(5):498-503
135. Sim MT, Stevenson FT. A fatal case of iatrogenic hypercalcemia after calcium channel blocker overdose. *J Med Toxicol.* 2008 Mar;4(1):25-9
136. Jang DH; Nelson LS; Hoffman RS, Methylene blue in the treatment of refractory shock from an amlodipine overdose, *Ann Emerg Med.* 2011; 58(6):565-7
137. Varpula T, Rapola J, Sallisalmi M, Kurola J. Treatment of serious calcium channel blocker overdose with levosimendan, a calcium sensitizer. *Anesth Analg.* 2009 Mar. 108(3):790-2

138. Simdax conc. for sol. for inf. 2,5 mg/ml - 5 ml x 1/Симдакс, КХП, пер.№2004028
139. Durward A, Guerguerian AM, Lefebvre M, Shemie SD. Massive diltiazem overdose treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med.* 2003 Jul. 4(3):372-6
140. Jounela AJ, Pentikainen PJ, Sothmann A. Effect of particle size on the bioavailability of digoxin. *Eur J Clin Pharmacol* 1975; 8: 365–70
141. Bateman DN. Digoxin-specific antibody fragments: how much and when? *Toxicol Rev* 2004; 23: 135–43.
142. Lingrel JB. The physiological significance of the cardiotonic steroid/ouabain-binding site of the Na,K-ATPase. *Annu Rev Physiol* 2010; 72: 395–412
143. Nesher M, Shpolansky U, Rosen H, Lichtstein D. The digitalis-like steroid hormones: new mechanisms of action and biological significance. *Life Sci* 2007; 80: 2093–107
144. Abad-Santos F, Varcas AJ, Ibáñez C, Frías J. Digoxin level and clinical manifestations as determinants in the diagnosis of digoxin toxicity. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 163–8
145. Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C. Clinical features and management of digitalis poisoning—rationale for immunotherapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993; 31: 247–60
146. Pagana KD, Pagana TJ, Pagana TN. *Mosby's Diagnostic & Laboratory Test Reference*. 14th ed. St. Louis, Mo: Elsevier; 2019
147. Woolf AD, Wenger T, Smith TW, Lovejoy FH Jr. The use of digoxin-specific Fab fragments for severe digitalis intoxication in children. *N Engl J Med.* 1992 Jun 25. 326(26):1739-44
148. Smith TW, Butler VP Jr, Haber E, et al. Treatment of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments: experience in 26 cases. *N Engl J Med.* 1982 Nov
149. Zucker AR, Lacina SJ, DasGupta DS, et al. Fab fragments of digoxin-specific antibodies used to reverse ventricular fibrillation induced by digoxin ingestion in a child. *Pediatrics.* 1982 Sep. 70(3):468-71
150. Roberts DM, Gallapathy G, Dunuwille A, Chan BS. Pharmacological treatment of cardiac glycoside poisoning. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Mar. 81(3):488-95
151. McMillin GA, Owen WE, Lambert TL, De BK, Frank EL, Bach PR, Annesley TM, Roberts WL: Comparable effects of DIGIBIND and DigiFab in thirteen digoxin immunoassays. *Clin Chem.* 2002 Sep;48(9):1580-4
152. 145. Williams B, Drug discovery in renin-angiotensin system intervention: past and future. *Therapeutic advances in cardiovascular disease.* 2016 Jun; [PubMed PMID: 27126389]



153. Sica DA, Gehr TWB. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. In: Oparil S, Weber M, eds. Hypertension, A Companion to the Kidney. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2004. In Press
154. Miller AJ, Arnold AC. The renin-angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications. *Clin Auton Res*. 2019 Apr;29(2):231-243
155. Lucas C, Christie GA, Waring WS. Rapid onset of haemodynamic effects after angiotensin converting enzyme-inhibitor overdose: implications for initial patient triage. *Emerg Med J*. 2006 Nov;23(11):854-7. doi: 10.1136/emj.2006.038836. PMID: 17057137; PMCID: PMC2464381.
156. Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM. Alpha<sub>2</sub>-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 3. CD002024.
157. Albertson TE, Chenoweth JA, Colby DK, Sutter ME. The Changing Drug Culture: Use and Misuse of Cognition-Enhancing Drugs. *FP Essent*. 2016 Feb
158. Hollis C, Pennant M, Cuenca J, Glazebrook C, Kendall T, Whittington C, et al. Clinical effectiveness and patient perspectives of different treatment strategies for tics in children and adolescents with Tourette syndrome: a systematic review and qualitative analysis. *Health Technol Assess*. 2016 Jan. 20 (4):1-450, vii-viii.
159. Manzon L, Nappe TM, DelMaestro C, et al. Clonidine Toxicity. [Updated 2020 Jun 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan
160. Spiller HA, Hays HL, Aleguas A. Overdose of drugs for attention-deficit hyperactivity disorder: clinical presentation, mechanisms of toxicity, and management. *CNS Drugs*. 2013 Jul;27(7):531-43
161. Varallo FR, Capucho HC, Planeta CS, Mastroianni Pde C. Safety assessment of potentially inappropriate medications use in older people and the factors associated with hospital admission. *J Pharm Pharm Sci*. 2011;14(2):283-90
162. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Beuhler MC, Rivers LJ, et al. 2018 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 36th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2019 Dec. 57 (12):1220-1413
163. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ*. 2013;346:e8525
164. Kintz P. Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases. *Forensic Sci Int*. 2001;121(1-2):65-69

165. Jones JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: a review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend.* 2012;125(1–2):8–18
166. Маринов, П., С. Златева, Г. Бончев, Ю. Събева, Хр. Бозов, М. Йовчева, Ж. Керезова, Д. Иванов, И. Въжаров. Остри алкохолни интоксикации – 25-годишен опит. *Авиационна, морска и космическа медицина*, 2017/1, 6-9
167. Д-р Олимпиада Александровна Аتماжова, Клинико-епидемиологични особености на остри отравяния с церебротоксични медикаменти, 2020
168. Shirzadi AA, Ghaemi SN. Side effects of atypical antipsychotics: extrapyramidal symptoms and the metabolic syndrome. *Harv Rev Psychiatry.* 2006 May-Jun. 14(3):152-64.
169. Borg L, Julkunen A, Rørbaek Madsen K, Strøm T, Toft P. Antidepressant or Antipsychotic Overdose in the Intensive Care Unit - Identification of Patients at Risk. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016 Jul. 119 (1):110-4
170. Garrison JC. Histamin, Bradykinin, 5-Hydroxytryptamine, and Antagonists. In: Gilman AG, Goodman L, Gilman A, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.*
171. Alleva L, Tirelli E, Brabant C. Therapeutic potential of histaminergic compounds in the treatment of addiction and drug-related cognitive disorders. *Behav Brain Res.* 2013 Jan 15. 237:357-68
172. De Vos C, Mitchev K, Pinelli ME, Derde MP, Boev R. Non-interventional study comparing treatment satisfaction in patients treated with antihistamines. *Clin Drug Investig.* 2008. 28(4):221-30.
173. Soldovieri MV, Miceli F, Tagliatela M. Cardiotoxic effects of antihistamines: from basics to clinics (...and back). *Chem Res Toxicol.* 2008 May. 21(5):997-1004.
174. Gupta PR. Ambroxol - Resurgence of an old molecule as an anti-inflammatory agent in chronic obstructive airway diseases. *Lung India* 2010;27:46-8
175. Woodard JA, Shannon M, Lacouture PG, et al. Serum magnesium concentrations after repetitive magnesium cathartic administration. *Am J Emerg Med* 1990
176. Romics I, Molnar DL, Timberg G, Mrklic B, Jelakovic B, Koszegi G, Blasko G: The effect of drotaverine hydrochloride in acute colicky pain caused by renal and ureteric stones. *BJU Int.* 2003 Jul;92(1):92-6
177. Tytgat GN: Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain. *Drugs.* 2007;67(9):1343-57.
178. Joint Task Force on Practice Parameters. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(4):259–73
179. Jourdan, A., Sangha, B., Kim, E. et al. Antibiotic hypersensitivity and adverse reactions: management and implications in clinical practice. *Allergy Asthma Clin Immunol* 16, 6 (2020).

180. Kucers A, Bennett N.M. The use of antibiotics: a comprehensive review with clinical emphasis. Philadelphia: Lipincott; 1987
181. Lockey R.F, Bukantz S.C, Bousquet J. Allergens and allergen immunotherapy. Informal Health Care. 2004
182. Karagoz G, Kadanali A, Dede B, Anadol U, Yucel M, Bektasoglu MF. Metoclopramide-induced acute dystonic reaction: a case report. Eurasian J Med. 2013 Feb;45(1):58-9
183. Tianyi FL, Agbor VN, Njim T. Metoclopramide induced acute dystonic reaction: a case report. BMC Res Notes. 2017 Jan 07;10(1):32
184. Casey DE. Tardive dyskinesia. West J Med. 1990 Nov;153(5):535-41
185. Bateman DN, Rawlins MD, Simpson JM. Extrapyrarnidal reactions with metoclopramide. Br Med J (Clin Res Ed). 1985 Oct 05;291(6500):930-2
186. Pringsheim T, Doja A, Belanger S, Patten S., Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children (CAMESA) guideline group. Treatment recommendations for extrapyramidal side effects associated with second-generation antipsychotic use in children and youth. Paediatr Child Health. 2011 Nov;16(9):590-8
187. Isola S, Hussain A, Dua A, et al. Metoclopramide. [Updated 2021 Mar 12].
188. Petkova V, Valchanova V, Ibrahim A, Nikolova I, Benbasat N, Dimitrov M. Marketing approaches for OTC analgesics in Bulgaria. Biotechnol Biotechnol Equip. 2014;28(2):360-365. doi:10.1080/13102818.2014.911477
189. Shostak, N. & Klimenko, A. & Demidova, N. & Anichkov, D.. (2020). Safety of selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: analysis of the last years data. The Clinician. 14
190. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Beuhler MC, Rivers LJ, et al. 2018 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 36th Annual Report. Clin Toxicol (Phila). 2019 Dec. 57 (12):1220-1413
191. Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 8th ed. New York: McGraw Hill; 2006
192. Cryer B, Kimmey MB. Gastrointestinal side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med. 1998;105(1B):20S–30S
193. Clarke SFJ, Arepalli N, Armstrong C, Dargan PI. Duodenal perforation after ibuprofen overdose. J Toxicol Clin Toxicol. 2004;42(7):983–985.
194. Frank JJ, Wightkin WT, Hubner JW. Acute toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory agents: seizure following a mefenamic acid overdose. Drug Intell Clin Pharm. 1983;17(3):204–205

195. Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS. Toxicological emergencies of Goldfrank. 8th ed. New York: McGraw Hill; 2006
196. Kamour A, Crichton S, Cooper G, Lupton DJ, Eddleston M, Vale JA, et al. Central nervous system toxicity of mefenamic acid overdose compared with other NSAIDs: an analysis of cases reported to the United Kingdom National Poisons Information Service. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Apr. 83 (4):855-862.
197. Ghanem CI, Pérez MJ, Manautou JE, Mottino AD. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacol Res*. 2016 Jul;109:119-31.
198. Ye H, Nelson LJ, Gómez Del Moral M, Martínez-Naves E, Cubero FJ. Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol*. 2018 Apr 07;24(13):1373-13850
199. Moriya K, Tamai M, Koga T, Tanaka T, Tagawa YI. Acetaminophen-induced hepatotoxicity of cultured hepatocytes depends on timing of isolation from light-cycle controlled mice. *Genes Cells*. 2020 Apr;25(4):257-269
200. US Food and Drug Administration. Public health problem of liver injury related to the use of acetaminophen in both over-the-counter (OTC) and prescription (RX) products
201. Guengerich FP. Cytochrome P450 2E1 and its roles in disease. *Chem Biol Interact*. 2020 May 01;322:109056
202. - Rothrock, Steven G. (2008). "Acetaminophen". *Tarascon Adult Emergency Pocketbook*. Sudbury, Massachusetts: Jones and Bartlett. pp. 167–8. ISBN 978-0-7637-6588-0
203. James, LP; Capparelli, EV; Simpson, PM; Letzig, L; Roberts, D; Hinson, JA; Kearns, GL; Blumer, JL; et al. (2008). "Acetaminophen-Associated Hepatic Injury: Evaluation of Acetaminophen Protein Adducts in Children and Adolescents With Acetaminophen Overdose"
204. Rumack, BH (2002). "Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years". *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*. 40 (1): 3–20)
205. Spiller HA, Winter ML, Klein-Schwartz W, Bangh SA. Efficacy of activated charcoal administered more than four hours after acetaminophen overdose. *J Emerg Med*. 2006 Jan. 30(1):1-5
206. McNeil Consumer and Specialty Pharmaceuticals. Guidelines for the Management of Acetaminophen Overdose.
207. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med*. 1988 Dec 15. 319(24):1557-62

208. Blackford MG, Felter T, Gothard MD, Reed MD. Assessment of the clinical use of intravenous and oral N-acetylcysteine in the treatment of acute acetaminophen poisoning in children: a retrospective review. *Clin Ther.* 2011 Sep. 33(9):1322-30
209. Derry S, Faura C, Edwards J, McQuay HJ, Moore RA. Single dose dipyron for acute postoperative pain., *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Nov 25; (11):CD003227
210. de Leeuw TG, Dirckx M, Gonzalez Candel A, Scoones GP, Huygen F, de Wildt SN. The use of dipyron (metamizol) as an analgesic in children: what is the evidence? A review. *Paediatr Anaesth.* 2017;27(12):1193-1201
211. Ariza A, Garcia-Martin E, Salas M, et al. Pyrazolones metabolites are relevant for identifying selective anaphylaxis to metamizole. *Sci Rep.* 2016;6:23845
212. Detlef Haase, Sabine Hübner, Silke Kunellis, Gerlinde Kotzerke, Harald König, Metamizol Suicide - Lethal Outcome Despite Maximum Therapy, *Toxichem Krimtech* 2012;79(2):71
213. Weaver MF. Prescription Sedative Misuse and Abuse. *Yale J Biol Med.* 2015 Sep. 88 (3):247-
214. Eadie MJ, Bladin PF (2001). "A Disease Once Sacred: a History of the Medical Understanding of Epilepsy".
215. Egunsola O., Choonara I., Sammons H.M. Anti-epileptic drug utilisation in paediatrics: A systematic review. *BMJ Paediatr. Open.* 2017
216. Liu X., Carney P., Bussing R., Segal R., Cottler L.B., Winterstein A.G. Trends in antiepileptic drug use in children and adolescents with epilepsy. *Pediatr. Neurol.* 2017
217. Choonara I. Anti-Epileptic Drug Toxicity in Children. *Children (Basel).* 2018;5(5):57. Published 2018 May 1. doi:10.3390/children5050057
218. Hung T, Seow V, Chong C, et al Gabapentin toxicity: an important cause of altered consciousness in patients with uraemia *Emergency Medicine Journal* 2008
219. Alyahya B., Friesen M., Nauche B., Laliberté M., Acute lamotrigine overdose: a systematic review of published adult and pediatric cases, *Clin Toxicol (Phila).* 2018 Feb
220. Physicians Desk Reference 61st ed, Thomson PDR, Montvale, NJ 2007., p. 3319
221. Thomson/Micromedex. Drug Information for the Health Care Professional. Volume 1, Greenwood Village, CO. 2007., p. 2756
222. Physicians Desk Reference 61st ed, Thomson PDR, Montvale, NJ 2007., p. 2411
223. Payen C, Frantz P, Martin O, Parant F, Moulisma M, Pulce C, Descotes J. Delayed toxicity following acute ingestion of valpromide. *Hum Exp Toxicol* 2004 Mar
224. van Opstal JM, Janknegt R, Cilissen J, L'Ortije WH, Nel JE, De Heer F. Severe overdosage with the antiepileptic drug oxcarbazepine. *Br J Clin Pharmacol.* 2004
225. McCabe PH. New anti-epileptic drugs for the 21st century. *Expert Opin Pharmacother.* 2000 May;1(4):633-74

226. Philip N. Patsalos David J. Berry Blaise F. D. Bourgeois James C. Cloyd Tracy A. Glauser Svein I. Johannessen Ilo E. Leppik Torbjörn Tomson Emilio Perucca, Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies, 04 July 2008
227. Charles Springer; Thomas M. Nappe, Anticonvulsants Toxicity, January 7, 2019
228. Lheureux PE, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009 Feb
229. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers Jr GC, et al. 2002 Annual Report of the American association of poison control centers toxic exposure surveillance system. *Am J Emerg Med* 2002
230. Sara Santos Bernardes, Danielle Ruiz Miyazawa, Rodrigo Felipe Gongora e Silva, Danielle Camelo Cardoso, Estefânia Gastaldello Moreira and Conceição Aparecida Turini, Antidepressants Self-Poisoning in Suicide and Suicide Attempt: Acute Toxicity and Treatment
231. Thanacoody HK, Thomas SH. Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular toxicity. *Toxicol Rev*. 2005. 24(3):205-14
232. Martyn Harvey, Grant Cave. Case report: successful lipid resuscitation in multi-drug overdose with predominant tricyclic antidepressant toxidrome. *International Journal of Emergency Medicine*. Feb 2012. 5:8
233. Blaber MS, Khan JN, Brebner JA, McColm R. "Lipid rescue" for tricyclic antidepressant cardiotoxicity. *J Emerg Med*. 2012 Sep. 43 (3):465-7.
234. Nelson LS, Erdman AR, Booze LL, Cobaugh DJ, Chyka PA, Woolf AD, Scharman EJ, Wax PM, Manoguerra AS, Christianson G, Caravati EM, Troutman WG. Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology*, Vol. 45, No. 4, (May 2007), pp. 315-332.
235. Targownik LE, Bolton JM, Metge CJ, Leung S, Sareen J. Selective serotonin reuptake inhibitors are associated with a modest increase in the risk of upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jun. 104(6):1475-82
236. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM*. 2003 Sep. 96(9):635-42
237. Ciuna A, Andretta M, Corbari L, Levi D, Mirandola M, Sorio A, Barbui C. Are we going to increase the use of antidepressants up to that of benzodiazepines? *European Journal of Clinical Pharmacology*, Vol. 60, No. 9, (Nov 2004), pp. 629- 634

238. Stahl SM.(2010). *Psicofarmacologia: Bases neurocientíficas e aplicações práticas* (3rd edition). Guanabara Koogan, 978-85-277-1609-3, Rio de Janeiro.
239. Zhou, Y. Principles of pain management. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel G, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice*. 5th, Published 2008. Accessed May 22, 2011
240. Stephens E. Opioid Toxicity / E. Stephens / November 23, 2015
241. Wikler A., W.R. Martin, F.T. Pescor, C.G. Eades Factors regulating oral consumption of an opioid (etonitazene) by morphine-addicted,1963.
242. Status and Trend Analysis of Illicit Drug Markets // World Drug Report 2015
243. Van Amsterdam J., W. van den Brink The Misuse of Prescription Opioids: A Threat for Europe , *Drug Abuse Rev.* — 2015. — Vol. 8. — P. 3-14.
244. Drug Overdose Death Data. Centers for Disease Control and Prevention, March 19, 2020; Accessed: June 6, 2020.
245. ATOME Project Issues Final Report on Access to Opioids International Association for the Study of Pain January 22, 2015.
246. Access to Opioids in Europe Called «Human Right» ,National Pain Report , Pain Medication January16, 2015.
247. Clark R.F. , R.F. Clark, E.M. Wei, P.O. Anderson, Meperidine: therapeutic use and toxicity / *J. Emerg. Med.* — 1995.
248. Zacny J.P. Profiling the subjective, psychomotor, and physiological effects of tramadol in recreational drug users *Drug Alcohol. Depend.* — 2005.
249. Boyer E.W. Management of Opioid Analgesic Overdose /*New England J. Medicine.* — 2012
250. Christina Howlett , Rosa Gonzalez , Prakirthi Yerram , Brian Faley, Use of Naloxone for Reversal of Life-Threatening Opioid Toxicity in Cancer-Related Pain, Epub 2014 Sep 16
251. Kerr D, Dietze P, Kelly AM. Intranasal naloxone for the treatment of suspected heroin overdose. *Addiction*. 2008 Mar
252. Kerr D, Kelly AM, Dietze P, Jolley D, Barger B. Randomized controlled trial comparing the effectiveness and safety of intranasal and intramuscular naloxone for the treatment of suspected heroin overdose. *Addiction*. 2009 Dec
253. Chwake L, Wollenschlager I, Stremmel W, Encke J. Adverse drug reactions and deliberate self-poisoning as cause of admission to the intensive care unit: a 1-year prospective observational cohort study. *Intensive Care Med*. 2009;35(2):266–74.Return to ref 41 in article
254. World Health Organization (2008). *Global Burden of Disease: 2004 update*. Geneva: WHO 2008

255. Anna Krakowiak, Anna Piekarska-Wijatkowska, Katarzyna Kobza-sindlewska2, Piotr Politański, Piotr Hydzik, Beata Szkolnicka, Poisoning deaths in Poland:types and frequencies reported in Łódź,Kraków, Sosnowiec, Gdańsk, Wrocław and Poznań during 2009–2013, *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 2017;30(6):897 – 908
256. Cătălina Lionte, Assoc. Prof. M.D., PhD, Victorița Șorodoc, M.D., PhD, Cristina Tuchiluş, Assoc. Prof. M.D., PhD, Likelihood Estimation of the Systemic Poison-Induced Morbidity in an Adult North Eastern Romanian Population, *Statistics Department, FEAA, "Al. I. Cuza University of Iasi, No.22,Carol I Blv, Iasi, 700505*
257. Lambert H, Manel J, Bellou A, el Kouch S. Morbidité et mortalité par intoxications médicamenteuses aiguës en France [Morbidity and mortality from acute drug poisoning in France]. *Rev Prat.* 1997 Apr 1;47(7):716-20. French. PMID: 9183946.
258. Cengiz M, Baysal Z, Ganidagli S, Altindag A. Characteristics of poisoning cases in adult intensive care unit in Sanliurfa, Turkey. *Saudi Med J.* 2006;27(4):497–502
259. Deveci A, Taskin EO, Erbay Dundar P, Demet MM, Kaya E, Ozmen E, et al. [The prevalence of suicide ideation and suicide attempts in Manisa City Centre]. *Turk Psikiyatri Derg.* 2005;16(3):170–8.
260. Lundkvist J, Jönsson B. Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004;18:275–80