

Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“- Варна

Факултет „Фармация“

Катедра по фармакология, токсикология и фармакотерапия

Д-р Габриела Красиминова Кехайова

**КАРДИОПРОТЕКТИВЕН ЕФЕКТ НА ЛИПИДНА ЕМУЛСИЯ
ПРИ ОСТРИ ЕКЗОГЕННИ ИНТОКСИКАЦИИ С
МЕДИКАМЕНТИ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна
степен „ДОКТОР“

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт.

**Професионално направление: 7.3. Фармация. Научна
специалност: Токсикология**

Научен ръководител: Проф. д-р Снежана Златева Златева д.м.н.

Варна, 2020

Дисертационният труд е обсъден на заседание на катедрен съвет на Катедрата по фармакология, токсикология и фармакотерапия към Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“, гр. Варна, състояло се на 08.01.2020 година и е насочен за публична защита през научно жури в състав:

- 1. Проф. д-р Петко Пенков Маринов, д.м. –председател (становище)*
- 2. Проф. д-р Иван Михайлов Съмналиев, д.м.н. (становище)*
- 3. Проф. д-р Тоньо Илиев Шмилев, д.м. (рецензия)*
- 4. Доц. д-р Анета Ганева Хубенова- Цанова, д.м. (рецензия)*
- 5. Доц. инж. хим. Юличка Събева Събева д.м. (становище)*

Дисертационният труд съдържа общо 193 страници, онагледен е с 42 фигури, 38 таблици и 23 снимки. Книгописът включва 298 заглавия, от които 11 на кирилица и 287 на латиница.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 24.04. 2020 г. от 12 часа в аудитория № 105 на Факултет „Фармация“ на открито заседание на научното жури.

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

СЪДЪРЖАНИЕ

Списък на често използваните съкращения.....	8
I. ВЪВЕДЕНИЕ.....	9
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	11
III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	13
1. Материал.....	13
1.1. Клиничен материал.....	13
1.2. Експериментални животни.....	13
2. Методи.....	14
2.1. Методи, използвани в клиничния анализ.....	14
2.1.1. Документални методи.....	14
2.1.2. Статистически методи.....	14
2.2. Методи, използвани с експерименталната част.....	14
2.2.1. Инструментални методи.....	14
2.2.2. Биохимични методи.....	14
2.2.3. Хистологичен анализ чрез светлинна микроскопия.....	15
2.2.4. Статистически методи.....	15
2.2.5. Използвани експериментални медикаменти.....	15
3. Дизайн на проведения лабораторен експеримент.....	16
IV. РЕЗУЛТАТИ КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ.....	18
1. Етиологично разпределение на ОЕИ.....	18
1.1. ОЕИ с кардиотоксични медикаменти с едновременно директен и индиректен ефект.....	18
1.1.1. Сравнителна характеристика на демографските показатели на пациенти с ОЕИ с кардиотоксични медикаменти с едновременно директен и индиректен ефект.....	20
1.1.1.1. Възраст.....	20
1.1.1.2. Пол.....	20
1.1.1.3. Придружаващи заболявания.....	21
1.2. ОЕИ с кардиотоксични медикаменти само с директен ефект.....	23

1.2.1. Сравнителен анализ на ОЕИ с Verapamil в контролната и изследваната група пациенти.....	24
1.2.1.1. Сравнителен анализ на демографските показатели при ОЕИ с Verapamil.....	24
1.2.1.1.1. Възраст и пол.....	24
1.2.1.2. Сравнителен анализ на придружаващите заболявания при ОЕИ с Verapamil в контролната и изследваната група.....	25
2. Клинична ефективност на липидната емулсия.....	26
2.1. Тежест на ОЕИ.....	26
2.2. Сравнителен анализ на промените в лабораторните показатели при ОЕИ.....	27
2.2.1. Сравнителен анализ на промените в лабораторните показатели при ОЕИ с медикаменти с едновременно директен и индиректен кардиотоксичен ефект.....	27
2.2.1.1. Лабораторни показатели, свързани с тъканни увреждания (креатинфосфокиназа, креатинфосфокиназа МВ- фракция, тропонин).....	28
2.2.1.2. Повишени стойности на кръвната захар.....	29
2.2.1.3. Промени в алкално- киселинното равновесие.....	29
2.2.1.4. Промени в кръвно- газовият анализ.....	29
2.2.2. Сравнителен анализ на промените в лабораторните показатели при ОЕИ с директния кардиотоксичен медикамент Verapamil в контролната и изследваната група болни.....	30
2.3. Сравнителен анализ на настъпилите усложнения в хода на интоксикацията.....	31
2.3.1. Сравнителен анализ на настъпилите усложнения при ОЕИ с медикаменти с едновременно директен и индиректен кардиотоксичен ефект.....	31
2.3.2. Сравнителен анализ на настъпилите усложнения при ОЕИ с директния кардиотоксичен медикамент Verapamil в контролната и изследваната група болни.....	33
2.4. Сравнителен анализ на ЕКГ промените при ОЕИ преди и след приложение на ЛЕ.....	34

2.4.1.	ЕКГ промени при ОЕИ с медикаменти с едновременно директен и индиректен кардиотоксичен ефект.....	34
2.4.1.1.	Удължен QT- интервал.....	34
2.4.1.2.	Тахикардия.....	35
2.4.1.3.	Предсърдно мъждене.....	36
2.4.2.	ЕКГ промени при ОЕИ с директния кардиотоксичен медикамент Verapamil преди и след приложение на ЛЕ.....	37
2.4.2.1.	AV блок.....	38
2.4.2.2.	Брадикардия.....	39
2.4.2.3.	Абсолютна аритмия.....	40
2.5.	Сравнителен анализ на промените в артериалното налягане при ОЕИ.....	41
2.5.1.	Промени в артериалното налягане при ОЕИ с медикаменти с едновременно директен и индиректен кардиотоксичен ефект преди и след приложение на ЛЕ.....	41
2.5.1.1.	Артериална хипотония.....	41
2.5.1.2.	Артериална хипертония.....	41
2.5.1.3.	Екзотоксичен шок.....	41
2.5.2.	Промени в артериалното налягане при ОЕИ с директния кардиотоксичен медикамент Verapamil.....	41
2.5.2.1.	Артериална хипотония.....	42
2.5.2.2.	Артериална хипертония.....	42
2.5.2.3.	Екзотоксичен шок.....	42
2.6.	Продължителност на болничен престой.....	43
2.6.1.	Продължителност на болничен престой при ОЕИ с медикаменти с едновременно директен и индиректен кардиотоксичен ефект.....	43
2.6.2.	Продължителност на болничен престой при ОЕИ при ОЕИ с директния кардиотоксичен медикамент Verapamil.....	44
2.7.	Смъртност.....	44
2.7.1.	Смъртност при тежки ОЕИ с медикаменти с едновременно директен и индиректен кардиотоксичен ефект.....	44
2.7.2.	Смъртност при ОЕИ с директния кардиотоксичен медикамент Verapamil.....	46

3.	Дозиране на ЛЕ в КИЛООТ- ВМА- Варна.....	46
4.	Наблюдение на НЛР, свързани с приложението на ЛЕ като антидот.....	47
4.1.	Промени в лабораторните показатели при ОЕИ с медикаменти с едновременно директен и индиректен кардиотоксичен ефект.....	47
4.1.1.	Чернодробни показатели, свързани с чернодробно увреждане (АСАТ, АЛАТ, ГГТ, билирубин).....	48
4.1.2.	Бъбречни показатели, свързани с бъбречно увреждане (урея, креатинин).....	49
4.1.3.	Тромбоцитопения.....	49
4.2.	Промени в лабораторните показатели при ОЕИ с директния кардиотоксичен медикамент Verapamil в контролната и изследваната група.....	50
5.	Изводи от клиничното проучване.....	52
V.	РЕЗУЛТАТИ ОПИТНИ ЖИВОТНИ	53
1.	Промени в сърдечната честота.....	53
1.1.	Остра интоксикация с Verapamil	54
1.2.	Претретиране с ЛЕ 1.5 ml/kg.....	56
1.3.	Ресуситация с ЛЕ 1.5 ml/kg	58
1.4.	Ресуситация с ЛЕ 10 ml/kg	60
2.	Промени в лабораторните показатели.....	62
3.	Хистологичен анализ.....	64
4.	Изводи от лабораторния експеримент.....	67
VI.	ОБОБЩЕНА ДИСКУСИЯ	68
VII.	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	74
VIII.	ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	75
IX.	ПРИЛОЖЕНИЯ ЗА КЛИНИЦИСТА	76
1.	ПРИЛОЖЕНИЕ 1: ПРЕДПОЛАГАЕМИ МЕХАНИЗМИ НА АНТИДОТНО ДЕЙСТВИЕ НА ЛИПИДНИТЕ ЕМУЛСИИ	76
2.	ПРИЛОЖЕНИЕ 2: ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ ЗА ЛИПИДНИТЕ ЕМУЛСИИ	77

3. ПРИЛОЖЕНИЕ 3: ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ, СВЪРЗАНИ С ПРИЛОЖЕНИЕТО НА ЛИПИДНИ ЕМУЛСИИ КАТО АНТИДОТ.....	78
4. ПРИЛОЖЕНИЕ 4: СЪСТАВ НА ЛИПИДНИТЕ ЕМУЛСИИ, НАЛИЧНИ В АПТЕЧНАТА МРЕЖА НА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ.....	79
5. ПРИЛОЖЕНИЕ 5: ЧЕК ЛИСТ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ НА ЛИПИДНА ЕМУЛСИЯ ПРИ ОСТРА ИНТОКСИКАЦИЯ С VERAPAMIL.....	80
6. ПРИЛОЖЕНИЕ 6: ДОЗИРАНЕ И СКОРОСТ НА ВЪВЕЖДАНЕ НА ЛЕ КАТО АНТИДОТ.....	81
X. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	82
XI. СПИСЪК НА УЧАСТИЯТА, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	83

Списък на често използваните съкращения

АА	Абсолютна аритмия
ААПМ	Предсърдно мъждене
АЛАТ	Аланин аминотрансфераза
АСАТ	Аспартат аминотрансфераза
АТФ	Аденозин трифосфат
ВМА	Военномедицинска Академия
ЕКГ	Електрокардиограма
КИЛООТ	Клиника за интензивно лечение на остри отравяния и токсикоалергии
КФК	Креатинфосфокиназа
КФК-МВ	Креатинфосфокиназа- МВ фракция
ЛЕ	Липидни емулсии
МБАЛ	Многопрофилна болница за активно лечение
ОЕИ	Остри екзогенни интоксикации
ПНМК	Полиненаситени мастни киселини
SSRI	Селективни серотонин реъптейк инхибитори
SNRI	Селективни серотонин и норадреналин реъптейк инхибитори
LAST	Локална анестетична системна токсичност
LD₅₀	Средна летална доза

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Острите медикаментозни интоксикации са най- често наблюдаваните отравяния в световен мащаб и представляват сериозен здравен проблем.

Най- висока е честота на отравянията с бензодиазепини, следвани от невролептици и сърдечно- съдови лекарства, а най-висок леталитет се наблюдава при интоксикациите с трициклични антидепресанти, калциеви антагонисти и сърдечни гликозиди (Patel, 2013).

Повечето от тези вещества нямат специфичен антидот и предизвикват сериозни и понякога фатални неврологични и сърдечно- съдови усложнения, което налага внедряване в рутинната практика на по-ефективни методи на лечение каквито са интравенозните липидни емулсии (ЛЕ).

Първоначално ЛЕ са създадени за да задоволят нуждата от есенциални мастни киселини при пациенти на парентерално хранене.

През последните 15 години е открит нов ефект на ЛЕ, първоначално за лечение на локална анестетична системна токсичност (LAST), а впоследствие се доказва способността им да улавят липофилни лекарства и да ги извличат от целевите органи като сърце, мозък, като по този начин се намалява тяхната токсичност (Weinberg, 1998).

Внедрен от Weinberg през 1998 г., феноменът “липидно поглъщане” е най- широко приетият механизъм на действие на ЛЕ. Според него, бързото приложение на липидния разтвор създава в кръвообращението липидна фаза, която поглъща липофилните ксенобиотици и предотвратява свързването им с таргетните рецептори. Създава се концентрационен градиент, който позволява токсините бързо да се отстранят от зоните с високо натрупване (мозък, сърце) (Weinberg, 1998).

В клиничен аспект, въпреки съобщенията за положителния терапевтичен ефект на ЛЕ при остри интоксикации с някои липофилни

ксенобиотици, тя все още не е общоприет лечебен метод у нас. Има липса на информация за механизма на нейното действие, възможните рискове свързани с нейната употреба, дозировката, продължителността на прилагане, краткосрочни и дългосрочни ефекти.

По отношение на въпроса има ли ЛЕ кардиопротективна роля, няма актуална информация. Към момента в България не са извършвани проучвания върху кардиопротективния ефект на ЛЕ, както върху хора, така и върху опитни животни.

Проучването се състои от клинична и експерименталната част. Изследва се влиянието на медикаменти от групата на калциевите антагонисти, като надежден пример за токсични субстанции. Те са обект на научния ни интерес, както поради значителния ръст на острите отравяния с тях, така и поради сериозната тежест на сърдечно-съдовите нарушения при предозиране и високия леталитет свързан с острите отравяния с тях. Като модел за кардиотоксичност е избран препаратът Verapamil, както в клиничното проучване, така и в експерименталния модел с опитни животни.

Насоката на изследването е да се намери пълна информация за ЛЕ, състав, механизъм на действие, дозиране, инфузионна скорост, нежелани ефекти, свързани с бързото приложение на ЛЕ, да се анализират ефектите от инцидентното клинично приложение на ЛЕ при остри отравяния с Verapamil при хора и да се установи в експеримент с опитни животни има ли тя кардиопротективен ефект.

Нашето проучване би имало значителна научно - приложна стойност, както за клиничната практика, така и за експерименталната медицина. Тези знания ще допринесат за по-доброто разбиране на механизмите на действие на ЛЕ, рисковете свързани с нейната употреба, а така също за подобряване качеството и ефективността на лечението при пациенти с остри интоксикации с Verapamil и други липофилни медикаменти.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на дисертационния труд е да се проучи кардиопротективния ефект на ЛЕ при увреждания на сърцето, индуцирани в хода на остри екзогенни отравяния и да се определи оптималната доза и нежеланите лекарствени реакции, свързани с бързината на приложение и евентуално предозиране на ЛЕ.

За да се постигне целта се поставиха следните основни задачи:

- 1) **Да се сравнят контролната група пациенти, преминали през КИЛООТ-ВМА- Варна за периода 2010- 2018 година, лекувани без ЛЕ и тези, на които е прилагана ЛЕ по:**
 - 1.2. Демографски признаци
 - 1.3. Етилогично разпределение на острите медикаментозни интоксикации
 - 1.4. Коморбидност
 - 1.5. Настъпили усложнения в хода на интоксикацията
 - 1.6. Промени в лабораторните показатели в хода на интоксикацията
 - 1.7. Продължителност на болничен престой
 - 1.8. Смъртност
- 2) Клинично да се анализира изследваната група с ЛЕ за кардиопротекция, чрез отчитане динамиката в сърдечна честота, артериално налягане, промени в ЕКГ и сърдечни ензими преди и след приложение на ЛЕ.
- 3) Клинично изследваната група да се анализира за нежелани лекарствени реакции на ЛЕ в различни дозови режими.
- 4) За да се оценят самостоятелните кардиопротективни ефекти на ЛЕ е извършено и *in vivo* изследване върху плъхове, отровени с кардиотоксичния медикамент **Verapamil** и лекувани единствено с ЛЕ.

- 4.1. Отчитане на сърдечната честота на животните с помощта на ЕКГ-монитор
- 4.2. Отчитане на преживяемост при ниска (1.5 ml/kg) и висока доза (10 ml/kg) ЛЕ
- 4.3. Отчитане на смъртност при ниска (1.5 ml/kg) и висока доза ЛЕ (10 ml/kg) ЛЕ
- 4.4. Отчитане на нежелани лекарствени реакции чрез лабораторни показатели и хистологичен анализ на черен дроб, бял дроб и сърце.

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. МАТЕРИАЛ

- **1.1. Клиничен материал**

Обект на изследване са 1100 пациенти с остри интоксикации с лекарствени средства, преминали през КИЛООТ- ВМА- Варна, лекувани със стандартна реанимационна и детоксично- депурационна терапия.

Проучването е ретроспективно и обхваща 8 годишен период (2010-2018 година). Достъпът до медицинската документация е осигурен с разрешение от Комисията по етика към ВМА- МБАЛ- Варна.

- **1.2. Експериментални животни**

Опитите са проведени върху 30 здрави мъжки Wistar плъхове със средно тегло 243 g, осигурени от Вивариума на Медицински университет „Проф. Д-р П. Стоянов“ – Варна. Животните са отглеждани в стандартни пластмасови клетки, в добре вентилирано помещение, при контролирани условия на околната среда (температура 25 ± 2 °C), 12-часов цикъл на светлина / тъмнина, със свободен и неограничен достъп до храна и вода.

Процедурите по третирането на животните и провеждането на експериментите са извършени с разрешение и в съответствие с правилата за работа с експериментални животни на Комисията по етика на Българската агенция по безопасност на храните (Разрешително за използване на животни в опити, №214, валидно до 12.10.2023 г.), които са в съответствие с националните закони и правила (Наредба № 20 от 01.11.2012 г. за минималните изисквания за защита и хуманно отношение към опитните животни и изискванията към обектите за използването, отглеждането и/или доставката им, в сила от 01.01.2013 г., издадена от Министерство на Земеделието и храните, Обн. ДВ бр. 87 от 09.11.2012г.), основаващи се на Европейската директива.

2. МЕТОДИ

За оценка на кардиопротективното действие на ЛЕ са използвани документални, инструментални, биохимични, хистологични и статистически методи.

2.1. Методи, използвани в клиничния анализ:

2.1.1. Документални

Проучени са историята на заболяването, проведеното лечение, извършените лабораторни и инструментални изследвания и изхода от проведената терапия в КИЛООТ- ВМА- Варна.

2.1.2. Статистически методи към клиничното изследване

Статистическият анализ е проведен чрез статистическите функции в “Excel 2016”, софтуерен пакет „Statistica 7.0” и обхваща двустранно сравняване на относителните дялове на качествени показатели, определени като отношение на броя пациенти, носещи даден признак, към общия брой пациенти в разглежданата група.

Съпоставянето на двете групи пациенти по различните показатели е необходимо, за да може да се направи заключение за клиничната полза от добавянето на ЛЕ към стандартната терапия.

2.2. Методи, използвани в експерименталната част с опитни животни:

2.2.1. Инструментални методи: мониториране на сърдечната дейност на плъховете с помощта на ЕКГ- монитор Bionett Co, Ltd, модел ВМЗ.

2.2.2. Биохимични методи: проследени са биохимични маркери за миокардно увреждане на изследваните животни: креатинфосфокиназа, креатинфосфокиназа МВ- фракция. Проследени са биохимични показатели за възможни нежелани реакции от страна на черен дроб и бъбреци, свързани с приложението на ЛЕ: общ билирубин, общ холестерол, триглицериди, алкална фосфатаза, урея, креатинин, ГГТ, АСАТ, АЛАТ.

2.2.3. Хистологичен анализ чрез светлинна микроскопия: взети са некропсични материали от сърце, черен дроб и бял дроб от всяка група плъхове. Направени са дигитални снимки с помощта на сканиращия апарат Leica Aperio Scan Scope AT2 device (Aperio Technologies, Vista, CA) с последващи анализи на сканираните образи с ImageScope V12.1.0.5029 (Aperio).

2.2.4. Статистически методи към лабораторния експеримент

Лабораторният експеримент включва 30 опитни животни, разделени на 5 групи от по 6 плъха. Наблюдаваните при тях вариабилни (параметрични) величини са „сърдечна честота“ и различия в лабораторните данни. Статистическият анализ е проведен чрез статистическите функции в “Excel 2016”, софтуерен пакет „Statistica 7.0” и обхваща следните статистически методи: описателна статистика, параметричен вариационен анализ, директен едностранен вероятностен анализ по метода на Бернули, двустранно сравняване на относителните дялове на качествени показатели, нулева (H_0) и ненулева (алтернативна H_1) хипотеза.

При всички проведени статистически анализи се приема допустимо ниво на доверителна вероятност $P < 0.05$, разделено на три възходящи класа: $P < 0.05$, $P < 0.01$ (висока сигнификантност) и $P < 0.001$ (много висока сигнификантност).

2.2.5. Използвани експериментални медикаменти

- Изокор[®] инжекционен разтвор 2.5 mg/ml- Verapamil hydrochloride- блокер на калциевите канали за предизвикване на ритъмни и проводни нарушения (Софарма АД, България)
- Липидна емулсия *Intralipid*[®] 20% 500 ml (Fresenius Kabi AB)
- Физиологичен разтвор 0.9 % 500 ml (B. Braun Melsungen AG)
- Мидазолам Панфарма инжекционен разтвор 5 mg/ml (Panpharma Laboratories, France)

3. ДИЗАЙН НА ПРОВЕДЕНИЯ ЛАБОРАТОРЕН ЕКСПЕРИМЕНТ

Изследване на кардиопротективния ефект на 20 % липидна емулсия при остра интоксикация с Verapamil при плъхове

Животните са разделени на пет групи, както следва:

- I. група- здрави контроли, приемащи само физиологичен разтвор 1.5 ml/kg
- II. група- плъхове, претретиран с ЛЕ 1.5 ml/kg (препоръчана доза) 5 минути преди инжектирането на свръхдоза Verapamil 15 mg/kg
- III. група- плъхове, третиран с свръхдоза Verapamil 15 mg/kg и лекувани с ЛЕ 1.5ml/kg (препоръчана доза)
- IV. група- плъхове, третиран с свръхдоза Verapamil 15 mg/kg и лекувани с ЛЕ 10 ml/kg (много по- висока от препоръчаната доза)
- V. група плъхове, третиран с свръхдоза Verapamil 15 mg/kg

Всички лекарства са въведени интраперитонеално. По време на приложението на медикаментите е измервана сърдечната честота с помощта на ЕКГ- монитор на 5-та, 10-та, 15-та, 20-та, 25-та, 30-та и 40-та минута (снимки №1 и №2). При всички групи плъхове се измерва преживяемост. За оценка на тежестта на интоксикацията е използвана свръхдоза Verapamil на килограм тегло (15 mg/kg) (Gul, 2015).

Снимка №1 Поставяне на електродите на ЕКГ- монитора в сърдечната област



Снимка №2 Запис на сърдечната честота на плъх



Като средство за седация на плъховете е използван Midazolam 4 mg/kg i.p. (Tsukamoto, 2016). Той е предпочитан пред други седативни лекарства, защото постига бърза седация при минимални сърдечно-съдови ефекти, а именно повлиява слабо сърдечната честота (Heinzmann, 2012). Дозата на Midazolam е определена в гайдлайните по обща анестезия и анагезия при мишки и плъхове от март 2016 година.

Дозата на ЛЕ е избрана според определената от Weinberg и одобрена от Американското дружество по регионална анестезия (ASRA), използвана като антидот при животозастрашаващи липофилни лекарствени интоксикации, а именно болус 1.5 ml/kg (Neal, 2012).

Направена е група плъхове, третираны с токсична доза Veraramil и лекувани с много по-висока от препоръчаната доза ЛЕ 10 ml/kg за да могат да се сравнят ефектите при различно дозиране и да се оцени безопасността на ЛЕ (Rothschild, 2010).

Избрана е и група животни, претретираны с ЛЕ, тъй като по данни на Weinberg и сътр. претретирането с ЛЕ удължава преживяемостта и увеличава LD₅₀ на Bupivacaine при плъхове (Weinberg, 1998).

IV. РЕЗУЛТАТИ

КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ

За оценка на клиничната ефикасност на ЛЕ, ОЕИ са разделени на две основни групи- контролна група болни, на които е приложена само стандартна терапия и изследвана група пациенти, на които към комплексната терапия е включена и ЛЕ.

1. ЕТИОЛОГИЧНО РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА ОСТРИТЕ ЕКЗОГЕННИ ИНТОКСИКАЦИИ

Лекарствата, които най- често са били предозирани са изследвани и сравнени в двете групи- контрола без ЛЕ и изследвана група с ЛЕ. Анализът показва, че медикаментите, с които най- често се извършва суицид са сърдечно- съдови, невролептици, бензодиазепини, антидепресанти, антиепилептични, анксиолитици, НПВС, комбинирани с алкохол, ФОС, антиинфекциозни и противоалергични.

От всички медикаменти, нашият интерес е насочен, към тези, които при предозирание предизвикват тежки поражения върху сърцето и ги класифицираме като кардиотоксични медикаменти с директен и индиректен ефект и кардиотоксични медикаменти само с директен ефект.

- **1.1. ОЕИ с кардиотоксични медикаменти с едновременно директен и индиректен ефект**

Тук са разгледани ОЕИ с липофилни медикаменти, които осъществяват своя кардиотоксичен ефект както по директен път чрез пряко въздействие върху сърцето, така и по индиректен път чрез въздействие върху ЦНС. Това са отравяния с невролептици, ТЦА, SSRIs, SNRIs антидепресанти, бензодиазепини и Clonidine. Такива интоксикации са наблюдавани при 492 пациенти от контролната група и при 40 от болните, лекувани с ЛЕ.

Резултатите са представени на таблица №1. Най- често предозираните медикаменти в контролната група (без ЛЕ) са хипнотици от групата бензодиазепини (60.2%), невролептици (25.8%) и SSRIs антидепресанти (10.4%).

Подобни резултати са наблюдавани и при болни в изследваната група (с ЛЕ). Анализът показва, че ЛЕ е прилагана най- често при интоксикации с невролептици (37.5%), бензодиазепини (30%) и SSRIs (27.5%).

Deanxit е най- често предозираният комбиниран медикамент в изследваните групи пациенти, представляващ комбинация между мелитрацен и флупентиксол.

Таблица №1 ОЕИ с кардиотоксични медикаменти с едновременно директен и индиректен ефект

Вид медикамент	Контролна група без ЛЕ N=492		Изследвана група с ЛЕ N=40		Значимост P < ?
	Брой	%	Брой	%	
Невролептици	127	25.8	15	37.5	NS
ТЦА	19	3.86	2	5.0	NS
SSRIs	51	10.4	11	27.5	0.05
SNRIs	8	1.63	2	5.0	NS
Deanxit	26	5.28	6	15.0	NS
Бензодиазепини	296	60.2	12	30.0	0.001
Clonidine	37	7.52	2	5.0	NS
Болничен престой	2.29 дни		3.05 дни		
Смъртност	9	1.83%	1	2.5%	0.05

Заклучение: От анализа на резултатите може да се направи заключение, че бензодиазепините, невролептиците и SSRIs са най- често предозираните лекарства и в двете групи пациенти.

Двете групи пациенти са сравними по показател „интоксикации с кардиотоксични медикаменти с едновременно директен и индиректен ефект“.

- **1.1.1. Сравнителна характеристика на демографските показатели на пациенти с ОЕИ с кардиотоксични медикаменти с едновременно директен и индиректен ефект в контролната и изследваната група пациенти.**
- **1.1.1.1. Възраст**

Двете групи пациенти контрола (без ЛЕ) и изследвана група (с ЛЕ) са анализирани по показател „възраст“. Средната възраст на пациентите без ЛЕ е 40 ± 21.4 години, а на тези, лекувани с ЛЕ е 45.8 ± 20.7 години. Резултатите са представени на таблица №2.

Таблица №2 Сравняване на пациентите с ОЕИ с кардиотоксични медикаменти с едновременно директен и индиректен ефект в контролната и изследваната група по средна възраст

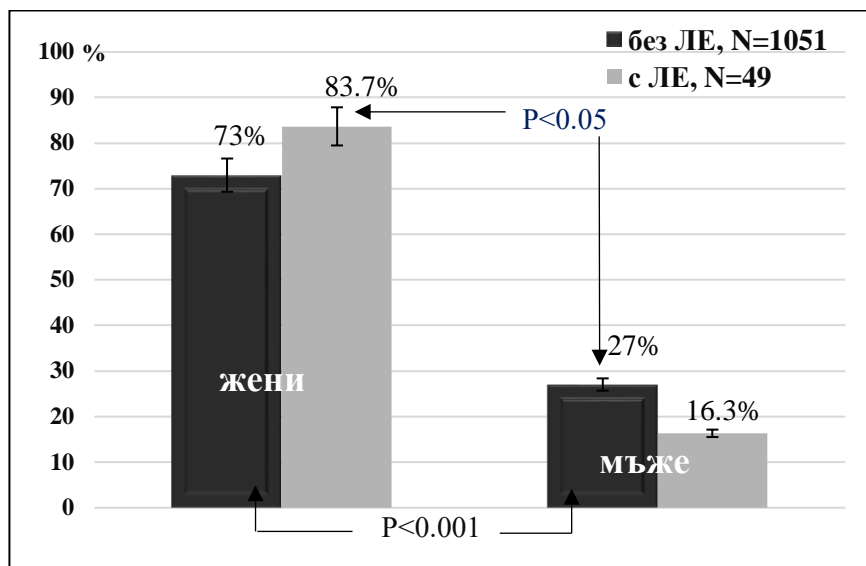
Контингент, N=1100	Средна възраст	Значимост
Контролна група без ЛЕ	40 ± 21.4 г.	P < 0.05
Изследвана група с ЛЕ	45.8 ± 20.7 г.	

Заклучение: Анализът при двустранно сравняване на резултатите показва, че няма статистическа разлика в двете групи (NS), т.е. *контролата без ЛЕ и изследваната група с ЛЕ са сравними по показател „средна възраст“*

- **1.1.1.2. Пол**

Демографският показател „пол“ е изследван в двете групи пациенти-контрола без ЛЕ и изследвана група с ЛЕ. Резултатите са обобщени на фигура №1.

Фигура №1 Сравняване на пациентите с ОЕИ с кардиотоксични медикаменти с едновременно директен и индиректен ефект по пол



Заклучение: Статистическият анализ показва, че ОЕИ са по-чести сред жените и при двете изследвани групи пациенти. *Двете групи са сравними по показател „пол“*

• 1.1.1.3. Придружаващи заболявания

Влиянието на фактора „коморбидност“ е проучено като е изследвано как се разпределят болните с придружаващи заболявания в двете сравнявани групи- контролна група (без ЛЕ) и изследвана група (с ЛЕ). В контролната група 1048 от общо 1051 пациенти имат хронично заболяване. При пациентите, лекувани с ЛЕ 46 от общо 49 болни имат придружаващо заболяване. Процентите са изчислени спрямо бройки 1048 и 46 съответно. Резултатите са представени на таблица №3.

Таблица №3 Придружаващи заболявания при пациенти с ОЕИ с кардиотоксични медикаменти с едновременно директен и индиректен ефект

Придружаващо заболяване	Контролна група без ЛЕ N=1048		Изследвана група с ЛЕ N=46		Значимост P < ?
	Брой	%	Брой	%	
ААПМ	8	0.76	4	8.70	NS
СН	5	0.48	3	6.52	NS
ИБС	40	3.81	2	4.35	NS
Сърдечен порок	0	0	2	4.35	NS
Артериална хипертония	134	12.8	3	6.52	NS
Шизофрения	86	8.2	7	15.2	NS
БАР	54	5.15	3	6.52	NS
Депресия	415	39.6	25	54.3	NS
Хр. разстройства	4	0.38	3	6.52	NS
Епилепсия	32	3.05	1	2.17	NS
Белодробни болести	18	1.72	2	4.35	NS
Алкохолизъм	27	2.58	5	10.87	NS
Захарен диабет	54	5.15	3	6.52	NS
Злокачествени болести	15	1.43	1	2.17	NS
Болест на Паркинсон	12	1.145	0	0	0.01
Болест на Алцхаймер	3	0.28	0	0	NS
Деменция	8	0.76	1	2.17	NS

Депресията е най- разпространеното заболяване и в двете групи пациенти- 39.6% в контролната група и 54.3% в изследваната група. Следват артериалната хипертония и шизофренията като хронични придружаващи заболявания.

Заключение: Анализът показва, че няма сигнификантна разлика в процента на придружаващите заболявания при контрола и изследвана група (NS). Двете групи са сравними по показател „придружаващи заболявания“.

- **1.2. ОЕИ с кардиотоксични медикаменти само с директен ефект**

Тук са разгледани ОЕИ с липофилни медикаменти, които осъществяват своя **кардиотоксичен ефект по директен път чрез пряко въздействие върху сърцето**. Такива са калциевите блокери, бета- блокерите, смесените с Veraramil интоксикации и сърдечните гликозиди. При предозиране те предизвикват кардиодепресия- забавят сърдечната дейност проводимостта през AV- възела и могат да доведат до потенциално фатални брадикардии и AV блок.

Такива интоксикации са наблюдавани при 115 пациенти от контролната група и при 9 от изследваната група с ЛЕ. И в двете групи най- висока е честотата на ОЕИ с калциеви блокери, бета- блокери и комбинирани с Veraramil интоксикации. Резултатите са представени на таблица №4.

Таблица №4 ОЕИ с кардиотоксични медикаменти само с директен ефект

Вид медикамент	Контролна група без ЛЕ N=115		Изследвана група с ЛЕ N=9		Значимост
	Брой	%	Брой	%	P < ?
Калциеви блокери	60**	52.2	5	55.6	NS
Бета- блокери	58**	50.4	4	44.4	NS
Смесени с Veraramil	17*	14.8	2	22.2	NS
Сърдечни гликозиди	8	6.96	2	22.2	NS
Болничен престой	2.18 дни		2.37 дни		NS
Смъртност	7	6.96	2	22.7	NS

** P<0.001 спрямо смесените с Veraramil и сърдечни гликозиди;

* P<0.05 спрямо сърдечни гликозиди

Заклучение: *двете групи пациенти са сравними по показател „ОЕИ с кардиотоксични медикаменти само с директен ефект“.*

- **1.2.1. Сравнителен анализ на ОЕИ с Verapamil в контролната и изследваната група пациенти**

Verapamil е един от най-значимите директни кардиотоксични медикаменти. Ето защо сме разгледали детайлно ОЕИ с Verapamil. Пациентите с ОЕИ с Verapamil са разделени на контролна група без ЛЕ (26) и изследвана група с ЛЕ (4). Двете групи са сравнени по демографски признаци и коморбидност

За периода 2010- 2018 година в КИЛООТ- ВМА- Варна са регистрирани общо 30 интоксикации с Verapamil, което е 2.72% от всички отравяния. Количеството приет Verapamil е от 240 mg до 8000 mg.

Всички болни от контролната и изследваната група, приели доза над 720 mg Verapamil развиват клиника на отравяне. Първите симптоми са от страна на ЦНС и включват световържеж, обща слабост и отпадналост (30%). При 7 болни (23.33%) има повръщане в дома, с което се осъществява макар и частично елиминиране на медикамента. Наблюдават се промени в съзнанието като обнубилацио при 3 болни (10%) и сомнолентност при 5 болни (16.66%). Гърчов синдром не е наблюдаван.

- **1.2.1.1. Сравнителен анализ по демографски показатели при ОЕИ с Verapamil**

- **1.2.1.1.1. Възраст и пол**

Анализът показва, че и при двете групи болни с ОЕИ с Verapamil преобладаващият пол са жените ($P < 0.01$). Няма сигнификантна разлика и по отношение на средната възраст- тя е 49.3 ± 24.1 години в контролната група и 55 ± 34 години в изследваната група с ЛЕ (таблица №5).

Таблица №5 Пациенти с ОЕИ с Veraramil в контролната и изследваната група

Показател	Контролна група без ЛЕ, N=26				Значимост	Изследвана група с ЛЕ, N=4			
	Жени		Мъже			Жени		Мъже	
Пол	Брой	%	Брой	%	4	100	0	0	
		18*	69.23	8		30.76			
Средна възраст	49.3 ± 24.1г.				NS	55 ± 34 г.			

* P<0.01 за броя жени спрямо броя мъже при пациентите без ЛЕ

Заклучение: Двете групи са сравними по показатели „пол“ и „средна възраст“..

• **1.2.1.2. Сравнителен анализ на придружаващите заболявания при ОЕИ с Veraramil в контролната и изследваната група**

Факторът „придружаващи заболявания“ е разгледан в контролната група и изследваната група ОЕИ с Veraramil. Всички изследвани болни имат поне едно хронично заболяване. Резултатите са показани на таблица №6.

Таблица №6 Придружаващи заболявания при ОЕИ с Veraramil

Придружаващо заболяване	Контролна група без ЛЕ N=26		Изследвана група с ЛЕ N=4		Значимост
	Брой	%	Брой	%	P < ?
ААПМ	0	0	2	50	NS
СН	0	0	2	50	NS
ИБС	0	0	1	25	NS
Артериална хипертония	9*	34.6	0	0	0.01
БАР	2	7.69	0	0	NS
Депресия	11**	42.3	1	25	NS
Епилепсия	2	7.69	0	0	NS
Белодробни болести	1	3.85	0	0	NS

Захарен диабет	1	3.85	1	25	NS
Болест на Паркинсон	2	7.69	0	0	NS
Деменция	0	0	1	25	NS

** P<0.01, * P<0.05 за сигнификантно по-голям брой пациенти спрямо останалите показатели при лечение без ЛЕ.

Анализът показва, че най- разпространената коморбидност е депресията, следвана от артериална хипертония като хронични придружаващи заболявания.

Заключение: *Двете групи са сравними по показател „коморбидност“.*

2. КЛИНИЧНА ЕФЕКТИВНОСТ НА ЛИПИДНАТА ЕМУЛСИЯ

За да се оцени клиничната ефективност на ЛЕ е направен анализ на тежестта на ОЕИ, сравнени са настъпилите усложнения в хода на интоксикацията, промените в лабораторните показатели, промените в ЕКГ и артериалното налягане, продължителността на болничен престой и смъртността в контролната и изследваната група пациенти.

• 2.1. Тежест на ОЕИ

ОЕИ са разделени на леки, средно тежки и тежки. Тежестта е определена по броя приети медикаменти и по клиничната симптоматика.

- **Леките ОЕИ** се характеризират със стабилна хемодинамика, съзнанието е запазено и няма белодробни усложнения.
- **При средно тежките ОЕИ** се наблюдава лека нестабилност в хемодинамиката, промени в съзнанието до сомнолентност, но без белодробни усложнения.
- **Тежките ОЕИ** са тези, при които са налице хипотония, екзотоксичен шок, промени в съзнанието до сопор и кома, наблюдават се и белодробни усложнения като белодробен застой и аспирационна пневмония.

Анализът на медицинската документация на ОЕИ с директни кардиотоксични медикаменти (Verapamil) показва, че статистически

достоверно, средното количество приет Verapamil в изследваната група с ЛЕ (3600 ± 2957 mg) е почти двойно по- голямо в сравнение с контролната група (1854 ± 1179 mg) ($P < 0.05$), което определя и по- голямата тежест на интоксикациите, на които е избрана да се приложи ЛЕ (таблица №7).

Таблица №7 Пациенти с ОЕИ с Verapamil в контролната и изследваната група

Показател	Контролна група без ЛЕ, N=26	Значи- мост	Изследвана група с ЛЕ, N=4
Средно количество приет Verapamil mg	1854 ± 1179 mg	$P < 0.05$	3600 ± 2957 mg

- **2.2. Сравнителен анализ на промените в лабораторните показатели при ОЕИ**
- **2.2.1. Сравнителен анализ на промените в лабораторните показатели при ОЕИ с медикаменти с едновременно директен и индиректен кардиотоксичен ефект**

Анализирана е честотата на настъпили промени в лабораторните показатели, които са белег за кардиотоксичност в контролната и изследваната група пациенти- интоксикации с медикаменти с едновременно директен и индиректен кардиотоксичен ефект. Това са сърдечни енизми- маркери за миокардно увреждане (КФК, КФК- МВ, тропонин), кръвна захар, кръвно- газов анализ. Резултатите са обобщени на таблица №8.

**Таблица №8 Промени в лабораторните показатели при ОЕИ с
медикаменти с едновременно директен и индиректен
кардиотоксичен ефект**

Лабораторен показател	Контролна група без ЛЕ N=1051		Изследвана група с ЛЕ N=49		Значимост P < ?
	Брой	%	Брой	%	
Креатинфосфокиназа	23	2.19	3	6.12	NS
Креатинфосфокиназа- МВ фракция	31	2.95	5	10.2	NS
Тропонин	4	0.38	1	2.04	NS
Хипергликемия	223	21.2	15	30.6	NS
Хипоксемия	121	11.5	10	20.4	NS
Метаболитна ацидоза	108	10.3	2	4.08	0.05

- **2.2.1.1. Лабораторни показатели, свързани с тъканни увреждания (креатинфосфокиназа, креатинфосфокиназа МВ- фракция, тропонин)**
- **Креатинфосфокиназа и креатинфосфокиназа МВ- фракция**

Анализът показва повишени стойности на КФК без сигнификантна разлика при 2.19% от болните в контролната група и при 6.12% от изследваната група с ЛЕ. КФК- МВ е повишена без сигнификантна разлика при 2.95% от болните в контролната група и при 10.2% от пациентите в изследваната група (таблица №8). Интоксикациите са смесени с Digoxin, Verapamil, Venlafaxine, невролептици и антиепилептични средства. КФК- МВ е повишена на 24- тия час от интоксикацията. На ЕКГ се регистрират реполяризационни промени като ST- депресия и изоелектрична Т- вълна.

В изследваната група стойностите на сърдечните ензими се нормализират за около 3 дни след стандартна реанимационна терапия и

продължителна инфузия на ЛЕ *Lipovenous* 10% 480 ml за 24 часа (20 ml/h = 0.3 ml/kg/h).

Заклучение: *Двете групи са сравними по показател „КФК и КФК-МВ“.*

- **Тропонин**

Повишени стойности на тропонин се наблюдават при 4 болни (0.38%) от контролната група и при 1 (2.04%) пациент в изследваната група (NS) (таблица №8).

Заклучение: *Двете групи са сравними по показател „тропонин“.*

- **2.2.1.2. Повишени стойности на кръвната захар**

Хипергликемията е с най- висока честота при двете изследвани групи пациенти. В контролната група това са 223 (21.2%) интоксикации, а в изследваната група с ЛЕ това са 15 (3.6%) интоксикации. Анализът показва, че двете групи са съпоставими (NS) (таблица №8).

Заклучение: *Двете групи са сравними по показател „кръвна захар“.*

- **2.2.1.3. Промени в алкално- киселинното равновесие**
- **Метаболитна ацидоза**

Метаболитна ацидоза е регистрирана при 108 болни (10.3%) от контролната група и при 2 болни (4.08%) от изследваната група с ЛЕ (таблица №8).

Заклучение: **Метаболитна ацидоза се наблюдава сигнификантно по- рядко при пациенти, лекувани с ЛЕ (P<0.05).**

- **2.2.1.4. Промени в кръвно газовия анализ**
- **Хипоксемия**

Хипоксемия е наблюдавана при 121 болни (11.5%) от контролната група и при 10 болни (20.4%) от изследваната група с ЛЕ (таблица №8). Анализът показва липса на сигнификантност (NS).

Заключение: Двете групи са сравними по показател „хипоксемия“.

- **2.2.2. Сравнителен анализ на промените в лабораторните показатели при ОЕИ с директния кардиотоксичен медикамент Verapamil в контролната и изследваната група болни**

Двете групи верапамилови интоксикации, лекувани без ЛЕ и лекувани с ЛЕ са сравнени по настъпилите промени в лабораторните показатели в хода на отравянията, които са белег за кардиотоксичност. Това са сърдечни енизми, кръвна захар, кръвно- газов анализ. Резултатите са обобщени на таблица №9.

Таблица №9 Промени в лабораторните показатели при ОЕИ с Verapamil в контролната и изследваната група

Лабораторен показател	Контролна група без ЛЕ N=26		Изследвана група с ЛЕ N=4		Значимост P < ?
	Брой	%	Брой	%	
Креатинфосфокиназа	0	0	0	0	NS
Креатинфосфокиназа-МВ фракция	0	0	2	50	NS
Тропонин	0	0	0	0	NS
Хипергликемия	8*	30.8	1	25	NS
Хипоксемия	4	15.4	0	0	0.05
Метаболитна ацидоза	3	11.5	0	0	NS

* P<0.05 – по-често срещани промени спрямо останалите показатели при пациентите без ЛЕ

В изследваната група с ЛЕ при нито един пациент не са установени повишени стойности на КФК и тропонин. Не са наблюдавани хипоксемия (P<0.05) и метаболитна ацидоза (NS) (таблица №9).

Хипергликемията е често срещано усложнение при верапамилови интоксикации. Причината е блокадата на калциевите канали в панкреаса и потиснатото производство на инсулин. **Добавянето на интравенозна бавна инфузия *Intralipid* 20% за 24 часа (20 ml/h) към стандартната**

терапия (без Insulin) води до спадане на стойностите на кръвната захар след 24 часа на 6.4 и 4.7 mmol/l.

Заключение: статистически достоверно, хипоксемия не се наблюдава в изследваната група с ЛЕ ($P < 0.05$).

- **2.3. Сравнителен анализ на настъпилите усложнения в хода на интоксикацията**
- **2.3.1. Сравнителен анализ на настъпилите усложнения при ОЕИ с медикаменти с едновременно директен и индиректен кардиотоксичен ефект**

Влиянието на фактора „настъпили усложнения в хода на интоксикацията“ за изхода от лечението е проучено в контролната група пациенти без ЛЕ и в изследваната група с ЛЕ- интоксикации с медикаменти, притежаващи директен и индиректен кардиотоксичен ефект. Резултатите са обобщени на таблица №10. Регистрирани са следните усложнения:

Контролна група без ЛЕ: острата дихателна недостатъчност (32.2%), екзотоксичният шок (21.8%), острата сърдечна недостатъчност (12.6%) и полиоорганната недостатъчност (12.6%) са най- често наблюдаваните усложнения в хода на интоксикацията.

Изследвана група с ЛЕ: комата (50%), острата дихателна (37.5%) и острата сърдечна недостатъчност (37.5%) са с най- висока честота сред пациентите, лекувани с ЛЕ.

Таблица №10 Настъпили усложнения в хода на интоксикацията с медикаменти с едновременно директен и индиректен кардиотоксичен ефект

Усложнение	Контролна група без ЛЕ N=87		Изследвана група с ЛЕ N=8		Значимост P < ?
	Брой	%	Брой	%	
Остра дихателна недостатъчност (ОДН)	28	32.2	3	37.5	NS

Остра сърдечна недостатъчност (ОСН)	11	12.6	3	37.5	NS
Екзотоксичен шок	19	21.8	2	25.0	NS
Пневмония	9	10.3	1	12.5	NS
Полиорганна недостатъчност (ПОН)	11	12.6	0	0	0.01
Мозъчен оток	10	11.5	0	0	0.01
Остра бъбречна недостатъчност (ОБН)	8	9.20	0	0	0.01
Белодробен оток	7	8.05	1	12.5	NS
Токсичен хепатит	6	6.90	0	0	NS
Токсичен делир	5	5.75	0	0	NS
Кома	2	2.30	4*	50.0*	0.05
Внезапна сърдечна смърт (ВСС)	2	2.30	0	0	NS
Сепсис	2	2.30	0	0	NS
Гърч	2	2.30	0	0	NS

Заключение: в изследваната група с ЛЕ, статистически достоверно не се наблюдават остра бъбречна недостатъчност, мозъчен оток и полиорганна недостатъчност ($P < 0.01$). В изследваната група с ЛЕ, внезапна сърдечна смърт сепсис и гърч не се наблюдават (0 болни спрямо 2 болни от контролната група) (NS).

Контролната и изследваната група са съпоставими по следните усложнения: ОДН, ОСН, екзотоксичен шок, пневмония, белодробен оток, токсичен хепатит, токсичен делир, ВСС, сепсис и гърч (NS).

- **2.3.2. Сравнителен анализ на настъпилите усложнения при ОЕИ с директния кардиотоксичен медикамент Verapamil в контролната и изследваната група**

Сравнени са усложнения от страна на ЦНС, дихателна и сърдечно-съдова система, настъпили в хода на интоксикацията с Verapamil в контролната и изследваната група пациенти. 3 от общо 26 пациенти са развили усложнения в контролната група и 2 от общо 4 пациенти в изследваната група с ЛЕ. Резултатите са показани на таблица №11:

Таблица №11 Настъпили усложнения в хода на интоксикацията с Verapamil

Усложнение	Контролна група без ЛЕ; N=26		Изследвана група с ЛЕ; N=4	
	Брой	%	Брой	%
Остра дихателна недостатъчност	1	3.85	0	0
Остра сърдечна недостатъчност	0	0	0	0
Екзотоксичен шок	1	3.85	2	50
Пневмония	1	3.85	0	0
Полиорганна недостатъчност	1	3.85	0	0
Мозъчен оток	0	0	0	0
Остра бъбречна недостатъчност	0	0	0	0
Белодробен оток	0	0	1	25
Токсичен хепатит	0	0	0	0
Токсичен делир	0	0	0	0
Кома	0	0	1	25
Внезапна сърдечна смърт	1	3.85	0	0

Липсва вътрешно -групова и междугрупова статистическа значимост

При пациентите от контролната група (без ЛЕ), най- честите усложнения са остра дихателна недостатъчност (3.85%), екзотоксичен шок (3.85%), полиорганна недостатъчност и внезапна сърдечна смърт (3.85%). В изследваната група с ЛЕ с най- висока честота е екзотоксичният шок (50%), който е овладян едновременно с допаминова инфузия.

В изследваната група с ЛЕ не се наблюдават остра сърдечна недостатъчност и внезапна сърдечна смърт при нито един пациент приел свръхдоза Verapamil (NS).

Заключение: двете групи пациенти са сравними по показател „настъпили усложнения в хода на интоксикацията“.

- **2.4. Сравнителен анализ на ЕКГ промените при ОЕИ преди и след приложение на ЛЕ**
- **2.4.1. ЕКГ промени при ОЕИ с медикаменти с едновременно директен и индиректен кардиотоксичен ефект преди и след приложение на ЛЕ**

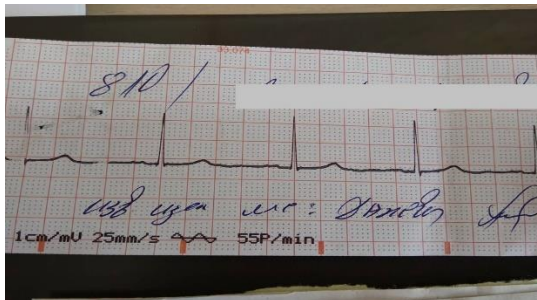
С цел анализ на терапевтичния ефект на ЛЕ се анализират ЕКГ- промени в сърдечната проводимост (удължен QT- интервал, AV блок), промени в сърдечния ритъм (брадикардия, тахикардия, предсърдно мъждене), промени в артериалното налягане (артериална хипотония, артериална хипертония и екзотоксичен шок) преди и след приложение на ЛЕ.

- **2.4.1.1. Удължен QT- интервал**

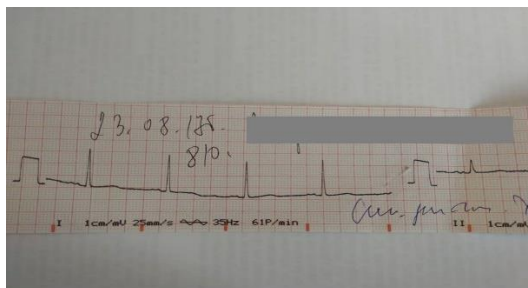
В изследваната група с ЛЕ са наблюдавани два случая (4.08%) на удължаване на QT- интервала при постъпването в КИЛООТ- ВМА- Варна. И при двата случая ЛЕ *Intralipid* 480 ml/ 24ч. води до нормализиране на QT- интервала.

На снимка №3 се вижда удължен QT- интервал (>0.48 при сърдечна честота 55 удара в минута) в следствие на отравяне с индиректния кардиотоксичен медикамент Bromazepam. На снимка №4 се наблюдава нормализиран синусов ритъм един час след включване на 20% *Intralipid* 480 ml за 24 часа ($20 \text{ ml/h} = 0.3 \text{ ml/kg/h}$). QT- интервал в норма: 0.44 при сърдечна честота 61 удара в минута. Пулсът на пациента се е покачил от 55 удара/минута на 61 удара/минута.

Снимка №3 Удължен QT- интервал при ОЕИ с Bromazepam



Снимка №4 ОЕИ с Bromazepam. Възстановен синусов ритъм след приложение на ЛЕ Intralipid 20%



• 2.4.1.2. Тахикардия

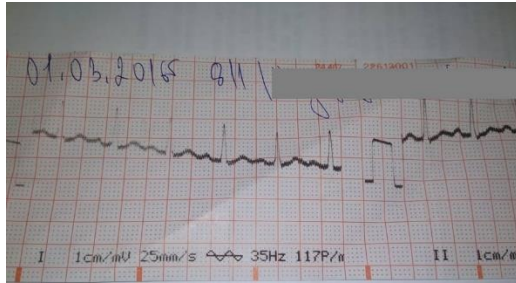
В изследваната група с ЛЕ има тахикардия при девет пациенти (18.36%), приели свръхдоза антидепресанти, бензодиазепини, антиепилептични лекарства и невролептици.

Демонстрираме добро повлияване на тахикардията от свръхдоза серотонинов антидепресант с индиректен кардиотоксичен ефект Venlafaxine един час след приложение на бавна инфузия на липидна емулсия *Periolimel* 1920 ml за 48 часа ($40 \text{ ml/h} = 0.6 \text{ ml/kg/h}$).

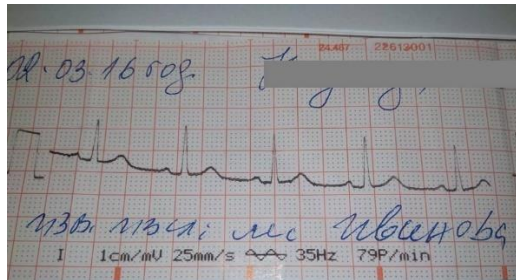
На снимка №5 се вижда регистрираната на ЕКГ тахикардия при отравяне с антидепресант от групата на SNRI- Venlafaxine- сърдечна честота 117 удара в минута. На снимка №6 се вижда намаляване тежестта на

тахикардията, 24 часа след интравенозно приложение на *Periolimel*.
Сърдечна честота е 79 удара в минута.

Снимка №5 Тахикардия при ОЕИ с SNRI (сърдечна честота 117 удара в минута)



Снимка №6 Намаление тежест на тахикардията, предизвикана от SNRI 24 часа след приложение на *Periolimel* (сърдечна честота 79 удара в минута)



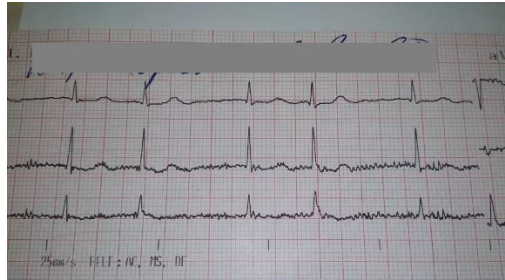
• 2.4.1.3. Предсърдно мъждене

В изследваната група с ЛЕ има абсолютна аритмия (АА) при предсърдно мъждене (ПМ) при 5 от пациентите (10.2%), интоксикации с директно и индиректно действащи кардиотоксични медикаменти Clonidine, Digoxin, Spironolactone, Verapamil, Haloperidol и Diazepam.

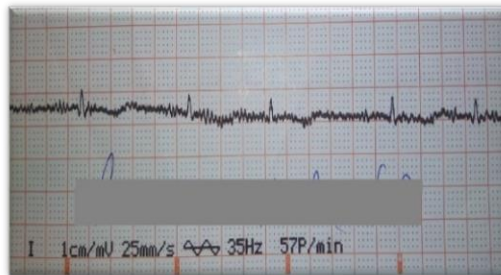
Демонстрираме нормофреквентна АА при ПМ при отравяне с индиректния кардиотоксичен медикамент Haloperidol, сърдечна честота 80 удара/минута (снимка №7) и забавяне на аритмията след приложение

на ЛЕ, сърдечна честота 57 удара/минута (снимка №8). Тежестта на абсолютната аритмия намалява 1 час след въвеждане на *Intralipid* 20 % 480 ml за 24 часа (20 ml/h= 0.3 ml/kg/h). ААПМ персистира до изписване поради хронично сърдечно заболяване на пациента, а именно сърдечен порок с предсърдно мъждене.

Снимка №7 АА при ПМ, f-вълни при ОЕИ с Haloperidol



Снимка №8 Забавяме на аритмията след приложение на ЛЕ *Intralipid*



- 2.4.2. ЕКГ промени при ОЕИ с директния кардиотоксичен медикамент *Verapamil* преди и след приложение на ЛЕ

Усложненията от страна на сърдечно-съдовата система са често срещани при острите интоксикации с *Verapamil* поради силно изразения му кардиодепресивен ефект. Ето защо ние ги разглеждаме и сравняваме тяхната честота при двете групи пациенти- контрола без ЛЕ и изследвана група с ЛЕ. Резултатите са обобщени на таблица №12.

Таблица №12 ЕКГ промени при ОЕИ с Veraramil в контролната и изследваната група

Усложнение	Контролна група без ЛЕ N=26		Изследвана група с ЛЕ N=30		Значимост P < ?
	Брой	%	Брой	%	
Синусова брадикардия	8	30.8	6	20.0	NS
Синусова тахикардия	3	11.5	9	30.0	NS
Абсолютна аритмия при предсърдно мъждене	0	0.0	5	16.7	0.05
AV- блок	5	19.2	2	6.67	NS
Реполаризационни нарушения	3	11.5	5	16.7	NS

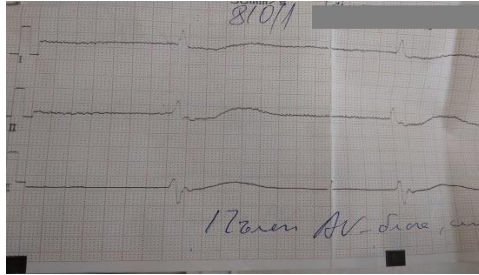
И в двете групи се наблюдават подредени по честота синусова брадикардия, AV блок (снимка №9), тахикардия, абсолютна аритмия и реполаризационни нарушения.

Заключение: липсва сигнификантност по отношение на артериална хипотония и реполаризационни нарушения в двете групи (NS). АА при ПМ и артериална хипертония се наблюдава по- често при пациентите, лекувани с ЛЕ (P<0.05).

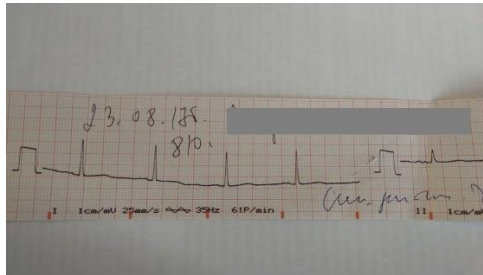
- **2.4.2.1. AV блок**

Пълен AV блок е наблюдаван при двама от пациентите в изследваната група (4.08%), интоксикации с директните кардиотоксични медикаменти Veraramil и Digoxin. На снимка №9 се вижда пълен AV блок със сърдечна честота 44 удара в минута и коритообразна ST- депресия. На снимка №10 се наблюдава добре документирано преодоляване на пълния AV блок един час след приложение на *Lipovenous* 10% 480 ml за 24 часа (20 ml/h = 0.3 ml/kg/h). Този пациент е получил общо 4 банки ЛЕ за 3 дни до стабилизиране на хемодинамиката, реполаризационните ЕКГ промени и овладяване на церебротоксичния синдром.

Снимка №9 Пълнен AV-блок при ОЕИ с Verapamil и Digoxin



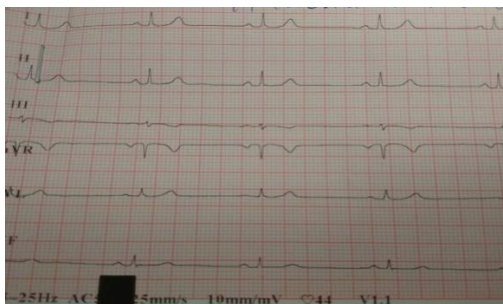
Снимка №10 AV-блок втора степен при ОЕИ с Verapamil и Digoxin след приложение на Lipoenous 10 %



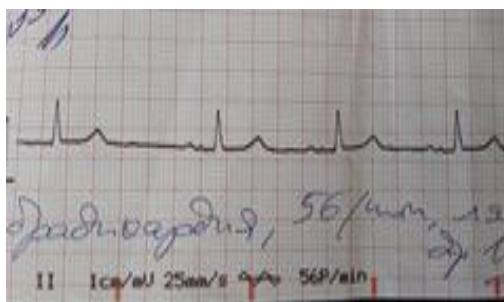
• 2.4.2.2. Брадикардия

В изследваната група има брадикардия при 6 случая (12.24%), а именно интоксикации с директно действащите кардиотоксични медикаменти Digoxin, Verapamil и Metoprolol. На снимка №11 се вижда регистрирана на ЕКГ брадикардия при комбинирано отравяне с Digoxin и Verapamil. На снимка №12 са представени ЕКГ промените един час след приложение на *Lipoenous* 10% 480 ml ($20 \text{ ml/h} = 0.3 \text{ ml/kg/h}$) за 24 часа. Тежестта на брадикардията е намалела, пулсът на пациента се е покачил от 44 на 56 удара в минута.

**Снимка №11 Брадикардия при ОЕИ с Verapamil и Digoxin
(сърдечна честота 44 удара в минута)**



**Снимка №12 Намаляване тежеста на брадикардията,
предизвикана от Verapamil и Digoxin един час след Lipovenous 10% (
сърдечна честота 56 удара в минута)**



- **2.4.2.3. Абсолютна аритмия**

АА при ПМ е регистрирана при 5 случая (16.7%), а именно интоксикации с директно действащите кардиотоксични медикаменти Digoxin и Verapamil. Тежестта на аритмията намалява 1 час след включване към стандартната терапия на ЛЕ в доза 0.3 ml/kg за 24 часа, но е продължила да персистира поради хронично предсърдно мъждене.

- **2.5. Сравнителен анализ на промените в артериалното налягане при ОЕИ**
- **2.5.1. Промени в артериалното налягане при ОЕИ с директни и индиректни кардиотоксични медикаменти преди и след приложение на ЛЕ**

- **2.5.1.1. Артериална хипотония**

Артериална хипотония е наблюдавана при 30 (61.22%) от пациентите в изследваната група с ЛЕ, интоксикации с директно и индиректно действащи кардиотоксични медикаменти невролептици, бензодиазепини, трициклични антидепресанти, антиепилептични, комбинирани с алкохол интоксикации. При тези случаи са прилагани различни лекарствени видове ЛЕ. ЛЕ бързо повишава артериалното налягане още през първите 30 минути.

- **2.5.1.2. Артериална хипертония**

Артериална хипертония е наблюдавана при 9 пациенти (18.36%) в изследваната група с ЛЕ, подредени по честота на интоксикациите: невролептици (петима), Deanxit (двама), антиепилептични лекарства (един) и ФОС (един).

- **2.5.1.3. Екзотоксичен шок**

В изследваната група с ЛЕ, шок е наблюдаван при ОЕИ с бензодиазепини (индиректен кардиотоксичен ефект). ЛЕ *Intralipid* 20 % в 1.5 ml/kg за 5 минути, последвана от 0.3 ml/kg за 12ч стабилизира хемодинамиката съвместно с допаминова инфузия още през първия час.

- **2.5.2. Промени в артериалното налягане при ОЕИ с директния кардиотоксичен медикамент Verapamil**

Анализирана е честотата на настъпили промени в артериалното налягане в хода на ОЕИ с Verapamil преди и след приложение на ЛЕ. Резултатите са представени на таблица №13.

Таблица №13 Промени в артериалното налягане при ОЕИ с Veraramil

Усложнение	Контролна група без ЛЕ N=26		Изследвана група с ЛЕ N=30		Значимост P < ?
	Брой	%	Брой	%	
Екзотоксичен шок	4	15.4	2	6.67	NS
Артериална хипертония	3	11.5	9	30	NS
Артериална хипотония	18**	69.2**	30**	100**	0.01

** P<0.01 спрямо останалите усложнения; най-често се среща артериална хипотония

- **2.5.2.1. Артериална хипотония**

И в двете групи пациенти артериалната хипотония е най-честото усложнение от страна на ССС. Медикаментите довели до хипотония са Veraramil, бета блокери и сърдечни гликозиди. Продължителната интравенозна инфузия на ЛЕ (0.3 ml/kg) бързо повишава артериалното налягане още през първите часове и стабилизира хемодинамиката.

- **2.5.2.2. Артериална хипертония**

Артериална хипертония е наблюдавана при болни 3 от контролната група (11.5%) и при 9 пациенти от изследваната група с ЛЕ (30%). Хипертоничната реакция се развива при постъпването на пациентите и няма връзка с липидната терапия. Високото кръвно налягане е стабилизирано още през първите часове с антихипертензивна терапия. Анализът показва, че двете групи са сравними по този показател (NS).

- **2.5.2.3. Екзотоксичен шок**

ОЕИ с Veraramil предизвикват екзотоксичен шок при един пациент от изследваната група с ЛЕ. На фона на допаминова инфузия е приложен *Intralipid* 20 % 1.5 ml/kg за 5 минути, последван от още 480 ml за 24 часа или (20 ml/h= 0.3 ml/kg/h). В рамките на 4 часа екзотоксичният шок е преодолян.

Заключение: ЛЕ овладява артериална хипотония и екзотоксичен шок още в първите часове както при ОЕИ с медикаменти с едновременно директен и индиректен кардиотоксичен ефект така и при ОЕИ с директния кардиотоксичен медикамент Verapamil.

- **2.6. Продължителност на болничен престой**
- **2.6.1. Продължителност на болничен престой при ОЕИ с медикаменти с едновременно директен и индиректен кардиотоксичен ефект**

За оценка на клиничната ефективност на ЛЕ, двете групи пациенти-контрола без ЛЕ и изследвана група с ЛЕ са сравнени по показател „продължителност на болничен престой“.

Поради разнородния характер на медикаментозните интоксикации, лекувани без ЛЕ, различната им тежест и голям брой (1051) в сравнение с тези, на които е прилагана ЛЕ (49), за да може най-точно да се оцени клиничната ефективност на ЛЕ, са избрани само най-тежките интоксикации с директни и индиректни кардиотоксични медикаменти-216 отравяния, подобни на тези, лекувани с ЛЕ.

Само тежките ОЕИ в контролната група са сравнени с изследваната група с ЛЕ (таблица №14).

Таблица №14 Сравняване по болничен престой

Фактор	Тежки ОЕИ без ЛЕ N=216	ОЕИ с ЛЕ N=49	Рисков коефициент	Значимост P<?
Болничен престой (средно, дни)	3.14	3.18	-	NS

Средната продължителност на болничен престой в контролната група пациенти без ЛЕ е 3.14 дни, а изследваната група с ЛЕ е 3.18 дни като сигнификантна разлика не се установява (NS) (таблица №20).

Заклучение: Двете групи пациенти контрола без ЛЕ и изследвана група с ЛЕ са сравними (NS).

- **2.6.2. Продължителност на болничен престой при ОЕИ с директния кардиотоксичен медикамент Veraramil**

При сравняване на средната продължителност на болничен престой при ОЕИ с Veraramil не се установява сигнификантна разлика (таблица №15).

Заклучение: Двете групи пациенти са сравними.

Таблица №15 Пациенти с ОЕИ с Veraramil в контролната и изследваната група

Показател	Контролна група без ЛЕ, N=26	Значимост	Изследвана група с ЛЕ, N=4
Средна продължителност на болничен престой	2.31 ± 1.22 дни	NS	2.25±1.26дни

- **2.7. Смъртност**
- **2.7.1. Смъртност при тежки ОЕИ с медикаменти с едновременно директен и индиректен кардиотоксичен ефект**

За оценка на клиничната ефективност на ЛЕ, двете групи пациенти-контролна група **тежки** ОЕИ с директни и индиректни кардиотоксични медикаменти, лекувани без ЛЕ (216) и изследвана група с ЛЕ (49) са сравнени по показател „смъртност“. Резултатите са представени на таблица №2 и фигура №2.

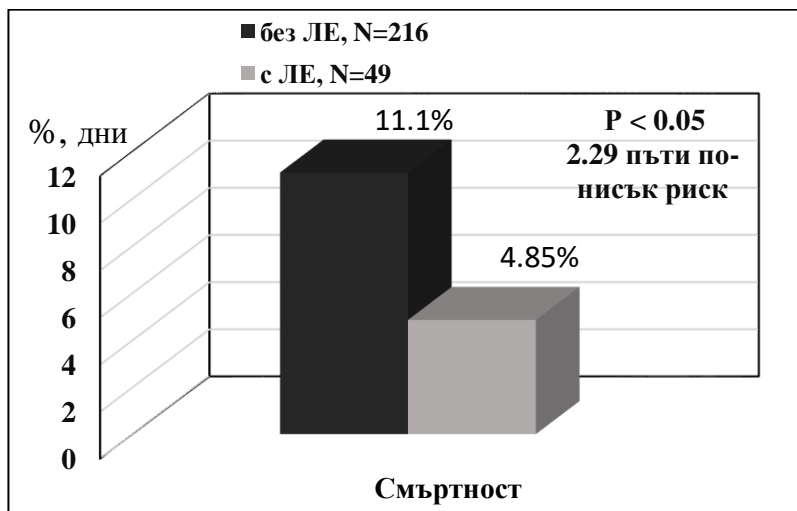
Таблица №16 Сравняване по смъртност

Фактор	Тежки ОЕИ без ЛЕ N=216	ОЕИ с ЛЕ N=49	Рисков коефициент	Значимост P<?
Смъртност %	11.1 %	4.85 %	2.29	P < 0.05

Анализът на контролната група само с **тежки ОЕИ (216)**, спрямо изследваната група с ЛЕ (49), отразени на таблица №16, показва **статистически значима разлика по показател „смъртност“**- тя е 11.1% при пациентите от контролната група без ЛЕ и 4.85% в изследваната група с ЛЕ (**P<0.05**).

Изчислен е Рисковият коефициент по отношение на смъртност в двете анализирани групи. Може да се твърди статистически, **че смъртността при лекуваните с ЛЕ е 2.29 пъти по-ниска спрямо лекуваните без ЛЕ** и това твърдение е вярно с 95 % вероятност (= 1-P) (Фигура №2).

Фигура №2 Сравняване по смъртност



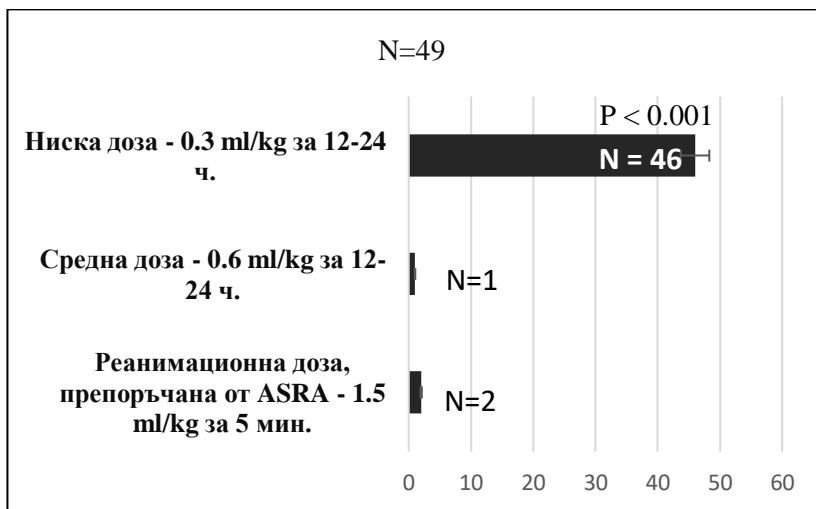
- **2.7.2. Смъртност при ОЕИ с директния кардиотоксичен медикамент Verapamil**

При сравняване на смъртността при остри верапамилови интоксикации, не се установява сигнификантност (близо до праговата стойност за $P < 0.05$), но в групата с ЛЕ, въпреки почти двойно по- голямата доза приет Verapamil, смъртността е 0, в сравнение с контролната група, където са регистрирани 3 екзитуса.

3. ДОЗИРАНЕ НА ЛЕ КАТО АНТИДОТ В КИЛООТ- ВМА- ВАРНА

Дозирането на ЛЕ като антидот в КИЛООТ е различно в зависимост от тежестта на интоксикацията. На фигура №3 са представени броя и процентното разпределение на пациентите, лекувани с ниска, средна и висока доза ЛЕ.

Фигура №3 Дозиране на ЛЕ в КИЛООТ-ВМА-Варна



Процентът на пациентите с ниска доза ЛЕ 0.3 ml/kg (93.87%) е сигнификантно много по- голям от процента на пациентите със средна (2.04%) и висока доза (4.08%) ($P < 0.001$). По- голямата честота на използване на ниска доза ЛЕ се обяснява с внимателния подход към новия медикамент и възможните НЛР на ЛЕ както и с това, че болшинството

пациенти с остри интоксикации, лекувани с ниска доза са хемодинамично стабилни.

Високата доза ЛЕ 1.5 ml/kg, препоръчвана от ASRA, е приложена на двама пациента (4.08%). При тежки интоксикации, протичащи с екзотоксичен шок, скоростта на въвеждане е различна от 20 ml/h до 40 ml/h.

4. НАБЛЮДЕНИЕ НА НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ, СВЪРЗАНИ С ПРИЛОЖЕНИЕТО НА ЛЕ КАТО АНТИДОТ

В литературния обзор посочихме сериозни нежелани ефекти на ЛЕ при приложение във висока доза и скорост като антидот (синдром на мастно претоварване, панкреатит, мастна емболия и ARDS). За да оценим настъпването на тези НЛР ние сме анализирали от медицинската документация следните показатели: белодробен оток, чернодробни, бъбречни увреждания и тромбоцитопения.

- **4.1. Промени в лабораторните показатели при ОЕИ с медикаменти с едновременно директен и индиректен кардиотоксичен ефект**

Промените в чернодробните, бъбречните показатели и честотата на тромбоцитопения при ОЕИ с медикаменти с директен и индиректен кардиотоксичен ефект в контролната и изследвана група са отразени на таблица №17.

Таблица №17 НЛР на ЛЕ при ОЕИ с медикаменти с едновременно директен и индиректен кардиотоксичен ефект

Лабораторен показател	Контролна група без ЛЕ; N=1051		Изследвана група с ЛЕ; N=49		Значимост P < ?
	Брой	%	Брой	%	
АСАТ	145	13.8	8	16.3	NS
АЛАТ	108	10.3	7	14.3	NS
ГГТ	86	8.18	3	6.12	NS
Билирубин	50	4.76	1	2.04	NS

Урея	70	6.66	4	8.16	NS
Креатинин	71	6.76	3	6.12	NS
Тромбоцитопения	25	2.38	3	6.12	NS

- **4.1.1. Чернодробни показатели, свързани с чернодробно увреждане (аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, билирубин, гама- глутамил трансфераза)**
- **Повишени стойности на аспартат аминотрансфераза**

АСАТ е повишен при 145 болни (13.8%) от контролната група и при 8 (16.3%) от изследваната група. Анализът показва липса на сигнификантност.

Двете групи са сравними по показател „АСАТ“ (таблица №17).

- **Повишени стойности на аланин аминотрансфераза**

Стойностите на АЛАТ са повишени още при постъпването на пациентите в КИЛООТ и нямат връзка с приложението на липидната терапия.

АЛАТ е повишен при 108 болни (10.3%) в контролната група и при 7 болни (14.3%) с ЛЕ. Анализът показва липса на сигнификантност (таблица №28).

Двете групи са сравними по показател „АЛАТ“ (таблица №17).

- **Повишени стойности на билирубин**

Билирубинът е повишен при 50 болни (4.76%) от контролната група и при 1 болен (2.04%) от изследваната група с ЛЕ (таблица №17).

Анализът показва липса на сигнификантност (NS). *Двете групи са сравними по показател „билирубин“.*

- **Повишени стойности на гама- глутамил трансфераза**

Стойностите на ГГТ са повишени при чернодробни и жлъчни заболявания, остри медикаментозни интоксикации, хроничен алкохолизъм.

ГГТ е повишена при 86 болни (8.18%) от контролната група и при 3 болни (6.12%) от изследваната група с ЛЕ. Анализът показва липса на сигнификантност (NS) (таблица №17).

Двете групи са сравними по показател „ГГТ“

- **4.1.2. Бъбречни показатели, свързани с бъбречно увреждане (урей, креатинин)**
- **Повишени стойности на урея**

Уреята е повишена при 70 болни (6.66%) от контролната група и при 4 болни (8.16%) от изследваната група с ЛЕ. Анализът показва липса на сигнификантност (NS) (таблица №17).

Двете групи са сравними по показател „урей“.

- **Повишени стойности на креатинин**

Креатининът е повишен при 71 болни (6.76%) от контролната група и при 3 болни (6.12%) от изследваната група с ЛЕ. Анализът показва липса на сигнификантност (NS) (таблица №17).

Двете групи са сравними по показател „креатинин“.

- **4.1.3. Тромбоцитопения**

Тромбоцитопения е наблюдавана при 2.38% от болните в контролната група и при 6.12% от от изследваната група с ЛЕ (NS) (таблица №17). Ниските стойности на тромбоцитите са регистрирани още при постъпването на пациентите в КИЛООТ и нямат връзка с липидната терапия.

Двете групи пациенти са сравними по показател „тромбоцитопения“.

Заключение: АСАТ> АЛАТ> > ГГТ> урея> креатинин> билирубин

Двете групи пациенти са сравними по тромбоцитопения, чернодробни и бъбречни показатели.

- **4.2. Промени в лабораторните показатели при остра интоксикация с Veraramil в контролната и изследваната група**

Промените в чернодробните, бъбречните показатели и честотата на тромбоцитопения при ОЕИ с Veraramil в контролната и изследвана група са отразени на таблица №18.

Таблица №18 НЛР на ЛЕ при ОЕИ с Veraramil в контролната и изследваната група

Лабораторен показател	Контролна група без ЛЕ N=26		Изследвана група с ЛЕ N=4		Значимост P < ?
	Брой	%	Брой	%	
АСАТ	6*	23.1	1	25	NS
АЛАТ	3	11.5	1	25	NS
ГГТ	1	3.85	0	0	NS
Билирубин	1	3.85	0	0	NS
Урея	5*	19.2	0	0	0.05
Креатинин	4	15.4	1	25	NS
Тромбоцити	0	0	0	0	NS

* P<0.05 – по-често срещани промени спрямо останалите показатели при пациентите без ЛЕ

Заклучение: статистически достоверно в изследваната група с ЛЕ не се наблюдават повишени стойности на урея (P<0.05).

Макар да няма статистическа достоверност, в групата с ЛЕ при нито един пациент не са установени повишени стойности на ГГТ, билирубин, както и тромбоцитопения (NS).

Анализът установява единствено усложнения от страна на бял дроб и сърце, които се развиват още при постъпването на пациентите в КИЛОТ преди началото на липидната терапия, дължащи се изцяло на токсичните ефекти на лекарствата. Налице е 1 (2.04%) случай с начален

белодробен оток в изследваната група с Verapamil, овладян с ЛЕ и 2 (4.08%) екзотоксични шока. След инфузия на ЛЕ към стандартната детоксично-депурационна терапия, белодробния оток и шока са овладени още през първите часове.

Заключение: при нито един пациент, лекуван с ЛЕ не се наблюдават НЛР по отношение на хемодинамика, белодробна, бъбречна, чернодробна функция и мастна обмяна. ЛЕ **не** води до: повишение на трансаминазите, белодробен оток, тромбоцитопения и не влошава бъбречната функция.

5. ИЗВОДИ ОТ КЛИНИЧНОТО ПРОУЧВАНЕ

1. При отравяния с медикаменти с едновременно директен и индиректен кардиотоксичен ефект, ЛЕ намалява брадикардията, нормализира високата сърдечна честота при ААПМ, нормализира удължения QT- интервал, овладява артериална хипотония и екзотоксичен шок.
2. При остри интоксикации с медикаменти с директен кардиотоксичен ефект (Verapamil), ЛЕ овладява удължения QT-интервал, AV- блок, синусова брадикардия, артериална хипотония и шок. ЛЕ значимо намалява метаболитната ацидоза, не повишава уреята, намалява хипергликемията и хипоксемията ($P < 0.05$).
3. В изследваната група с ЛЕ не се наблюдават остро бъбречно увреждане, мозъчен оток и полиорганна недостатъчност ($P < 0.01$).
4. Смъртността е значимо по-ниска в изследваната група с ЛЕ ($P < 0.05$).
5. Изчислен е риска за смърт без ЛЕ и той е 2.29 пъти по-висок.
6. ЛЕ е оценена като безопасна, тъй при нито един пациент не се наблюдават НЛР по отношение на хемодинамика, белодробна, бъбречна, чернодробна функция, мастна обмяна и тромбоцитопения.
7. Дозирането на ЛЕ е различно в зависимост от тежестта на ОЕИ. Определят се три дозови режима: при леки ОЕИ: 0.3 ml/kg продължителна интравенозна инфузия за 24 часа (500 ml/24h). При средно тежки ОЕИ: 0.6 ml/kg продължителна интравенозна инфузия за 24 часа (1000 ml/24h). При тежки ОЕИ: струйно вливане на 1.5 ml/kg за 5 минути (100 ml/5 min)+ 400 ml за 55 минути, последвано от средно висока доза (0.6 ml/kg) за 24 часа.

V. РЕЗУЛТАТИ ОПИТНИ ЖИВОТНИ

Независимо от убедителните резултати и подобреното състояние на пациентите, свързването на приложението на ЛЕ с възстановяването на болните може да бъде поставено под съмнение. ЛЕ е била давана като допълнение към стандартната терапия и ефектът на ЛЕ не може със сигурност да бъде свързан с подобряването на клиничното състояние на болните.

Verapamil се явява най-токсичният от групата на калциевите блокери, поради силно изразените си кардиодеперсивни ефекти. Предозирането му е трудно за лечение и е свързано все още с висок леталитет, въпреки съществуващите възможности за терапия.

Поради тази причина ние проведохме и лабораторен експеримент върху плъхове, отровени с Verapamil, на които приложихме единствено 20% ЛЕ в ниска и висока доза като реанимационна терапия за да можем да докажем нейния кардиопротективен ефект.

Обект на проучването са 30 мъжки Wistar плъхове, върху които е създаден модел на кардиотоксичност с Verapamil и са лекувани с ниска и висока доза липидна емулсия *Intralipid 20%*. В хода на експеримента са проследявани динамично промените в сърдечната честота и преживяемостта на плъховете.

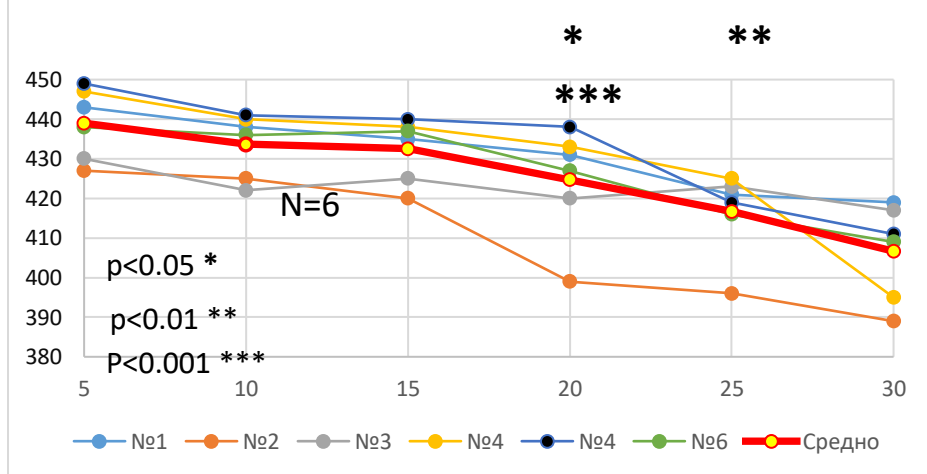
Проследени са ранни биохимични маркери за миокардно увреждане на изследваните животни: сърдечни ензими, както и биохимични показатели за възможни нежелани реакции от страна на черния дроб и бъбреците, свързани с приложението на ЛЕ върху опитните животни.

1. ПРОМЕНИ В СЪРДЕЧНАТА ЧЕСТОТА

Според Университета Johns Hopkins референтните стойности на сърдечната честота при плъхове са $250 \div 493$ удара/мин. На фигура №4 е представена усреднената сърдечна честота на здрави плъхове, инжектирани с Midazolam в интервала 0-30 минути.

След приложението на Midazolam, седацията настъпва след 20-тата минута и сърдечната честота спада средно до 417 ± 10.06 удара в минута. От графиката се вижда, че средната честота се понижава, но остава в норма. Сигнификантност настъпва в 20-тата минута ($P < 0.05$). Може да се твърди с 95% доверителна вероятност, че Midazolam леко понижава сърдечната честота едва в 30-тата минута, не по-рано. Достоверността е определена по критерия на Стюdent, разработен за малки бройки. След настъпване на седация, се преминава към въвеждане на Verapamil в токсична доза 15 ml/kg.

Фигура №4 Усреднената сърдечна честота на здрави плъхове, инжектирани с Midazolam; интервал 0-30 мин.



1.1. Остра интоксикация с Verapamil

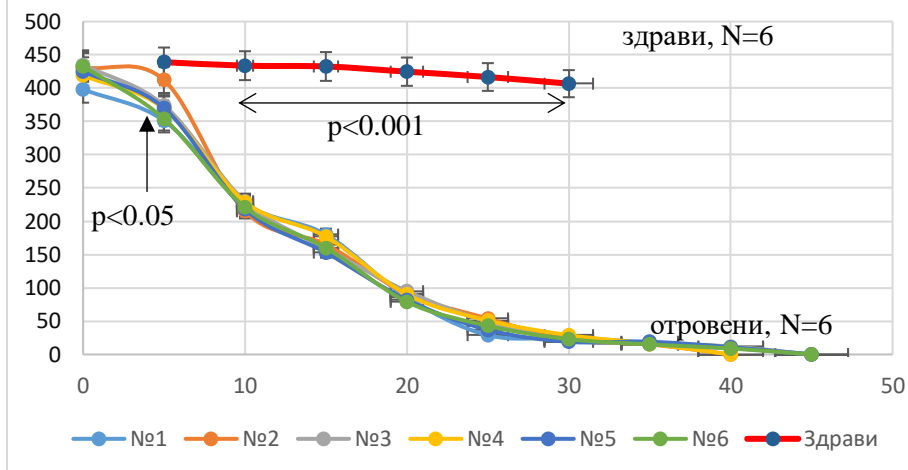
След 15 минутен период на адаптация и 20 минути след въвеждане на Midazolam, се преминава към третиране на шест плъха със свръхдоза Verapamil 15 mg/kg. На таблица №19 е представена сърдечната честота на плъхове, отровени с Verapamil. На фигура №5 е показан сравнителен анализ между сърдечната честота на здрави и отровени с Verapamil плъхове в интервала 0-45 минути. При отровените плъхове сърдечната

честота започва да се забавя 5 минути след въвеждането на Veraramil ($P<0.05$) докато не падне до критични стойности под 44 удара в минута след 25-тата минута ($P<0.001$) (Снимка №13). И при шестте плъха, отровени с Veraramil настъпва асистолия средно за 43.33 минути.

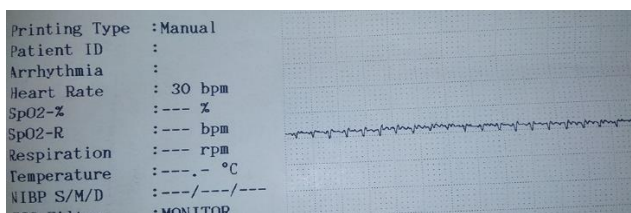
Таблица №19 Сърдечна честота на плъхове, отровени с Veraramil

Време	с Midazolam	5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	25 мин	30 мин	35 мин	40 мин	45 мин
№1	398	351	227	180	86	29	25	18	10	смърт
№2	431	412	215	165	91	54	22	15	смърт	
№3	435	374	230	159	95	49	21	17	12	смърт
№4	419	369	229	177	90	51	29	16	смърт	
№5	425	370	218	153	82	37	19	19	11	смърт
№6	433	354	221	160	79	43	23	15	9	смърт
Средна сърдечна честота	424 ± 13.8	372 ± 21.8 $P<0.05$	223 ± 6.22 $P<0.001$	166 ± 10.7 $P<0.001$	87 ± 6.0 $P<0.001$	44 ± 9.5 $P<0.001$	23 ± 3.5 $P<0.001$	17 ± 1.6 $P<0.001$	10.5 ± 1.15 $P<0.001$	-

Фигура №5 Сравняване на сърдечната честота между здрави и отровени с Vearamil плъхове; интервал 0-45 мин.



Снимка №13 Кардиограма на плъх 30 минути след ОЕИ с Vearamil, сърдечна честота 30 удара/ минута



1.2. Претретиране с липидна емулсия

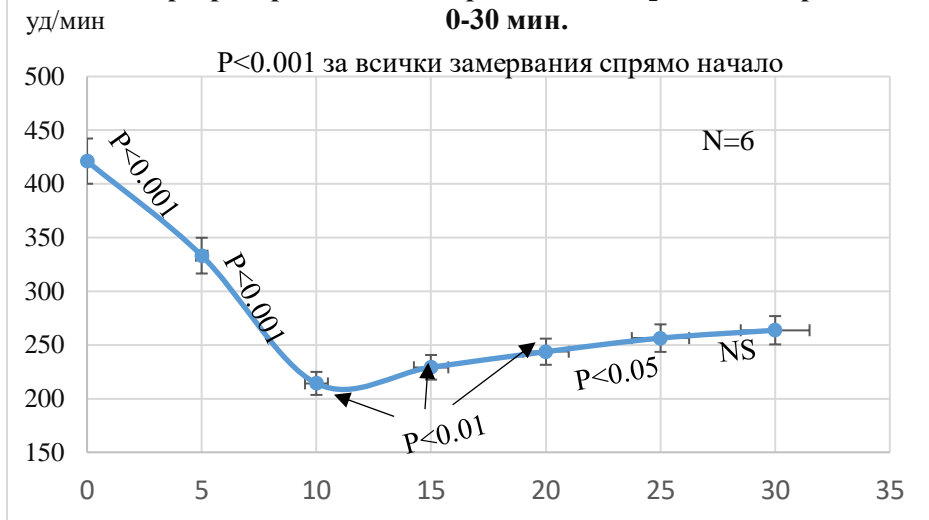
Шест предварително седирани с Midazolam плъха получават интраперитонеално ЛЕ *Intralipid* 20% 1.5 ml/kg 5 минути преди отравянето с Vearamil. На таблица №20 е представена сърдечна честота на плъховете, претретиран с ЛЕ и отровени с Vearamil. На фигура №6 е представена усреднената сърдечна честота на плъховете в интервала 0-30 минута.

Наблюдава се сигнификантно покачване на сърдечната честота още на 15-тата минута на острата интоксикация ($P<0.01$), а след 25-тата минута започва стабилизирането ѝ в рамките на нормата ($P<0.05$). Покачването ѝ над 250 удара в минута се приема за безопасно и след 30-тата минута се прекратява измерването на сърдечната дейност (Снимка №14). Средната сърдечна честота на 30-тата минута е 264 ± 8.36 удара в минута. Преживяемостта в тази група е 100 %.

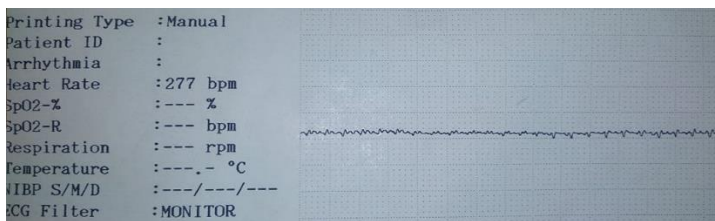
Таблица №20 Сърдечна честота на плъхове, претретиран с ЛЕ и отровени с Verapamil

Време	С Midazolam	5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	25 мин	30 мин
№1	389	324	216	228	239	245	260
№2	430	339	222	230	243	249	259
№3	427	321	214	223	241	250	254
№4	420	336	209	219	251	264	270
№5	422	339	218	236	248	272	277
№6	439	340	206	239	240	258	262
Средна сърдечна честота	421 ± 17.1	333 ± 8.42	214 ± 5.88	229 ± 7.57	244 ± 4.80	256 ± 10.3	264 ± 8.36

Фигура №6 Усреднена сърдечна честота на плъхове, претретиран с ЛЕ и отровени с Verapamil; интервал 0-30 мин.



Снимка №14 Кардиограма на плъх с ОЕИ с Verapamil, претретиран с ЛЕ 20 % 1.5 ml/kg. Сърдечна честота 277 удара/ минута на 30-тата минута.



1.3. Ресуситация с ЛЕ 1.5 ml/kg

Шест плъха получават токсична доза Verapamil, 5 минути след което се въвежда болусна доза ЛЕ 1.5 ml/kg, като единствен медикамент за ресуситация, мониторирайки на всеки 5 минути сърдечната дейност.

На таблица №21 е представена сърдечната честота на плъхове, отровени с Verapamil и третиран с ЛЕ 1.5 ml/kg. На фигура №7 е

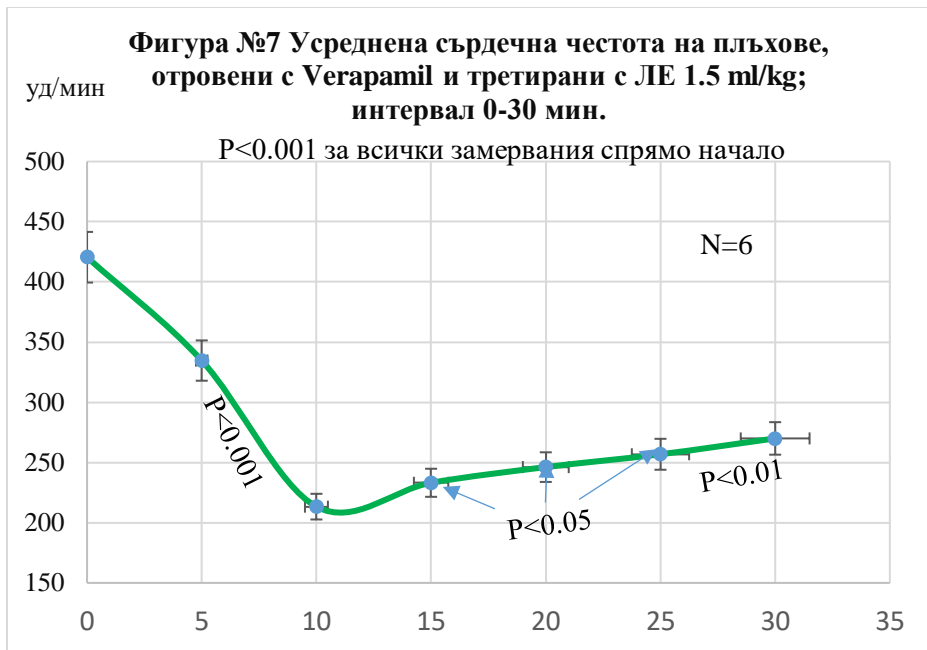
представена усреднената сърдечна честота на плъховете в интервала 0-30 минута.

Животните реагират на ЛЕ още на 15-тата минута, когато средната сърдечна честота е 233 ± 6.34 удара в минута ($P < 0.05$). Пулсът се покачва до безопасни стойности на 25-тата минута ($P < 0.05$) и всички животни са спасени. Средната сърдечна честота на 30-тата минута е 270 ± 6.69 удара в минута ($P < 0.01$).

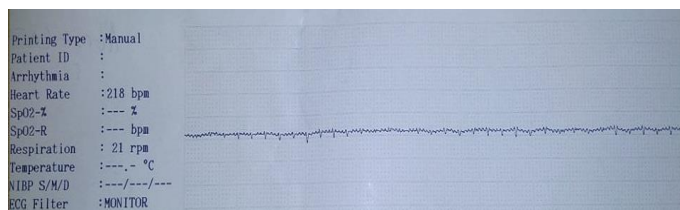
На снимка №15 е представена електрокардиограма на плъх с ОЕИ с Veraramil, лекуван с ЛЕ 20 % 1.5 ml/kg, сърдечната честота е 218 удара/минута след 15-тата минута.

Таблица №21 Сърдечна честота на плъхове, отровени с Veraramil и третираны с ЛЕ 1.5 ml/kg

Време	С Mida- zolam	5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	25 мин	30 мин
№1	431	344	221	230	239	249	268
№2	428	329	216	229	240	248	262
№3	419	331	219	231	242	260	269
№4	396	327	206	227	248	257	265
№5	422	341	220	239	252	262	279
№6	427	336	198	243	256	265	277
Средна сърдеч- на честота	421 ± 12.8	335 ± 6.83	213 ± 9.29	233 ± 6.34	246 ± 6.94	257 ± 6.97	270 ± 6.69



Снимка №15 Кардиограма на плъх с ОЕИ с Veraramil, лекуван с ЛЕ 1.5 ml/kg. Сърдечна честота 218 удара/ минута



1.4. Ресуситация с ЛЕ 10 ml/kg

Група от шест седирани плъха получава свръхдоза Veraramil, 5 минути след което се преминава към въвеждане на ЛЕ във висока доза 10 ml/kg като единствен медикамент за ресуситация.

На таблица №22 е представена сърдечната честота на плъховете, отровени с Veraramil и третирани с ЛЕ 10 ml/kg. На фигура №8 е

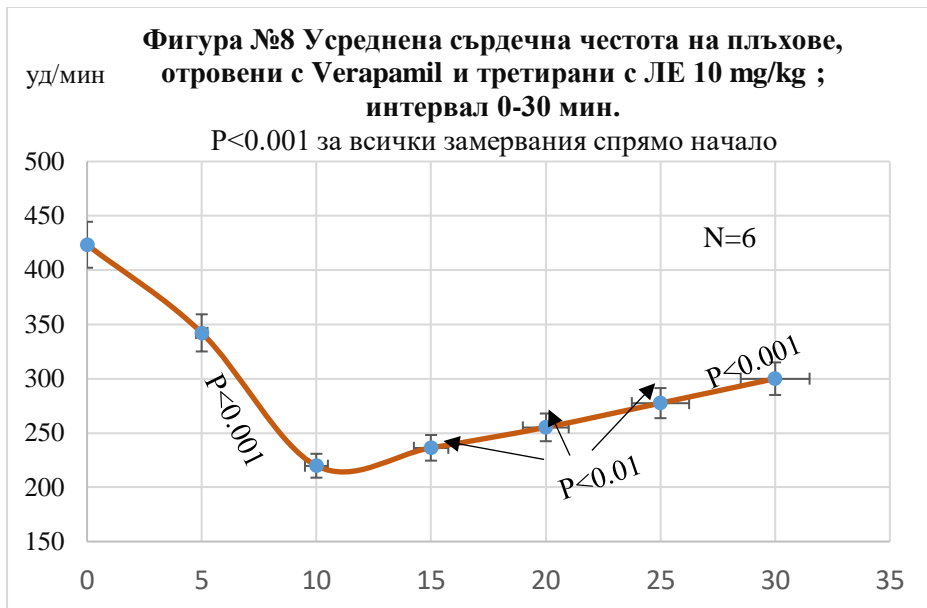
представена усреднената сърдечна честота на плъховете в интервала 0-30 минута.

На снимка №16 е представена електрокардиограма на плъх с ОЕИ с Verapamil, лекуван с ЛЕ 20 % 10 ml/kg, сърдечната честота е 279 удара/минута след 25-тата минута.

Пълно възстановяване се наблюдава и в тази група. Установяват се най-високи средни стойности на сърдечната честота в тази група: 300 ± 8.67 удара в 30-тата минута ($P < 0.001$).

Таблица №22 Сърдечна честота на плъхове, отровени с Verapamil и третиращи с ЛЕ 10 ml/kg

Време	с Midazolam	5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	25 мин	30 мин
№1	423	364	226	233	255	278	305
№2	427	331	215	221	234	269	296
№3	428	321	206	230	253	271	291
№4	424	329	212	239	259	277	295
№5	409	356	231	246	261	281	298
№6	429	352	229	249	269	289	315
Средна сърдечна честота	423 ± 7.39	342 ± 17.4	220 ± 10.2	236 ± 10.5	255 ± 11.8	278 ± 7.20	300 ± 8.67



Снимка №16 Кардиограма на пълх с ОЕИ с Veraramil, лекуван с ЛЕ 20 % 10 ml/kg. Сърдечна честота 279 удара/ минута след 25-тата минута



2. ПРОМЕНИ В ЛАБОРАТОРНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ

При всички групи пълхове са измерени стойностите на общ билирубин, общ холестерол, триглицериди, алкална фосфатаза, креатинфосфокиназа, креатинфосфокиназа МВ- фракция, урея, креатинин, гама- глутамил трансфераза, АСАТ и АЛАТ. На таблица №23 са представени промените в лабораторните показатели при отделните групи пълхове.

При плъховете, отровени с Verapamil се установяват повишени стойности на ранните маркери за миокардно увреждане КФК и КФК-МВ фракция в сравнение със здравите контроли, съответно 295.66 U/L и 118.80 U/L (P<0.001).

ЛЕ протектира кардиомиоцитите. КФК-МВ показва леко завишаване (20.85 U/l) при ниска доза ЛЕ 1.5 ml/kg и нормални стойности (19.65 U/l), при висока доза ЛЕ 10 ml/kg, сравнени с норма при хора 20 U/l. (Няма норма за плъхове).

Триглицеридите, общия билирубин, холестерол, алкална фосфатаза, урея, креатинин, гама-глутамил трансфераза АСАТ и АЛАТ при всички групи остават в норма. Нормални стойности се наблюдава дори в групата, третирана с висока доза Intralipid 20% 10 ml/kg.

Таблица 23. Лабораторни показатели: резултати - плъхове

Лабораторни показатели	зdravi	+Verapamil	Претретирани с LE 1.5 ml/kg	Verapamil + LE 1.5 ml/kg	Verapamil + LE 10 ml/kg
Общ билирубин	2.09	0.52	3.53	4.88	2.40
Общ холестерол	1.72	1.57	2.13	1.64	1.72
ТГЦ	1.15	0.94	1.20	1.25	1.45
АФ	108.79	125.75	123.87	121.53	118.32
КФК	157.79	295.66	192.43	189.76	179.49
КФК-МВ	18.92	118.80	21.21	20.85	19.65

Урея	6.93	10.41	7.34	6.76	7.38
Креатинин	39.59	45.92	38.32	33.25	43.39
Гама-ГТ	2.27	1.85	2.34	4.21	0.69
АСАТ	78.45	80.82	78.23	79.98	76.04
АЛАТ	66	62.50	79.82	75.35	81.99

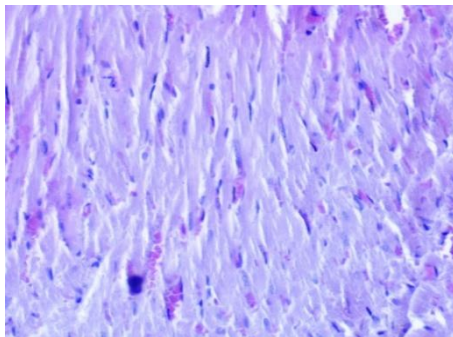
3. ХИСТОЛОГИЧЕН АНАЛИЗ

За да може да се оцени кардиопротективния ефект на приложената ЛЕ и нейната безопасност е извършен и хистологичен анализ на вътрешни органи от опитните животни. На четвъртия ден след отравянето с Verapamil, от всяка група се евтаназираат плъхове, вземат се некропсични материали от сърце, бял дроб и черен дроб, фиксирани в неутрален формалин и включени в парафинови блокчета, нарязани на срези с дебелина 5 μm и поставени върху предметни стъкла. Срезите са стандартно оцветени с хематоксилин и еозин (ХЕ) за оценка на хистологичните промени в съответните органи.

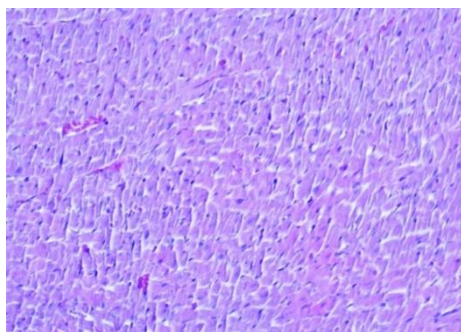
На снимка №17 се вижда увреден миокард след приложение на токсична доза Verapamil при плъхове. Наблюдават се кардиомиоцити със загуба на стрираност, ядра с кариорексис, еритродиапедеза и кариопикноза.

На снимка №18 е показан миокард на плъховете, третирани със свръхдоза Verapamil и лекувани с ЛЕ 10 ml/kg. Виждат се кардиомиоцити с централно разположени ядра, напречна набразденост, запазен хистологичен строеж, без данни за некроза.

**Снимки №17 Увреден миокард при ОЕИ с Veraramil при плъхове.
Оцветяване с ХЕ x20.**



**Снимка №18 Здрав миокард след ресусцитация с ЛЕ 10 ml/kg.
Оцветяване с ХЕ x20.**

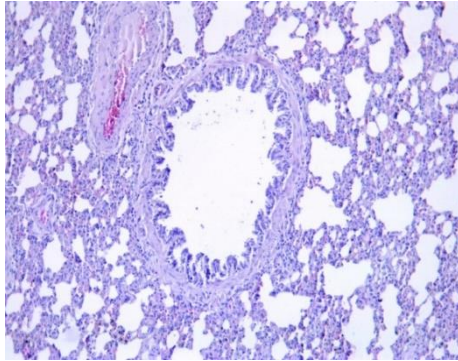


На снимки №19 и №20 са представени бял дроб и черен дроб на плъхове отровени с Veraramil след приложение на висока доза ЛЕ 10 ml/kg. Белият дроб е със запазен хистологичен строеж, виждат се алвеоли, централно разположена бронхиола, без данни за ARDS. Не се наблюдават хиалинни мембрани и липсват зони на ателектаза.

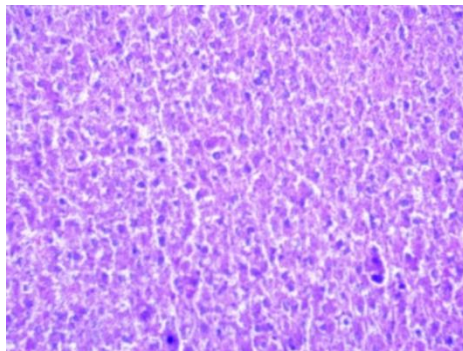
Анализът на черния дроб показва хепатоцити със запазен хистологичен строеж, без данни за стеатоза.

Вижда се, че органите са със запазена структура и без патологични изменения в тъканите, което потвърждава безопасността на ЛЕ дори при приложение във високи дози от 10 ml/kg.

Снимка №19 Бял дроб с нормална структура след приложение на ЛЕ 10 ml/kg при плъхове. Оцветяване с ХЕ x20.



Снимка №20. Черен дроб с нормална структура след приложение на ЛЕ 10 ml/kg при плъхове. Оцветяване с ХЕ x20



4. ИЗВОДИ ОТ ЛАБОРАТОРНИЯ ЕКСПЕРИМЕНТ

1. Наблюдавана е 100% преживяемост сред животните, претретирани и третирани с ЛЕ.
2. ЛЕ протектира кардиомиоцитите. При отровените с Verapamil плъхове, третирани с ЛЕ, КФК- МВ показва нормални стойности при висока доза ЛЕ 10 ml/kg.
3. Високата доза ЛЕ 10 ml/kg показва по- голяма ефективност по отношение на кардиопротекция.
4. ЛЕ в дози 1.5 ml/kg и 10 ml/kg са безопасни по отношение на мастна обмяна, чернодробни и бъбречни показатели, доказани чрез лабораторен и хистологичен анализ.
5. Лабораторният експеримент подкрепя резултатите от клиничното проучване, доказва по безспорен начин самостоятелните кардиопротективни свойства на ЛЕ и подкрепя клиничното приложение на ЛЕ на базата на нейната ефективност и безопасност.

VI. ОБОБЩЕНА ДИСКУСИЯ

Резултатите от клиничното проучване и лабораторния позволяват да се дискутират всички поставени в целта на дисертационния труд въпроси относно кардиопротективния ефект на ЛЕ, нейната клиничната ефективност и безопасност.

Сравняването на двете групи пациенти- контрола без ЛЕ и изследвана група с ЛЕ показва, че те са сравними по показатели „възраст“, „пол“, „коморбидност“ и „етиологично разпределение на медикаментозните интоксикации“.

Острите медикаментозни интоксикации са по- често срещани сред жените и във възрастта до 45 години. Изследователи от Университета в Оксфорд съобщават също, че самоотравянето е често срещан метод за самоубийство, особено при жените (Hawton, 2010). Водещи списания като *The Guardian* отчитат, че все повече млади хора предприемат самоубийство чрез лекарства (Aratani, 2019).

Депресията е най- разпространеното заболяване в популацията от проучените пациенти. Психиатрични заболявания като най- разпространена коморбидност, довела до суицидни опити са регистрирани и от други автори (Cavanagh, 2003; Tournier, 2009).

Установихме, че най- често медикаментите, използвани за суицид са бензодиазепини, следвани от невролептици, SSRI антидепресанти и сърдечно- съдови лекарства. Подобна е ситуацията и в САЩ, където за периода 1999- 2017 година най- често за суицид са използвани бензодиазепини (National center for health statistics, 2017). Честотата на приемане на SSRI постоянно нараства и отразява увеличаването на предписанията на SSRI антидепресанти. Според проучване в Южна Корея за периода 2015- 2017 година, антидепресантите като средство за самоубийство са използвани по- често сред млади хора (Kim, 2015; Lim 2018).

Отравянията с директно действащи кардиотоксични медикаменти като бета- блокери и блокери на калциевите канали съставляват над 65% от смъртните случаи от всички сърдечно- съдови лекарства. Подобна е ситуацията и в САЩ (De Witt, 2004). В Швеция суицидните опити с калциеви блокери са с честота 1.1 самоубийства на 1000 лица годишно (Lindberg, 1998).

За оценка на клиничната ефективност на ЛЕ е направен анализ на тежестта на ОЕИ с Verapamil, настъпилите усложнения в хода на интоксикацията, промените в лабораторните показатели, ЕКГ, артериално налягане, продължителност на болничен престой и смъртност.

- **Тежест на ОЕИ:** Изследването установи по- голяма тежест на интоксикациите, на които е избрана да се приложи ЛЕ ($P<0.05$).
- **Промени в лабораторните показатели, белег за кардиотоксичност в хода на интоксикацията:** нашето проучване установи, че статистически достоверно хипоксемия и метаболитна ацидоза се наблюдават по- рядко в изследваната група с ЛЕ ($P<0.05$). ЛЕ намалява тежестта на хипергликемията при ОЕИ. Тези резултати доказват по индиректен начин протективната роля на ЛЕ и мястото ѝ в терапията на ОЕИ с липофилни медикаменти. ЛЕ нормализира КФК и КФК- МВ, което говори за подобряване на миокардния метаболизъм. Подобни резултати са описани и от други автори (Montiel, 2011; Liang, 2011; Taftachi, 2012; Meaney, 2013).
- **Настъпили усложнения в хода на ОЕИ:** проучването установи, че статистически достоверно, ЛЕ показва клинично значима органопротекция, като остра бъбречна недостатъчност, мозъчен оток и полиорганна недостатъчност, не се наблюдават при пациентите, на които е прилагана липидна терапия ($P<0.01$).
- **ЕКГ промени при ОЕИ преди и след приложение на ЛЕ:** проучването на медицинската документация, регистрира намаляване на тежестта на ритъмно- проводните нарушения (брадикардия, AV блок, удължен QT- интервал, абсолютна

аритмия) след приложение на ЛЕ. Подобни резултати са описани и от други водещи изследователи (Picard, 2006; Huang, 2007; Jamaty, 2010; Boegevig, 2011; Bilotta, 2012; Beach, 2013; Hasnain, 2014; İzci (2015; Gönderen, 2017; Mullins, 2017; Ok, 2018).

- **Промени в артериалното налягане при ОЕИ преди и след приложение на ЛЕ:** проучването установи, че ЛЕ стабилизира хемодинамиката и преодолява екзотоксичен шок още в първите часове на инфузия. Многобройни са докладите за преодоляване на хипотония и шок с ЛЕ (Cave, 2006; Harvey, 2008; Young, 2009; Chu, 2009; Han, 2010).
- **Продължителност на болничен престой и смъртност:** Нашето изследване показва, че по отношение на продължителност на болничен престой, не се установява статистически значима разлика както при ОЕИ с медикаменти и едновременно директен и индиректен ефект така и при верапамилите интоксикации.

При сравняване на смъртността при сходни по вид и тежест медикаментозни интоксикации с лекарства с едновременно директен и индиректен кардиотоксичен ефект, нашето проучване установява, че статистически достоверно, смъртността при пациенти, на които е прилагана ЛЕ е 2.29 пъти по-ниска в сравнение с контролната група.

Доказването на по-ниска смъртност при ОЕИ с медикаменти с едновременно директен и индиректен кардиотоксичен ефект, на които е приложена ЛЕ, има изключително значение за токсикологичната практика като ефективен антидот на липофилни лекарствени интоксикации ($P < 0.05$).

При ОЕИ с директния кардиотоксичен медикамент Verapamil не се установява статистически значима разлика в смъртността между контролната и изследваната група болни, но въпреки почти двойно по-голямата доза приет Verapamil, смъртността е 0. Успешна терапия на верапамилова интоксикация с ЛЕ е потвърдена и от много други водещи изследователи (Young, 2009; Chu, 2009; Liang, 2011; Vuković- Ercegović, 2017).

Дозирание на ЛЕ, приложена като антидот: Дозиранието на ЛЕ е различно в зависимост от тежестта на ОЕИ. Определят се три дозови режима: при леки ОЕИ: 0.3 ml/kg продължителна интравенозна инфузия за 24 часа (500 ml/24h). При средно тежки ОЕИ: 0.6 ml/kg продължителна интравенозна инфузия за 24 часа (1000 ml/24h). При тежки ОЕИ: струйно вливане на 1.5 ml/kg за 5 минути (100 ml/5 min)+ 400 ml за 55 минути, последвано от средно висока доза (0.6 ml/kg) за 24 часа. Максималното количество инфузирана ЛЕ в КИЛООТ- ВМА- Варна е 3000 ml за 3 дни. За сравнение, максималната доза инфузирана ЛЕ, описана в литературата е 7000 ml за 24 часа (Cave, 2010).

При всички пациенти се наблюдава стабилизиране на хемодинамиката още през първите часове.

Клинична безопасност на ЛЕ, приложена като антидот: Проучването установи, че в хода на лечението с ЛЕ, при нито един от 49-те пациенти не са наблюдавани съществени нежелани странични реакции от страната на бял дроб, черен дроб, мастна обмяна и тромбоцити, което потвърждава безопасността на ЛЕ при приложение в терапевтични концентрации. Нашето изследване съвпада с мнението на Sebe и сътр. (2015), които също потвърждават безопасността на ЛЕ, прилагани в препоръчаните от ASRA дози.

ЛЕ, както се подчерта, има успешно клинично приложение, но нейния самостоятелен кардиопротективен ефект е малко познат. Затова се проведе контролиран опит с плъхове, отровени с Verapamil, където ЛЕ е единствен медикамент за ресусцитация.

Лабораторният експеримент потвърди резултатите от клиничното проучване за терапевтичната ефективност на ЛЕ.

- **Промени в сърдечната честота при опитните животни:** Настоящият анализ показва, че както претретирането така и ресусцитацията с ниска или висока доза ЛЕ може да намали токсичността и да предотврати дозо- зависимата асистолия, предизвикани от Verapamil. Приложението на висока доза ЛЕ 10

ml/kg се оказва най- ефективно по отношение на сърдечната честота на опитните животни, което потвърждава по индиректен път нейния положителен инотропен ефект. Резултатите от лабораторния експеримент съвпадат с тези на водещи учени в областта (Weinberg, 1998, 2003; Tebbutt, 2006).

- **Промени в лабораторните показатели при опитните животни:** ЛЕ протектира кардиомиоцитите. КФК- МВ е с нормални стойности при високата доза ЛЕ 10 ml/kg. ЛЕ в дози 1.5 ml/kg и 10 ml/kg са безопасни по отношение на мастна обмяна, чернодробни и бъбречни показатели. Harvey и Cave (2009) доказват безопасния профил на ЛЕ върху 20 седирани заска в модел на кломипраминова токсичност, третиран с близка до нашата много висока доза, а именно ЛЕ 12 ml/kg. Това е доза, която е много по-висока от препоръчаната от ASRA доза ЛЕ. Weinberg и Hiller (2010) изследват LD₅₀ на ЛЕ в експеримент с опитни животни, като установяват, че, при плъхове тя е 67,72 ml/kg, а при кучета- 135 ml/kg. Такава доза е значително по- голяма от дозите, използвани за реанимация на пациенти, което подкрепя безопасността на ЛЕ в терапевтични дози.
- **Хистологичен анализ на вътрешни органи на опитните животни:** Проведеният хистологичен анализ демонстрира, че третирането на плъхове с ниска и висока доза ЛЕ 10 ml/kg не оказва неблагоприятни ефекти върху функцията на черния дроб като хистологично и биохимично не се установяват данни за стеатоза. Липсата на токсичност на ЛЕ върху вътрешните органи се потвърждава и от Hiller (2010), който доказва, че дори високите дози ЛЕ 20, 40, 60 и 80 ml/kg не предизвикват патологични отклонения от нормалната хистология на миокард, мозък, панкреас и бъбреци.

Прилагането на ЛЕ във високи дози може да индуцира дозозависима белодробна мастна емболия и ARDS (Moshiri, 2014). В нашето изследване ние не намираме увреждания от страна на белия дроб нито при ниска нито при висока доза ЛЕ. ЛЕ в дози 1.5 ml/kg и 10 ml/kg са безопасни. В

подкрепа на безопасността на ЛЕ, Levine (2014), изказва хипотезата, че белодробните усложнения е много по-вероятно да се дължат на самото заболяване отколкото на приложението на ЛЕ. Следователно белодробните усложнения не са противопоказание за приложението на ЛЕ.

VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постигната е целта на дисертационния труд като клинично и в експеримент се доказва кардиопротективния ефект на ЛЕ при ОЕИ с липофилни лекарства с директен и индиректен кардиотоксичен ефект.

Определени са три дозови режима в клиничната практика, като при хемодинамична нестабилност и шок дозата е препоръчано висока 1.5ml/kg за 5 минути + 400 ml за 55 минути, последвано от средно висока доза (0.6 ml/kg) за 24 часа.

Клиничното наблюдение и проведенният експеримент, свързани с евентуални НЛР на ЛЕ при бързо приложение и високи дози доказва овладяване на шок, липса на: мастна емболия, чернодробна стеатоза и увеличение на холестерол и триглицериди. Дори при много по- високи от препоръчаните дози, ЛЕ показва безопасен профил.

Предложените схеми на лечение допринасят за подобряване качеството на лечение на пациентите с остри липофилни медикаментозни интоксикации, намаляване продължителността на болничния престой, намаляване себестойността на лечението и риска от фатален изход.

Броят на острите липофилни медикаментозни интоксикации непрекъснато се увеличава в световен мащаб. Лечението е трудно, често закъсняло и смъртността остава висока. ЛЕ като антидот все още не е навлязла в рутинната лекарска практика на Република България. Ето защо, резултатите в дисертационния труд целят преди всичко запознаване на целия медицински персонал с проблема „*Кардиопротективен ефект на липидна емулсия при остри екзогенни интоксикации с ксенобиотици*“ и обучение за приложението на ЛЕ, начините за дозиране и евентуалните рискове.

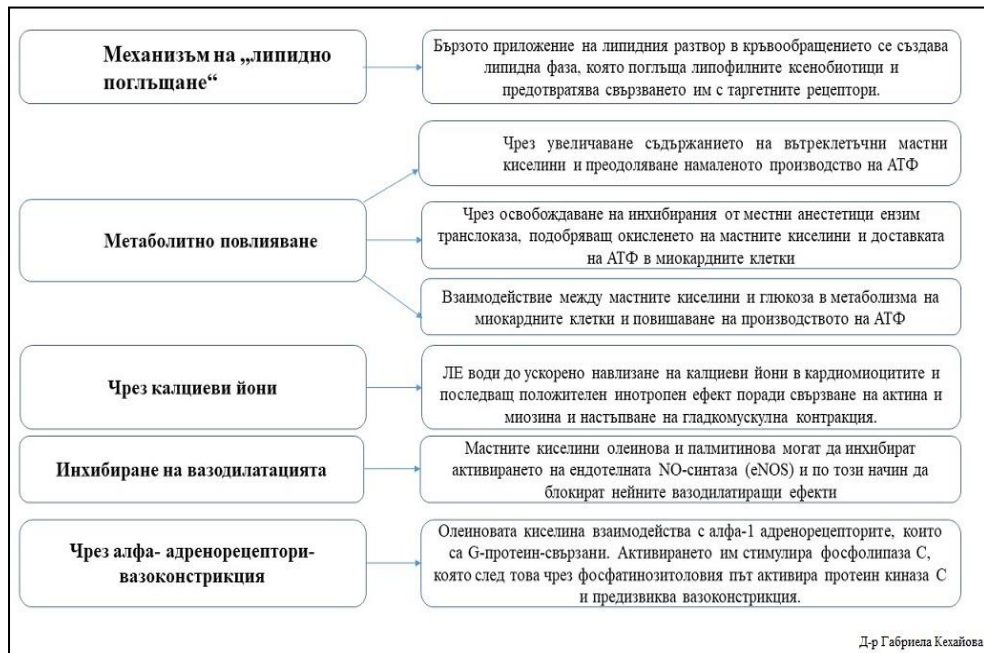
VIII. ПРИНОСИ

1. За първи път у нас се прави систематичен литературен обзор на ЛЕ като състав, механизъм на действие, фармацевтични продукти, НЛР, безопасен профил на приложение. Оценява се кардиопротективния ефект на ЛЕ в клиничната практика.
2. За първи път у нас е изследван и категорично доказан кардиопротективния ефект на ЛЕ върху опитни животни (плъхове), третирани със свръхдоза Veraramil.
3. За първи път у нас, в експеримент с плъхове е определена голямата терапевтична ширина на ЛЕ при еднократно приложение. Отсъствието на НЛР дори при неколкократно по- висока доза (10 ml/kg) от препоръчаната (1.5 ml/kg) потвърждава възможността ЛЕ да се прилага в големи дози при реанимация.
4. Изследването допринася за установяване на различни дозови режими при различна тежест на острите екзогенни интоксикации.
5. Изготвени са 6 практически приложения под формата на информационни таблици, показващи: фармакокинетика на ЛЕ, фармакодинамика на ЛЕ, състав и цена на ЛЕ в аптечната мрежа, странични ефекти, начини на дозиране и схема за лечение на остра интоксикация с Veraramil с ЛЕ. Предоставени са на лекарите-клиницисти за справка и клинично приложение.

IX. ПРИЛОЖЕНИЯ ЗА КЛИНИЦИСТА

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

ИНФОРМАЦИОННА ТАБЛИЦА №1: ПРЕДПОЛАГАЕМИ МЕХАНИЗМИ НА АНТИДОТНО ДЕЙСТВИЕ НА ЛИПИДНИТЕ ЕМУЛСИИ



Д-р Габриела Кезайкова

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

ИНФОРМАЦИОННА ТАБЛИЦА №2: ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ ЗА ЛИПИДНИТЕ ЕМУЛСИИ

Параметър	Липидна емулсия
Бионаличност	100%
Плазмен полуживот $T_{1/2}$	± 10 минути
Свързване с плазмени протеини	Не
Осмоларитет $mosm / l$	270-345
Преминаване през ХЕБ	Да
Преминаване през плацента	Не
Биотрансформация	Чернодробен метаболизъм, подобен на хиломикроните с участие на LDL-рецептори
Екскреция	Скелетна мускулатура (47%), спланхнкови органи (25%), миокард (14%) и подкожна тъкан (13%). Максимална скорост на клирънс на Intralipid на гладно е еквивалентна на $3.8 \pm 1.5 \text{ g триглицериди / kg / 24h} = 15 \text{ ml / kg ЛЕ} . 1\text{g триглицериди съответства на } 5 \text{ ml Intralipid}.$
LD_{50}	LD_{50} при плъхове: 67.72 ml/kg. LD_{50} при кучета: 135 ml/kg. Човек (70 kg): безвредна еднократна доза за 24 часа 4000- 7000 ml

Д-р Габриела
Кехайлова

Легенда:

ХЕБ- хематоенцефална бариера

LD_{50} - средна летална доза, при която умира 50% от животните

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

ИНФОРМАЦИОННА ТАБЛИЦА №3: НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ЕФЕКТИ, СВЪРЗАНИ С ПРИЛОЖЕНИЕТО НА ЛИПИДНИ ЕМУЛСИИ КАТО АНТИЛОТ

Нежелан ефект на ЛЕ	Механизъм
Алергични реакции	Алергия към соево масло и яйчни фосфолипиди, влизащи в състава на някои ЛЕ.
Синдром на „мастно претоварване“ ⁴⁵	При серумни концентрации на триглицериди над 3 mmol/l при възрастни и над 1,7 mmol/l при деца.
Остръ респираторен дистрес синдром (ARDS)	Високата скорост на инфузия на MCT / LCT* е възможно да причини влошаване на газообмена и увеличаване на белодробно артериално налягане. Пациентите без ARDS, получаващи MCT / LCT, нямат промяна в газообмена или в хемодинамиката. Предшестващото възпаление вероятно е необходимо за развитието на белодробно увреждане вследствие на липидна инфузия.
Асоциирана с парентералното хранене чернодробна болест	Нагрупване на чернодробни мастни киселини, стеатоза, увреждане на тъканите, инсулинова резистентност и възпаление.
Противфламаторно действие	Свръхпроизводство на реактивни кислородни радикали. Съотношение омега 6: омега- 3 мастни киселини: (4:1- благоприятен ефект), (9:1- възпалителен отговор).
Холестаза	Високото съдържание на фитостероли в емулсиите от соево масло разстройва хомеостазата на жлъчни киселини.
Липемия на серума	Влияние на ЛЕ върху стойностите на билирубин, лактат дехидрогеназа, кислородна сатурация, хемоглобин- фалшиво положителни резултати. Плазмата е напълно бистра и чиста от липиди 12 часа след инфузията.
Коагулантни ефекти на соевото масло	Соевото масло, което влиза в състава на ЛЕ е източник на витамин К1 и може да отслаби ефектите на кумаринови антикоагуланти.

Д-р Габриела Кочанова

Легенда:

*MCT/ LCT- съотношение средноверижни триглицериди: дълговерижни триглицериди

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

ИНФОРМАЦИОННА ТАБЛИЦА №4: СЪСТАВ НА ЛИПИДНИТЕ ЕМУЛСИИ, НАЛИЧНИ В АПТЕЧНАТА МРЕЖА

ЛЕ	Източник	Съотношение масла	n-6/ n-3	Vit. E mg/l	Мазнини g/l	Глицерол g/l	Фосфолипиди g/l	pH	Осмоларитет mosm/l	Енергия Kcal/l	Предельна цена в лв
Intralipid 20%	Соево масло	100%	7:1	38	200	22	12	8.0	350	2000	Периф.16
Lipofunin	Соево масло/ Среднове-рижни ПЦ	50/50	7:1	85± 20	50	25	12	6.5-8.8	380	1908	Периф. 14.28
Kabiven	Соево масло	100%	7:1	38	35	22	12	5.6	830	694	Периф.43.93 Централ 46.86
Olicinomel	Маслно-во/соево масло	80/20	9:1	75	40	22	12	6	1450	1200	Периф.36.77
Periolimel	Маслно-во/соево масло	80/20	9:1	75	30	22	12	6.4	760	700	Периф.66.13
Nutriflex lipid	Соево масло/ Среднове-рижни ПЦ	50/50	7:1	85	40	25	8	5.0-6.0	1672	494	Периф. 34.28
Structolipid 20%	Кокосово/ соево масло	36/64	7:1	16	200	22.5	12	8.0	350	2000	Периф/Центр ал.250ml-17.66 500 ml-23.86
Smofkabiven	Соево/мас-линово/рибено/ среднове-рижни ПЦ	30/30/25/14	2.5:1	85	28	22	12	5.6	850	700	Периф.115.48 Централ 110.80
Omegaven	Рибено масло	100%	0.08:1	505	100	25	12	7.5-8.7	273	1120	Периф. Централ 32.89

Д-р Габриела Кевелиева

Легенда

Съотношение n-6: n-3- (благоприятни ефекти 4:1); (нежелани ефекти 9:1)

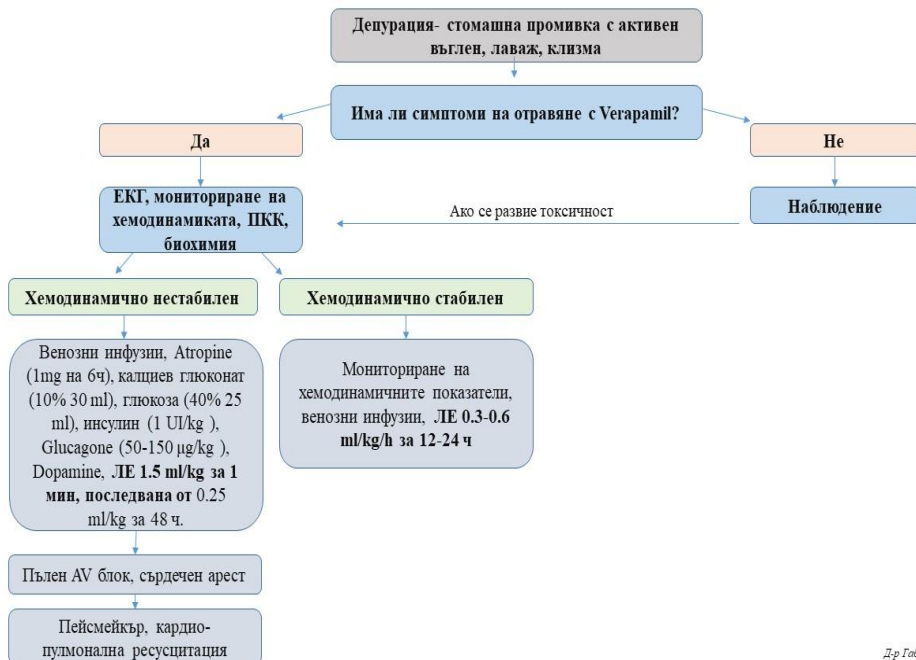
Фосфолипиди: благоприятни ефекти 8- 12 g/l. Витамин E- антиоксидантни свойства

Осмоларитет при парентерално и ентэрално хранене:

- 1) Периферен венозен път-** при продължителност на парентералното хранене до 5 дни, осмоларитет на разтвора до 850 mosmol/ l за възрастни и 650 mosmol/ l за деца.
- 2) Централен венозен път-** при продължителност на парентералното хранене до 5 дни и осмоларитет по- голям от 850 mosmol/L.
- 3) Ентэрално хранене:** осмоларитет до 300 mosm/l

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

ИНФОРМАЦИОННА ТАБЛИЦА №5: ЧЕК- ЛИСТ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ НА ЛИПИДНА ЕМУЛСИЯ ПРИ ОСТРА ИНТОКСИКАЦИЯ С VERAPAMIL



Д-р Габриела Келайова

Легенда:

ПМК- пълна кръвна картина

ЕКГ- електрокардиограма

ПРИЛОЖЕНИЕ 6

ИНФОРМАЦИОННА ТАБЛИЦА №6: ДОЗИРАНЕ И СКОРОСТ НА ВЪВЕЖДАНЕ НА ЛЕ КАТО АНТИДОТ

Тежест на ОЕИ	Доза на ЛЕ	Скорост на въвеждане на ЛЕ
Леки ОЕИ	0.3 ml/kg за 24 ч.	20 ml/h (500 ml/24h)
Средно тежки ОЕИ	0.6 ml/kg за 24ч.	40 ml/h (1000 ml/24h)
Тежки ОЕИ	1.5 ml/kg за 5 мин., последвана от продължителна инфузия с 0.3 ml/kg или 0.6 ml/kg за 24 ч.	100 ml/5 min + 400 ml/55 min 40 ml/h (1000 ml/24h)
ASRA гайдлайн за лечение на локална анестетична системна токсичност	1.5 ml/kg за 1 мин., последвана от продължителна инфузия с 0.25 ml/kg за 30- 60 мин.	100 ml/min 20 ml/h

Максималната доза ЛЕ, описана в литературата е 7000 ml за 24 часа

Д-р Габриела Кехайзова

Х. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Кехайова Г**, Златева Сн, Маринов П. Интравенозните липидни емулсии- нов метод за лечение на остри медикаментозни интоксикации с липофилни лекарства, Варненски медицински форум, т.7, 2018, брой 1р.184-188.
2. **Кехайова G**, Zlateva Sn, Marinov P. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning in the Clinic of Toxicology at the Military Medical Academy Hospital-Varna. Scripta Scientifica Pharmaceutica 2018; 5 (2): 55-60.
3. Marinov P, Ivanov D, Zlateva Sn, Dimitrova S, **Кехайова G**, Radeva M. Intravenous lipid infusion in toxicological practice. Scripta Scientifica Pharmaceutica, 2018;5 (1). Medical University of Varna, p.40-46.
4. P. Marinov P, D Ivanov D, Sn Zlateva Sn, Dimitrova S, **Кехайова G**, Radeva M, Stoeva St. Intravenous lipid emulsion in acute intoxication with fenitrothion. Scripta Scientifica Pharmaceutica, 2018;5 (1). Medical University of Varna, p.47-50.

XI. СПИСЪК НА УЧАСТИЯТА, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Kehayova G, Zlateva Sn, Marinov P, Sabeva Yu. Application of intravenous lipid emulsions in lipophilic drug poisonings. 28-th Annual Assembly, International Medical Association Bulgaria (к.к. Златни Пясъци, хотел „Адмирал“ 13-16.05.2018)
2. Кехайова Г, Златева Сн, Маринов П. Интралипидната емулсия като антидот на мастноразтворими токсични субстанции-механизъм на действие. Пети национален конгрес по клинична токсикология с международно участие (Ваканционен комплекс „Острова“, с. Бели Осъм, общ. Троян 28-30.09.2018). Abstract: Сборник резюмета 5-ти национален конгрес по токсикология с международно участие, р.31.
3. Кехайова Г, Златева Сн, Маринов П. Интравенозни липидни емулсии в клиничната практика. Седма научна сесия на Медицински колеж- Варна (05- 06.10.2018)
1. Kehayova G, Zlateva Sn, Marinov P. Resuscitation of patients with intravenous lipid emulsions. Пети Варненски фармацевтичен бизнес форум (хотел „Черно Море“ Варна 26-28.10.2018). Abstract: Scripta Scientifica Pharmaceutica, 2018; 5 (1). Medical University of Varna, 18.
2. Кехайова Г. Липидни емулсии в терапията на остри отравяния в Клиниката за интензивно лечение на остри отравяния и токсикоалергии на ВМА- Варна. Симпозиум „Проф. Александър Монов- 28 години клинична токсикология във ВМА-Варна“. 10.12.2018 ВМА-Варна. Устен доклад.
3. Kehayova G, Zlateva Sn, Marinov P. Experimental poisoning of rats with verapamil and resuscitation with lipid emulsion. 12-th Conference of Macedonian Society of Toxicology with International participation,

Quo vadis toxicologio, March 19-21.2019, Dojran, Republic of Macedonia.

4. Кехайова Г, Златева Сн, Маринов П. Интравенозните липидни емулсии- клинично значение като парентерална храна и като антидот. X – та Юбилейна Конференция по хранене, 30.05-1.06.2019. к.к. „Свети Константин и Елена“.
5. Kechayova G, Zlateva Sn, Marinov P. Intravenous lipid emulsions - from food to antidote. 29-th Annual Assembly, International Medical Association Bulgaria 09 - 12 May 2019 Golden sands, Varna, Bulgaria.
6. Златева Сн, Йовчева М, Кехайова Г. Епидемиологично проучване на суицидните случаи чрез медикаментозно отравяне (2010- 2018 година), обхвата на кризисната интервенция от Фондация “Суицидопревенция” и някои теории за суицида. Трета Национална Конференция “Общественото здраве, капиталът на бъдещето“, 30.05-01.06 2019, Аудиторен Комплекс, Медицински Университет- Пловдив.
7. Кехайова Г, Златева Сн, Маринов П. Експериментално отравяне на плъхове с Verapamil и реанимация с липидна емулсия. Национална конференция по клинична токсикология, хотел „Черно море“ гр. Варна, 17-19.10.2019. Abstract: диск с резюмета.