



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

ФАКУЛТЕТ ПО ФАРМАЦИЯ

Катедра по фармакология, токсикология и фармакотерапия

**маг. фарм. Станислава Ангелова Георгиева**

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

*АВТОРЕФЕРАТ*

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“  
по специалност „Токсикология“

**Научни ръководители :**

Проф. д-р Петко Пенков Маринов, д.м

Проф. Антоанета Здравкова Цветкова, д.и

Варна  
2021

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

ФАКУЛТЕТ ПО ФАРМАЦИЯ

Катедра по фармакология, токсикология и фармакотерапия

**маг. фарм. Станислава Ангелова Георгиева**

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

*АВТОРЕФЕРАТ*

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“  
по специалност „Токсикология“

**Научни ръководители :**

Проф. д-р Петко Пенков Маринов, д.м

Проф. Антоанета Здравкова Цветкова, д.и

Варна  
2021

*Дисертационният труд е обсъден на заседание на катедрен съвет на Катедра по фармакология, токсикология и фармакотерапия при Медицински университет – Варна и е насочен за защита пред Научно жури.*

*Дисертационният труд включва 160 страници, 25 фигури и 20 таблици. Библиографията обхваща 260 заглавия.*

*Публичната защита на дисертационния труд ще се проведе на ..... от.....*

*на открито заседание на Научното жури.*

# Съдържание

Използвани съкращения.....	6
Въведение .....	7
Епидемиология на острите медикаментозни отравяния.....	8
Цел, задачи, хипотези.....	9
Цел.....	9
Изследователски задачи.....	9
Обект на изследването.....	9
Критерии за включване .....	9
Методи и инструментариум на изследването .....	10
Поход за автоматизиран анализ за извличане на съдържание от естественоезикови медицински документи, достъпни за пациента .....	11
Структура на приложение за автоматизирана оценка на риска от отравяне .....	13
Време на изследването и критерии за включване .....	13
Резултати.....	14
Бензодиазепини (БЗД).....	20
<b>Комбинации от медикаменти</b> .....	22
<b>Лекарства, действащи върху сърдечно -съдовата система</b> .....	25
<b>Комбинации от медикаменти и алкохол</b> .....	30
Невролептици ( антипсихотици ) .....	32
Отравяния с други медикаменти .....	34
Нестероидни противовъзпалителни, неопиоидни аналгетици и антипиретици.....	35
Седативно- сънотворни медикаменти.....	39
Антиконвулсивни лекарствени средства.....	40
Антидепресанти .....	43
<b>Опиати</b> .....	45
Диагностика на острите медикаментозни отравяния .....	47
Оценка на тежестта на отравяне (ОТО).....	50
Съпоставка между острите медикаментозно отравяния със суицидна цел и всички останали .....	53
Смъртност вследствие на отравяне .....	54

Стратегии за профилактика и контрол на остри медикаментозни отравяния .....	54
Роля на фармацевта при контрол на острите медикаментозни отравяния.....	54
Икономическа оценка на острите медикаментозни отравяния .....	57
Обсъждане на резултатите .....	60
Структура на приложение за автоматизирана оценка на риска от отравяне .....	64
Изводи .....	67
Заключение .....	68
Приноси .....	69

## Използвани съкращения

АВ- активен въглен

ЕКМО - Екстракорпорална мембранна оксигенация

БДЗ – бензодиазепини

БКК –блокери на калциевите канали

ВДИТ - Високодозна инсулинова терапия

ГИТ- гастроинтестинален тракт

ДСА - Дигоксин- специфични антитела

ЕКГ – Електрокардиографията

ЕКТЛ - Екстракорпорални техники за лечение

ИМЕ - Интравенозна маслена емулсия

КЛИ – комбинирани лекарствени интоксикации

МКБ – Международна класификация на болестите

НМС - Невролептичен малигнен синдром

НСПВЛП – нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти ТЦА- трициклични антидепресанти

ОАЕ- орални антиепилептични лекарствени продукти

ОМИ - остри медикаментозни интоксикации

ОМО – остри медикаментозни отравяния

ОТО- оценка тежестта на отравяне

СЗО - Световната здравна организация

ССЗ – сърдечно – съдови заболявания

ЦНС – Централна нервна система

4-FAA - 4-формиламиноантипирин

4-АА - 4-аминоантипирин

4-МАО - 4-метиламиноантипирин

ААРСС NPDS - Националната система за данни за отровите на Американската асоциация на центровете за контрол

АЛАТ - аланин аминотрансфераза

АСАТ - аспартат аминотрансфераза

ЕНІS - Европейската система за здравни интервюта

GABA - Гама аминокиселина

NAPOI - N- ацетил - р- бензохинонеимин

NLP - Natural Language Processing – Обработка на естествен език

SE - Status epilepticus

SNRI - инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин

SSRI - Селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин

SVM - Support Vector Machines – Машины с поддържащи вектори

# Въведение

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

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

Високата честота на случайните или умишлени отравяния с медикаменти от различни групи са предпоставка за разработване на специфични програми за диагностика, лечение и профилактика на отравянията в различните държави. Основните елементи на тези програми са идентифицирането на токсичните опасности, които съществуват на местно ниво (с цел установяване на превантивни мерки), диагностицирането на отравянията и лечението на пациентите. Трябва да се обърне специално внимание на относителния дял на отравянията към общия брой на случаите на самоубийство. Честотата на умишленото поглъщане на медикаменти с цел самоубийство е особено високо в скандинавските страни и Обединеното кралство, а е относително по-ниска в Източна Европа и Централна и Южна Америка.

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

В България медико - социалните аспекти на остри отравяния са отнесени към реалните проблеми на обществото. Смъртността вследствие на екзогенните отравяния се посочва като 1 на всеки 100 000 от населението според националния статистически институт за

2019. Значимостта на този факт нараства и от неблагоприятната демографска ситуация в България (-9.5 % естествен прираст за 2020 г. ). Токсикологичната ситуация за последните няколко години се характеризира с динамика в зависимост от честотата, структурата и клиничните прояви на екзогенните отравяния, както и социално-демографските характеристики на жертвите.

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

### Епидемиология на острите медикаментозни отравяния

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

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

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



## Цел, задачи, хипотези

### Цел

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

### Изследователски задачи

За постигане на поставената цел бяха изпълнени следните задачи :

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

### Обект на изследването

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

### Критерии за включване

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

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

## Методи и инструментариум на изследването

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

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

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

Статистическите методи са използвани за разкриване на същността, зависимостите и тенденциите на наблюдаваните явления и за интерпретиране на получените резултати, които са модел на отравянията, въз основа на които в бъдеще да може да се създаде експертна система за потенциалния риск, който представляват ОМИ:

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

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

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

Инферентната статистика е обобщаваща за генералната съвкупност и се базира на обучаващата извадка. За тази цел се използват два основни метода: оценка и тестване на хипотези. Процедурите за оценка се използват да се изчисли неизвестен параметър на

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

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

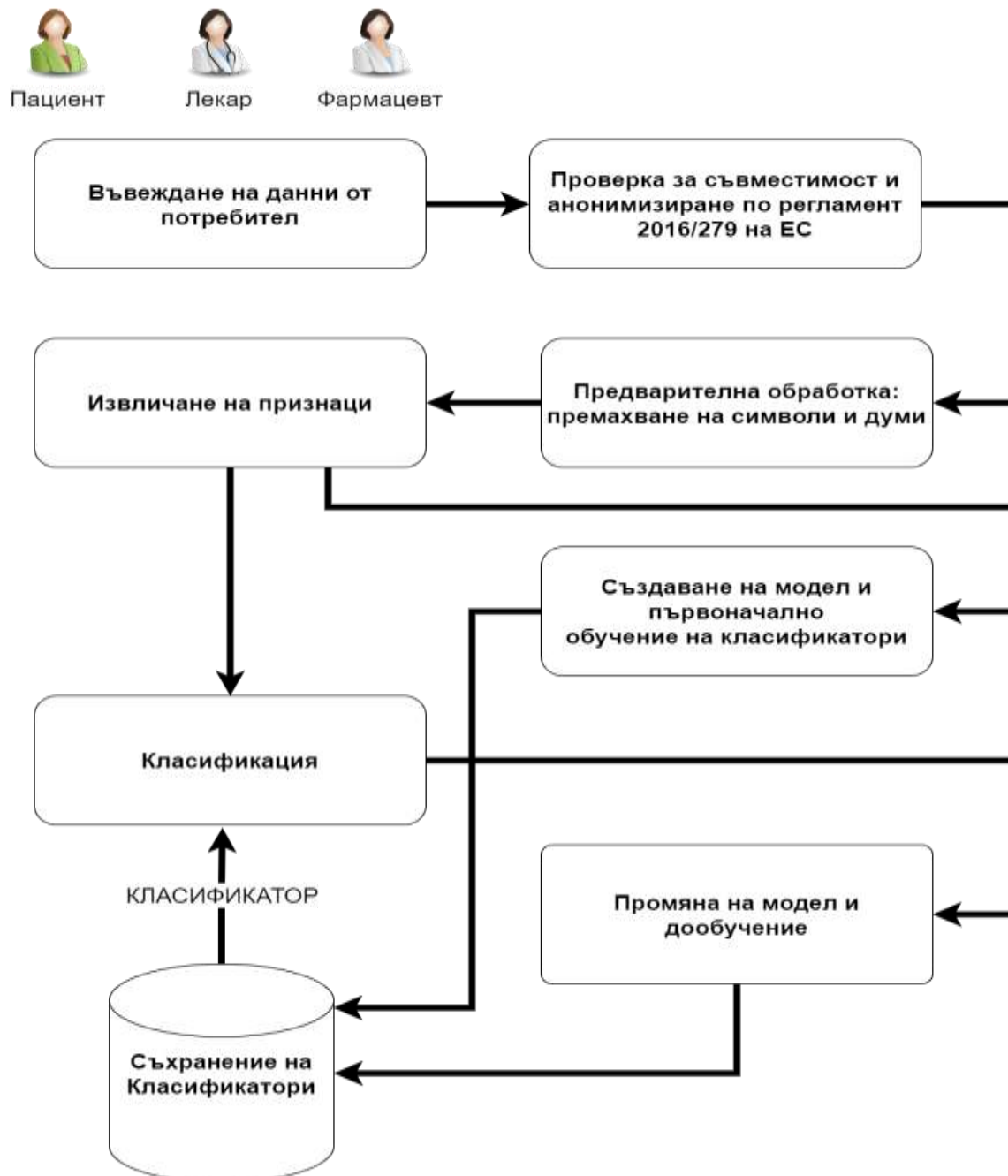
През последните години технологиите от сферата на изкуствения интелект (Artificial Intelligence - AI) и машинното обучение (Machine Learning - ML) отбелязват безпрецедентен ръст поради редица фактори. Технологиите за разпознаване на образи, класификация на данни и обработката на естествен език (Natural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

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

Практическото приложение на казаното до тук се изразява във възможността за създаване на база данни за комбинирани медикаментозни интоксикации, които могат бъдат допълвани и променяни.

## Въвеждане на данни

Данните, които се въвеждат са текст от част от епикриза, рецепта и данни от амбулаторен лист. Роли: Пациент – мобилно приложение, споделяне на електронно досие; Лекар: интеграция със системата на координационен център; Фармацевт: интеграция със система на координационен център. С този процес стартира описаната структурна схема на фиг. 1. Предварителната обработка на данните може да включва проверка за правописни грешки и търсене на н-грами, които могат да внесат нормализация на данните още на входа.



Фиг. 1 Диаграма на предложена система за обучение на класификатори на текст от пациентски документи за целите на автоматизирана оценка на риска в координационен център по отравянията

Структура на приложение за автоматизирана оценка на риска от отравяне

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

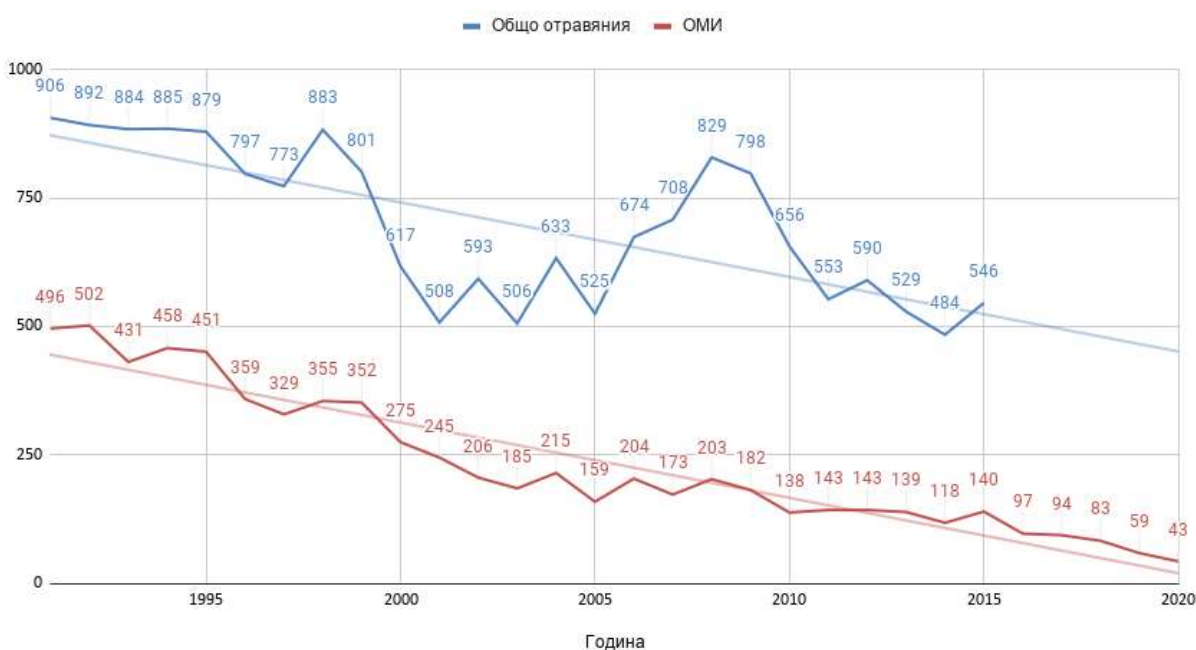
Време на изследването и критерии за включване

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

## Резултати

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

ОТРАВЯНИЯ и ОМИ във Варненска област за периода 1991-2020



Фиг.2 Графично представяне на ОМИ спрямо общия брой отравяния във Варненска област за 30 годишен период.

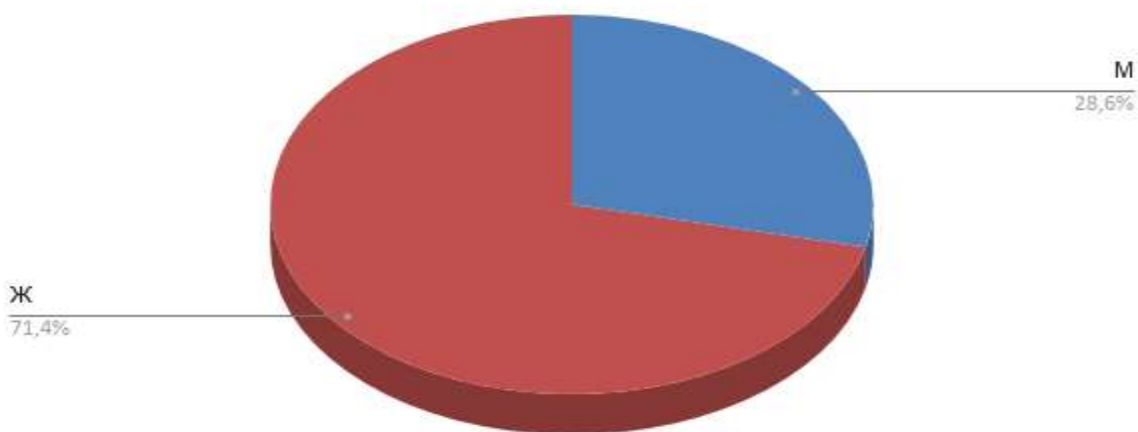
Близката до линейна тенденция на намаляване на случаите на отравяния се дължат на различни фактори:

- Социалните, икономическите и културните характеристики на населението на Варненска област
- демографски фактори
  - отрицателен естествен прираст ( - 5.7% за 2020 ), според данни на НСИ
  - застаряване на населението (НСИ) и трайна емиграция на младото и работоспособно население
- Превенция

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

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

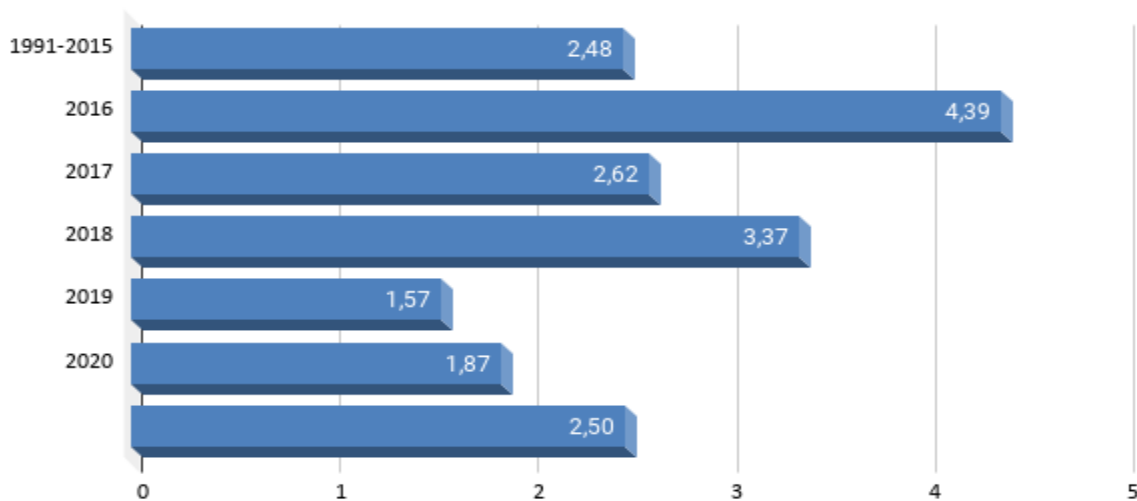
Разпределение по пол на ОМО за периода 1991-2020 г.



Фиг. 3 Разпределение по пол на случаите на ОМИ във Варненска област за 30 годишен период (1991-2020)

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

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



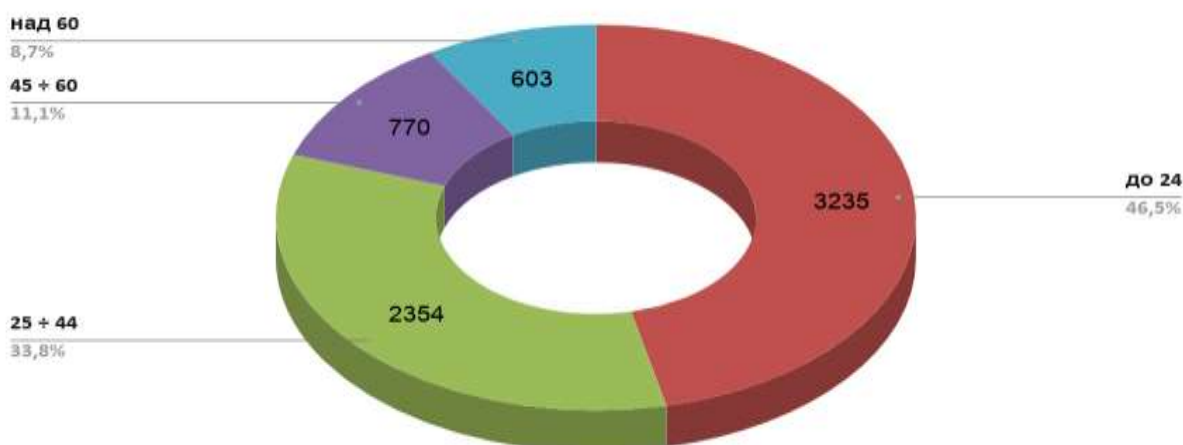
Фиг. 4 Съотношение на случаите на ОМИ по пол жени към мъже за изследваните периоди.

Жените са по-често диагностицирани и хоспитализирани в следствие на отравянията видно от графиките, като средното съотношението за 30-годишния период, жени: мъже е 2,50:1 (фиг.4). Наблюдава се устойчив и значителен превес на жените както при лекуваните за умишлено отравяне, така и при тези, които неволно са случайно са предозирали лекарства. Направеният анализ показва, че младите жени са два пъти по-склонни да бъдат жертви на медикаментозни отравяния със суицидна цел, отколкото мъжете, особено по време на тинейджърството. Причините за това могат да са разнообразни: по-чести депресии, уязвимост, метод за привличане на внимание, конфликти с партньор, спорове в обучението или на работното място и др. С намаляването на случаите през последните 2 години от наблюдавания период, съответно намалява и съотношението.

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



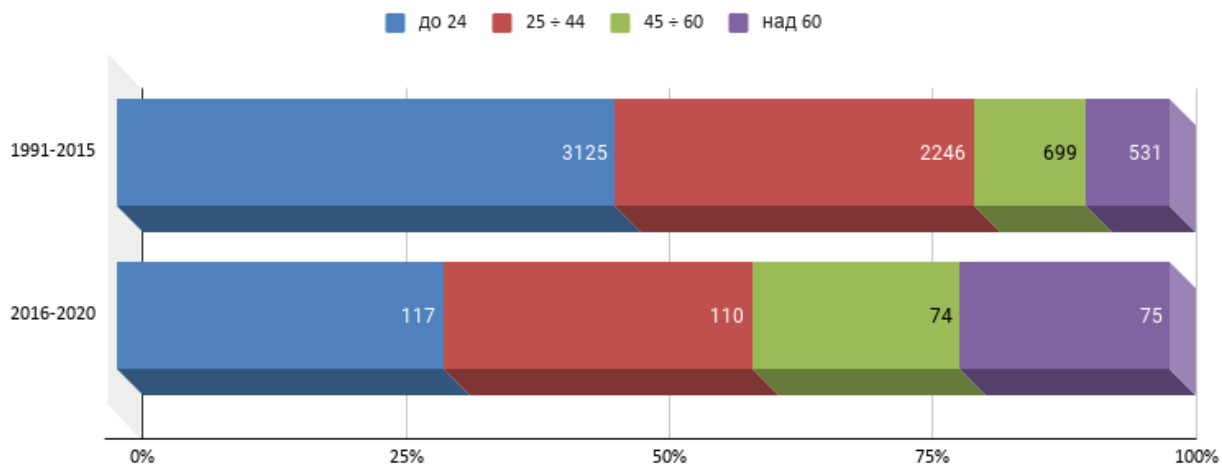
Разпределение на случаите на ОМИ по възраст за години 1991 - 2020



Фиг.5 Разпределение на случаите на ОМИ по възраст за години 1991 - 2020

Най-голям брой приети пациенти с остро отравяне се пада на възрастовите групи: до 24 годишна възраст (46,37 %) и 25-44 години (33,73%). Тези възрастови групи запазват водещата позиция през целия период на изследване(фиг.5). Може да се отбележи факта, че именно това са пациенти в активна трудоспособна възраст, а широко разпространената сред населението склонност към самолечение, съчетана с невежество, е основата, на която се дължи склонността към медикаментозни интоксикации, причиняващи умствени и физически увреждания.

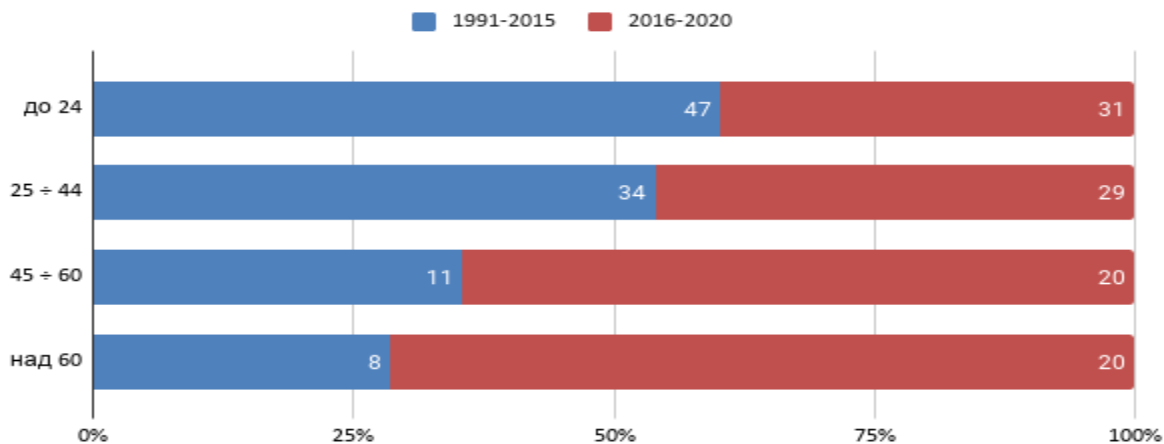
### Сравнение на разпределението по възрастови групи на пациенти с ОМИ за периодите 1991-2015г и 2016-2020г



Фиг. 6 Сравнение на разпределението по възрастови групи на пациенти с ОМИ за периодите 1991-2015г и 2016-2020г

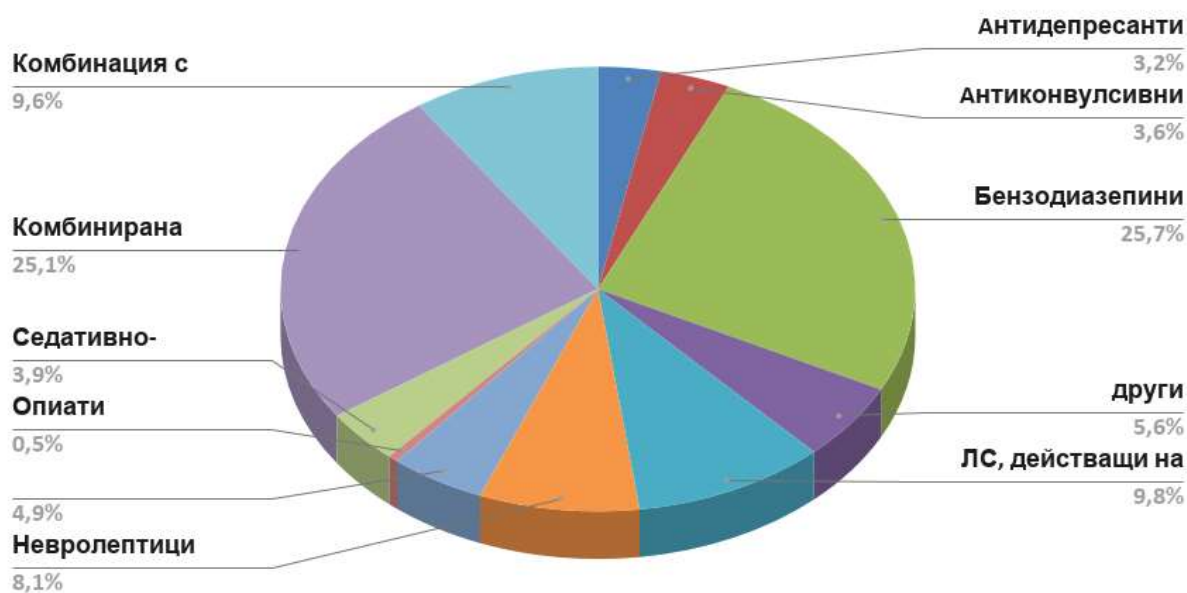
Може да се отбележи положителна динамиката на намаляване на броя на пациентите от тази възрастова група през последните 5 години - по 30% при възрастова група до 24 и 25-44, в сравнение 47.3% (до 24 годишните) и 34% (25-44) за периода 1991-2015 (фиг.6) и (фиг.7).

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



Фиг. 7 Сравнение в проценти на разпределението по възрастови групи на пациенти с ОМИ за периодите 1991-2015г и 2016-2020г.

### Етиологично разпределение на ОМИ от 1991г до 2020г



Фиг.8 Етиологично разпределение на случаите на ОМИ от 1991 до 2020г.

Острите медикаментозни интоксикации са разделени по етиологичен признак в 11 групи – бензодиазепини, сънотворни, невролептици, антидепресанти, противогърчови, нестероидни противовъзпалителни средства /НСПВС/, опиати, сърдечно-съдови, смесени медикаментозни интоксикации и съвместен прием на медикаменти с етанол/, други медикаменти /антибиотици, витамини, хормони и др./ За периода 1991-2020 най-многобройни са бензодиазепиновите отравяния (25,7%), следвани от смесените медикаментозни интоксикации(фиг.8). Резултатите от лечението на пациентите са били благоприятни за 99,29% от случаите, докато 0,71% от пациентите са починали (50 случая).

## Бензодиазепини (БЗД)



Фиг .9 Процентен дял на отравянията с БЗД спрямо всички ОМИ

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

Табл.1 Лекарствени продукти,съдържащи бензодиазепини на българския пазар

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

Лоразепам	Лорапам 1/ 2,5 mg таблетки x 10
Клоназепам	Клоназепам 0,5/ 2 мг таблетки x 30 Клоназепам 1 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор 1 ml x 10

Тревожност будят опасенията за летален изход и свързани със здравните последствия от дългосрочната употребата на бензодиазепини за (напр. повече от две до три седмици), комбинирането им с опиоиди и/или алкохол и др. Въпреки че подлежат на специален режим на предписване и отпускане (зелена рецептурна бланка), бензодиазепините са сред най-честите причинители на остри интоксикации.

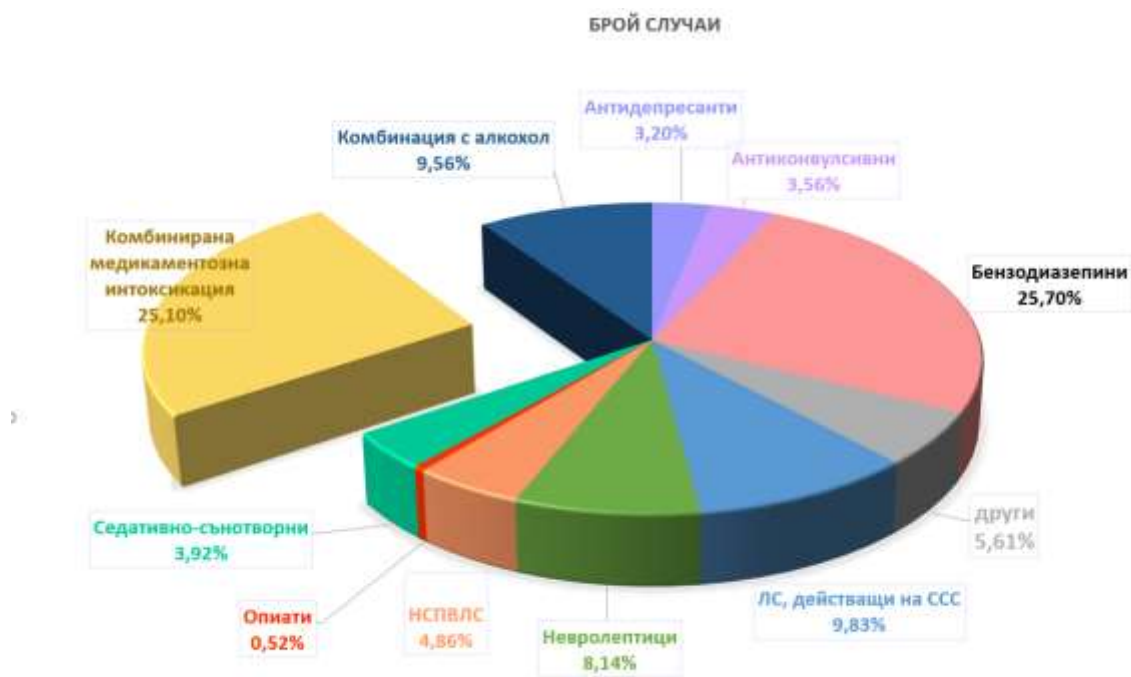
Симптомите на изолирано бензодиазепиново предозиране могат да включват депресия на централната нервна система (ЦНС), неясна реч, атаксия и променен психически статус, замаяване, рядко срещана е респираторна депресия. Комбинирането с етанол, води до значителна депресия на дишането и компрометиране на дихателните пътища.

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

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

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

## Комбинации от медикаменти



Фиг. 10 Процентен дял на комбинираните лекарствени интоксикации спрямо всички ОМИ

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

Комбинирана лекарствена интоксикация (КЛИ) се появява, когато се приемат две или повече вещества едновременно и може да доведе до сериозни животозастрашаващи състояния, включително смърт. В изследването те са на второ място по разпространение сред всички медикаментозни отравяния (25,1 %). Като за последните 5 години от периода броят на комбинираните лекарствени продукти, ОТС – продукти и хранителни добавки варира между 2 и 9 броя, което е предпоставка за усложнени диагностика и лечение .

Предозирането може да възникне, когато случайно или умишлено се приеме твърде много лекарство, погълне се грешно лекарство, приема се повече от предписаното или погрешно се дава неправилна комбинация от лекарства. Аналгетици, антихипертензивните,

мултивитамините са често срещаните лекарства, които се използват при комбинираното медикаментозно отравяне.

Потенциално опасни и смъртоносни комбинации от лекарства са :

- Взаимодействието между две серотонергични лекарства, които действат по различни механизми, като например SSRI или инхибитор на обратното поемане на серотонин / норепинефрин (SNRI), едновременно с трамадол, тразодон, декстрометорфан или линезолит, предизвиква т. нар. серотонинов синдром. Характеристиките на серотониновия синдром включват промени в психичното състояние, невромускулна хиперактивност и автономна хиперактивност.
- Взаимодействие между статини (3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А редуктазни инхибитори) и CYP3A4 инхибитори ( фибрати- особено гемфиброзил, азолни противогъбични средства, амиодарон, макролиди - еритромицин и кларитромицин, протеазни инхибитори (напр. Ритонавир) и блокери на калциевите канали - верапамил и дилтиазем). Значително се увеличава рискът от проява на рабдомиолиза, която се характеризира като тежко и дори животозастрашаващо патологично състояние, при което се наблюдава миолиза на напречнонабраздената мускулна тъкан и отделяне на големи количества мускулен белтък миоглобин в кръвта. Симвастатин и ловастатин влизат най-често във взаимодействия с други лекарства, докато правастатин и розувастатин най-рядко .
- Едновременното приложение на кларитромицин ( CYP3A4 инхибитор) с вазодилатиращи блокери на калциевите канали, като амлодипин и фелодипин, може да причини хипотония и остра бъбречна недостатъчност. Потенциална летална комбинация е едновременния прием на кларитромицин и колхицин , което може да наруши елиминирането на колхицин да доведе до доведе до продължителна експозиция на лекарството и токсичност.
- Съвместна употреба на триметоприм/ сулфаметоксазол и ACE- инхибитори/ или блокери на ангиотензиновите рецептори може да увеличи серумния калий до животозастрашаващи нива, включително до внезапна смърт при пациенти.
- Взаимодействие между НСПВС и антихипертензивни ЛП. НСПВС блокират ензимите циклооксигеназа COX-1 и COX-2, което нарушава синтеза на простагландини. Инхибирането на простагландините от своя страна повишава артериалния гладкомускулен тонус и оказват дозозависим ефект върху натриурезата, което води до задържане на течности. Чрез тези механизми НСПВС могат да намалят ефективността на някои от най-често използваните антихипертензивни средства (диуретици, ACE- инхибиторите и блокери на ангиотензиновите рецептори ) и да влошат хипертонията на

пациентите. Едновременната употреба на НСПВС с антихипертензивните ЛП води и до повишен риск от остра бъбречна недостатъчност. Най-силен ефект върху кръвното налягане са индометацин, пироксикам и напроксен. НСПВС, които имат междинен ефект върху кръвното налягане, включват ибупрофен, рофекоксиб и целекоксиб.

- Често с фатален изход се презентира комбинираната употреба на опиоиди и бензодиазепини. Изследвания предполагат, че БДЗ могат да играят роля в 80% от неволните смъртни случаи от предозиране, включващи опиоиди, главно поради респираторна депресия. Бензодиазепините имат леки респираторно-депресиращите ефекти, но за сметка на това увеличават и / или удължават тези ефекти при опиоидите.

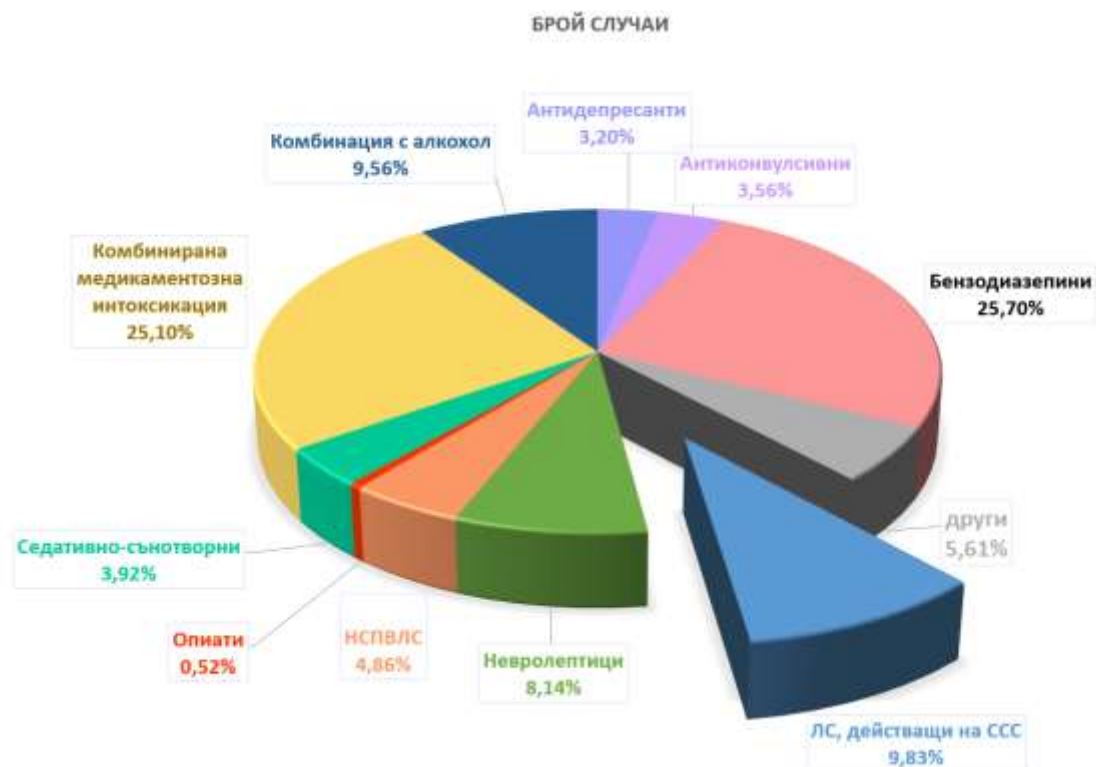
Симптомите на комбинирана лекарствена интоксикация могат да варират в зависимост от това кои лекарства са приети. Управлението на подобен тип интоксикация зависи от конкретната (ите) отрова (и), съществуващата и прогнозираната тежест на заболяването и изминалото време между експозицията и представянето.

Лечението следва следва основни стъпки :

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



## Лекарства, действащи върху сърдечно -съдовата система



Фиг. 11 Процентен дял на интоксикациите с ЛС, действащи на ССС спрямо всички ОМИ

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

Предозирането със сърдечно-съдови лекарства е свързано със значителна заболеваемост и смъртност. Третата група медикаменти са именно лекарствените продукти, действащи на сърдечно-съдовата система - 9,83% от всички медикаментозни отравяния.

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

Таблица 2. Лекарствени продукти, действащи на ССС, познати на българския пазар

<p>I. Кардиотонични лекарствени средства ( T46.0 )</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Дигоксин Софарма 0,25 mg таблетки x 20</li> <li>● Дигоксин Софарма 0,25 mg/ml инжекционен/инфузионен рзтвор- 2ml x 10</li> <li>● Ланитоп 0.1 mg таблетки x 30</li> </ul>
<p>II. Блокери на калциевите каналы (T46.1)</p>	<p>A. Производни на фенилалкиламина ( верапамил)</p> <p>Изокор, Изоптин, Верапамил – в различни дозови единици и лекарствени форми – инжекционни разтвори, таблети с удължено освобождаване, филмирани таблетки</p> <p>B. Производни на 1,4-дихидропиридина ( амлодипин, нифедипин, фелодипин)</p> <p>Аксел,Аген, Амлодипин, Амловаск, Амлодигама,Нордипин, Норваски, Тенокс, Коринфар, Кордафлекс, Аурунал, Коринкер, Фелохексал, Плендил и др - в различни дозови единици и лекарствени форми- таблети с удължено освобождаване, филмирани таблетки</p> <p>C. Бензодиазепинови производни ( дилтиазем)</p> <p>Алдизем, Дилтиазем - в различни дозови единици</p>
<p>III. Други антиаритми чни средства, некласифиц ирани другаде (T46.2)</p>	<p>A. Антиаритмични препарати I клас ( лидокаин, пропафенон)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Лидокаин Софарма 10 mg/ml инжекционен разтвор - 10 ml x 50</li> <li>○ Пропастад, Ритмонорм, Ритмокард таблетки 150/300 мг</li> </ul> <p>B. Антиаритмични препарати III клас (амиодарон )</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Кордарон 150 mg/3 ml инжекционен разтвор x 6</li> <li>○ Кордарон 200 mg таблетки x 30</li> </ul>
<p>IV. Коронарни вазодилатори, некласифици рани другаде ( T46.3 )</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ДипиридамоЛ</li> </ul> <p>Антистенокардин 25 mg обвити таблетки x 60</p>

<p>V. Инхибитори на ангиотензинк онвертиращите ензими (Т 46.4)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Еналаприл</li> </ul> <p>Берлиприл, Еналаприл, Енахексал, Енап, Лаприлен, Ренаприл, Ренитек, Вазопрен - в различни дозови единици и комбинации</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Периндоприл</li> </ul> <p>Пренеса, Престариум, Стопрес- в различни дозови единици и комбинации</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лизиноприл</li> </ul> <p>Кордакер, Лизиноприл, Линиприл, Скоприл, Витоприл- в различни дозови единици и комбинации.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Трандолаприл</li> </ul> <p>Гоптен 0,5 mg твърди капсули x 20</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Ангиотензин-II-рецепторни антагонисти (сартани) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лосартан</li> </ul> </li> </ul> <p>Лориста, Лозап - в различни дозови единици и комбинации.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Валсартан</li> </ul> <p>Диован, Сартег, Сартовал, Валсакор, валтензин, Валсавил- в различни дозови единици и комбинации.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ирбесартан</li> </ul> <p>Ирбек, Ирбесо, Ирбесан 150/300 mg – като самостоятелен продукт и в комбинации</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кандесартан</li> </ul> <p>Атаканд, кандекард, Кантаб, Репидо - в различни дозови единици</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Телмисартан</li> </ul> <p>Актелсар, Танидон, Телсарт - в различни дозови единици и комбинации</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Олмесартан</li> </ul> <p>Олместа, Тенсар - в различни дозови единици и комбинации</p>
<p>VI. Други хипотензивни средства, неклассифицирани другаде (Т46.5)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Клонидин</li> </ul> <p>Хлофазолин 150 микрограма таблетки x 50</p> <p>Хлофазолин 150 микрограма/ml инжекционен разтвор</p>

<p>VII. Антихиперлипидемични и антиатеросклеротични средства ( T46.6 )</p>	<p>А. Инхибитори на НМГ-СоА редуктазата (статици)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Аторвастатин</li> </ul> <p>Арагил , Аторис, Аторвин, Сортис, Торвакард - в различни дозови единици и комбинации</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ловастатин</li> </ul> <p>Холетар 20 mg таблетки x 30</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Симвастатин</li> </ul> <p>Акталипид, Неосимва, Симвастатин, Вазилип, Зокор, Симвакор - в различни дозови единици и комбинации</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Розувастатин</li> </ul> <p>Крестор, Ромазик, Росста, Росукард, Розвера, Заранта - в различни дозови единици и комбинации</p> <p>Б. Фибрати</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фенофибрат</li> </ul> <p>Фибранор, Липантил 160 mg филмирани таблетки</p> <p>В. Инхибитор на абсорбцията на холестерол (ezetимиб)</p> <p>Езен 10 mg таблетки x 30</p>
<p>VIII. Периферни вазодилатори ( T46.7)</p>	<p>А. Преки периферни вазодилатори</p> <p>Агапурин, Пентили, Вазонит, Нерголин, Сермион, кавинтон, Вицетин, Дузодрил, Дузофарм, Цинаризин, Сибелиум - в различни дозови единици, комбинации и лекарствени форми – инжекционни разтвори, обвити таблетки, твърди таблетки, капсули</p> <p>В. Фитопрепарати донори на NO – съдържат екстракт от Гинкго Билоба</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Танакан 40 mg филмирани таблетки x 20</li> <li>• Тебоккан 120 mg филмирани таблетки x 30</li> </ul> <p>С. селективни <math>\alpha 1</math>-блокери ( Доксазозин)</p> <p>Кардура, Зоксон, Доксазосин - в различни дозови единици</p>
<p>IX. Антиварикозни средства, включително склерозиращи и агенти ( T46.8)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диосмин и хесперидин</li> </ul> <p>Детралекс 500 mg филмирани таблетки x 30 x 60 x 90</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Стандартизиран лекарствен продукт по отношение съдържанието на процианодолови олигомери</li> </ul> <p>Ендотелон 150 mg стомашно- устойчиви таблетки x 20</p>

<p>X. Антагонисти на <math>\beta</math> - адренорецепторите (Т44.7)</p>	<p>A. Неселективни бета – блокери</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Пропранолол Актавис 20 mg таблетки x 50</li> <li>- Дароб 160 mg таблетки x 20</li> <li>- Сотагамма 80 mg таблетки x 20</li> <li>- Сотакесал 80 mg таблетки x 20</li> </ul> <p>B. Селективни бета – блокери</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Бетаблокада, Беталок, Егилок, Метостад, Метопролол 50/100 mg таблетки с удължено освобождаване</li> <li>• Атенолол-Чайкафарма 50mg таблетки x 30</li> <li>• Бипрол, Бизор, Бизогама, Конкор, Блокбис, Биволет, Бравилол - в различни дозови единици и комбинации</li> <li>• Небикард , Небилет, Небиволол 5 mg</li> </ul>
---	--

Сърдечно-съдовите лекарства се определят като лекарства предписани за лечение на артериална хипертония, сърдечна дисритмии, сърдечна исхемия и сърдечна недостатъчност. Представителите на тези лекарства са от различни фармакологични групи.( табл.2 ). Значителна част от тях се предписват и отпускат за домашно лечение на хронично болни, здравноосигурени пациенти и подлежат на напълно или частично заплащане от НЗОК.

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

## Комбинации от медикаменти и алкохол



Фиг. 12 Процентен дял на комбинираните лекарствени интоксикации с алкохол спрямо всички ОМИ

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

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

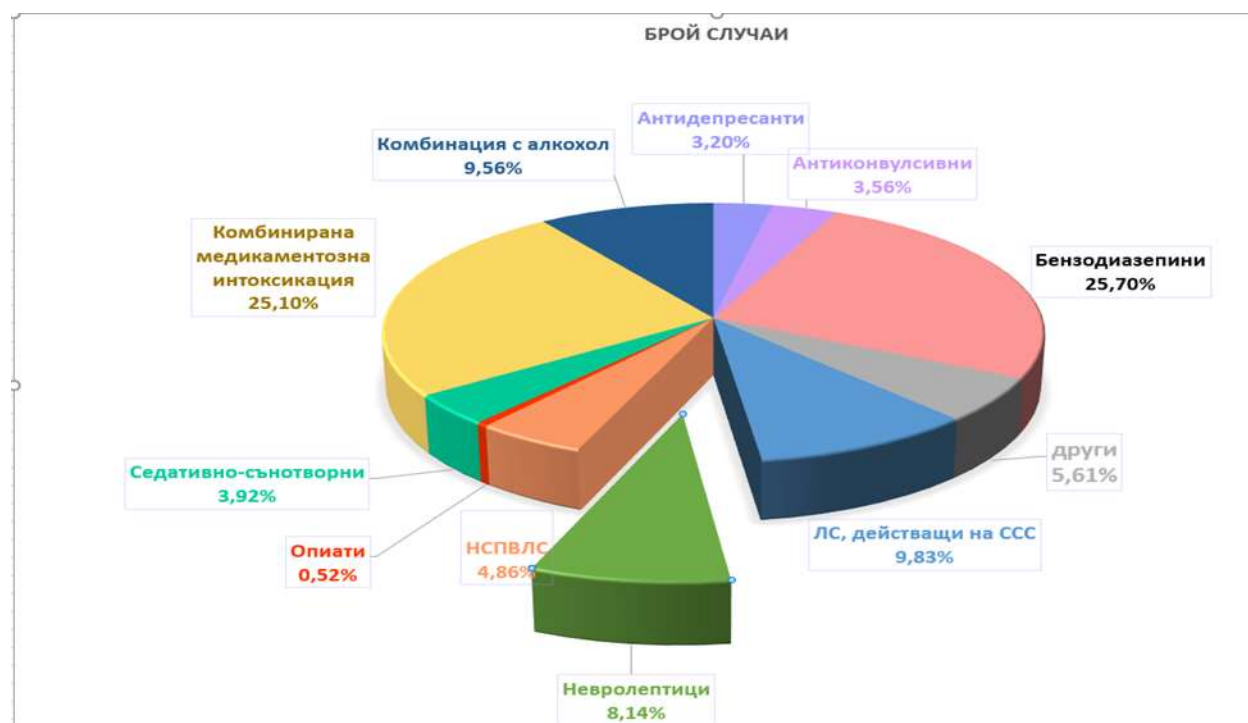
В някои случаи тези взаимодействия могат да доведат до намаляване на ефективността на лекарствата или прекъсване на действието им, а в други могат да увеличат токсичността за организма.

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

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

- Антиинфекционни ЛП – метронидазол, кетоконазол, тинидазол, азитромицин, изониазид и др - тахикардия, внезапни промени в кръвното налягане; стомашна болка, повръщане, главоболие, зачервяване на лицето; увреждане на черния дроб
- Опиоидни аналгетици – Пропоксифен, Оксикодон, Хидрокодон, Трамадол+ Парацетамол - Сънливост, световъртеж; повишен риск от предозиране; забавено или затруднено дишане; нарушен двигателен контрол; необичайно поведение; проблеми с паметта
- Сънотворни – Зопиклон и др - Сънливост, световъртеж; забавено или затруднено дишане; нарушен двигателен контрол; необичайно поведение; проблеми с паметта.

### Невролептици ( антипсихотици )



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

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



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

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

- Фенотиазини

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

II поколение - Дибензодиазепини :

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

- Хинолини – Арипипразол( Абилифай )

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

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

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

## Отравяния с други медикаменти



Фиг.14 Процентен дял на отравянията с други медикаменти спрямо всички ОМИ

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

ОТС- лекарствените продукти, са предназначени за лечение на различни симптоми като болка, кашлица и настинки, диария, киселини, запек, акне и други без да е необходимо издаване на рецепта от лекар. Употребата им крие риск от развитие на характерни или сериозни нежелани реакции в зависимост от приетата доза, както и проблемни лекарствени взаимодействия.

## Нестероидни противовъзпалителни, неопиоидни аналгетици и антипиретици



Фиг. 15 Процентен дял на интоксикациите с НСПВЛП спрямо всички ОМИ

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

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

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

Доклади сочат, че продажбите на НСПВЛП, които се отпускат по лекарско или без лекарско предписание в разнообразни форми – капсули, таблетки, сиропи и др., са приблизително 18 млрд. долара годишно . Нестероидни противовъзпалителни, неопиоидни аналгетици и

антипиретициса най-често отпусканите лекарства. В България има над 180 търговски наименования на НСПВС (като монопродукти или в различни комбинации, дози и фармацевтични форми), регистрирани като ОТС или ЛП, отпускани по лекарско предписание. Процентът на отравянията с тази обширна група е 4,86% за периода на обсъждане.

Таблица.3 НСПВЛП, познати на българския пазар

Група	Подгрупа	Представители	Клинични симптоми при отравяне
Производни на киселини	Салицилова киселина Максимална Дневна доза – 1500 мг	Ацетилсалицилова киселина <ul style="list-style-type: none"> <li>Акард, Ацесал Протект, Ацетизал, Апири, Аспетин, Аспирин Ултра, Рувексин</li> </ul>	Наблюдават хипервентиляция, тахикардия, диафореза, шум в ушите, дезориентация, ступор, кома, сърдечно-съдов или белодробен арест и летален изход при дози над 15 g
	Оцетна киселина	Диклофенак <ul style="list-style-type: none"> <li>Диклак 75/150 mg таблетки с изменено освобождаване x 50</li> <li>Диклофенак Дуо 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване, Наклофен дуо,</li> <li>Волтарен Ретард 100 mg</li> </ul> Индометацин <ul style="list-style-type: none"> <li>Индометацин Софарма 25 mg стомашно-устойчиви таблетки x 30</li> </ul> Ацеклофенак <ul style="list-style-type: none"> <li>Афламил 100 mg</li> </ul>	Отравянето с индометацин може да причини главоболие, летаргия, дезориентация, припадъци, гадене, повръщане и стомашно-чревно кървене. Диклофенак може да причини гадене, повръщане, шум в ушите, халюцинации и

		филмирани таблетки и прах за перорална суспензия x 20	остра бъбречна недостатъчност
Пропионова киселина	Ибупрофен <ul style="list-style-type: none"> <li>БлокМАКС, Бруфен, Долорен, Флексистад 400/600 mg, Ибалгин Репид, Ибупрофен Полфа, Ибупром макс, Миг – 400, Нуروفен 200 mg/400, Оклис 400 mg гранули за перорален разтвор в саше x 10</li> </ul> Кетопрофен <ul style="list-style-type: none"> <li>Би-Профенид 150 mg таблетки с изменено освобождаване Кетонал 100 mg/2 ml инжекционен разтвор, гранули за перорален разтвор, капсули</li> <li>Профенид 100 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор</li> <li>Профенид LP 200 mg таблетки с удължено освобождаване</li> </ul> Напроксен <ul style="list-style-type: none"> <li>Налгезин 275/550 mg филмирани таблетки</li> </ul>	Главоболието, шумът в ушите, сънливост, гадене, повръщане и коремна болка са най-честите симптоми и обикновено се появяват в рамките на 4 часа след приема на ибупрофен. Поглъщането на повече от 400 mg / kg ибупрофен е свързано с гърчове, апнея, хипотония, брадикардия, метаболитна ацидоза и бъбречна и чернодробна дисфункция	
Производни на пиразолонa	Метамизол <ul style="list-style-type: none"> <li>Алгозон, Аналгин, Аналгин Хин, Генералгин, Хексалгин, Проалгин, Диалгин 500 /1000 mg таблетки, перорални капки, ефервесцентен прах</li> </ul>	хипотония и аритмия, бронхоспазъм, особено при пациенти с астма, макулопапулозен обрив, гадене, повръщане, болки	

			В корема регион, диария, безпокойство, възбуда, световъртеж, сънливост, конвулсии, кома
	Оксиками	<p>Пироксикам</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Фламексин 20 mg прах за перорален разтвор и таблетки</li> <li>● Пироксикам Софарма</li> </ul> <p>Мелоксикам</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Мелбек 7,5/ 15 mg , Мелокс 15 mg, Тросикам 7,5/15mg, таблетки, диспергиращи се в устата</li> </ul> <p>Лорноксикам</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Ксефо Репид 8 mg филмирани таблетки x 10</li> </ul>	Понякога тези НСПВС могат да причинят замаяност, замъглено зрение, гърчове и кома.
Некиселинни производни	Производни на сулфонанилина	<p>Нимезолид</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Олдън 100 mg ефервесцентни таблетки</li> <li>● Аулин 100 mg гранули за перорална суспензия и таблетки, Енетра, Нимезил 100 mg гранули за перорална суспензия x 15</li> </ul>	Летаргия, сънливост, гадене, болки в епигаструима, възможно е и поява на кървене от стомашно-чревния тракт. Рядко се наблюдават хипертония, остра бъбречна недостатъчност, потискане на дишането, кома.
	Коксиби	<p>Целекоксиб</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Аклекса , Селебрекс Дефинакс 100/ 200 mg твърди капсули</li> </ul> <p>Еторикоксиб</p>	Считат се за относително безопасни

		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Аркосия 30/60/90/120 mg филмирани таблетки x 7</li> <li>● КОКСИЕНТ 30/60/90/120</li> <li>● Костарокс 30/60/90/120</li> <li>● Етористад 30/60/90/120 mg</li> </ul>	
--	--	--	--

## Седативно- сънотворни медикаменти



Фиг.16 Процентен дял на отравянията със седативно-сънотворни лекарствени продукти спрямо всички ОМИ

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

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

- ❖ Барбитурови производни –
- с ултракъсо действие – Thiopental ( Тиопентал 1 g прах за инжекционен разтвор )

- С кратко и междинно действие – Амобарбитал , Пентобарбитал
- С дълго действие – Фенобарбитал ( Фенобарбитал 100 мг/ мл инжекционен разтвор, Белергамин 0.1 mg/0.3 mg/20 mg обвити таблетки x 20 – комбиниран лекарствен продукт)
- ❖ Небарбитурови седативно-сънотворни-
  - Зопиклон - (Зопиклон-Такеда 7,5 mg филмирани таблетки x 10 ; Екодорм 7,5 mg филмирани таблетки x 10 )
  - Бензодиазепини – токсичността им беше разгледана в предишната точка
  - Антихистамини (средства за сън без рецепта) – Дименхидринат 50 mg таблетки x 30; Вомакур 40 mg супозитории, Калмабен табл. X 20
  - Мелатонин – агонист на мелатониновите рецептори. Съществува като хранителна добавка в самостоятелна форма от 1-10 мг или в комбинации с други различни съставки. Честото предписване на тези средства при безсъние и други нарушения повишава риска от случайно предозирание или прием с цел самоубийство самостоятелно или в комбинация с други вещества.

#### Антиконвулсивни лекарствени средства



Фиг. 17 Процентен дял на интоксикациите с антиконвулсивни ЛП спрямо всички ОМИ



В проучването ни 3.56% са острите отравяния са причинени от представители на тази група Видове антиепилептични лекарствени продукти: (табл.4)

1. Барбитурати и производни

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

2. Карбоксамиди

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

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

3. Хидантоини

- фенитоин ( Епилан -Д 100 мг. Табл)

4. Сукцинимиди

- Етосуксимид ( Петинимид капсу. 250 мг )

5. ГАМК-трансаминазни инхибитори

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

6. Инхибитори на пресинаптичното усвояване на ГАМК

- Тиагабин ( Габитрил 10 mg филмирани таблетки )

7. Протектори на ГАМК

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

8. Антиепилептични препарати с различен строеж и механизъм

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

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

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

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

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

Табл. 4 Най-често използвани антиконвулсивни препарати и техните потенциални токсични ефекти

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

## Антидепресанти



Фиг.18 Процентен дял на отравянията с антидепресанти спрямо всички ОМИ

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

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

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

- Селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин (SSRIs)

Флуоксети ( Бифлокс 20 mg твърди капсули x 28 )

Пароксетин ( Сероксат 20 mg филмирани таблетки x 30 ; Ксетанор 20 mg филмирани таблетки x 30 ; Пароксат филмирани таблетки 20 mg x 30 )

Сертралин ( Золофт 50 mg филмирани таблетки x 28; Стимулотон 100 mg филмирани таблетки x 28; Сеталофт 50 mg филмирани таблетки x 30 )

Циталопрам ( Серопрам 20 mg филмирани таблетки x 28; Оропрам 20 mg филмирани таблетки x 28 )

Есциталопрам ( Ципралекс 10 mg филмирани таблетки x 28; Есцитакон 10 mg филмирани таблетки; Елифеа 10 mg филмирани таблетки x30; Есцитил 10 mg филмирани таблетки x 30; Есцитил 20 mg филмирани таблетки x 30; Есобел 10 mg филмирани таблетки x 28; Есобел 20 mg филмирани таблетки x 28 )

- Инхибитори на обратното захващане на серотонин и норепинефрин (SNRIs)

Дулоксетин ( Аритави 30/60 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди 28; Дулодет 30/60 mg твърди стомашно-устойчиви капсули x 28; Дулокси 30/60 mg стомашно- устойчиви твърди капсули x 28; Дулсевиа 30/60 mg стомашно-устойчиви твърди капсули x 28; Дуксет 30/60 mg капсули стомашно-устойчиви твърди капсули x 28;

Венлафаксин ( Ефектин EP 150 mg капсули с удължено освобождаване, твърди x 28; Ефектин EP 75 mg капсули с удължено освобождаване, твърди x 28; Лароксин SR 150 mg твърди капсули с удължено освобождаване x 28; Лароксин SR 75 mg твърди капсули с удължено освобождаване x 28; Велаксин 75/150 mg твърди капсули с удължено освобождаване x 28; Тифаксин MR 150 mg капсули с удължено освобождаване, твърди x 28; Тифаксин MR 75 mg капсули с удължено освобождаване, твърди x 28 )

- Атипични антидепресанти

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

Миртазапин ( Ремирта 30 mg филмирани таблетки x 30 )

Бупропион ( Майсимба – в комбинация с налтрексонов хидрохлорид )

- Трициклични антидепресанти ( ТЦА)

Амитриптилин ( Амитриптилин 25 mg обвити таблетки x 30 )

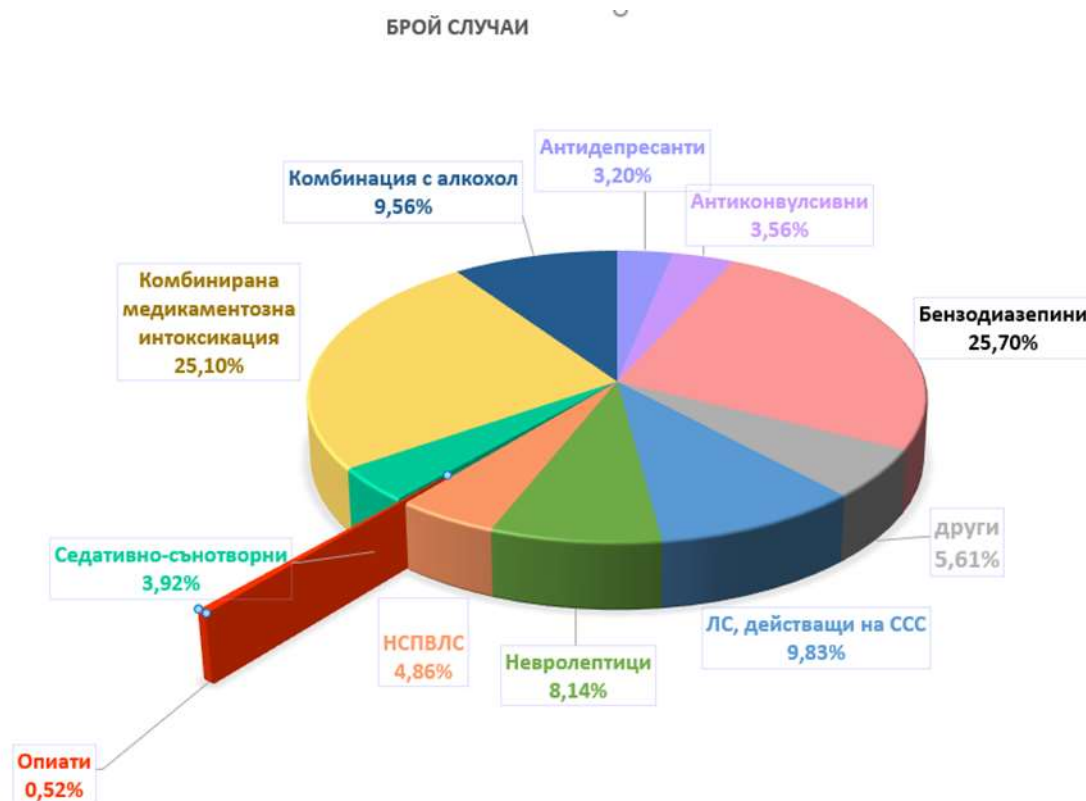
Кломипрамин ( Анафранил 10 mg обвити таблетки x 30 ; Анафранил 25 mg обвити таблетки x 30 )

- Инхибитори на моноаминооксидазата (МАО)

Селегелин ( Ямакс 5 mg таблетки x 30 )

Моклобемид ( Аурорикс 150 mg филмирани таблетки x 30

## Опиати



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

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

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

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

енкефалини и динорфини, които намаляват болката, подобряват настроението и др. При стимулация на G-протеин свързаните рецептори се инактивира аденилатциклазата, намалява инфлукса на калциеви йони и в крайна сметка се инхибира отделянето на медиатор от пресинаптичната мембрана. (табл.5)

Таблица 5. Лекарствени продукти ,съдържащи опиоиди спрямо силата на агонистично действие и химична структура

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

## Диагностика на острите медикаментозни отравяния

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

Таблица 6. Общи токсикодроми и характерни причинители

Антихолинергичен	Възбуда, халюцинации, делириум с мърмореща реч, кома, мидриаза, хипертермия, тахикардия, хипертония, тахипнея, суха зачервена кожа, сухи лигавици, намалени звуци на червата, задържане на урина, миоклонус, хореоатетоза, поведение на повръщане, гърчове	Антихистамини, трициклични антидепресанти, антипаркинсонови агенти, спазмолитици, фенотиазини, атропин,
Холинергичен	Объркване, кома, миоза, брадикардия, хипертония или хипотония, тахипнея или брадипнея, повишено слюноотделяне, уринарна и фекална инконтиненция, диария, повръщане, диафореза, лакримация, стомашно-чревни спазми, бронхоконстрикция, мускулни фасцикулации и слабост, гърчове	физостигмин, неостигмин, донепезил, пилокарпин, бетанехол, ривастигмин, галантамин
Успокоителни / Хипнотици	Депресия на ЦНС, объркване, ступор, кома, мидриаза/миоза, хипотермия, брадикардия, хипотония, апнея, брадипнея, хипорефлексия	Бензодиазепини, барбитурати, каризопродол, глутетимид, золпидем
Симпатикомиметици	Тахикардия, мидриаза, тревожност, делириум, параноични заблуди, диафореза; повишена температура; припадъци, треперене, хиперрефлексия, гърчове	Кокаин, амфетамини, ефедрин, псевдоефедрин, фенилпропаноламин, теофилин, кофеин
Опиоиди	Депресия на ЦНС, кома, миоза, Брадипнея, характерна апнеята;	Опиоиди (напр. Хероин, морфин, метадон,

	възможно е развитието на хипотермия, брадикардия, хипотония, Хипорефлексия, белодробен оток, следи от убождания	оксикодон, хидроморфон)
Салицилати	висока температура; тахипнея, шум в ушите, летаргия, променен психически статус, респираторна алкалоза, метаболитна ацидоза, кетоза, повръщане	Препарати, съдържащи ацетилсалицилова киселина
Серотонинов синдром	Объркване, възбуда, кома, мидриаза, Хипертермия, тахикардия, хипертония, тахипнея, Тремор, миоклонус, хиперрефлексия, клонус, диафореза, зачервяване, тризъм, ригидност, диария,	Флуоксетин, тразадон, меперидин, SSRIs, декстрометорфан, TCAs, L-триптофан
Екстрапирамидни	Скованост, тремор, хиперрефлексия	Халоперидол, фенотиазини, метоклопрамид
Халюциногени	Халюцинации, перцептивни изкривявания, обезличаване, възбуда, мидриаза, Хипертермия, тахикардия, хипертония, тахипнея, нистагъм	Фенциклидин, LSD, дизайнерски амфетамини

Таблица 7. Специфичен цвят на урината, в следствие на употреба на лекарствени вещества

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



Таблица 8. Специфичен цвят на кожата, в следствие на употреба на лекарствени вещества

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

Таблица 9. Специфични очни изменения, в следствие на употреба на лекарствени вещества

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

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

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

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

- Глосит - триметоприм+сулфаметоксазол, диклофенак, напроксен, метрониазол, амоксицилин, еритромицин,
- Стоматит - цитостатични лекарства, пенициламин, златни соли
- Паротит - клонидин, тиоридазин
- Хиперплазия на венците - фенитоин, валпроати, нифедипин, дилтиазем, верапамил
- Пигментация в устната кухина - цисплатин, орални контрацептиви, антималярийни лекарства
- Промени в цвета на зъбите - флуориди, тетрациклини, железни препарати
- Кариеси на зъбите - витаминни сиропи и сиропи за кашлица, антибиотични сиропи (при хронична употреба)
- Ксеростомия - антипсихотици, трициклични антидепресанти, антихистамини, антихолинергици, антиконвулсивни, диуретици и др
- Хиперсаливация - парасимпатикомиметици, йодиди

### Оценка на тежестта на отравяне (ОТО)

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

данни от 12 различни системи от органи и множество субективни променливи като „лека хемолиза“, „лека хипотония“ и „продължителна кашлица“, които се въвеждат от оценяващия.

Таблица 10. Класификация на тежестта на отравяне

Орган	Без симптоми или признаци, свързани с отравяне (0)	Леки, преходни и спонтанно разрешаващи се симптоми (1)	Ясно изразени или продължителни симптоми (2)	Тежки или живото застрашаващи симптоми (3)	Фатални – смърт (4)
ГИТ		Повръщане, диария, болка, минимални язви в устата, оток	Продължително повръщане, диария, болка, илеус, дисфагия	Масивен кръвоизлив, перфорация, тежка дисфагия,	
Дихателна система		Дразнене, кашлица, задух, лека диспнея, лек бронхоспазъм,	Продължителна кашлица, бронхоспазъм, диспнея, хипоксемия, изисква се допълнителен кислород	Дихателна недостатъчност, белодробен оток, пневмония, пневмоторакс	
Нервна система		Сънливост, световъртеж, шум в ушите, атаксия, леки екстрапирамидни симптоми, Леки зрителни или слухови смущения	Кратка апнея, брадипнея, Объркване, възбуда, халюцинации, делириум, редки, генерализирани или локални припадъци, Изразени екстрапирамидни симптоми, зрителни и слухови смущения	Кома, респираторна депресия, възбуда, генерализирани припадъци, статус епилептикус, генерализирана парализа или парализа засягащи жизнените функции, слепота, глухота	
Сърдечно-съдова система		Изолирани екстрасистоли, Лека и преходна хипо / хипертония	Синусова брадикардия /тахикардия, Чести екстрасистоли, предсърдно мъждене, миокардна исхемия, По-изразена хипо / хипертония	Тежка синусова брадикардия/ Тахикардия, животозастрашаващи камерни дистримии, Инфаркт на миокарда, Шок, хипертонична криза	
Метабол		Леки киселинно-	По-изразени	Тежки киселинно-	

итен баланс		алкални нарушения, Лека хипогликемия, Хипертермия с кратка продължителност	киселинно-алкални смущения, Поизразена хипогликемия, Хипертермия с голяма продължителност	алкални нарушения, Тежка хипогликемия, Опасна хипо- или хипертермия	
Черен дроб		Минимално покачване на серумните ензими(2-5 пъти над нормата)	Повишаване на серумните ензими ( 5-50 пъти над нормата) , но без клинични и диагностични данни за черния дроб дисфункция	Повишаване на серумните ензими (над 50 пъти от нормалните стойности , с биохимични и клинични данни за чернодробна недостатъчност	
Бъбреци		Минимална протеинурия / хематурия	Масивна протеинурия / хематурия, Бъбречна дисфункция (напр. Олигурия, полиурия, серумен креатинин ~ 200-500 $\mu\text{mol} / \text{l}$	Бъбречна недостатъчност (напр. Анурия, серумен креатинин от > 500 $\mu\text{mol} / \text{l}$ )	
Кръв		Лека хемолиза; Лека метхемоглобинемия (metHb ~ 10-30%)	Хемолиза, Поизразена метхемоглобинемия (metHb ~ 30-50%), Нарушения на коагулацията без Кървене, Анемия, левкопения, тромбоцитопения	Масивна хемолиза Тежка метхемоглобинемия (metHb > 50%), Нарушения на коагулацията с кървене, Тежка анемия, левкопения, тромбоцитопения	
Мускули		Лека болка и чувствителност	Болка, скованост, спазми и фасцикулация, Рабдомиолиза	Интензивна болка, изключителна скованост, обширна спазми и фасцикулация Рабдомиолиза с усложнения, Синдром на отделението	
Кожа(локални ефекти)		Дразнене, изгаряния от 1 степен (зачервяване) или изгаряния от 2-ра степен	Изгаряния от 2-ра степен в 10-50% от повърхността на тялото или 3-та степен изгаряния в <2% от телесната повърхност	Изгаряния от 2-ра степен в > 50% от телесната повърхност или изгаряния от 3-та степен > 2% от телесната повърхност	
Очи(лок)		Дразнене,	Интензивно дразнене,	Постоянни	

ални ефекти)		зачервяване, сълзене, леко оток на палпебрала	изтъркване на роговицата, Малки (точковидни) язви на роговицата	увреждания	
--------------	--	---	---	------------	--

Следва интерпретация на данните и се препоръчват конкретни действия:

При първа степен - леки, преходни и спонтанно разрешаващи се симптоми се препоръчва медицински надзор на пациента. При втора степен с ярко изразени или продължителни симптоми – поддържащи грижи и наблюдение , при трета степен с тежки или живото застрашаващи симптоми – спешни мерки за осигуряване на жизненоважни функции.

Резултатите за оценката на клинична тежест се използват при критично болни пациенти, за да се предскаже прогресията на тяхното заболяване с цел осъществяване на навременно, подходящо и рентабилно медицинско управление на отравянията

Съпоставка между острите медикаментозно отравяния със суицидна цел и всички останали



Фиг. 20 Съпоставка между ОМИ със суицидна цел и всички останали

Фигура 20 показва, че отравянията със суицидна цел представляват повече от 50% от общия брой на всички остри интоксикации за последните 5 години от разглеждания период. Умишленото самонараняване е основен предотвратим проблем за общественото здраве. Броят на смъртните случаи, в резултат на умишлено самонараняване, в това число с помощта на фармацевтични препарати за 2020 г за Североизточния регион е 8,7 на 100000

души от населението. Това поставя въпроси свързани с превенцията на сицидното поведение на населението на Варненска област.

### Смъртност вследствие на отравяне

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

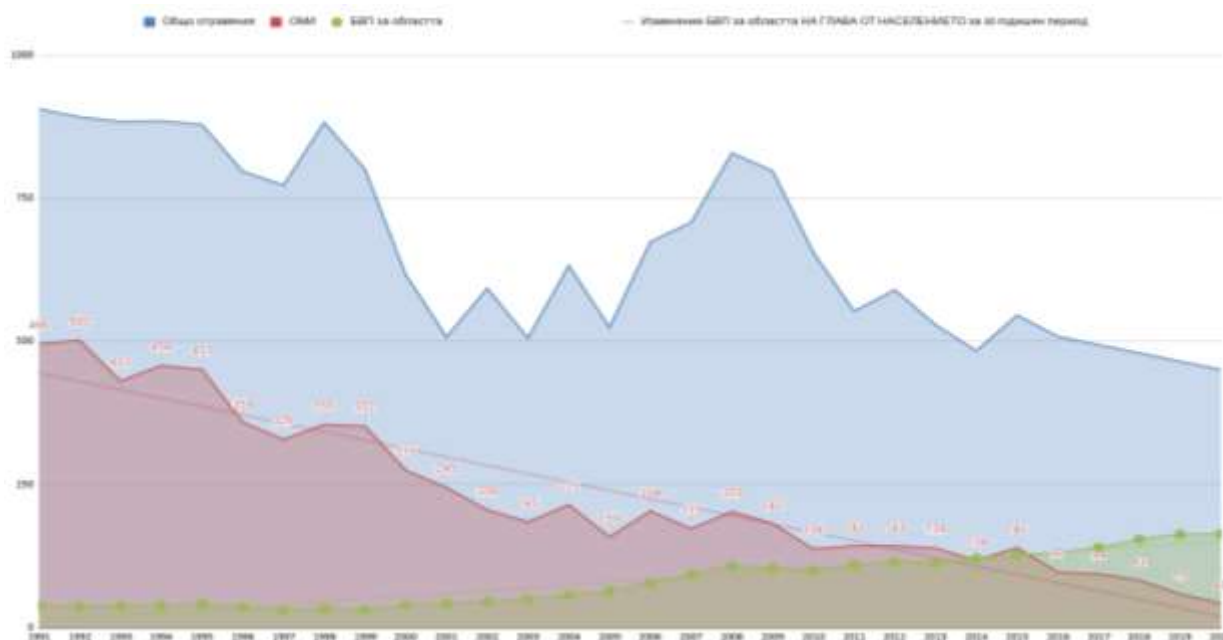
Фармацевтите, като здравни специалисти трябва да бъдат обучени по отношение на стратегии за предотвратяване на самоубийства, така че те да могат да повишат собствената си информираност и да идентифицират и насочването към специалисти на рисковите лица. Фармацевтите могат да помогнат за идентифицирането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

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

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



## Икономическа оценка на острите медикаментозни отравяния



Фиг. 21 Съпоставка на изменението на БВП на глава от населението за 30 годишен период с ОМИ като аспект на демографско проучване на ОМИ

С подобряването на социално икономическото положение на населението на Варненска област 2007г. е налице тенденция към спад на ОМИ и смъртност. В същото време се наблюдава възходяща тенденция към комбинирана употреба на различни групи медикаменти с/без алкохол, водеща до развитие на усложнения и удължаване на болничния престой. Това може да се дължи на наличието и нарастващата употреба на лекарства сред населението поради подобрените медицинско покритие и здравно осигуряване, както и на факта, че лекарствата се получават и употребяват лесно и поради общото невежество относно щетите, които се очакват при употребата на по-високи дози (фиг.21).

В настоящата част са използвани официални публични данни за клиничните пътеки от НЗОК. И са обобщени разходите за лечение за последните години за диагностика и лечение на отравяния и токсични ефекти от лекарства и битови отрови – КП 107, договорени в анекса към НРД между БЛС и НЗОК (фиг. 22).



Фиг. 22 Промяна на стойността в лева на клинична пътека за Диагностика и лечение на отравяния и токсични ефекти от лекарства и битови отрови

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

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

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

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

В проучването е установено, че разходите за управление на остри медикаментозни отравяния намаляват с намаляването на случаите, независимо от покачването на стойността

на клиничната пътека. Косвените разходи не са включени, тъй като се предполага, че някои от разходите, като като загуба на заплата можеше да продължат и след това.

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

## Обсъждане на резултатите

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

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

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

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

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

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

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

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

Летален изход е регистриран при 50 пациента или при 0,71% от медикаментозните интоксикации, като най-честата причина са смесените медикаментозни отравяния. Втора по честота причина за смъртен изход са отравянията с медикаменти, действащи върху сърдечно-съдовата система – като отравянията с верапамил са причинили смъртта при 6 пациенти, а дигиталисовите препарати при двама. По един смъртен случай сме регистрирали при отравяне с парацетамол и в резултат на продължителен прием на анаболни стероиди. В представеното проучване медикаментите са трета по честота причина за смъртен изход след отравянията с пестициди и алкохоли. ОМО са отговорни за 0,45% от всички причини за смърт и достигат честота от 3,58/100000. Проучване в Германия съобщава за смъртност от 0,7% съответно при пациенти, диагностицирани със остро медикаментозно отравяне. Различни са причините, които могат да бъдат представени, за да

се обясни вариация в смъртността в различните страни. Една от тях е системата на здравеопазване, подготвеност на медицинските кадри относно идентифицирането и управлението на медикаметозна токсичност, критериите за приемане в токсикологична клиника, инфраструктура, социално-икономически причини, нерагламентирани практики на закупуване на лекарствени продукти по лекарско предписание свободно в аптеките. Интоксикациите с калциеви антагонисти, бета-блокери, бензодиазепини, опиати, ацетаминофен, трициклични антидепресанти и салицилати се асоциират с висок риск и леталитет.

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

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

- България
- Румъния
- Украйна
- Грузия
- Молдова

Координационният център по отравянията може да бъде основан върху изключително богатия опит на българските медици и фармацевти от Варненски регион и да предоставя информация за токсичността, риска и лечението на различни видове вещества. Такъв център може и практически да съдейства за справяне с отравянията, за системно намаляване на разпространение на наркотични вещества и други отрови чрез подобряване на

информираността на обществото чрез използването на ефикасни, надеждни и рентабилни методи, особено през модерни среди като интернет и социалните мрежи, радио и телевизия. Към предложени център може да бъде създадено звено по „Токсикологична бдителност“, което осъществява идентифициране и оценка на токсичните рискове, съществуващи в общността и оценка на мерките, предприети за тяхното намаляване или премахване.

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

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

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

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

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

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

- Разбиране на значението на лекарствената безопасност – исторически примери и медикаментозни увреждания
- Предотвратяване на НЛР и токсични явления, при употреба на лекарствени продукти общи рискови фактори, индивидуални рискови фактори, насоки за лечение и информация за безопасност

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

Структура на приложение за автоматизирана оценка на риска от отравяне

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





Фиг. 23 Диаграма на процеса на работа на мобилно приложение за автоматизирана оценка на риска от отравяния с медикаменти и координационен център

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

обратна връзка към пациента. Получената информация може да бъде обсъдена с лекаря или фармацевта.

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

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

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

## Изводи

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

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

## Заклучение

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

## Приноси

Приноси с потвърдителен, научно- приложен и оригинален характер :

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

Списък с публикации по темата

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