

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ПЛЕВЕН

Катедра «Фармакология и токсикология»

УМБАЛ «Д-Р ГЕОРГИ СТРАНСКИ» ЕАД

гр. ПЛЕВЕН

Клиника по Токсикология

Д-р Олимпиада Александровна Атмажова

***«Клинико-епидемиологични
особености на остри отравяния с
церебротоксични медикаменти»***

Автореферат

**на дисертационен труд за присъждане
на образователна и научна степен «ДОКТОР»**

Научен ръководител:

Доц. д-р Евгения Бързашка-Христова, д.м.

Плевен, 2020 година

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ПЛЕВЕН

Катедра «Фармакология и токсикология»

УМБАЛ «Д-Р ГЕОРГИ СТРАНСКИ» ЕАД

гр. ПЛЕВЕН

Клиника по Токсикология

Д-р Олимпиада Александровна Аتماжова

**«Клинико-епидемиологични особености на остри
отравяния с церебротоксични медикаменти»**

Автореферат

на дисертационен труд за присъждане
на образователна и научна степен «ДОКТОР»
по научна специалност «Токсикология»

Научен ръководител:

Доц. д-р Евгения Бързашка-Христова, д.м.

Рецензенти:

Проф. Д-р Камен Канев, д.м.н.

Доц. Васил Атанасов, д.м., д.х.

Научно жури:

Проф. Д-р Камен Канев, д.м.н.

Доц. Васил Атанасов, д.м., д.х.

Проф. Д-р Петко Маринов, д.м.

Доц. Д-р Галя Ставрева, д.м. – председател

Доц. Д-р Евгения Бързашка, д.м.

Плевен, 2020 година

Дисертационният труд съдържа общо 253 страници и е онагледен с 23 схеми, 113 таблици и 117 фигури. Библиографията обхваща 355 източника, от които 51 на кирилица и 304 на латиница.

Номерата на фигурите и таблиците в автореферата, отговарят на номерата на фигурите и таблиците в дисертационния труд.

Докторантът работи като асистент в клиника по «Клинична Токсикология», към УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ ЕАД, катедра «Фармакология и токсикология», сектор «Токсикология».

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита пред научно жури на катедрен съвет при катедра «Фармакология и токсикология», МУ – Плевен на 29.06.2020г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 23.10.2020 г. от 13:00 часа зала «Амброаз Паре» в Телекомуникационен Ендоскопски Център (ТЕЛЕЦ) към Медицински Университет гр. Плевен. Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ – Плевен на адрес: <http://www.pleven.bg/>

Съдържание

Въведение.....	6
Цел, задачи и методология на изследването.....	7
I. Цел.....	7
II. Задачи.....	7
III. Материал и методи.....	7
3.1. Обект на настоящата научна разработка.....	7
3.2. Изследван контингент.....	8
3.3. Включващи критерии.....	8
3.4. Изключващи критерии.....	8
3.5. Основни показатели за наблюдение.....	8
3.6. Постановка на проучването.....	9
3.7. Място на проучването.....	9
3.8. Време на проучването.....	9
3.9. Източници на информация.....	9
3.10. Методи.....	10
Резултати.....	12
I. Определяне на динамиката, структурата и честотата на острите екзогенни интоксикации и суицидни опити с ЦТМ в Плевенския регион за периода 2011 – 2015г.....	12
1. Брой на отравянията с ЦТМ в Плевенския регион.....	12
3.2. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ по пол.....	13
3.3. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ по социален статус.....	15
3.4. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според образователния ценз.....	15
3.5. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според поредността на суицидните опити.....	16
II. Определяне на водещите етиологични групи и лекарствени средства с ЦТД, характера и вида на придружаващите медикаменти и/или психоактивни вещества при острите ОЕИ с ЦТМ.....	17
1. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според етиологичните групи.....	17
2. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според водещи лекарствени препарати.....	18
3. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според придружаващите вещества/ медикаментите.....	20
4. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според придружаващата група медикаменти с ЦТД.....	22
III. Определяне на основната причина за възникване на ОЕИ с ЦТМ и наличието или липсата на коморбидност.....	22
1. Разпределение на случаите според мотивите за ОЕИ с ЦТМ.....	22
VI. Определяне на особеностите на клиничното протичане на ОЕИ с ЦТМ.....	28
1. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според степента на промяна на съзнанието.....	28
2. Клинично протичане на ОЕИ с ЦТМ.....	32
3. Продължителност на ОЕИ с ЦТМ.....	33
4. Изход от заболяването.....	35
V. Определяне на основните показатели на свободнорадикалните процеси.....	36
Обсъждане.....	40
Модел на превенция и терапевтично поведение при ОЕИ с ЦТМ.....	65
I. Превантивни мерки.....	65
II. Модел за терапевтично поведение при пациенти с остри отравяния с ЦТМ.....	67
Изводи.....	73
Приноси.....	74
Списък на научните публикации във връзка с дисертационния труд.....	75

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

Съкращения на английски

CAT – каталаза

GP – глутатионпероксидаза

MDA – малонов диалдеhid

SH – групи - сулфхидрилни групи

Съкращения на български

ААП – атипични антипсихотици

АКР – алкално-киселинно равновесие

АОС – антиоксидантен статус

АТД – антидепресант

АХ – артериална хипертония

БАР – биполярно афективно разстройство

БЗД – бензодиазепини

ДС – дихателната система

ЕКГ – електрокардиограма

КАП – конвенционални антипсихотици

КАС – киселинно-алкално състояние

КНС – количествено нарушение на съзнанието

НМС – невролептичен малигнен синдром

ОЕИ – остри екзогенни интоксикации

ПКК – пълна кръвна картина

ПОЛ – пероксидно окисление на липидите

ССС – сърдечно-съдовата система

ТБК – тиобарбитурова киселина

ЦНС – централна нервна система

ЦТД – церебротоксично действие

ЦТМ – церебротоксичен медикамент

ВЪВЕДЕНИЕ

Днес са известни над 5 мил потенциално отровни химични вещества и съединения, които излагат на риск населението на планетата. През последните години, поради активната индустриализация, химизация и развитието на науката, броят и разнообразието им ежегодно нараства с десетки хиляди. Това прави острите екзогенни отравяния много актуален, социален и медицински проблем, който често е свързан с ранна загуба на работоспособност и живот.

Към края на ХХ век. химичния травматизъм, според Световната федерация на токсикологичните центрове (1999 г.), заема 2-ро място като причина за смърт след сърдечно-съдовите заболявания и е основната причина за смърт на хората в трудоспособна възраст.

В настоящия момент, най-разпространените остри екзогенни интоксикации са лекарствените (60%), като водещи са интоксикациите с психотропни медикаменти. Това се дължи главно на разширеното им приложение не само в психиатрична и неврологична, но също така и в терапевтична и наркологична практика.

С глобализацията на фармакологичната промишленост и лесната достъпност до медикаменти с церебротоксично действие, последните данни на СЗО сочат, че острите екзогенни интоксикации с тази група токсични нокси се формират като нова патология с бързо развитие, по-агресивна по характер, обхващаща различни възрастови групи и протичащи с тежка клинична картина.

Под психотропни медикаменти се подразбира лекарствени средства, използвани за лечение на психични заболявания, включително и гранични състояния. Първите съвременни психотропни лекарства са създадени в началото на 50-те години ХХ век. При прием във високи дози те стават церебротоксични.

Тяхната особеност е развитието на «съчетани» отравяния в следствие на едновременен прием във високи дози на няколко вида лекарствени препарати с церебротоксично действие.

Необходимостта от клинично-епидемиологично проучване в динамика на ОЕИ с ЦТМ е свързано с честотата и тежестта на тази патология, както и преждевременната загуба на човешки потенциал чрез химически травматизъм. Това прави темата актуална за съвременната токсикология.

ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И МЕТОДОЛОГИЯ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

I. ЦЕЛ

Клинико-епидемиологично проучване на острите екзогенни отравяния с церебротоксични медикаменти (ЦТМ) в регионален аспект, анализ на патологията и изграждане на модел за диагностично-терапевтично поведение.

II. ЗАДАЧИ

1. Определяне на честотата, динамиката и структурата на острите екзогенни интоксикации и суицидните опити с церебротоксични медикаменти в Плевенски регион за периода 2011 – 2015г.
2. Определяне на водещите етиологични групи и лекарственни средства с церебротоксично действие, характера и вида на придружаващите медикаменти и/или психоактивни вещества при острите екзогенни интоксикации с церебротоксични медикаменти.
3. Определяне на основната причина за възникване на острите отравяния с церебротоксични медикаменти и наличието или липсата на коморбидност.
4. Определяне на особеностите на клиничното протичане на интоксикациите - степен на промяна на съзнанието, ход и изход от заболяването.
5. Определяне на основните показатели на свободно радикалните процеси при пациенти в коматозно състояние над 18 годишна възраст, с данни за остра интоксикация с церебротоксични медикаменти и здрави контроли.
6. Анализ на патологията и изготвяне на модел за диагностично-терапевтично поведение.

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

3.1. Обект на настоящата научна разработка е токсичния травматизъм при остри екзогенни интоксикации с церебротоксични медикаменти.

- За изследването на епидемиологичната характеристика е проведено ретро-проспективно проучване на всички пациенти, лекувани в Клиника по Клинична Токсикология на УМБАЛ «Д-р Г. Странски» през периода януари 2011 г. – декември 2015 г. по повод остри екзогенни интоксикации с церебротоксични медикаменти.

- С оглед определяне на оксидативния стрес изследвани са пациенти над 18 г възраст в коматозно състояние, лекувани в Клиника по Клинична Токсикология на УМБАЛ «Д-р Г. Странски» през периода май 2014 г. – октомври 2016 г. по повод остри екзогенни интоксикации с церебротоксични медикаменти и контроли върху здрави доброволци през същия период.

3.2. Изследван контингент:

1. Обхванати са 412 пациента на възраст от 0 до 85 години, лекувани в Клиника по Токсикология на УМБАЛ «Д-р Г. Странски» през периода януари 2011 г. – декември 2015 г. по повод остри екзогенни интоксикации с церебротоксични медикаменти.

2. При 21 от пациентите на възраст от 18 до 72 години в коматозно състояние, лекувани в Клиника по Клинична Токсикология на УМБАЛ «Д-р Г. Странски» през периода май 2014 г. – октомври 2016 г. по повод остри екзогенни интоксикации с церебротоксични медикаменти и при 23 здрави доброволци на възраст от 19 до 84 години са изследвани основните показатели на свободнорадикалните процеси.

3.3. Включващи критерии:

- Пациенти, с остри екзогенни интоксикации с церебротоксични медикаменти, лекувани в Клиника по Клинична Токсикология на УМБАЛ «Д-р Г. Странски» през периода януари 2011 г. – декември 2015 г.
- Пациенти над 18 годишна възраст, в коматозно състояние, лекувани в Клиника по Токсикология на УМБАЛ «Д-р Г. Странски» през периода май 2014 г. – октомври 2016 г. по повод остри екзогенни интоксикации с церебротоксични медикаменти,
- Доброволци над 18 годишна възраст, без придружаващи остри и хронични заболявания и не приемащи медикаменти през последните 6 месеца.

3.4. Изключващи критерии:

- Пациенти, лекувани в Клиника по Клинична Токсикология на УМБАЛ «Д-р Г. Странски» през периодите януари 2011 г. – декември 2015 г., при които в хода на заболяването не се потвърди приема на церебротоксични медикаменти.
- Доброволци над 18 годишна възраст, на които им открито придружаващо хронично заболяване 6 месеца преди взимането на пробата за основните показатели на свободнорадикалните процеси.

3.5. Основни показатели за наблюдение:

1. Честота и динамика на острите екзогенни интоксикации с церебротоксични медикаменти.
2. Възраст на пациентите.
3. Пол на пациентите.
4. Социален статус на пациентите.
5. Образование на пациентите.

6. Вид на водещата церебротоксична група медикаменти.
7. Вид на водещия церебротоксичен медикамент
8. Вид на отравянето – моноотравяне или комбинирано отравяне.
9. Вид на придружаващия медикамент и/или психоактивно вещество.
10. Причина за острата медикаментозна интоксикация – случайни или суицидни опити.
11. Честота на суицидните опити – пореден.
12. Причини довели до отравянето - психично страдание, предозиране, семеен скандал, любовна драма, конфликт с родителите, дете, оставено без надзор, тормоз в училище, безсъние, нежеланна бременност, безработица/затруднени социални условия, тежко здравословно състояние, не споделят причината, по погрешка.
13. Наличие на придружаващо соматично и/или психично разстройство.
14. Тежест на отравянето – съобразно приетите в медицината критерии за оценка на тежестта на отравянията.
15. Изход от заболяването.
16. Показатели на пероксидацията на липидите – липидни хидропероксиди, реактивни съединения на тиобарбитуровата киселина – малонов диалдехид.
17. Показатели на компонентите на антиоксидантната система – сулфхидрилни групи, глутатион-пероксидазна активност, каталазна активност.

3.6. Постановка на проучването:

Епидемиологичното проучване е ретро-проспективно (амбиспективно), а проучването на ОС е проспективно. Авторът на дисертационният труд е участвал в лечението, изследването и наблюдението на тези пациенти.

3.7. Място на проучването: Клиника по Клинична Токсикология на УМБАЛ «Д-р Г. Странски», МУ – Плевен.

3.8. Време на проучването:

- януари 2011 г. – декември 2015 г.
- май 2014 г. – октомври 2016 г

3.9. Източници на информация:

Медицинската документация на пациенти с остри екзогенни интоксикации с церебротоксични медикаменти лекувани в Клиника по Клинична Токсикология на УМБАЛ «Д-р Г. Странски» – „История на заболяването”.

3.10. Методи:

1. Клинични методи на изследване на пациентите в хода на остри отравяния с церебротоксични медикаменти:

- Анамнеза;
- Обективно състояние.

2. Документален метод:

• Анализ на документи – случаите са обработени ретроспективно или проспективно посредством извличане на необходимите данни от медицинските документи на пациентите и данните от специално изготвен фиш (приложение 1).

3. Лабораторни методи на изследване – обработка на лабораторните данни от специално изработен фиш (приложение 2):

- Липидни хидропероксиди в плазмата/серума (Yagi K, 1987).
- Реактивни съединения на тиобарбитуровата киселина с кръвта (Asakawa T и Matsushita S, 1980).
- Обща концентрация на сулфхидрилни групи в кръвта (Ellman GL, 1959).
- Обща глутатион-пероксидазна активност на кръвта (Pereslegina I, 1989).
- Обща каталазна активност на кръвта (Sigma Chemie Catalog, 1996).

4. Статистически методи за обработка и анализ:

4.1. Описателни методи и методи за оценка.

• Вариационен анализ на количествени променливи – средна стойност, стандартно отклонение, минимум, максимум.

• Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови), който включва абсолютни честоти, относителни честоти (в проценти), кумулативни относителни честоти (в проценти).

- Графични изображения.

4.2. Методи за проверка на хипотези

• Параметрични:

- Т-тест за две независими извадки (Independent Samples T-Test) – проверка за равенство на две средни;
- Т-тест за една извадка - проверка за равенство на средна стойност и конкретна стойност.

• Непараметрични методи:

- Методи на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива;
- Метод на Ман-Уйтни (Mann-Witney) – сравняване на две групи на една количествена променлива, когато разпределението не е нормално;
- Метод на Крускал-Уолис (Kruskal Wallis Test) – сравняване на повече от две групи на една количествена променлива, когато разпределението не е нормално;
- Метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – търсене на зависимост между две качествени променливи.

4.3. Корелационен анализ:

- Параметричен коефициент на линейна корелация – Пирсън;
- Непараметричен коефициент на линейна корелация – Спирман.

Използваното критично ниво на значимост е $\alpha = 0.05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка α .

Обработката, анализът и графичното представяне на данните е извършено със софтуерните статистически програми SPSS и MS Excel 2007.

РЕЗУЛТАТИ

I. ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ДИНАМИКАТА, СТРУКТУРАТА И ЧЕСТОТАТА НА ОСТРИТЕ ЕКЗОГЕННИ ИНТОКСИКАЦИИ И СУИЦИДНИ ОПИТИ С ЦЕРЕБРОТОКСИЧНИ МЕДИКАМЕНТИ В ПЛЕВЕНСКИЯ РЕГИОН ЗА ПЕРИОДА 2011 – 2015г.

1. Брой на отравянията с церебротоксични медикаменти в Плевенския регион.

През периода 2011–2015 година в Клиника по Токсикология са лекувани **1683** пациента с остри интоксикации, от които **790** пациенти с остри медикаментозни отравяния, от които **412** пациента с интоксикации с церебротоксични медикаменти (Фигура 3).

Фигура 3. Общ брой отравяния през изследвания период.



Относителният дял на острите отравяния ЦТМ спрямо общия брой отравяния за периода е **24,48%**, като за отделните години варира от **20,88%** до **29,72%**.

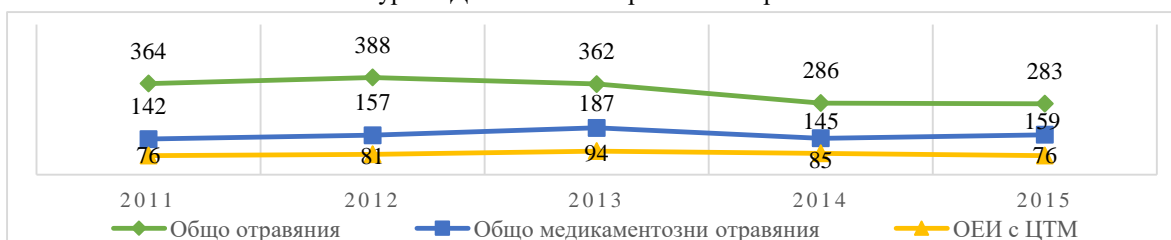
Относителният дял на острите отравяния ЦТМ спрямо общия брой медикаментозни отравяния в проучваната група за периода е **52,15%**, като за отделните години варира от **47,80%** до **58,62%**.

Средно годишно в Клиника по Клинична Токсикология са лекувани **158 ± 17,804** пациенти с остри медикаментозни отравяния, **82,4 ± 7,503** пациенти с остри отравяния с ЦТМ.

2. Динамиката на отравянията с ЦТМ през периода 2011 – 2015г.

Динамиката на общия брой медикаментозни отравяния, броя на ОЕИ с ЦТМ през периода 2011–2015 г. по данни на Клиника по Клинична Токсикология е представена на Фигура 4.

Фигура 4. Динамика на отравянията през 2011 – 2015 г.



През периода 2011–2015 г. общият брой отравяния намалява, на фона на леко покачване на случаите на медикаментозните отравяния през 2013 г. и спад през 2014 г. Относителния дял на ОЕИ с ЦТМ се запазва на същото ниво, въпреки намаляването на абсолютния брой случаи.

Абсолютният брой на отравянията с ЦТМ е най–висок през 2013 г.(n=93), след което намалява с 9.57% през 2014г и с 19,15% през 2015г. На фона на намаляването на абсолютния брой през 2014 г се наблюдава увеличаване на относителния им дял с 8% за същата година и с спад през 2015 г до 47,8%.

От направения анализ се вижда, че динамиката на ОЕИ с ЦТМ не се влияе от динамиката на абсолютния брой интоксикации и от броя на медикаментозните интоксикации и се запазва като сравнително постоянна величина през целия изследван период.

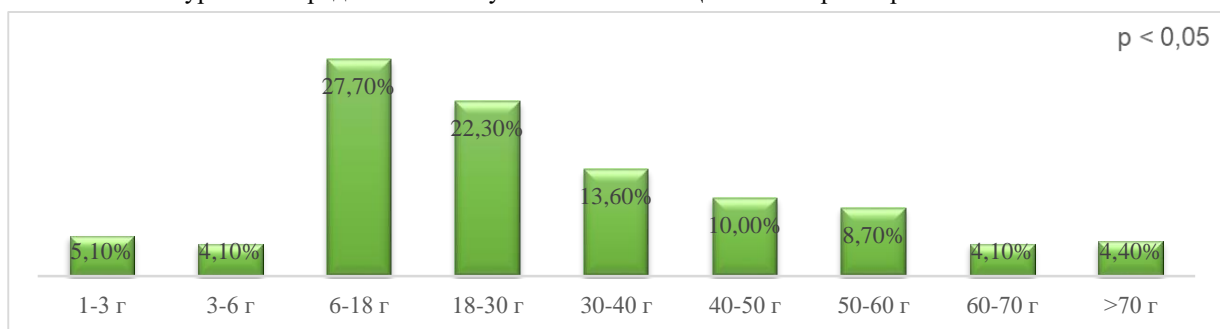
3. Структура и честота на острите екзогенни интоксикации с ЦТМ.

3.1. Разпределение на случаите с ОЕИ с ЦТМ по възраст.

Включените в проучването 412 пациента с ОЕИ с ЦТМ са разпределени в 9 групи (Фигура 6). Наблюдава се статистически значимо ($p < 0,05$) стръмно увеличаване на относителния дял на интоксикациите с ЦТМ във възрастовата група 6 – 18 г. (n=114), последвано от намаляване на отравянията, като 50 % от тази патология се среща в млада, активна възраст между 18 – 30 години (n=206).

При разпределението на случаите по възрастови групи през изследвания период се установява, че най–голям абсолютен брой се регистрира през 2013 г във възрастовата група 6–18 г. (n=31), най–висок относителен дял е наблюдават в 2015 г в същата възрастова група (35,5%).

Фигура 6. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ по възраст през 2011 – 2015 г.



3.2. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ по пол.

От изследваните 412 пациенти с остри отравяния с ЦТМ 280 случая са от женски пол – 68% с 95% ДИ от 48% до 64%, а 132 са от мъжкия пол 32% с 95% ДИ от 23 до 26%

(Таблица 7), като се установява статистически значима разлика между тези показатели $p < 0,05$.

Таблица 7. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ по пол.

Пол	2011	2012	2013	2014	2015	Всичко	
Мъже	Абсолютен брой	28	26	28	27	23	132
	Относителен дял, %	36,84%	32,1%	29,79%	31,76%	30,26%	32%
Жени	Абсолютен брой	48	55	66	58	53	280
	Относителен дял, %	63,16%	67,9%	70,21%	68,24%	69,74%	68%

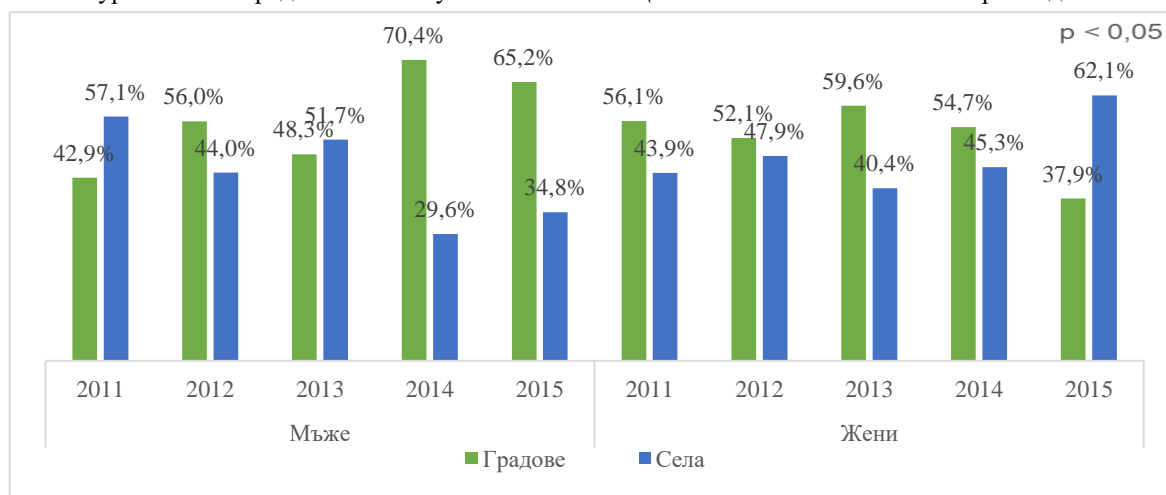
Честотата на ОЕИ с ЦТМ при разпределение по пол остава постоянна през годините, като 2 пъти са по-чести при женския пол. Средната честота на заболяемостта с тази патология в Плевенския регион за периода съставя: жени $42,09 \pm 4,728$ на 100 000 човека население, мъже – $20,47 \pm 1,851$ на 100 000 човека население.

През целия период на изследването абсолютния брой и относителния дял на жените превалят над мъжете ($p < 0,05$), а средната възраст при жените ($29,38 \pm 19,84$) и при мъжете ($29,08 \pm 17,63$) е почти еднаква (статистически не значима): $29 \text{ г} \pm 19,14$. Възрастовия диапазон варира: при жените от 1г до 85 г, а при мъжете от 1г до 79 г .

Количественото увеличение (статистически значимо – $p < 0,05$) на пациентите от женски пол достигат пикови показатели през ученическата възраст и се запазват такива през трудоспособната възраст. Относителния им дял варира от 46,4% до 83,3% (50–60 г възраст).

При разпределение по местоживее и пол през изследваните години наблюдаваме статистически значима разлика: през 2012 ($n=14, 56\%$), 2014 ($n=19, 70,4\%$) и 2015 ($n=15, 65,2\%$) години преобладават пациентите от мъжки пол сред градското население над тези от селското население. При жените се наблюдава същата тенденция (в диапазона от 52,1% до 59,6%) с изключение на 2015 г (жените от селата превалят над жените от градовете с $n=33, 62,1\%$) (Фигура 11.1).

Фигура 11.1. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ по местоживее и пол през годините.



3.3. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ по социален статус.

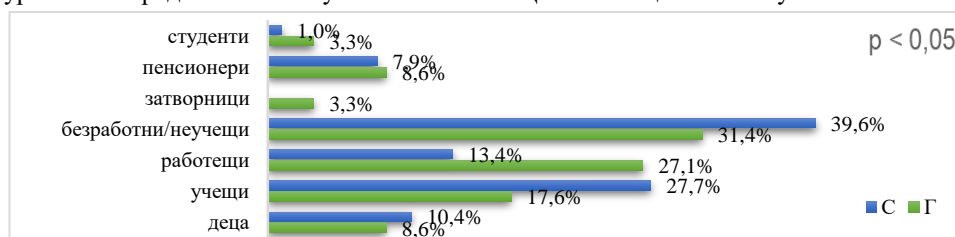
Според социалния статус пациентите с ОЕИ с ЦТМ се оформят в 7 групи, като най-голям относителен дял имат безработните/не учещи – 35% (n=146), последвани от ученици – 23% (n=93) и работещи – 20% (n=84) (Таблица 13).

Таблица 13. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ по социален статус.

Социална група	Абсолютен брой	Относителен дял, %
Деца	39	9,5%
Ученици	93	22,6%
Работещи	84	20,4%
Безработни/неучещи	146	35,4%
Затворници	7	1,7%
Пенсионери	34	8,3%
Студенти	9	2,2%

Наблюдава се статистически значима разлика ($p < 0.05$) в разпределението на ОЕИ с ЦТМ сред работещите и студентите според населеното място, като преобладават работещите от градовете – 27,7% (n=57), а в селата са – 13,4% (n=27), съотношението град:село при групата на студентите е 3:1. В останалите групи относителния дял на селското население превалява над градското (Фигура 15).

Фигура 15. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ по социален статус и населено място.



3.4. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според образователния ценз.

В зависимост от образователния ценз пациентите с ОЕИ с ЦТМ се разделят в 7 групи. Установява се най-голям относителен дял при пациенти със средно образование – 35% (n=142), последвани от пациенти с основно образование – 27% (n=110) и такива с начално – 11% (n=46), а пациентите без образование са – 9% (n=38) (Таблица 16).

Таблица 16. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според образователния ценз.

	Без образование	Дете	Начално	Основно	Средно	Професионален бакалавър	Висше
Абсолютен брой	38	45	46	110	142	6	25
Относителен дял, %	9,2%	10,9%	11,2%	26,7%	34,5%	1,5%	6,1%

3.6. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ по структура.

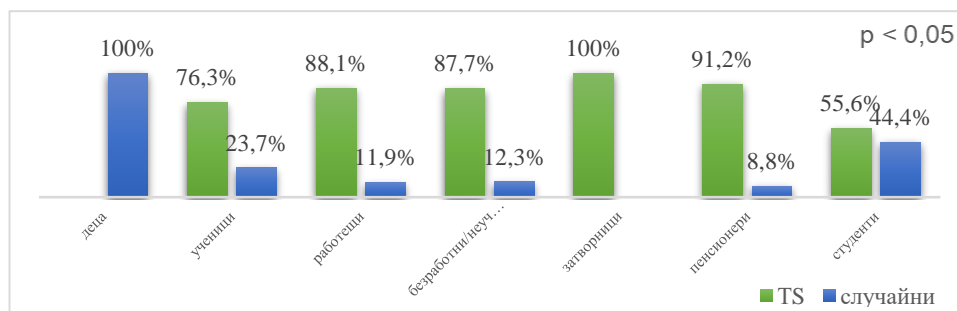
При разпределение на ОЕИ с ЦТМ по структура значително преваляват опитите за самоубийство – 77% (n=316) пред случайните интоксикации – 23%, n=96 (Фигура 19) – статистическа достоверност $p < 0.05$.

Фигура 19. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ по структура.



При разпределение на случаите по структура и социален статус статистически значимите ($p < 0.05$) наблюдения сочат, че при децата интоксикациите са изцяло случайни – 100%, а при затворниците са само опити за самоубийство – 100%. В другите изследвани групи значително превалират опитите за самоубийство над случайните интоксикации – диапазон от 88,1% до 55,6%, само в групата на студентите структурното разпределение е с леко превалиране на опитите за самоубийство – 55,6% над случайните интоксикации – 44,4% (Фигура 27).

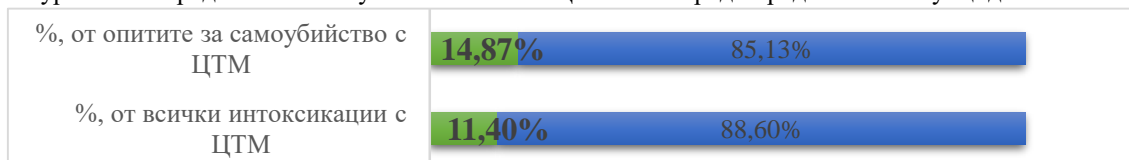
Фигура 27. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ по структура и социален статус.



3.5. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според поредността на суицидните опити.

Относителния дял на пациентите с повече от 1 пореден суициден опит с ЦТМ съставлява 11,4% от всички ОЕИ с ЦТМ и 14,87% от всички случаи на самоотравяне ($n=47$) лекувани в Клиниката по Токсикология (Фигура 31).

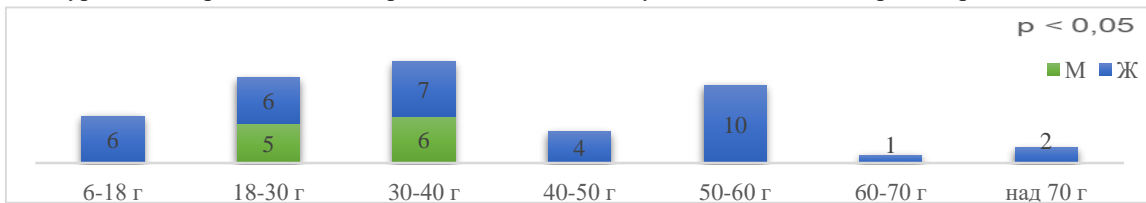
Фигура 31. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ по според поредността на суицидните опити.



При разглеждане на поредността на опити за самоубийство с ЦТМ според възрастта и пола статистически значимото ($p < 0.05$) наблюдение е, че жените доминират над мъжете – 76,59% ($n=36$) (мъжете съставлява 23,41% ($n=11$)), и че пациентите от мъжки пол се наблюдават само във върастовите групи 18–30 г и 30–40 г, докато поредните суицидни опити са характерни жените във всички възрасти. Най-голям брой поредни

опити при жените се наблюдават в 50–60 годишна възраст (n=10) (Таблица 32, Фигура 32).

Фигура 32. Разпределение на поредните опити за самоубийство с ЦТМ според възрастта и пола.



II. ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ВОДЕЩИТЕ ЕТИОЛОГИЧНИ ГРУПИ И ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА С ЦЕРЕБРОТОКСИЧНО ДЕЙСТВИЕ, ХАРАКТЕРА И ВИДА НА ПРИДРУЖАВАЩИТЕ МЕДИКАМЕНТИ И/ИЛИ ПСИХОАКТИВНИ ВЕЩЕСТВА ПРИ ОСТРИТЕ ЕКЗОГЕННИ ИНТОКСИКАЦИИ С ЦЕРЕБРОТОКСИЧНИ МЕДИКАМЕНТИ.

1. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според етиологичните групи.

През целия изследван период водещата етиологична група медикаменти е групата на транквилизаторите – 45 % (n=185), последвана от противоепилептичните медикаменти = 25% (n=101) и антипсихотиците – 15% (n=62) (Фигура 35).

Фигура 35. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според етиологичните групи медикаменти.



При разпределение на случаите с ОЕИ с ЦТМ в зависимост от етиологичните групи медикаменти през годините установихме статистически значими ($p < 0.05$) тенденции (Фигура 36):

1. Медикаментите от групата на «Транквилизаторите» се задържат на водещите позиции като етиологичен фактор и след покачване на относителния им дял през 2012 г регистрира се спад в тази група в диапазон от 31,6% през 2015 г (n=24) до 57,3 % през 2012г (n=47) и тенденция за намаляване на случаите.

2. «Противоепилептичните» медикаменти се задържат на постоянно ниво през годините с тенденция към увеличаване – среден относител дял – 24,34%±6.

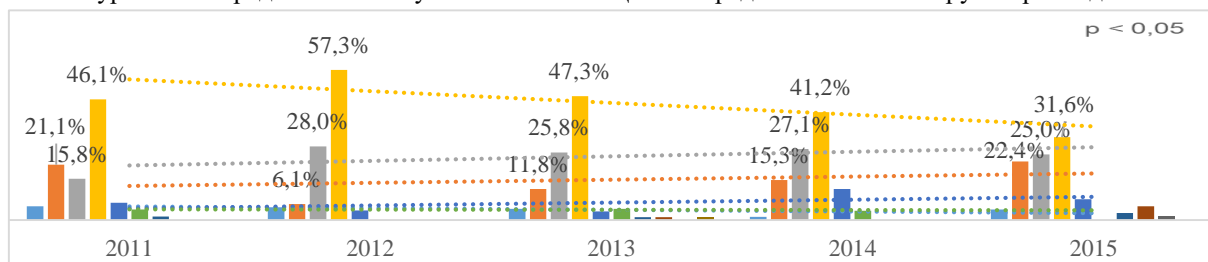
3. «Антипсихотиците», след регистрирания спад с 3 пъти през 2012 година (6,1%, n=5) постепенно увеличават делът си през годините като токсична нокса – 11,8% (n=11) – 15,3% (n=13) – 22,4% (n=17).

4. «Антидепресантите» се задържат на сравнително ниско ниво (3,92%±2) като причина за ОЕИ с ЦТМ и се бележи намаляващата им тенденция.

5. Употребата на психостимуланти довела до развитието на ОЕИ бележи възходяща тенденция с годините, като максималния им дял се регистрира през 2014 г – 11,8% (n=10).

6. Интоксикациите с «Опиати» не се установяват през всички изследвани години и се задържат на сравнително ниско ниво – 3,9 % като етиологичен фактор, с намаляваща тенденция на честота им.

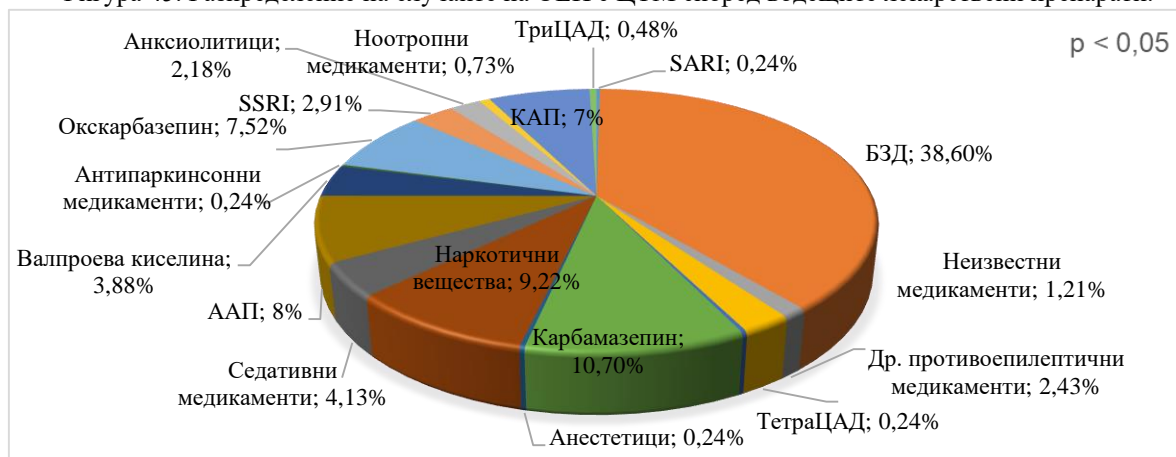
Фигура 36. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според етиологичните групи през годините.



2. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според водещи лекарствени препарати.

През целия изследван период водещата група лекарствени препарати е групата на бензодиазепините – 36,8 % (n=159), последвана от карбамазепини – 10,7% (n=44) и наркотичните вещества с ЦТД – 9,2% (n=38) (Фигура 45).

Фигура 45. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според водещите лекарствени препарати.



При разпределението на случаите на ОЕИ с ЦТМ според водещите лекарствени препарати през годините установяваме няколко статистически значими ($p < 0.05$) тенденции (Фигура 46):

1. «Бензодиазепините» са водеща група медикаменти при ОЕИ с ЦТМ, което се доказва и статистически ($p < 0.05$). Техния диапазон варира от 22,4% ($n=17$) през 2015 до 53,7% през 2012г ($n=44$). Наблюдаваме тенденция за намаляване на случаите при тази група медикаменти. Относителния дял на бензодиазепините спрямо всички медикаментозни интоксикации съставя 2,13% а спрямо всички интоксикации регистрирани в Клиника по Клинична Токсикология е 9,45%.

2. «Карбамазепина» бележи покачваща се тенденция през изследваните години и средната му честота е около 10,66%, като най-ниската стойност е регистриран през 2011 г – 2,6%, а най-високата през 2015 г – 19,7 ($n=2$ – $n=15$).

3. Острите отравяния с «наркотични вещества» регистрирана като ОЕИ в Клиника по Клинична Токсикология за изследвания период възлиза на 9,2% ($n=38$) от интоксикациите с ЦТМ (2,26% от всички интоксикации) и се задържа с постоянна тенденция през годините.

4. Диапазона на интоксикациите с «атипичните антипсихотици» варира от 4,9% ($n=4$) през 2012г до 11,8% ($n=9$) през 2011 г, като се наблюдават средно по 6 случая на година. Тенденцията е сравнително постоянна.

5. Наблюдава се спад в тенденцията на сотрите интоксикациите с «Окскарбамазепин» средно с около 1,5% на година. Максималния брой случаи се регистрира през 2012 – 10 случая, а минимума през 2015 г – 2 случая.

6. Интоксикациите с «конвекционални антипсихотици» бележат покачване при отравянията с тази група медикаменти. Минимума – 1,2% е регистриран през 2012 г., след което се наблюдава покачване (10 пъти) както в абсолютните стойности така и в относителния дял на интоксикациите – 11,8% ($n=9$) през 2015г.

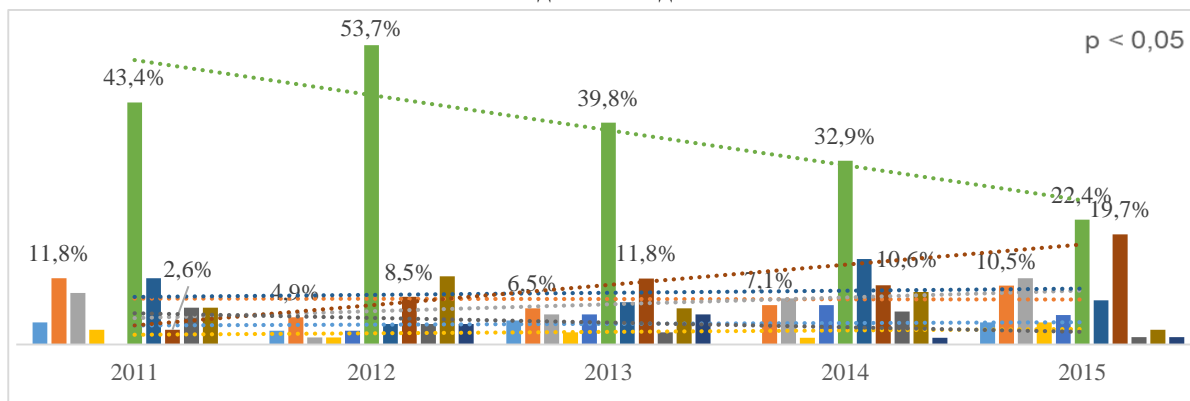
7. През 2011 г. не са регистрирани случаи на интоксикации със «седативни медикаменти», но в последващите години отравянията с тази група лекарства търпи постоянна динамика с около 4,5 случая на година.

8. Отравянията с «валпроева киселина» и «др. противоепилептични» медикаменти (Ламотриджин) варират с около 3-5 случая годишно.

9. Общо регистрираните случаи на ОЕИ с SSRI медикаменти са 12 – 2,9%, като през 2014 г. няма регистрирани отравяния с тази група медикаменти, а през останалите години са по 3 случая на година.

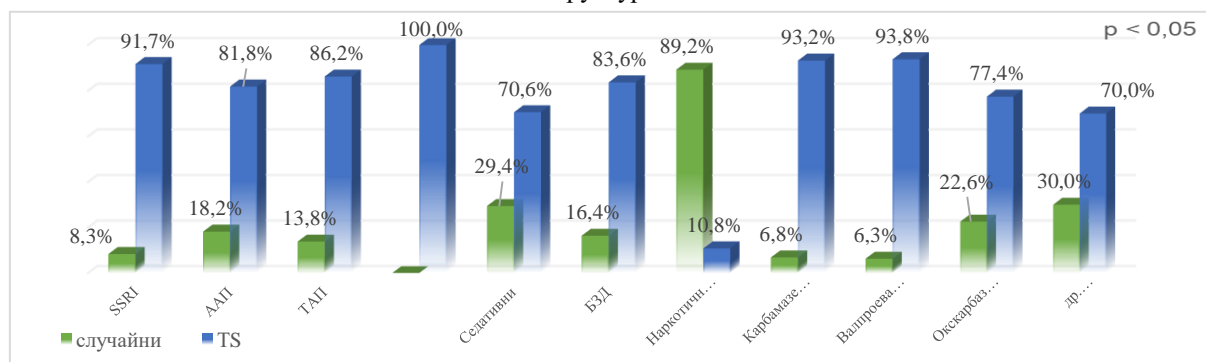
10. Делът на интоксикациите с «Анксиолитици» съставлява 2,2%, 9 случая през изследвания период. Честотата на отравянията с «неизвестните» медикаменти с предимно засягане на функциите на ЦНС е 1,2%.

Фигура 46. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според водещите лекарствени препарати през изследваните години.



Статистически значимите ($p < 0,05$) резултати, получени след разпределението на случаите на ОЕИ с ЦТМ според водещите лекарствени продукти и структурата (Фигура 50) сочат, че в групата «наркотични вещества» значително превалират случайните интоксикации над опитите за самоубийство – 89,2% срещу 10,8%, а в групата на анксиолитиците 100% от случаите са опит за самоубийство. В 70-80% от случаите на ОЕИ с окскарбазепин, седативни и други противоепилептични медикаменти, причината за отравянето е суицидна нагласа. В групите атипични антипсихотици, конвекционални антипсихотици и бензодиазепини от 80 до 90% от случаите са опит за самоотравяне и над 90% от пациентите с интоксикации с SSRI, карбамазепин и валпроева киселина са били с опити за самоубийство.

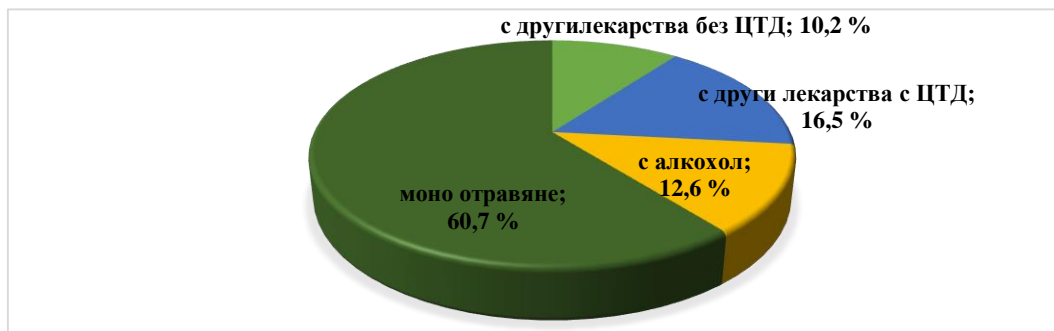
Фигура 50. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според водещите лекарствени препарати и структурата.



3. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според придружаващите вещества/медикаменти.

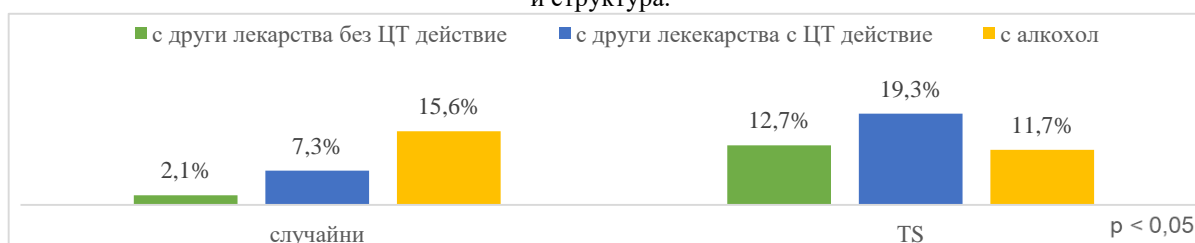
При 250 пациента (60,7%) наблюдаваме моно отравяне (т.е. с един медикамент), а при останалите 162 (48,9%) пациента наблюдаваме комбинирани интоксикации с други лекарствени вещества с/без ЦТД и с алкохол (Фигура 54).

Фигура 54. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според придружаващите вещества/медикаменти.



При разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според придружаващите вещества/медикаментите и структурата на интоксикациите (Фигура 59) направените наблюдения са статистически значими ($p < 0,05$) и сочат, че при 0,48% от случайните на ОЕИ с ЦТМ са комбинирани с лекарства без церебротоксично действие, 1,69% комбинирани с медикаменти с церебротоксично действие и 3,64% са комбинирани с алкохол. При суицидните опитите 9,71% от случаите са комбинирани с други лекарства без церебротоксично действие, 14,8% от отравянията са комбинирани с други лекарства с церебротоксично действие и 8,98% са комбинирани с алкохол. Следователно: комбинирането на ЦТМ с други медикаменти без ЦТД 9 пъти по-често срещано при опитите за самоубийство, а комбинирането на ЦТМ с други препарати с подобно действие 14 пъти по-често срещано при случаите на самоотравяне в сравнение със случайните интоксикации. Съчетанието на ЦТМ и алкохол почти 3 пъти по-често срещано при опитите за самоубийство.

Фигура 59. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според придружаващите вещества/медикаментите и структура.



При повторните опити за самоотравяне (Фигура 60) в 23,4% от случаите се наблюдават комбинации с други медикаменти с церебротоксично действие, при 12,8 % комбинациите са или с алкохол или с медикаменти без церебротоксично действие.

Фигура 60. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според придружаващите вещества/лекарствени и поредността на суицидните опити.



4. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според придружаващата група медикаменти с ЦТД.

Най-честите придружаващи групи церебротоксични медикаменти са транквилизаторите (5,6%, n=23), последвани от антипсихотиците (4,6%, n=19). Относителния дял на антидепресантите е (2,9%, n=12), междинна позиция заемат противоепилептичните препарати (2,7%, n=11), опиатите съставят (1,2%, n=5) и с най-нисък относителен дял са ноотропните медикаменти (0,5%, n=2) и мускулните релаксанти (0,2%, n=1) (Фигура 64).

Фигура 64. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според придружаващата група медикаменти с ЦТ действие.



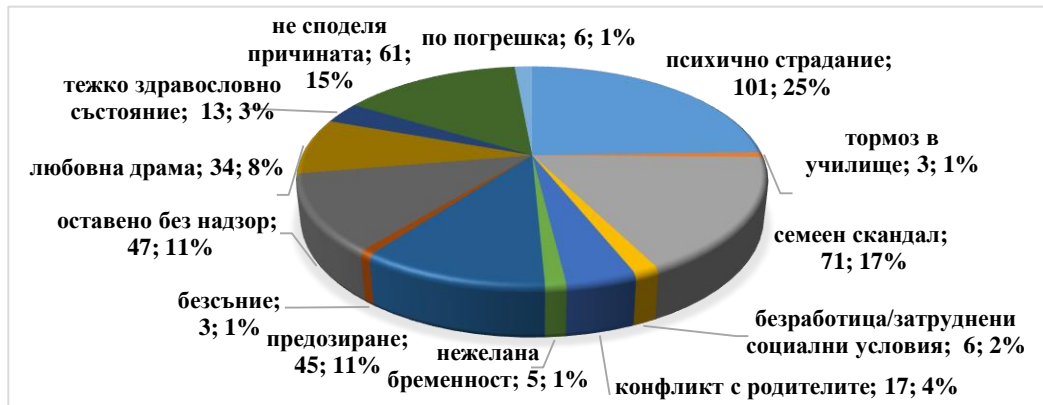
III. ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ОСНОВНАТА ПРИЧИНА ЗА ВЪЗНИКВАНЕ НА ОСТРИТЕ ОТРАВЯНИЯ С ЦТМ И НАЛИЧИЕТО ИЛИ ЛИПСАТА НА КОМОРБИДНОСТ.

1. Разпределение на случаите според мотивите за ОЕИ с ЦТМ.

Най-честата причина (Фигура 70) за настъпване на остри екзогенни интоксикации с ЦТМ е психичното страдание (25%, n=101). Семейният скандал е мотив при 17% от пациентите (n=71) с ОЕИ с ЦТМ. Относителния дял на пациентите, които не споделят причините за настъпилата интоксикация съставя 14,8% (n=61). В 11,4% от случаите интоксикациите настъпват в следствие на оставено без надзор дете – n=47, а в 10,9%

(n=45) – след неправилно дозиране на ЦТМ. При 8% (n=34) от случаите мотива за интоксикацията е били любовна драма, а в 4% (n=17) от случаите – конфликт с родителите. Тежкото здравословно състояние и безработицата/затруднените социални условия са били основна причина за развитието на ОЕИ в 2-3% от пациентите. Тормоз в училището, нежеланата бременност, погрешения прием и безсънието са мотиви за поведението при 4% от случаите на ОЕИ с ЦТМ.

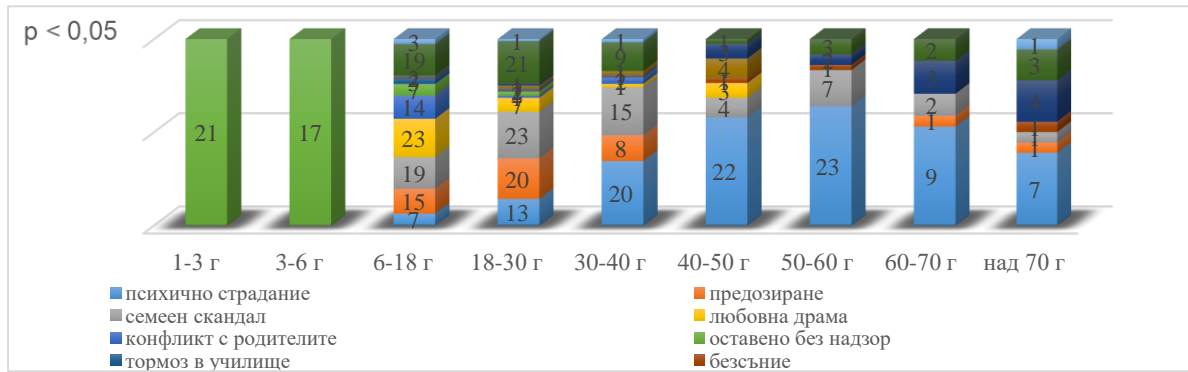
Фигура 70. Разпределение на случаите според мотивите за ОЕИ с ЦТМ.



Според мотивите за отравянията с ЦТМ регистрираме някои статистически значими наблюдения ($p < 0.05$) при възрастово разпределение (Фигура 72):

- При деца на 1-3 г. и 3-6 г. причините за развитието на интоксикации (100%) са пациенти оставени без надзор.
- При пациенти на възраст 6-18 г. 23 пациента са съобщили че причината за отравянето е любовна драма, а 19, че семеен конфликт. 19 пациента не съобщили за мотивите на отравянето. Мотивите при 15 пациента са били предозирание, а при 14 – конфликт с родители.
- В групата 18-30 г. 23-ма пациента сподели, че причините за интоксикациите са семеен конфликт. 20 са предозирали с медикаменти с церебротоксично действие. При 13 пациента интоксикациите настъпили поради психично страдание, а 21 пациент не съобщили за причините за мотивите.
- В последващите възрастови групи наблюдаваме увеличаване на броя на интоксикациите поради психично страдания (най-голям абсолютен брой – 23 във възрастова група 50-60г) и постепенно намаляване на броя на интоксикациите поради семеен конфликт (до 7 в групата над 7 г.). Също така се намалява и абсолютният брой на пациентите, които не желаят да споделят причините за инцидента (най-вече се отнася за суицидните опити).

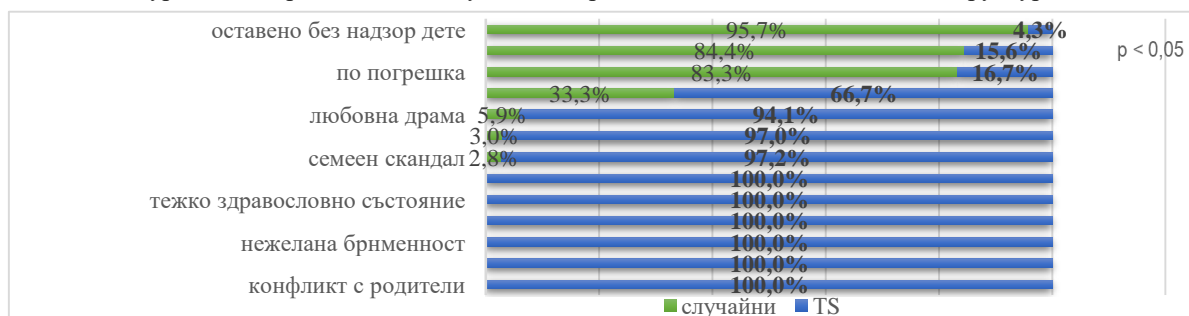
Фигура 72. Разпределение на случаите според мотивите за ОЕИ с ЦТМ и възрастта на пациентите.



Разпределението на случаите според мотивите за настъпването на ОЕИ с ЦТМ и структурата (Фигура 75), статистическа значимост $p < 0,05$, сочи, че:

- Отравяния, при които «психично страдание», «семеен скандал» и «любовна драма» се посочват като причина за развитието на ОЕИ, в над 94% от случаите са опити за самоубийство.
- Пациенти, при които мотивите за интоксикациите са «тежко здравословно състояние», «безработица», «нежелана бременност» «тормоз в училище» и «конфликт с родители» - 100% са опити за самоубийство.
- При интоксикации, развилите се поради «приемане по грешка», «оставен без надзор пациент» и «предозизиране», в над 80% от случаите се касае за случайни интоксикации.

Фигура 75. Разпределение на случаите според мотивите за ОЕИ с ЦТМ и структурата.



При разпределение на случаите според мотивите за ОЕИ с ЦТМ и социален статус (Фигура 77) установяваме, че основния мотив за настъпването на отравянията е придружаващо «психично страдание», като в отделни изследвани групи се наблюдават леки вариабилности (статистическата значимост на получените резултати е $p < 0,05$).

В групата деца (0-6 г) като причина за ОЕИ е указана «оставени без надзор».

При «учениците» наблюдаваме превалиране на причините «любовна драма» – 21,5%, последвана от поравно разпределение между «предозизиране» – 14%, «семеен скандал» – 14% и «конфликт родители» – 14%.

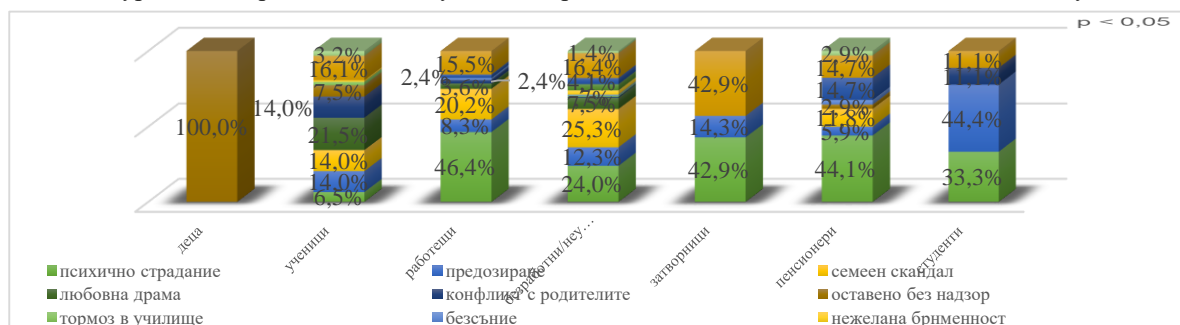
При «студенти» наблюдаваме няколко основни мотива за развитието на интоксикациите: «предозиране» - 44,4%, «психично страдание» - 33,3% и «конфликтът с родители» - 11,1%, също така в 11,1% от случаите пациентите в тази група не споделят причините за настъпилата интоксикация.

При «работещите» водещите причини за интоксикации са «психично страдание» 46,4%, «семеен конфликт» 20,2%, «предозиране» - 8,3%, а 15,5% от пациентите не споделят мотивите за развитието на отравяне.

В групата «безработни» преобладават мотивите като «семеен конфликт» - 25,3%, «психично страдание» - 24%, «предозиране» - 12,3%, а при затворници водещото място заемат причините «психично страдание» - 42,9% и «предозиране» - 14,3%. Дялът на пациенти, които не споделят мотивите си за инцидента е 42,9%.

При «пенсионери» наблюдаваме водещата причина «психично страдание» – 44,1%, последвано от «тежко здравословно състояние» 14,7%, като 14,7% пациентите не съобщават за причините за настъпилото отравяне.

Фигура 77. Разпределение на случаите според мотивите за ОЕИ с ЦТМ и социален статус.



Разглеждайки мотивите за настъпването на ОЕИ и групите церебро токсични медикаменти (Фигура 79) установяваме статистически значими ($p < 0,05$) зависимости:

1. Причините за токсичната употребата на SSRI препарати в 41,7% от случаите е «психично страдание» ($n=5$), последвани от равен брой и дял – 16,7%, $n=2$, «семеен скандал» и «предозиране».

2. Мотивите за отравянията с ААП при 57,6% от пациентите е «психично страдание» - $n=19$. При 9,1% ($n=3$) от случаите доминират «семеините скандали» и приети «по погрешка» медикаменти. 15,2% от пациентите не съобщават за мотивите си.

3. При интоксикациите с ТАП водещите причини за развитието на тази патология при 51,7% ($n=15$) от случаите е «психично страдание» на пациентите. В 17,2% ($n=5$) от случаите се указва «любовна драма» като мотив за деянието, а при 13,8% ($n=4$) е «семеен скандал».

4. Причините за употребата на не бензодиазепинови анксиолитици са «психично страдание» и «семеен скандал» - по 33,3% (n=3) от случаите.

5. Основните мотиви за възникване на ОЕИ със седативни медикаменти в 29,4% (n=5) от случаите е «оставени без надзор» деца, при 23,5% (n=4) от пациентите – «любовна драма» и при 11,8% от случаите «конфликт с родителите». Количеството на пациенти не споделящи причината за инцидента е 23,5%.

6. При злоупотреба с бензодиазепини, в 23,9% (n=38) от случаите причината за развитието на интоксикация била «психично страдание» на пациентите. 15,7% (n=25) от случаите съобщили, че приема на тази група медикаменти е бил свързан със «семеен скандал», а при 13,8% (n=22) от пациентите поради «оставени за кратко без надзор». 19,5% (n=31) от случаите не съобщават за мотивите си.

7. В 89,2% (n=33) от хоспитализациите с наркотични вещества са осъществени поради «предозирането» им.

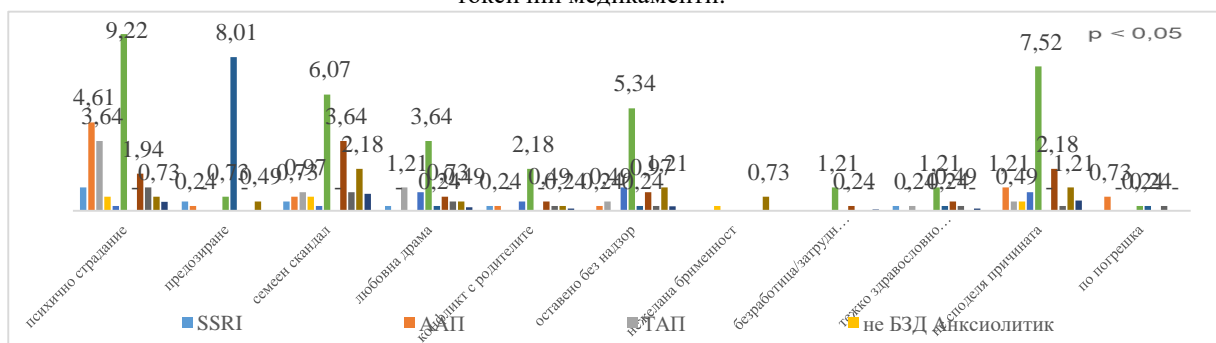
8. Употреба на карбамазепин в токсични дози е свързана със «семеен скандал» - 34,1% (n=15), «психично страдание» - 18,2% (n=8), «оставено без надзор» дете - 9,4% (n=4), «любовна драма» - 6,8% (n=3).

9. При интоксикациите с валпроева киселина водещите причини за развитието на отравяне при 31,3% (n=5) от случаите е «психично страдание» на пациентите. В 25% (n=4) от случаите се указва «семеен скандал» като мотив за деянието, а при 12,5% (n=2) е «любовна драма».

10. Основните причини за възникване на отравяне с окскарбазепин в 29% (n=9) от случаите е «семеен скандал», при 16,1% (n=5) от пациентите – «оставено без надзор» и по 9,7% (n=3) от случаите «нежелана бременност» и «психично страдание». Количеството на пациенти не споделящи причината за инцидента е 16,1% (n=5).

11. Употребата на други противоепилептични медикаменти в 30% (n=3) от случаите е мотивирана със «семеен скандал».

Фигура 79. Разпределение на случаите според мотивите за настъпването на ОЕИ и групите церебро токсични медикаменти.



2. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според коморбидното състояние.

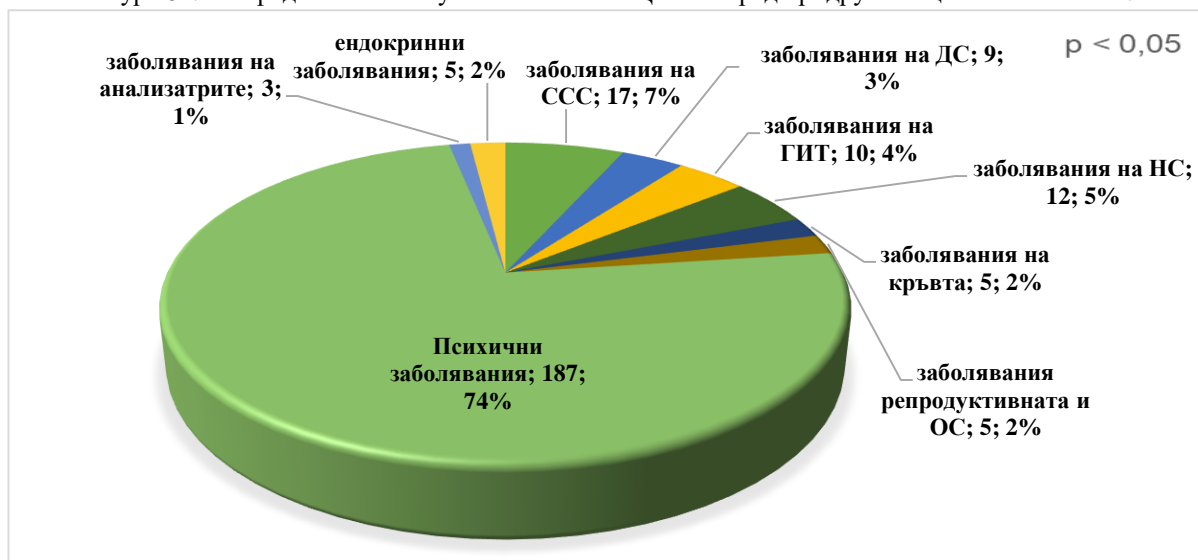
При разглеждане на случаите на ОЕИ с ЦТМ според коморбидитета (Таблица 80) установяваме, че 39% (n=159) от пациентите са без придружаващи заболявания, а 61% (n=253) от хоспитализираните с отравяния с ЦТМ имат придружаващи заболявания, като 40,71% (n=103) от тях са с няколко придружаващи заболявания.

Таблица 80. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според коморбидното състояние.

	Абсолютен брой	Относителен дял, %
Без придружаващи заболявания	159	38,6%
С придружаващи заболявания	253	61,4%

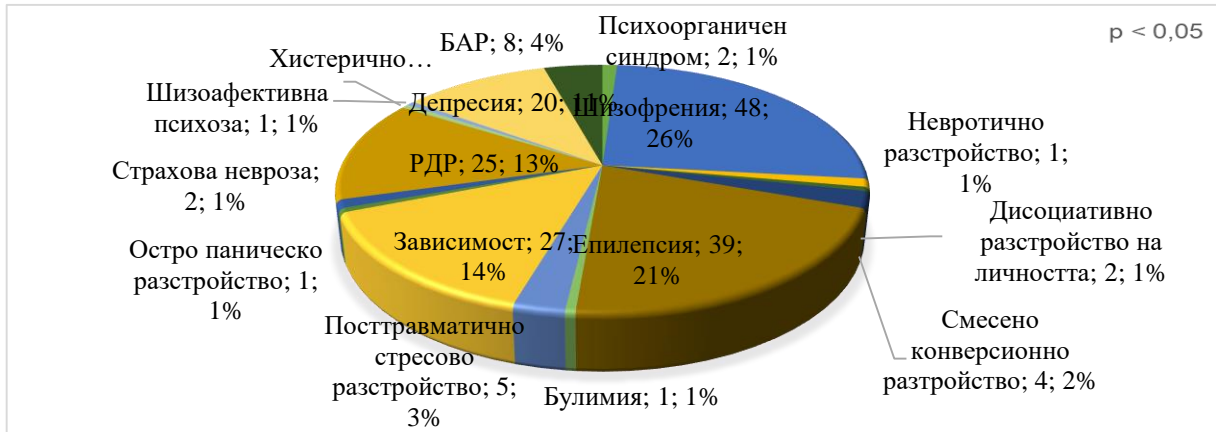
Според придружаващите заболявания на пациентите с ОЕИ с ЦТМ (Фигура 81) установяваме статистически значими вариации: 45,39% (n=187) от пациентите са с психични заболявания, 4,13% (n=17) със заболяванията на ССС. Дялът на пациенти с придружаващи заболявания на НС е 2,91% (n=12), придружаващи заболявания от страна на ГИТ – 2,43% (n=10), придружаващи заболявания от страна на ДС – 2,18% (n=9), придружаващи заболявания от страна на РОС 1,21% (n=5), ендокринни заболявания 1,21% (n=5), заболявания на кръвта – 1,21% (n=5), и заболявания на анализаторите – 0,73% (n=3).

Фигура 81. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според придружаващите заболявания.



При по подробно разглеждане на случаите на ОЕИ с ЦТМ с придружаващи психични заболявания (Фигура 82) установяваме статистически значими ($p < 0.05$) разлики. При 11,75% (n=48) от пациентите придружаващото психично страдание е шизофрения, при 9,5% (n=39) – епилепсия. Относителния дял на пациентите със зависимости е 6,6% (n=27). Количеството на пациенти с РДР и депресия е 25 (6,1%) и 20 (4,9%) съответно.

Фигура 82. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според придружаващите психични заболявания.



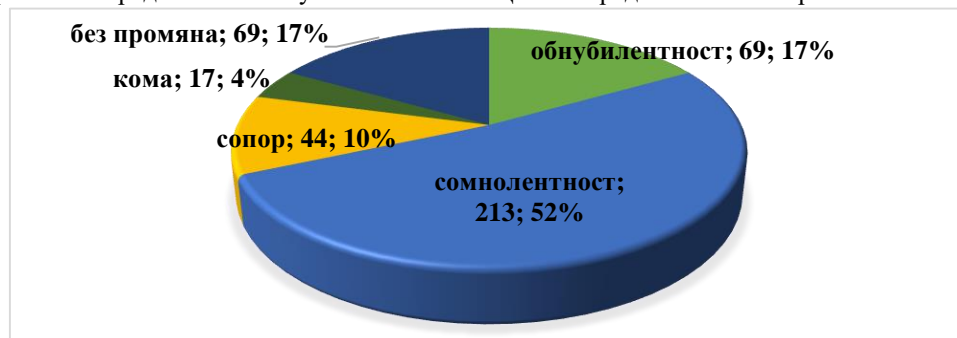
VI. ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ОСОБЕНОСТИТЕ НА КЛИНИЧНОТО ПРОТИЧАНЕ НА ИНТОКСИКАЦИИТЕ – СТЕПЕН НА ПРОМЯНА НА СЪЗНАНИЕТО, ОТКЛОНЕНИЯ В ПРОВЕДЕНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ, ХОД И ИЗХОД ОТ ЗАБОЛЯВАНЕТО.

1. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според степента на промяна на съзнанието.

Количествено нарушение на съзнанието (КНС) (Фигура 83) се наблюдава в 343 (83,3%; 95% ДИ от 80,52% до 92,08%) случая, като се регистрира още при постъпването на пациентите. Наблюдаваме, че в 51,7% (n=213) от случаите пациентите са постъпили със сомнолентност, 16,7% - в обнубилентност (n=69), 10,7% - със сопор (n=44) и 4,1% в кома (n=4). При 16,7% от пациентите (n=69) не се регистрираха промени в съзнанието.

Разпределението е направено според съществуващите в медицината степени на промяна в съзнанието.

Фигура 83. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според степента на промяна на съзнанието.

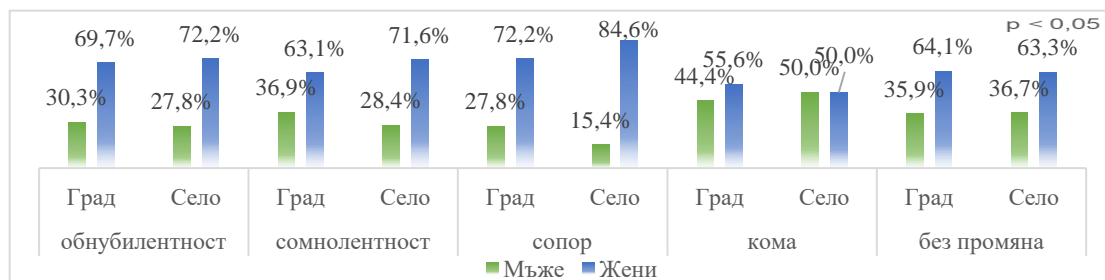


Разглеждайки случаите на ОЕИ с ЦТМ според количествените промени в съзнанието, пола и населеното място (статистическа значимост $p < 0,05$) (Фигура 85) наблюдаваме, че при жените от село (44 %, n=125) по-често се наблюдават количествени промени в съзнанието в сравнение с жените от градовете (39,64%, n=111).

При пациенти от селата с коматозни промени на съзнанието относителния дял между мъжете и жените е разпределен поравно (n=4), а в градовете леко превалират жените с 11% пред мъжете – 44,6%.

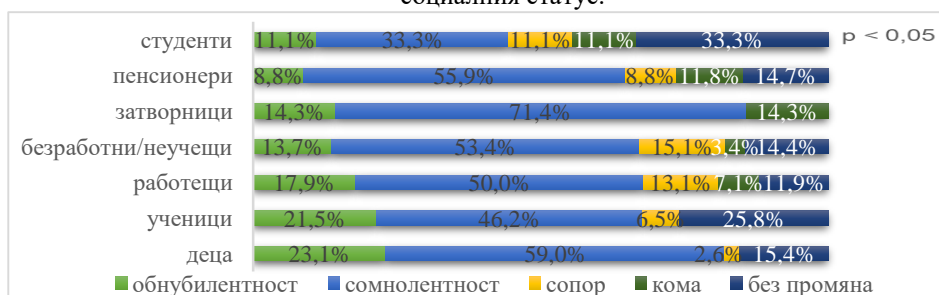
При мъжете градското население превалира над селското по отношение на количествените промени в съзнанието, освен при случаите с коматозни промени.

Фигура 85. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според степента на промяна на съзнанието, пола и населеното място.



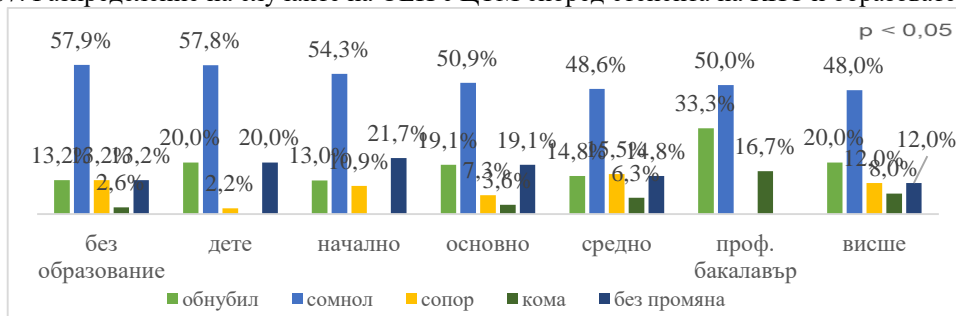
При разпределението на случаите на ОЕИ с ЦТМ според количествените промени в съзнанието и социалния статус (Фигура 86) установяваме статистически значими величини (p<0.05), че във всичките изследвани групи превалират пациенти със сомнолентност от 33,3% до 71,4% за отделни групи. В групите «деца», «ученици», «работещи» второ място по честота на количествени промени на съзнанието заема обнубилентност – 17,9%, 21,5% и 23,1% съответно. В групата «безработни/неучещи» това е сопор – 15,1%, а в групата «пенсионери» - кома – 11,8%. В групите «студенти» и «затворници» е поравно разпределението между сомнолентност и кома – 11,1% и 14,3% съответно. Най-голям относителен дял, 33,3%, на пациенти с непроменено съзнание има в групата «студенти».

Фигура 86. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според степента на промяна на съзнанието и социалния статус.



Според образователния ценз при ОЕИ с ЦТМ (Фигура 87) на пациентите, 52,9% (n=9) от случаите на коматозни промени се наблюдават сред хора с основно образование. От всички пациенти със сопорозно нарушено съзнание 50% (n=22) от случаите са със средно образование, както и 32,4% (n=69) от пациентите със сомнолентност. Получените резултати са статистически значими (p<0.05).

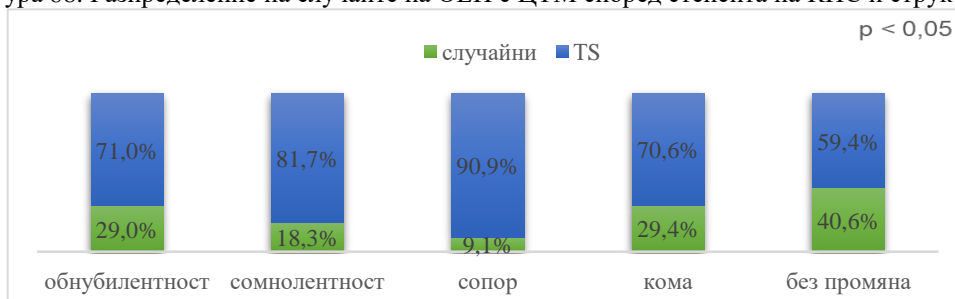
Фигура 87. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според степента на КНС и образователния ценз.



При разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според степента на КНС и структурата (Фигура 88), статистически значимите наблюдения ($p < 0,05$) сочат, че:

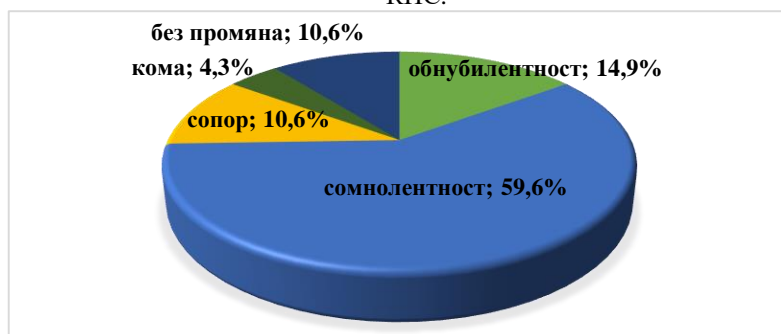
- при пациенти с обнубилентно променено съзнание суицидните опити в 2,5 пъти са по-чести от случайните интоксикации (71%/29%, $n=49/n=20$);
- при пациенти със сомнолентност в 4,5 пъти – 81,7%/18,3% ($n=174/n=39$);
- при пациенти в сопорозно състояние този показател е равен на 10 – 90,9%/9,1% ($n=40/n=4$);
- при пациенти с подтиснато съзнание до кома суицидните опити надвишават случайните интоксикации в 2 пъти – 70,6%/29,4% ($n=12/n=5$).

Фигура 88. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според степента на КНС и структурата.



При повторните опити за самоубийство при ОЕИ с ЦТМ (Фигура 89) наблюдаваме, че с най-голям дял е сомнолентното състояние – 59,6% ($n=28$), последвано от обнубилентност – 14,9% ($n=7$), сопор – 10,6% ($n=5$), и кома – 4,3% ($n=5$).

Фигура 89. Разпределение на повторните опити за самоубийство при ОЕИ с ЦТМ според степента на КНС.



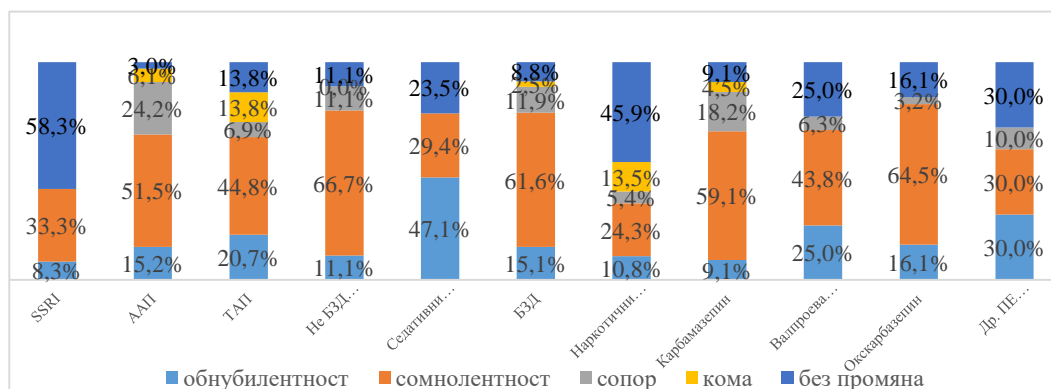
При разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според степента на промяна на съзнанието и лекарственните препарати (Фигура 91) установяваме статистически значими ($p < 0.05$) корелации:

1. При отравянията с ЦТМ най-често се развиват сомнолентни промени в съзнанието с диапазон на вариабилност от 24,3% (при отравяния с наркотични вещества) до 66,7% (при интоксикации с не бензодиазепинови анксиолитици).

2. При интоксикации с ТАП (8,7%, $n=6$), седативни медикаменти (11,6%, $n=8$), БЗД (24%, $n=24$), окскарбазепин (7,2%, $n=5$), валпроева киселина (5,8%, $n=4$), други противоепилептични медикаменти (4,3%, $n=3$), SSRI (1,4%, $n=1$) на второ място по честота, се развива обнубилентност.

3. При отравяния с ААП (18,2%, $n=8$) и карбамазепин (18,2%, $n=8$), на втора позиция по честота сред количествените промени се развива сопор и само при наркотичните вещества (29,4%, $n=5$) на втора позиция е коматозното състояние.

Фигура 91. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според степента на КНС и лекарственните препарати.

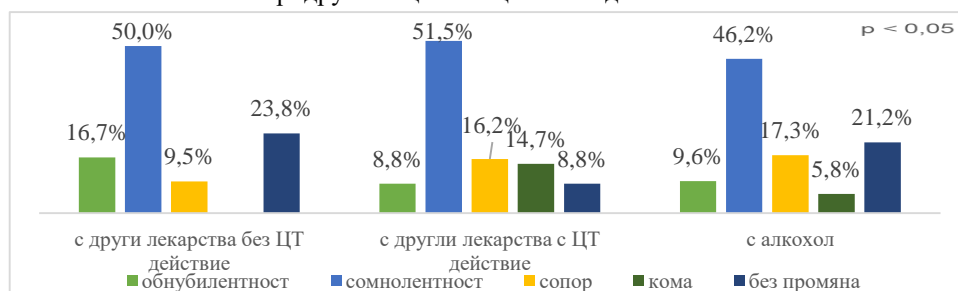


Според степента на промяна на съзнанието и придружаващите вещества/медикаменти (Таблица 92, Фигура 92) при ОЕИ с ЦТМ установяваме (статистически значима разлика $p < 0.05$), че при комбинирането на интоксикациите с друг вид токсична нокса най-честите количествени промени в съзнанието които настъпват е сомнолентност (50%, 51,5% и 46,2% съответно).

При комбиниране на интоксикациите с други лекарства без ЦТД по честота сред количествените промени последва обнубилентност – 16,7% ($n=7$), при комбинираните отравяния с други ЦТМ и алкохол – сопор – 16,2% ($n=11$) и 17,3% ($n=9$) съответно.

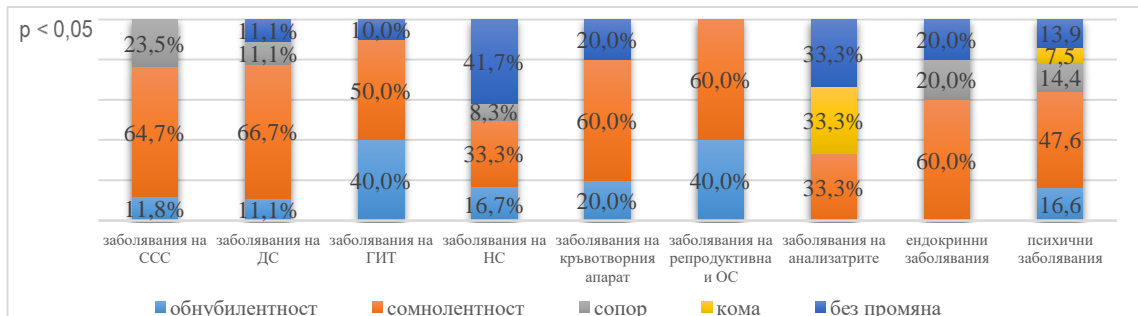
От общо 17 случая на коматозни състояния при ОЕИ с ЦТМ, 10 (58,8%) случая са комбинирани с други други лекарства с ЦТД действие (4 случая с антипсихотици, 3 случая с противоепилептични, 2 случая с транквилизатори и 1 – с антидепресанти) и 3 случая с алкохол – 17,6%.

Фигура 92. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според степента на промяна на съзнанието и придружаващите вещества/медикаменти.



При разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според придружаващите заболявания (Таблица 93, Фигура 93) установяваме, че при всички степени на нарушение на съзнанието относителния дял на психичните заболявания като такива придружаващи, превалят над другите системни увреждания. Наблюдават се няколко корелации: 11 пациента със сомнолентност съобщават за придружаващи заболявания на ССС, 6 – за заболявания на ДС, 5 – за увреждане на ГИТ, по 4 пациента със сопор, сомнолентност и обнубилентност съобщават за налични патологии на ССС, ГИТ и НС съответно. По 3 пациента развили сомнолентност в хода на ОЕИ с ЦТМ споделят за заболявания на репродуктивна и ОС, ендокринна система и кръвотворния апарат.

Фигура 93. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според степента на промяна на съзнанието и придружаващите заболявания.



2. Клинично протичане на ОЕИ с ЦТМ.

В хода на протичането на регистрираните от нас 412 интоксикации с ЦТМ наблюдавахме общо 343 случая на церебротоксичен синдром, 359 случая на общотоксичен синдром. При 207 пациенти сме регистрирали гастроинтестинален синдром. 166 случая на ОЕИ с ЦТМ протекоха с кардиоваскуларен синдром, 17 случая с екстрапирамиден синдром. При 62 пациента установихме пулмотоксичен и при 79 пациента дисметаболически синдроми. В хода на протичането на отравянето при 42 пациента сме наблюдавали и други синдроми (антихолинолитичен, гърчов, анемичен, болков и др.) (Фигура 96).

При лека форма (без депресия на съзнанието) на тежестта на клиничната картина водещия синдром е токсичния гастроинтестинален – 73,91% (n=51), последван от

общотоксичен – 11,59% (n=8). При 7,25% (n=5) от случаите е регистриран кардиоваскуларен синдром, а при 4,35% (n=3) – дисметаболически.

При лека форма (със замъглено съзнание) на тежестта на клиничното протичане при всички пациенти са наблюдавани прояви на церебротоксичен и общотоксичен синдроми. При 30,43% (n=21) от пациентите е установен токсичен гастроинтестинален синдром. В 15,94% от случаите, като съпътстващ основния синдром, е дисметаболически, а при 7,25% - токсичен кардиоваскуларен. При 4,35% (n=3) от пациентите се наблюдава токсичен екстрапирамиден синдром, а при 20,29% от случаите и др. токсични прояви.

При средно-тежка форма на клиничната картина, установихме, че при всичките 213 пациента включени в тази група са развили церебротоксичен и общотоксичен синдроми. При 53,05% (n=113) регистрирахме кардиоваскуларен, последван по честота в 29,58% (n=63) от случаите с гастроинтестинален (вкл. хепатотоксичен) и пулмотоксичен – 21,13% (n=45) синдроми. В 11,74% (n=25) от случаите се установи дисметаболически, а при 3,76% (n=8) – екстрапирамиден синдроми. При 18 пациента (8,45%) основния ЦТ бе съчетан с други синдроми.

При тежки форми на протичане на ОЕИ с ЦТМ, при 62,3% (n=38) случая установихме кардиоваскуларен, а при 60,66% (n=37) – дисметаболически синдроми. 34,43% (n=21) от хоспитализираните пациенти е налице гастроинтестинален синдром. При 27,87% (n=17) наблюдаваме пулмотоксичен и при 3,28% (n=2) екстрапирамиден синдроми. Относителния дял на пациенти развили и др. синдроми съставя 16,39% (n=10).

Фигура 96. Клинично протичане на ОЕИ с ЦТМ.

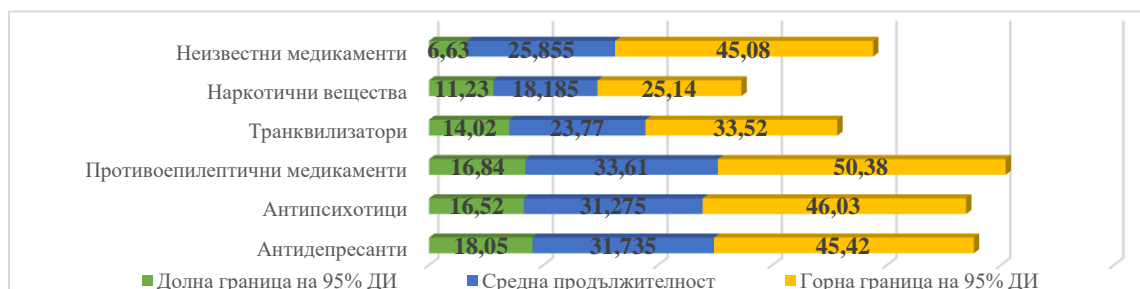


3. Продължителност на ОЕИ с ЦТМ.

Продължителността на проявите на интоксикация варира от 4 до 78 часа, със средна продължителност 27 ч.

От разпределението на случаите по група ЦТМ и средна продължителност на проявите на интоксикация с изчислени 95% доверителни интервали, се установява, че средната продължителност на протичане на отравянията (Таблица 97, Фигура 97) с антипсихотиците е 31,28 ч. $\pm 14,76$, с антидепресанти 31,74 ч. $\pm 13,6$, с противоепилептични – 33,61 ч. $\pm 16,77$, с транквилизатори – 23,77 ч. $\pm 9,75$, с наркотични вещества 18,18 ч. $\pm 6,95$, с неизвестни ЦТМ – 25,85 ч. $\pm 19,22$.

Фигура 97. Средна продължителност на проявите на ОЕИ с ЦТМ.



Продължителността на болничният престой се определя от продължителността на проявите на интоксикация, тежестта на отравяне, придружаващите заболявания и от наличието на усложнения. Установяват статистически значими разлики в средния брой пролежани дни между различните степени на тежест на отравянията (Таблица 98).

Таблица 98. Болничен престой при случаите на ОЕИ с ЦТМ.

Тежест на отравяне	Лека форма (запазено съзнание)	Лека форма (нарушено съзнание)	Средно-тежка форма	Тежка форма
Средна продължителност, часове	13,83±9,69	16,63±6,52	35,29±14,13	48,34±6,93
Болничен престой, дни	2,09±0,30	2,12±0,60	2,36±0,71	4,15±1,28

Така при леките форми на клиничното протичане със запазено в съзнание, средния болничния престой $2,09 \pm 0,3$ дни, а при леки форми с нарушено съзнание средния болничен престой е $2,12 \pm 0,6$ дни. При средно тежките форми средния болничния престой е $2,3 \pm 0,71$ дни и при тежки форми на протичане – $4,15 \pm 1,28$ дни.

4. Параклинични данни на случаите с ОЕИ с ЦТМ.

Лабораторните показатели при ОЕИ не дават значими промени, които да търпят динамика в хода на ОЕИ с ЦТМ. Изключение правят някои състояния, при които има патогномонични отклонения (например: малигнен невролептичен синдром и др.).

А. Кръвна картина при случаите на ОЕИ с ЦТМ.

За ОЕИ с ЦТМ не са характерни промени в хемограмата. Наблюдавали сме промени в кръната картина при пациенти с придружаващи заболявания и в случаи на настъпили усложнения. В нашето проучване отклонения в кръвната картина се установяват в 27,43% ($n = 113$) от случаите, без отклонения – 72,57% ($n = 299$) (Фигура 98).

Фигура 98. Кръвна картина при случаите на ОЕИ с ЦТМ.



Б. Киселинно – алкално състояние при случаите на ОЕИ с ЦТМ.

В нашето проучване установяваме, че отклонения в КАС има при 43,44% (n = 179) от случаите на ОЕИ с ЦТМ, при 56,56% (n = 233) не се установяват отклонения.

Основните промени в КАС при ОЕИ с ЦТМ са под формата на хипоксимия – 20,15% (n=83), хиперкапния – 2,9% (n=12), респираторна ацидоза – 4,6% (n=19), компенсирана – 6,8% (n=28) и декомпенсирана метаболитна ацидоза – 8,98% (n=37) и са свързани с тежестта на клиничната картина и са израз на вторични патологични промени в следствие на ОИЕ с ЦТМ (Фигура 99).

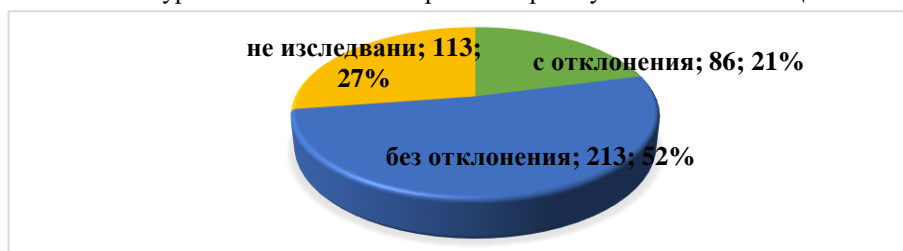
Фигура 99. Киселинно – алкално състояние при случаите на ОЕИ с ЦТМ.



В. Биохимични промени при случаите на ОЕИ с ЦТМ.

Отклоненията в биохимичните показатели са не специфични за ОИЕ с ЦТМ. Обобщеното представяне на биохимичните показатели показва отклонения в 20,87% (n = 86), без отклонения – 51,7% (n = 213). При 27,43% (n = 113) не се е наложило изследване (Фигура 100).

Фигура 100. Биохимични промени при случаите на ОЕИ с ЦТМ.



5. Изход от заболяването.

Според изходът от заболяването установяваме, че 68,2% (n=281) от пациентите са завършили с оздравяване, 31,3% (n=129) с подобрене и само 0,5% (n=2) с летален изход (Фигура 101).

Фигура 101. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според изхода от заболяването.



V. ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ОСНОВНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ НА СВОБОДНО - РАДИКАЛНИТЕ ПРОЦЕСИ ПРИ ПАЦИЕНТИ В КОМАТОЗНО СЪСТОЯНИЕ НАД 18 ГОДИШНА ВЪЗРАСТ, С ДАННИ ЗА ОЕИ С ЦТМ И ЗДРАВИ КОНТРОЛИ.

За определяне на основните показатели на свободно-радикалните процеси при пациенти в коматозно състояние над 18 годишна възраст, с данни за остра интоксикация с ЦТМ и здрави контроли сме изследвали показателите на пероксидацията на липидите – липидни хидропероксиди, реактивни съединения на тиобарбитуровата киселина – малонов диалдехид и показатели на компонентите на антиоксидантната система – сулфхидрилни групи, ензимна активност – глутатион-пероксидазна и каталазна.

Разглеждайки показателите на АОС и ПОЛ при изследваната група пациенти и здрави доброволци според пола (Таблица 109) установяваме, че средна възраст при жените е $43,26 \pm 18,181$ (18-84), а при мъжете – $42,25 \pm 17,274$ (24-84).

Показателите на антиоксидантна защита при жените са: SH групи – $4,15 \pm 0,97$ (1,95 – 5,72) $\mu\text{mol/ml}$ кръв, GP – $7,23 \pm 2,06$ (2,5 – 11,2) $\mu\text{molG/ml}$ кръв, CAT – $13,47 \pm 6$ (5,24 – 28,73) kU/ml кръв. При мъжете - SH групи – $4,45 \pm 0,80$ (2,65 – 5,35) $\mu\text{mol/ml}$ кръв, GP – $8,17 \pm 2,38$ (3,6 – 10,8) $\mu\text{molG/ml}$ кръв, CAT – $12,39 \pm 8,48$ (5,50 – 34,03) kU/ml кръв.

Показатели на оксидативно увреждане при жените – MDA – $3,27 \pm 1,74$ (0,99 – 8,11) nmol/ml и ROOH – $2,04 \pm 1,548$ (1 – 8) nmol/ml; при мъжете – MDA – $2,84 \pm 1,56$ (0,80 – 6,04) nmol/ml и ROOH – $1,97 \pm 0,964$ (1 – 3) nmol/ml.

От получените резултати не установяваме статистически значима разлика, като не се наблюдава такава и при разпределение на случаите според изследваните групи хора.

Таблица 109. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ в коматозно състояние и контролна група според пола и показателите на свободнорадикалните процеси.

		Показатели на антиоксидантна защита			Показатели на оксидативно увреждане		
		Възраст	SH групи, $\mu\text{mol/ml}$ кръв	GP, $\mu\text{molG/ml}$ кръв	CAT, kU/ml кръв	MDA, nmol/ml	ROOH, nmol/ml
Жена	Средно	43,26	4,1500	7,2297	13,4745	3,2716	2,04
	N	31	31	31	31	31	20
	Стандартно отклонение	18,181	0,96942	2,05638	6,00424	1,74213	1,548
	Минимум	18	1,95	2,50	5,24	0,99	1
	Максимум	84	5,72	11,20	28,73	8,11	8
Мъж	Средно	42,25	4,4550	8,1700	12,3950	2,8425	1,97
	N	12	12	12	12	12	9
	Стандартно отклонение	17,274	0,80482	2,38409	8,48387	1,56182	0,964
	Минимум	24	2,65	3,60	5,50	0,80	1
	Максимум	84	5,35	10,80	34,03	6,04	3
Общо	Средно	42,98	4,2351	7,4921	13,1733	3,1519	2,02
	N	43	43	43	43	43	29
	Стандартно отклонение	17,733	0,92740	2,16594	6,69638	1,68661	1,376
	Минимум	18	1,95	2,50	5,24	0,80	1
	Максимум	84	5,72	11,20	34,03	8,11	8

Статистическа значимост	0,339	0,25	0,461	0,641	0,897
-------------------------	-------	------	-------	-------	-------

При разглеждане на изследваните показатели според възрастта на пациентите в коматозно състояние с ОЕИ с ЦТМ и здравите контроли (Таблица 110) установяваме, че средната възраст при пациентите в коматозно състояние е 39,9 г \pm 16,53 (18 – 72 г), а при контролите – 45,91 г \pm 18,72 (19 – 84г). Според тези показатели наблюдаваме статистически значими разлики ($p < 0,05$): при контролната група са сигнификантно по-високи нива на сулфхидрилните групи (SH групи) – 4,6 \pm 0,34 (4,1 – 5,5) μ mol/ml кръв от показателите на пациентите 3,85 \pm 1,14 (1,95 – 5,72) μ mol/ml кръв (Фигура 110а), а стойностите на малоневия диалдехид (MDA) са сигнификантно по-високи при пациентите в сравнение със стойностите на този параметър при контролната група доброволци – 3,72 \pm 1,98 (0,84 – 8,11) nmol/ml и 2,61 \pm 1,16 (0,8 – 8,11) nmol/ml съответно (Фигура 110б).

При пациентите с нарушени в съзнанието нивата на глутатион пероксидаза (GP) – 8,06 \pm 1,88 (2,5 – 10,10) μ molG/ml кръв, каталазата (CAT) – 13,78 \pm 8 (5,24 – 34,03) kU/ml кръв са по-високи от здравите контроли, а липидните хидропироксиди (ROOH) са със сравнително еднакви стойности при изследваните пациенти и доброволци – 1,94 \pm 0,65 nmol/ml (1 – 3) и 2,07 \pm 1,69 (1 – 8) nmol/ml съответно, с леко преваляване при здравите контроли. Тези показатели са без статистическо значение.

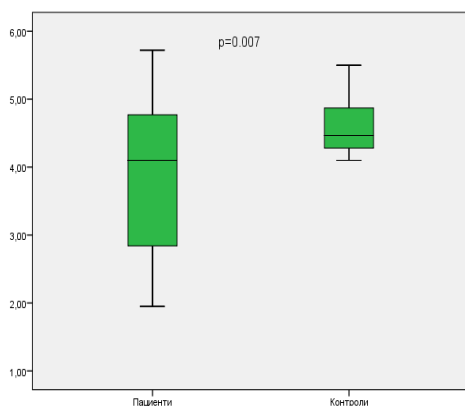
Таблица 110. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ в коматозно състояние и контролна група според възрастта и показателите на свободно-радикалните процеси.

	Показатели на антиоксидантна защита								Показатели на оксидативно увреждане			
	Възраст		SH групи, μ mol/ml кръв		GP, μ molG/ml кръв		CAT, kU/ml кръв		MDA, nmol/ml		ROOH, nmol/ml	
	П	К	П	К	П	К	П	К	П	К	П	К
N	21	22	21	22	21	22	21	22	21	22	11	18
Средно	39,9	45,91	3,85	4,60	8,06	6,95	13,78	12,59	3,72	2,61	1,94	2,07
Стандартно отклонение	16,53	18,72	1,14	0,43	1,88	2,32	8,00	5,29	1,98	1,16	0,65	1,69
Диапазон	54	65	3,77	1,40	7,60	7,60	28,79	23,23	7,27	3,50	2,00	7,40
Минимум	18	19	1,95	4,1	2,5	3,6	5,24	5,5	0,84	0,8	1	1
Максимум	72	84	5,72	5,5	10,10	11,2	34,03	28,7	8,11	8,11	3	8
Медиана	39	43	4,10	4,47	8,20	6,55	10,83	13,02	3,25	2,93	2,10	1,50

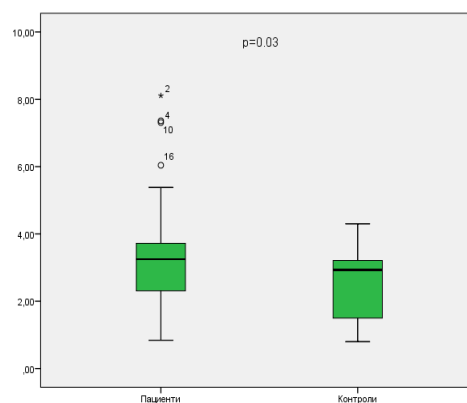
Фигура 110а. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ в коматозно състояние и контролна

група според възрастта и показателите на свободнорадикалните процеси - SH групи.

Фигура 110б. Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ в коматозно състояние и контролна



група според възрастта и показателите на свободнорадикалните процеси - MDA.



При разглеждане на показатели на ОС според приетия ЦТМ при пациентите в коматозно състояние (Фигура 111) установяваме:

При ОЕИ с транквилизатори в изследваната група пациенти средната възраст е $44,8\text{г} \pm 18,7$ (18 – 62г). Стойностите на показатели на АОС са: SH групи – $3,76 \pm 1,01$ (2,01 – 4,99) $\mu\text{mol/ml}$ кръв, GP – $8,45 \pm 1,85$ (4,5 – 10,1) $\mu\text{molG/ml}$ кръв, CAT – $15,22 \pm 10,62$ (6 – 34,03) kU/ml кръв. Показатели за ОС – MDA – $2,48 \pm 0,93$ (0,84 – 3,54) nmol/ml и ROOH – $2,18 \pm 0,66$ (1 – 3) nmol/ml.

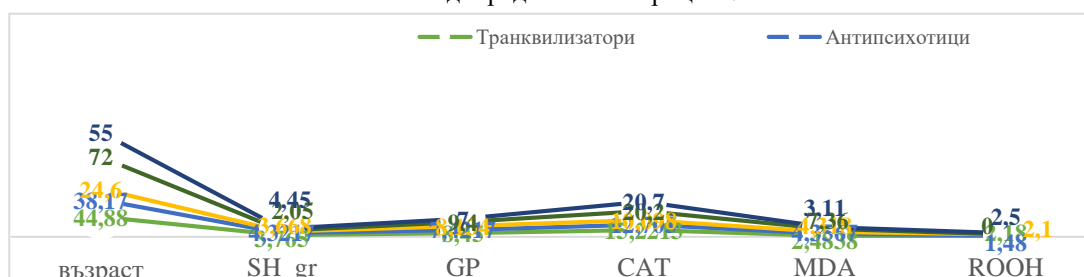
При групата на антипсихотиците средната възраст е $38,17\text{г} \pm 9,75$ (28 – 54г). Получените данни относно АОС показват, че SH групи = $4,32 \pm 0,9$ (2,84 – 5,29) $\mu\text{mol/ml}$ кръв, GP – $7,42 \pm 2,42$ (2,5 – 10) $\mu\text{molG/ml}$ кръв, CAT – $12,71 \pm 6,74$ (5,24 – 20,16) kU/ml кръв. Показатели за ОС: MDA = $4,36 \pm 2,25$ (2,17 – 8,11) nmol/ml и ROOH – $1,48 \pm 0,57$ (1 – 2) nmol/ml.

При групата на противоепилептичните медикаменти средната възраст е $24,6\text{г} \pm 3,85$ (20 – 30г). Получените данни относно АОС показват, че SH групи = $3,67 \pm 1,55$ (1,95 – 5,72) $\mu\text{mol/ml}$ кръв, GP – $8,13 \pm 0,84$ (7,37 – 9,1) $\mu\text{molG/ml}$ кръв, CAT – $10,1 \pm 4,55$ (5,37 – 17,43) kU/ml кръв. Показатели за ОС: MDA = $4,32 \pm 2,04$ (2,21 – 7,31) nmol/ml и ROOH – $2,1 \pm 0,7$ (2 – 3) nmol/ml.

Пациентите в коматозно състояние обусловено от приема на антидепресанти и неизвестни медикаменти с ЦТД в токсични дози не представляват статистическа значимост поради малкия брой случаи.

Според вида на ЦТМ стойностите на малонов диалдехид се доближават до статистически значимите показатели – $p=0.065$.

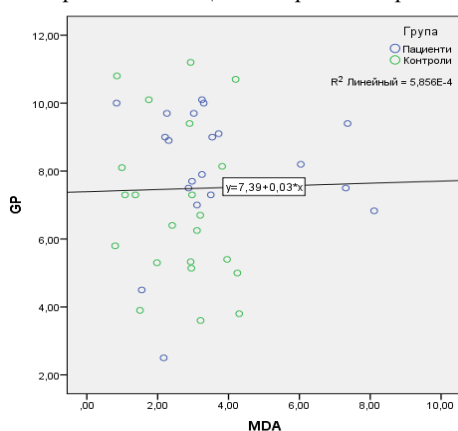
Фигура 111. Разпределение на случаите на ОЕИ в коматозно състояние според ЦТМ и показателите на свободнорадикалните процеси.



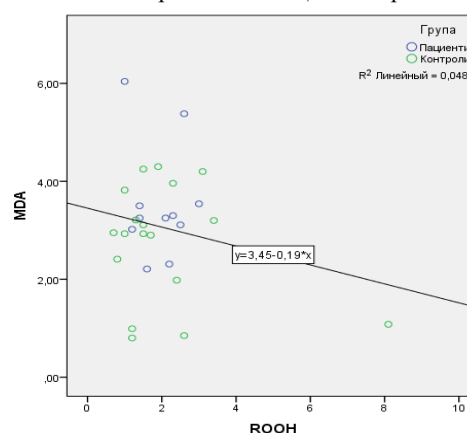
От проведените корелационни (параметричен корелационен анализ по Пирсън и непараметричен корелационен анализ оп Спирмън между показателите на АОС и ПОЛ с цел откриване на взаимовръзка между тези критерии установихме, силна отрицателна корелационна връзка между GP и MDA при пациенти в коматозно състояние причинено от ЦТМ в сравнение със здрави контроли (Фигура 112).

Също така установихме слаба корелационна връзка между нивото на MDA и ROOH (Фигура 113), стойностите на GP и SH групи (Фигура 114) и показателите на GP и CAT (Фигура 115).

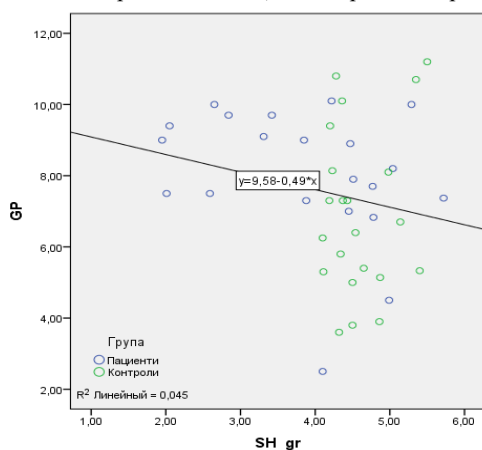
Фигура 112. Корелационна зависимост между нивото на GP и MDA при пациенти в коматозно състояние причинено от ЦТМ и здрави контроли.



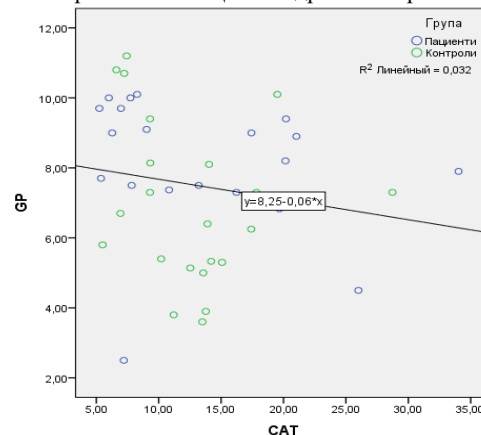
Фигура 113. Корелационна зависимост между нивото на MDA и ROOH при пациенти в коматозно състояние причинено от ЦТМ и здрави контроли.



Фигура 114. Корелационна зависимост между нивото на GP и SH групи при пациенти в коматозно състояние причинено от ЦТМ и здрави контроли.



Фигура 115. Корелационна зависимост между нивото на GP и CAT при пациенти в коматозно състояние причинено от ЦТМ и здрави контроли.



ОБСЪЖДАНЕ

Теоретичните разсъждения, породени от анализа на литературната справка и получените резултати представяме в настоящото обсъждане в същия хронологичен ред.

През периода 2011–2015 година в Клиника по Токсикология са лекувани 1683 пациента с остри интоксикации, от които 790 пациенти с остри медикаментозни отравяния. Относителният дял на острите отравяния ЦТМ спрямо общия брой отравяния за периода е 24,48%, като за отделните години варира от 20,88% до 29,72% и съставлява 52,15% (412 пациента) от медикаментозните отравяния, като за отделните години варира от 47,80% до 58,62%.

Средно годишно в Клиника по Клинична Токсикология са лекувани $158 \pm 17,804$ пациенти с остри медикаментозни отравяния, $82,4 \pm 7,503$ пациенти с остри отравяния с ЦТМ.

Честотата на токсичната заболеваемост в Плевенски регион за изследвания период се свързва с неговата демографска и икономическа специфика. Обхванати са годините 2011-та 2015-та от второто десетилетие на новия век.

През периода 2011–2015 г. общият брой отравяния намалява, на фона на леко покачване на случаите на медикаментозните отравяния през 2013 г. и спад през 2014 г, докато относителния дял на ОЕИ с ЦТМ се запазва на същото ниво, въпреки намаляването на абсолютния брой случаи. От направения анализ се вижда, че динамиката на ОЕИ с ЦТМ не се влияе от динамиката на абсолютния брой интоксикации и от броя на медикаментозните интоксикации и се запазва като сравнително постоянна величина през целия изследван период. Като причини за това са непрекъснатото развитие на психофармакологията, въвеждането на нови ЦТ медикаменти в медицинската практика и лесната достъпност до тази група медикаменти. Такава тенденция се установява както в България така и в световен мащаб.^{311, 219,54}

В нашето проучване не се наблюдава **сезонност** със статистически значима разлика при отравянията с ЦТМ, като запазват тенденцията си през цялата година с леки корелации през пролетта и лятото, а също така през месеците август и октомври. В литературата се съобщава за подобни, постоянни тенденции сред отравянията с тези групи медикаменти. Това най-вероятно е свързано с лесната достъпност към тази групи токсични нокси и наличието на хронични психични страдания.^{349, 318, 216, 309}

ОЕИ с ЦТМ имат специфична **възрастова характеристика**. При разпределението на случаите по възрастови групи през изследвания период се установява, че най-голям абсолютен брой се регистрира през 2013 г във възрастовата

група 6–18 г, най–висок относителен дял е наблюдават в 2015 г в същата възрастова група.

Наблюдава се сигнификантно, стръмно увеличаване на относителния дял на интоксикациите с ЦТМ във възрастовата група 6 – 18 г., която е свързано с морфологичната зрялост и нервно – психическото развитие на пациентите в тези възрасти, зачестяващата консумация на психоактивни вещества. За зачестяване на отравянията в пубертета през последното десетилетие съобщават и други автори у нас^{311, 349, 350, 318}. Последва намаляване на отравянията в другите възрастови групи, като 50 % от тази патология се среща в млада, активна възраст между 18 – 30 години, което може да се свърже с демографската ситуация в България, където относителният дял на населението в активна трудоспособна възраст е най-голям – по данни на НСИ – «Инфостат» към края на 2010 г. в България относителният дял на населението в трудоспособна възраст е 62,7% от цялото население.^{332, 339} От друга страна може да се обсъждат фактори като специфика на възрастовата структура при пациенти с психични заболявания. По литературни данни пиковото струпуване на болни с шизофрения е между 25 и 30 годишна възраст, а БАР засяга хора в млада възраст. По-краткотрайната продължителност на живот на пациентите с шизофренни разстройства и БАР също може да играе роля в определяне възрастовата структура на отравянията с ЦТМ^{159, 66, 321} По литературни данни повечето от пациенти с шизофрения, които се самоубиват са млади, с неголяма давност на психозата и относително съхранена личност³⁰⁴. Тези факти допринасят за тълкуването на данните от нашето проучване, които показват преобладаване на пациенти в активна възраст при отравянията с ЦТМ.

При разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ по **пол** установяваме, че привес имат пациенти от женски пол – 68% с 95% ДИ от 48% до 64%, пред мъжете – 32% с 95% ДИ от 23 до 26%. Честотата на ОЕИ с ЦТМ според пола остава постоянна през годините, като тези отравяния 2 пъти са по–чести при жените. Това е обусловено от превалиране на женското в сравнение с мъжкото в население на България.^{311, 349, 318}

При разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според **местоживеенето** наблюдава се леко превалиранете на пациентите от градовете над селата – 51% и 49% съответно. Това съотношение е в пряка зависимост от демографското разпределение на населението в Плевенски регион, което е концентрирано в областния град и в поголемите населени места – градовете с общинско значение.^{169, 72}

При разпределение по местоживеене, пол и възраст наблюдаваната статистическа зависимост ($p < 0,05$) сочи, че селското население от мъжки пол преобладава в детска

възраст (1 – 18 години), както и жените във възрастовите групи 3 – 6, 6 – 18 и 18 – 30 години. Това бихме могли да свържем с заетостта на родителите в трудовия процес, работа в личното стопанство други дейности, които намаляват вниманието им към децата. При двата пола във възрастовата група 50 – 60 и при мъжете в 60 – 70 годишна възраст разпределението между градско и селско население е еднакво. В останалите по възрастови групи доминира градското население.^{333, 311}

Процесите на социалната урбанизация повлияват с различен интензитет живота в градовете и селата, в малките и големи общини. В област Плевен населението е съсредоточено основно в големите градове в региона. Това е също едно от обясненията за преобладаване на ОЕИ в по-големите населени места и градове. В селата населението е по-малко поради емиграция, липса на социално развитие и професионални перспективи, също така липса на стабилен финансов доход. В тях живеят предимно възрастни хора и хора с лоши социално-битови условия с по-примитивен начин на съществуване, при което се увеличава рискът от злополуки.³¹¹

Според **социалния статус** пациентите с ОЕИ с ЦТМ най-голям относителен дял имат безработните/не учещи – 35%, последвани от ученици – 23% и работещи – 20%.

Високия дял на интоксикациите при безработните/не учещи пациенти се дължи на лошите им финансови, социално-битови условия и неграмотността. Тук трябва да отбележим, че народността на пациентите и тяхната култура допринася за увеличението на риска за развитието на интоксикациите.³¹⁸ Лекуваните в клиниката затворници през този период са били от мъжки пол, което се обяснява с факта, че в гр. Плевен и околното има само мъжки затвори. Наблюдава се статистически значима разлика ($p < 0.05$) в разпределението на ОЕИ с ЦТМ сред работещите и студентите според населеното място, като преобладават работещите от градовете – 27,7%, а в селата са – 13,4%, съотношението град:село при групата на студентите е 3:1. В останалите групи относителния дял на селското население превалява над градското. Това се дължи на по-високия брой градско население и на нивото на образованието в селата.³¹⁸

В зависимост от **образователния ценз** пациентите с ОЕИ с ЦТМ установява се най-голям относителен дял при пациенти със средно образование – 35%, последвани от пациенти с основно образование – 27% и такива с начално – 11%, а пациентите без образование са – 9%. Сигнификантни са данните относно дял на пациенти с висше – 9% и средно образование – 43,3%, който е по-висок сред градското население. Това корелира с качеството на образование в градовете и по-високия брой на населението в градовете. Сред селското население наблюдаваме в 2,5 пъти по висок дял на пациенти

без образование или с налично начално и основно такова. Дадените показатели се дължат на ниското образователно ниво, на културата и традициите на различните етноси.

При разпределение на ОЕИ с ЦТМ по **структура** значително превалират опитите за самоубийство – 77% пред случайните интоксикации – 23%, – статистическа достоверност $p < 0.05$.

Сигнификантно е разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ по структура през изследваните години, опитите за самоубийство се задържат във високи абсолютни стойности. Случайно настъпилите интоксикации с ЦТМ са с покачващата се тенденция. Причини за това са „експериментиране”, поглъщане погрешка на собствени и чужди лекарства в по-висока доза. Нашите данни съвпадат с литературните данни. Според публикувани в литературата проучвания на отравяния с ЦТМ, като основна причина за отравянията с тези лекарствени средства се посочват суицидни опити, а в редки случаи терапевтична грешка, злоупотреба или нежелана лекарствена реакция при прием на терапевтична доза.^{311, 349, 318, 350, 321, 173}

През изследвания период не се забелязва статистически значима промяна в честотата на ОЕИ с ЦТМ според структурата. Тя се задържа сравнително еднаква през целия период с леко покачване, а след това и лек спад през 2013 и 2014г.

При разпределение на отравянията с ЦТМ по структура и пол данните са статистически значими ($p < 0.05$) и наблюдения сочат, че суицидните опити и за двата пола са по-чести от случайните интоксикации и честотата е 2:1 за мъжете и 4:1 за жените

Наблюдава се и значителна разлика между честотата на абсолютния брой на суицидните опити при жените в сравнение с мъжете 3:1, а случайните интоксикации в 2 пъти са по-чести при мъжете. През 2011 г суицидните опити при жените са били 8 пъти повече от случайните, а през 2014 г в 5 пъти повече, като разликата е статистически значима ($p < 0.05$). Това съответства на демографските тенденции за увеличаване на относителния дял на жените с напредване на възрастта и по-голямата им продължителност на живот.³³⁹ Може да се разгледа и спецификата на половото разпределение при психичните страдания, които се наблюдават при повечето от пациентите, включени в проучването. От литературните данни е известно, че женския пол е по-лабилен откъм психичните разстройства и повечето заболявания са по-често срещани при жените например: афективните разстройства засягат по-често жените, като отношението жени:мъже варира от 1.3:1 до 2:1,³⁰⁴ при шизофренията се установява преобладаване на женския пол сред пациентите с начало на заболяването след 45 годишна възраст.²¹⁹ Спецификата на способите за самоубийство при двата пола също

оказват влияние върху половата структура на отравянията с ЦТМ. Отравянията са основен начин за самоубийство при жените, докато при мъжете отравянията не са начини на избор от огромния спектър от способности за самоубийство^{311, 304, 219}

При разпределение на интоксикациите с ЦТМ по структура и възраст се забелязва, че случайните интоксикации са характерни за детската възраст (39,6% от всички случайни ЕИ с ЦТМ). Тази закономерност е статистически значима ($p < 0,05$) Във възрастовата група 50 – 60 г наблюдаваме 10кратно по-висока честота на опитите за самоубийство спрямо случайните отравяния ($p < 0,05$).

При децата се наблюдава увеличение на абсолютния брой на случаите на суицидните опити с възрастта, като най-малките пациенти със суициднв нагласа се регистрираха на 8 годишна възраст – 2 случая. Според литературни данни от проведените проучвания в нашия регион, през периода 2001 – 2005 г. от Е. Бързашка, най-малкото дете регистрирано със суициден опит е било на 9г възраст. С годините наблюдаваме тенденция за снижаване на възрастта при суицидните опити, което е свързано с по-бързото психо-морфологично развитие на днешното поколение.

Наблюдават се значителни статистични корелации ($p < 0.05$) при разпределяне на случаите по структура, пол и възраст. Така във възрастовата група «6–18 г.» констатираме 5кратно по-висок брой на самоотравянията при момичета, в диапазона «18–30 г.» – в 10 пъти. Във възрастовата група «30–40» при жените няма случайни интоксикации, всичките хоспитализирани жени са били с опит за самоубийство. Тази възрастова група е единствена, където при мъжете преобладават суицидните деяния в 4 пъти над случайните отравяния. Това най-често е свързано с по-бързото развитие на момичетата, по-чувствителна психика при жените и с дебюта на някои психични заболявания в тези възрастови периоди.^{311, 219, 309}

При разпределение на случаите по структура и населено място се регистрира статистически незначима разлика и сравнително поравно разпределяне на случаите по причини (случайни или опити за самоубийство) между населените места с малка корелация. Установява се статистически значима разлика в честота на ОЕИ с ЦТМ според пола, структурата и населено място: честотата на самоотравяния в селата и градовете при жените е по-голяма в сравнение с честотата на самоотравяния при мъжете – 3:1 в селата и 2:1 в градовете. Разликата в честотата между случайни интоксикации и опити за самоубийство в градовете при жените е 4:1, а в селата е 5,5:1 ($p < 0.05$). Дължи се това на факта, че в селата нивото на образование е по-ниско, там преобладават случаи на ОЕИ при хора, които не са запознати с граматиката и четенето.

При разпределение на случаите по структура и социален статус статистически значимите ($p < 0.05$) наблюдения сочат, че при децата интоксикации са изцяло случайни – 100%. Проучвания в други региони на България потвърждават нашите данни.^{311, 309, 33, 355, 354} В другите изследвани групи значително превалират опитите за самоубийство над случайните интоксикации, само в групата на студентите структурното разпределение е с леко превалиране на опитите за самоубийство над случайните интоксикации. Нашите данни корелират с други проучвания в страната.^{311, 318, 309, 354}

При разглеждане на структурата на ОЕИ с ЦТМ според социалния статус и пола, забелязваме статистически значими отклонения ($p < 0.05$): при жените опитите за самоубийство преобладават над случайните интоксикации като: в групата на «Учениците» 5 пъти надвишават случайните интоксикации, в групата на «Работещи» 16 пъти, в групата на «Безработни/неучещи» 19 пъти. Също така в групата «Безработни/неучещи» според населеното място, в селата опитите за самоубийство в 12 пъти са по-често срещани от случайните интоксикации, а в градовете – 4,5 пъти ($p < 0.05$).

Според образованието на пациентите с ОЕИ с ЦТМ и структурата статистически значимо ($p < 0.05$) е, че случайните интоксикации са с преобладаващ характер и се наблюдават единствено при деца в предучилищна възраст. Суицидната нагласа сред пациентите с интоксикации с ЦТМ превалира във всички останали проследявани групи, като съотношението случайни интоксикации / опити за самоубийство в групата на пациентите с «Основно образование» е 1:8 при жените и 1:3 при мъжете, а при групата на пациенти със «Средно образование» – 1:13,5 за жените и 1:2,5 за мъжете ($p < 0.05$). Данните корелират с поручването проведено в Пловдивски регион от Я. Илиев през 2000 г.

Относителния дял на пациентите с **пореден** суициден опит с ЦТМ съставя 11,4% от всички ОЕИ с ЦТМ и 14,87% от случаите на самоотравяне. През изследвания период наблюдавахме пациентка с 5 поредни опита за самоубийство с изследваната група токсична нокса, като в рамките на 1 календарна година имаше 3 опита за самоубийство.

Според местоживеенето при повторните опити за самоотравяне с ЦТМ съотношението на мъжете и жените, живеещи в градове и села е почти равно, с леко превалиране на градското население при жените и на селското при мъжете, и не е статистически значимо.

При разпределение на поредните опити за самоубийство с ЦТМ според социалния статус и образованието установяваме следните сигнификантни наблюдения ($p < 0.05$): най-голям абсолютен брой случаи са регистрирани в групите на «безработни/неучещи»

и «работещи», както и при пациенти със средното и основно образование. При групата на «безработни/неучещи» наблюдаваме 42,1% от пациентите със средно образование, последвани от пациенти с основно образование, начално и 4 пъти по-малко са пациентите с висше образование. При работещите пациенти с повторни опити за самоубийство с ЦТМ регистрираме, че над 1/2 от случаите са със средно образование, пациентите с основно и висше образование 6 пъти са по-малко и 10 пъти е по-ниска честотата на пациентите с образование професионален бакалавър и без такова. През последното десетилетие в нашия регион се наблюдава спад в икономическото развитие, което се отразява върху финансовото благополучие на населението. Също така трябва да отбележим ролята на лошите социално-битови условия, ниското ниво на интелигентност и не на последно място обременения психичен статус сред пациентите с ОЕИ с ЦТМ.³¹⁸
159, 219

Разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според **етиологичните групи**. През целия изследван период водещата етиологична група медикаменти е групата на транквилизаторите, последвана от противоепилептичните медикаменти и антипсихотиците. При разпределение на случаите с ОЕИ с ЦТМ според етиологичните групи медикаменти през годините установихме сигнификантни тенденции:

1. В групата на «Транквилизаторите» регистрираме задържане на водещите позиции като етиологичен фактор и след покачване на относителния им дял през 2012 г регистрира се спад в тази група през 2015 г и тенденция за намаляване на случаите.

2. «Противоепилептичните» медикаменти се задържат на постоянно ниво през годините с тенденция към увеличаване на случаите.

3. «Антипсихотиците», след регистрирания спад през 2012 година постепенно увеличават делът си през годините като токсична нокса.

4. «Антидепресантите» се задържат на сравнително ниско ниво като причина за ОЕИ с ЦТМ и бележи се намаляващата тенденция.

5. Употребата на психостимуланти довела до развитието на ОЕИ бележе възходяща тенденция с годините, като максималния им дял се регистрира през 2014 г.

6. Интоксикациите с «Опиати» не се регистрират през всички изследвани години и се задържат на сравнително ниско ниво като етиологичен фактор, с намаляваща тенденция на честота им.

Водещата позиция на групата «транквилизатори» и «противоепилептични медикаменти» се дължи на широката им употреба в медицинската практика, лесната достъпност, не правилно съхраняване, както и широката употреба на нелегалния

наркотичен пазар. Нашите данни съвпадат с литературните данни от други автори.^{311, 349, 318, 350, 309, 354}

При жените «Транквилизаторите» в 2,5 пъти причиняват повече отравяния в сравнение с мъжете и са последвани от групата на «Противоепилептичните медикаменти» и «Антипсихотиците». При мъжете се наблюдава почти по равен брой на случаите на ОЕИ с «Антипсихотици» и «Противоепилептични» медикаменти с леко превалиране на «Антипсихотичната» група. Това се дължи на по-голямото разпространение на психичните разстройства сред женския пол с последващо налагащо се лечение, също така поради по-високия брой «бутафорни» опити за самоубийство поради кризисни реакции в адаптацията.

Относителния дял на «Психостимуланти» довели до интоксикация е по-висока при мъжете отколкото при жените. Тези данни съвпадат с данни на други автори в България и света.^{349, 321, 72, 45}

При разпределението на случаите на ОЕИ с ЦТМ според етиологичните групи и социалния статус, регистрираните статистически значимите ($p < 0.05$) корелации сочат, че при «затворниците» относителния дял на «транквилизатори», «антипсихотици» и «противоепилептични» медикаменти е равен. Въпреки въведените строги мерки в тези заведения, пациентите обменяйки помежду си и извършвайки не регламентирани дейности успяват да посегнат на живота си поради редица социални и хуманни причини.

При останалите групи пациенти «транквилизаторите» доминират като причина за ОЕИ с ЦТМ. В групите «деца», «ученици», «безработни/неучещи» «противоепилептичните» медикаменти следват «транквилизаторите». В групите «работещи» и «пенсионери» на втора позиция са «антипсихотиците». Получените данни говорят за широката употреба на ЦТМ в ежедневието поради наличните на тежки придружаващи и психични заболявания, лесната достъпност на тези медикаменти, неправилното съхраняване, ангажираността на родителите и в следствие на порасналите деца, тежки финансови и социално-битови условия, особености в психичното развитие на подрастващите, непрекъснато променящите се модни тенденции водят до развитието на ОЕИ с ЦТМ.

От 60% до 100% от случаите на интоксикации с «неизвестни медикаменти», «психостимуланти», «опиати» и «анестетици» приема на тези ЦТМ е случаен. Интоксикациите, които са се развили с тези групи медикаменти се дължат на предозиране или неправилно дозиране на приетите препарати поради хронична злоупотреба – наркомания или първо запознаване с тези вещества.

През изследвания период сме наблюдавали групова интоксикация с марихуанна при ученици от 5 клас, през голямото междучасие в елитно Плевенско училище. Марихуаната е била под форма на цигара, предложена от «по-голям батко за по 1 лев от 5 ученика» за да «видят какво пушат батковците». Хоспитализация се наложи при 2 пациента.

В групите «транквилизатори», «антипсихотици», «антидепресанти» и «противоепилептични медикаменти» в 83,2% до 86,1% от случаите на ОЕИ, ЦТМ са били приети със суицидна цел, при групата «антипаркинсонни» медикаменти 100% от интоксикациите са били с цел самоубийство. Избора на тези групи медикаменти е свързан с по-агресивното действие на тези лекарства и директното увреждащо действие върху структурите на ЦНС.

При повторните опити за самоубийство с ЦТМ 40,4% от случаите са били осъществени с «противоепилептични» медикаменти, 38,3% с «транквилизатори», 17% с «антипсихотици» и 4,3% с «антидепресанти».

Разглеждайки случаите на ОЕИ с ЦТМ според лекарствените групи, пола на пациентите и структурата на отравянията получихме сигнификантни данни: опитите за самоубийство при жените с «антипсихотици» в 12 пъти са почесто наблюдавани от случайните интоксикации със същата група медикаменти, а при мъжете в 2 пъти. Тази сигнификантна разлика е свързана с демографските тенденции за увеличаване на относителния дял на жените с напредване на възрастта и по-голямата им продължителност на живот, по-широкото разпространението на психичните заболявания сред жените, по-чести кризисни реакции на адаптацията, желанието за повече внимание и с факта приоритет на отравянията сред всички видове самоубийствата при жените. Това се потвърждава и от други автори.^{321, 177, 157, 266}

Според образователния ценз на хоспитализираните случаи на ОЕИ с ЦТМ ($p < 0.05$) при пациенти с «висше» образование водеща позиция като етиологичен фактор заемат «антипсихотиците», последвани от «транквилизатори» и «противоепилептични» медикаменти. «Антидепресантите» са на четвърта позиция, а относителния дял на «психостимулантите» в тази група е 4%. Избора на тези медикаменти се определя от по-задълбочен анализ от страна на пациентите относно деянието им и избора на подходящата група медикаменти за тази цел. Тази тенденция се потвърждава и от редица други автори у нас и чужбина.^{349, 321, 222}

При пациентите с образователен ценз «професионален бакалавър» еднакво е разпределението на случаите на интоксикациите с «противоепилептични» медикаменти, «антипсихотици» и «транквилизатори».

В групата на пациенти със «средно» образование честотата на интоксикациите с «транквилизатори» в три пъти е по-висока от останалите групи медикаменти. «Транквилизаторите» са етиологичен приченител в 40% от отравянията с ЦТМ в групата на пациенти с «основно» образование, последвани от «протиепилептичните медикаменти». Относителния дял на интоксикациите с «психостимуланти» и «антипсихотици» е почти еднакъв с леко превалиране на последните, а дялът на интоксикациите с «антидепресанти» са едва 1,8%.

При пациенти с «начално» образование наблюдаваме леко превалиране на «транквилизаторите» над «протиепилептичните» препарати, последвани от «психостимуланти» и «антипсихотици». «Антидепресантите» са водещи лекарства само при 4,3% от случаите.

Деца в половината от случаите на отравянията приемат «транквилизатори», два пъти по-малък е приема на «протиепилептични медикаменти», «антипсихотици» се наблюдават в 8,9% от случаите и «антидепресанти» при 2,2% от пациентите. Това е свързано с намалената бдителност на родителите и желанието на подрастващите да постигнат всичко „сега“ и „веднага“ в съвременния живот.

В групата на пациенти «без образование» половината от интоксикациите се дължат на «протиепилептични» медикаменти, в 28,9% от случаите са обусловени от действието на «транквилизаторите» и най-малко на «антипсихотиците».

Според образователния ценз установяваме, че антипсихотиците и антидепресантите преобладават при пациенти с по-високо ниво на образование. Транквилизаторите са основен етиологичен фактор при пациенти с най-разпространеното средно статистично ниво на образование – основно и средно и са водещи при пациенти без образование поради малката възраст – „случайните“ интоксикации. Докато протиепилептичните медикаменти преобладават сред пациенти без образователно или ниско такова. В световната литература няма данни относно връзката между нивото на образование и приетите ЦТМ, а в България за първи път е проведено такова проучване, затова нашите данни нямат сравнителен коментар.

През целия изследван период **водещата група лекарствени препарати** е групата на бензодиазепините, последвана от карбамазепини и наркотичните вещества с ЦТД.

Тези данни се дължат на широкото разпространение и лесната им достъпност в популацията.^{311, 349, 350, 304}

По литературните данни има съобщения относно високия относителен дял на БЗД в структурата на ОЕИ с ЦТМ и в редица съседни държави. Така например Sorodoc V и съавтори съобщават за водеща роля на бензодиазепиновите препарати – 13,69% в структурата на острите екзогенните интоксикации в Румъния, последвани от антиконвулсанти – 8,63% за периода 2003 – 2009 г.²⁵⁴ Подобни резултати се съобщават за други държави в света.^{177, 169, 169, 72, 270, 157, 45, 98, 54, 216, 141, 151, 278, 21, 266, 170, 83}

При разпределението на случаите на ОЕИ с ЦТМ според водещите лекарствени препарати през годините установяваме няколко статистически значими ($p < 0.05$) тенденции:

1. «Бензодиазепините» са водеща група медикаменти при ОЕИ с ЦТМ, което се доказва и статистически ($p < 0.05$). Наблюдаваме намаляваща тенденция при тази група медикаменти. Дължи се на намаляване на обема на продажбите до пълното спиране на вноса в аптечната верига в България на най-разпространения търговски препарат на генерика Клоназепам за домашна употреба.²²⁷

2. «Карбамазепина» бележи покачваща се тенденция през изследваните години. Карбамазепина остава медикамент от първа линия за лечение на Епилепсия във всички възрасти,³⁰⁴ с което се обяснява неговото широко разпространение сред населението и съответно лесната достъпност към този лекарствен препарат.

3. Употребата на «наркотични вещества» регистрирана като ОЕИ в Клиника по Клинична Токсикология за изследвания период се задържа с постоянна тенденция през годините.

4. Диапазона на «атипичните антипсихотици» варира, като наблюдаваната тенденцията е сравнително постоянна с лек привес към спад. Дължи се на бързото им навлизане в психиатричната практика и развитието на толеранс към терапията с атипични антипсихотици, и намаляване на употребата.^{304, 321}

5. Наблюдава се спад в тенденцията на интоксикациите с «Окскарбамазепин», поради навлизането на нови течения в медикаментозната терапията на епилепсията и съответно намалената им употреба и разпространеност.

6. Интоксикациите с «конвекционални антипсихотици» бележат покачване в тенденцията на отравянията с тази група медикаменти. Минимума е регистриран през 2012 г., след което се наблюдава покачване (10 пъти) както в абсолютните стойности така и в относителния дял на интоксикациите през 2015г. Това се обяснява със „завръщането“

на конвенционалните антипсихотици в редовната терапия на пациенти с психични разстройства, неповлияващи се от атипичните антипсихотици.^{321, 222}

7. През 2011 г. не са регистрирани случаи на интоксикации със «седативни медикаменти»/«анксиолитици», но в последващите години отравянията с тази група лекарства търпи постоянна нарастваща динамика. Със забързания и динамичен начин на живот все повече пациенти прибегват към седативните медикаменти и алкохол, които са „опиум сред народа“. Част от медикаментите от тази група се отпускат от аптечната мрежа с бикновенна лекарска рецепта или вообщо без такава. Забелязва се подценяване на токсичните свойства на тези медикаменти поради лесната и не контролираната им достъпност.

Наблюдавали сме суициден опит с хидроксизин при млада жена която с цел самоубийство е закупила медикамента от аптеката. Медикамента и беше отпуснат без лекарска рецепта и непосредствено пред аптеката извършва акта на самоотравяне.

8. Отравянията с «валпроева киселина» и «др. противоепилептични» медикаменти (Ламотриджин) търпят постоянна динамика и количеството на случаите на отравяния варира постоянно. Тази група медикаменти и най-вече Ламотриджин, бързо навлизат повседневното битие на българина поради широкото разпространение на епилепсията в нашето общество и поради навлизането на нови медикаменти за нейната терапия, съответно се увеличава широкото разпространение и лесната достъпност към тях.

9. Общо регистрираните случаи на ОЕИ с SSRI медикаменти са 12 – 2,9%. Ниската честота на отравяния с антидепресанти в нашето проучване не корелира с данните от други проучвания у нас.^{349, 318, 309, 354}

10. Честотата на останалите медикаменти с ЦТД – SARI, Анестетици, Антипаркинсонни медикаменти, Тетрациклични антидепресанти, Трициклични антидепресанти, Ноотропни медикаменти – е под 1%.

В България за първи път е проведено епидемиологично проучване относно епидемиологичните данни за ЦТМ, затова нашите данни не могат да бъдат подложени на сравнителен анализ.

Според водещите лекарствени продукти и възрастта, наблюдаваме, че във всички възрастови групи отравянията с бензодиазепини са водещи със статистическо значение $p < 0.05$, като във възрастовите групи 1-3 г. и 40-50 г. относителният им дял достига над 60%. Най-нисък относителен дял на бензодиазепиновите препарати се регистрира във възрастовата група 18-30 г. Най-висок абсолютен брой случаи на бензодиазепините наблюдаваме във възрастовата група 6-18 г.

На втора позиция във възрастовата група 3-6 г. се нарежда окскарбазепин, последван от седативни медикаменти и карбамазепин. Широкото разпространение на епилепсията, неправилното съхраняване на медикаментите за лечението и постоянната ангажираност на родителите допринасят за развитието на интоксикации в тази възраст. Нашите данни съвпадат с тези на други автори у нас.³¹¹

Наблюденията във възрастова група 6-18 г. показват, че след бензодиазепините по честота се нареждат карбамазепин, окскарбазепин и отравяния с наркотични вещества. Единични са интоксикациите със седативните медикаменти и атипични антипсихотици в тази възраст. Отново регистрираме ролята на широкото разпространение на епилепсията в обществото и лесната достъпност към медикаментите за лечението и. В тази възрастова група върху структурата на ОЕИ оказва влияние психичното развитие на тийнейджърите.^{311, 350, 333}

Разпределението по честота на етиологичните медикаменти във възрастовата група 18-30 г. е следната: водещата позиция е за бензодиазепините, последвани от наркотични вещества, като разликата между двете групи препарати е 5%. След тях се нареждат карбамазепина, окскарбазепина и валпроева киселина последвана от атипичните и конвекционалните антипсихотици. С напредването на възрастта ролята на противоепилептичните медикаменти в структурата на ОЕИ постепенно се измества за сметка на характерните възрастови психо-емоционални промени свързани с развитието им и социалната им адаптация.^{318, 355}

Във възрастовата група 30-40 години на второ място, след покачване на относителния дял, се регистрират атипични антипсихотици последвани от карбамазепин, поравно разпределените SSRI, конвекционални антипсихотици и наркотичните вещества. По равното разпределение на атипични и конвенционални антипсихотици последват бензодиазепините във възрастовата група 40-50 г. на четвърто място се нареждат карбамазепина и анксиолитиците, последвани от SSRI, наркотични вещества, седативни медикаменти и други противоепилептични лекарства.

В млада и средна възраст, след отминаване на тийнейджърските вения, постепенно се измества ролята на наркотичните и противоепилептични те медикаменти в структурата на отравянията за тази възраст, за сметка на наличните хронични психични разстройства. Нашите данни съвпадат с литературните данни.^{321, 173, 254, 72, 151, 21}

Във възрастовата група 50-60 г. на втора позиция по честота на предизвикване на интоксикации се нареждат типичните антипсихотици, последвани от атипични антипсихотици. Анксиолитици, валпроева киселина и окскарбазепин са на четвърто

място, а SSRI, седативни медикаменти и карбамазепин са поравно разпределени тази група и са пети по честота на ОЕИ. Във възрастовата група 60-70 г. втора позиция по честота на интоксикациите заемат конвекционалните антипсихотици последвани от поравно разпределените SSRI, карбамазепин окскарбазепин и други противоепилептични медикаменти. Във възрастовата група над 70 г. наблюдаваме интоксикации с SSRI, антипсихотици и типичните антипсихотици последвани от анксиолитици и валпроева киселина. За зряла и напреднала възраст са характерни интоксикациите поради наличните хронични заболявания и поради развиващи се старчески деменциални промени, определящи случайните интоксикация в тази възраст.^{321, 173, 254, 304}

При разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според водещите лекарствени препарати и «Пол» наблюдаваме сигнификантни отклонения ($p < 0,05$): при «жените» преобладават интоксикациите с бензодиазепини, анксиолитици, седативни медикаменти, карбамазепини, валпроева киселина и други противоепилептични препарати. При мъжете преобладават интоксикациите с наркотични вещества, атипични антипсихотици, конвекционални антипсихотици, окскарбазепин и SSRI 4,5%. Това най-вероятно се дължи на характерното разпределение на психичните заболявания сред двата пола, по лабилната женска психика и по-голямата склонност на мъжете към употребата на психоактивните вещества. Нашите данни съвпадат с данните и на други автори.^{173, 278, 157, 216}

Сопред водещите лекарствени препарати и населеното място на случаите на ОЕИ с ЦТМ установяваме, че в «градовете» преобладават интоксикациите с бензодиазепини, атипични антипсихотици, наркотични вещества, конвенционални антипсихотици, SSRI и други противоепилептични медикаменти. В «селата» преобладават интоксикациите с карбамазепин, окскарбазепин, анксиолитици, седативни медикаменти, валпроева киселина. При разпределение според водещия лекарствен препарат, населеното място и пол на ОЕИ с ЦТМ, установи се статистическо отклонение ($p < 0,05$) в групата на «карбамазепина»: «жените» от «селата» 8 пъти по-често са подложени на токсичното въздействие на карбамазепиновата група антиконвулсанти в сравнение с «градовете» и с «мъжете» от «селата» и «градовете». Забелязваме, че за селата са характерни интоксикации с по-често срещаните в домашната аптечка медикаменти, не изискващи допълнително подsigуряване.^{321, 72, 21, 83}

Статистически значимите ($p < 0,05$) резултати, получени след разпределението на случаите на ОЕИ с ЦТМ според водещите лекарствени продукти и структурата сочат,

че в групата «наркотични вещества» значително превалират случайните интоксикации над опитите за самоубийство (над 8 пъти), а в групата на анксиолитиците 100% от случаите са опит за самоубийство. В 70-80% от случаите на ОЕИ с окскарбазепин, седативни и други противоепилептични медикаменти, причината за отравянето е суицидна нагласа. В групите атипични антипсихотици, конвекционални антипсихотици и бензодиазепини от 80 до 90% от случаите са опит за самоотравяне и над 90% от пациентите с интоксикации с SSRI, карбамазепин и валпроева киселина са били с опити за самоубийство. Случаите на приетите с цял самоубийство наркотични вещества почти не достигат до болнично лечение, поради характерния начин на бързото развитие на клиничната картина и бързото настъпване на леталния изход. Регистрираните от нас опити за самоубийство с наркотични вещества са били демонстративни, поради настъпилата кризисна реакция в адаптацията с цел привличане на внимание. Установяваме, че за постигане на целта самоубийство са използвани медикаменти от „тежката артилерия“ в психиатричната практика. Получените от нас да ни съвпадат такива и на други автори.^{349, 318, 350, 354, 254, 151, 266}

Според водещите лекарствени продукти и социалния статус на случаите на ОЕИ с ЦТМ установяваме сигнификантни наблюдения: във всички групи на социалното подразделение на населението превалират бензодиазепинови препарати с леки корелации при «затворници» и «студенти». При «децата», «ученици» и «безработни/неучещи» наблюдаваме висок дял на окскарбазепиновите и карбамазепинните интоксикации. В групата «работещи», «пенсионери» и «затворници» преобладават ОЕИ с конвекционалните и атипичните невролептици. При «ученици», «безработни/неучещи», «затворници» и «студенти» регистрираме висок относителен дял на интоксикациите с наркотични вещества. Получените данни корелират с данните от литературните източници.^{216, 151}

Нивото на образованието на пациентите определя подхода към извършваните деяния, избора на медикаменти, осъзнаване на случилото се за навременно оказване на адекватна медицинска помощ, съобразяване с аспектите на клиничното протичане и терапевтичното поведение при интоксикациите. Всичко това до голяма степен допринася за изхода от интоксикацията. Получените от нас данни не могат да бъдат подложени на сравнителен анализ поради липсата на подобни в България.

При разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според **придружаващите вещества/медикаментите** регистрираме, че при 250 пациента (60,7%) наблюдаваме моно отравяне (т.е. с един медикамент), а при останалите 162 (48,9%) пациента наблюдаваме

комбинирани интоксикации с други лекарствени вещества с/без церебротоксично действие и с алкохол. Комбинациите на интоксикациите с други медикаменти или вещества определят тежестта на протичане на клиничната картина и изходът от заболяването. Получените резултати корелират с такива в литературни справки.^{54, 83, 21, 169}

При разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според придружаващите вещества/медикаменти и структурата на интоксикациите направените наблюдения са статистически значими ($p < 0,05$) и сочат, честотата на комбинирани интоксикации при случайните отравяния е сравнително ниска - около 4% от всички случайни ОЕИ. При суицидните опитите комбинирането на ЦТМ с други медикаменти без ЦТД 9 пъти по-често срещано при опитите за самоубийство, а комбинирането на ЦТМ с други препарати с подобно действие 14 пъти по-често срещано при случаите на самоотравяне в сравнение със случайните интоксикации. Съчетанието на ЦТМ и алкохол почти 3 пъти по-често срещано при опитите за самоубийство. Това е свързано с мотивите за интоксикацията и причините довели до нея. Протичането на комбинирани интоксикации се усложнява от вида на придружаващото вещество определя изхода от заболяването и усложненията, които могат да настъпят. Сравнителния анализ не може да бъде проведен поради липса на подобни данни в литературата.

Разглеждайки случаите на ОЕИ с ЦТМ според **придружаващата група медикаменти с ЦТД** установяваме, че най-честите придружаващи групи церебротоксични медикаменти са транквилизаторите, последвани от антипсихотиците. Относителния дял на антидепресантите е – 2,9%, междинна позиция заемат противоепилептичните препарати, опиатите съставят 1,2% и с най-нисък относителен дял са мускулните релаксанти > 0,5%.

Според **мотивите** за настъпването на ОЕИ с ЦТМ установяваме, че най-честата причина за настъпване на остри екзогенни интоксикации с ЦТМ е психичното страдание. Семейният скандал е мотив при 17% от пациентите с ОЕИ с ЦТМ.³⁰⁴ Относителния дял на пациентите, които не споделят причините за настъпилата интоксикация съставя 14,8%. В 11,4% от случаите интоксикациите настъпват в следствие на оставено без надзор дете, а в 10,9% – след неправилно дозиране на ЦТМ. При 8% от случаите мотива за интоксикацията е били любовна драма, а в 4% от случаите – конфликт с родителите. Тежкото здравословно състояние и безработицата/затруднените социални условия са били основна причина за развитието на ОЕИ в 2-3% от пациентите. Тормоз в училището, нежеланата бременост, погрешения прием и безсънието са мотиви при 4% от случаите

на ОЕИ с ЦТМ. Сигнификантните наблюдения при по-възрастното разпределение сочат, че във възрастовите групи 1-3 г. и 3-6 г. причините за развитието на интоксикации (100%) са пациенти оставени без надзор, поради ангажираността и заетостта на родителите свързана с динамичния начин на живот и характерните периоди в развитието на децата свързани с опознаването на света около тях. За пациенти в тинейджърска възраст са характерни интоксикациите поради любовна драма, семеен комплект/конфликт с родители, което е свързано с хормоналните промени свързани с развитието на подрастващите, по-чувствителната психика.^{311, 349, 309} В млада възраст наблюдаваме интоксикации свързани със семеен конфликт, неправилно дозирани медикаменти с ЦТД, отравяния настъпили поради психично страдание и значителен дял от пациентите не споделят за мотивите си. В последващите възрастови групи наблюдаваме увеличаване на броя на интоксикациите поради психични страдания (най-голям абсолютен брой регистрираме във възрастова група 50-60г) и постепенно намаляване на броя на интоксикациите поради семеен конфликт. Също така установяваме намаляване на абсолютния брой случаи, при които пациентите не желаят да споделят причините за инцидента (най-вече се отнася за суицидните опити). С напредването на възрастта установяваме, че социално-битовите фактори, като причини за развитието на ОЕИ биват изместени от придружаващи психични и хронични заболявания, поради които настъпват ОЕИ.^{349, 219, 222}

Разглеждайки случаите според мотивите за настъпването на ОЕИ с ЦТМ и структурата, статистическа значимост $p < 0,05$, установяваме че: отравяния, при които «психично страдание», «семеен скандал» и «любовна драма» се посочват като причина за развитието на ОЕИ, в над 94% от случаите са опити за самоубийство. Пациенти, при които мотивите за интоксикациите са «тежко здравословно състояние», «безработица», «нежелана бременност» «тормоз в училище» и «конфликт с родители» - 100% са опити за самоубийство. При интоксикации, развитите се поради «приемане по грешка», «оставен без надзор пациент» и «предозиране», в над 80% от случаите се касае за случайни интоксикации.

При разглеждане на случаите на ОЕИ с ЦТМ според коморбидитета установяваме, че 39% от пациентите са без придружаващи заболявания, а 61% от хоспитализираните с отравяния с ЦТМ имат придружаващи заболявания, като 40,71% от тях са с няколко придружаващи заболявания. Според придружаващите заболявания на пациентите с ОЕИ с ЦТМ установяваме статистически значими вариации: 45,39% от пациентите са с психични заболявания, 4,13% със заболяванията на сърдечно-съдовата

система. Делът на пациенти с придружаващи заболявания на нервната система е 2,91%, придружаващи заболявания от страна на ГИТ – 2,43%, придружаващи заболявания от страна на дихателната система – 2,18%, придружаващи заболявания от страна на репродуктивна и отделителна система 1,21%, ендокринни заболявания 1,21%, заболявания на кръвта – 1,21% и заболявания на анализаторите – 0,73%. При по подробно разглеждане на случаите на ОЕИ с ЦТМ според придружаващите психични заболявания установяваме сигнификантни корелации: най-разпространеното придружаващо психично страдание е шизофрения, последвано от епилепсия. Относителния дял на пациентите със зависимости е 6,6%, а количеството на пациенти с РДР и депресия е 6,1% и 4,9% съответно. Нашите данни съвпадат с данните на други автори.^{318, 321, 219, 222, 216, 21}

При разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според **степената на промяна на съзнанието** установяваме: количествено нарушение на съзнанието се наблюдава в 343 (83,3%;) случая, като се регистрира още при постъпването на пациентите. Наблюдаваме, че в 51,7% от случаите пациентите са постъпили със сомнолентност, 16,7% - с обнубилентност, 10,7% - със сопор и 4,1% в кома. При 16,7% от пациентите не се регистрираха промени в съзнанието. Количествените промени в съзнанието се определят от тежестта на клиничната картина, периода от време между настъпването на отравянето и оказването на медицинска помощ, вида и количеството на приетата токсична нокса, наличието и вида на придружаващите медикаменти и заболявания, някои антропометрични показатели на пациента, хранителни и хигиенни навици, както и вида и спецификата на оказаната медицинска помощ.

При разпределението на случаите според количествените промени в съзнанието и възрастта установихме статистически значими ($p < 0.05$) корелации. За децата са характерни по-леките промени в съзнанието като обнубилентност и сомнолентност в повечето случаи поради ограничен брой таблетки които могат да погълнат, бързата реакция от страна на родители и бързо потърсената специализирана помощ и някой физиологични нюанси от тяхното развитие. При суицидните опити повечето са с демонстративен характер с цел привличане на внимание, а не истинско самоубийство.^{311, 309, 333, 355} С напредване на възрастта на пациентите установяваме намаляване на случаите с обнубилентност и сомнолентност за сметка на покачващия се дял на случаите със сопор и кома. Това се дължи на по агресивното действие на пациентите спрямо себе си, подценяване на случилото се. Нашите данни се потвърждават и от други автори.^{349, 318,}

Разглеждайки случаите на ОЕИ с ЦТМ според количествените промени в съзнанието, пола и населеното място (статистическа значимост $p < 0,05$) наблюдаваме, че при жените от село по-често се наблюдават количествени промени в съзнанието в сравнение с жените от градовете. При пациенти от селата с коматозни промени на съзнанието относителния дял между мъжете и жените е разпределен поравно, а в градовете леко превалят жените пред мъжете. По високия брой количествени нарушения при жените е свързан с по-високия брой интоксикации, също така с факта че, отравянията са по-предпочитани методи за самоубийства от жените въпреки голямото разнообразие от методи за самоубийство.^{72, 98, 45, 266, 170}

При разпределението на случаите на ОЕИ с ЦТМ според количествените промени в съзнанието и социалния статус установяваме ($p < 0,05$), че във всичките изследвани групи превалят пациенти със сомнолентност. В групите «деца», «ученици», «работещи» второ място по честота на количествени промени на съзнанието заема обнубилентност. В групата «безработни/неучещи» това е сопор, а в групата «пенсионери» - кома. В групите «студенти» и «затворници» е еднакво разпределението между сомнолентност и кома. Най-голям относителен дял на пациенти с непроменено съзнание има в групата «студенти». Тежестта на промените в съзнанието корелирет със затрудненията в социалния статус на пациентите.

Според образователния ценз при ОЕИ с ЦТМ на пациентите установяваме сигнификантни данни, в над 1/2 от случаите на коматозни промени се наблюдават сред хора с основно образование. От всички пациенти със сопорозно нарушено съзнание половината от случаите са със средно образование, както и 32,4% от пациентите със сомнолентност. С намаляване на нивото на образованието на пациентите се увеличават случаите със задълбочаване на количествените промени в съзнанието.

При разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според степента на промяна на съзнанието и структурата, статистически значимите наблюдения ($p < 0,05$) сочат, че: при пациенти с обнубилентно променено съзнание суицидните опити в 2,5 пъти са по-чести от случайните интоксикации; при пациенти със сомнолентност в 4,5 пъти; при пациенти в сопорозно състояние този показател е равен на³³⁹. От получените данни установяваме, че със задълбочаване на количествените промени в съзнанието се увеличава честотата на суицидните опити спрямо случайните интоксикации.

При обобщено разглеждане на резултатите според степента на промяна на съзнанието и водещите групи медикаменти, сигнификантните наблюдения сочат, че количествените промени в съзнанието като обнубилентност, сомнолентност и сопор най-

често се получават след употребата на транквилизатори, противоепилептични медикаменти и антипсихотици. Развитието на коматозното състояние се обуславя от употребата на антипсихотици в 35,3% от случаите, на наркотични вещества – 29,4%, транквилизатори – 23,5% и противоепилептични медикаменти – 11,8%. Според степента на промяна на съзнанието и лекарствените препарати установяваме статистически значими ($p < 0.05$) корелации: при отравянията с ЦТМ най-често се развиват сомнолентни промени в съзнанието с диапазон на вариабилност от 24,3% (при отравяния с наркотични вещества) до 66,7 % (при интоксикации с не бензодиазепинови анксиолитици). При интоксикации с ТАП, седативни медикаменти, БЗД, окскарбазепин, валпроева киселина, други противоепилептични медикаменти, SSRI на второ място по честота, се развива обнубилентност. При отравяния с ААП и карбамазепин, на втора позиция по честота сред количествените промени се развива сопор и само при наркотичните вещества на втора позиция е коматозното състояние. Поради липсата на подобни данни в литературата, получените от нас резултати не могат да бъдат коментирани.

При разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според придружаващите заболявания и количествените промени установяваме, че при всички степени на нарушение на съзнанието относителния дял на психичните заболявания превалят над другите системни увреждания. Обаче, наблюдават се няколко корелации: 11 пациента със сомнолентност съобщават за придружаващи заболявания на ССС, 6 – за заболявания на ДС, 5 – за увреждане на ГИТ, по 4 пациента със сопор, сомнолентност и обнубилентност съобщават за налични патологии на ССС, ГИТ и НС съответно. По 3 пациента развили сомнолентност в хода на ОЕИ с ЦТМ споделят за заболявания на репродуктивна и ОС, ендокринна система и кръвотворния апарат. Наличието на тежки придружаващи заболявания влияят върху тежестта, протичането на клиничната картина на отравянията, също така и върху изхода от интоксикациите.³⁴⁹

При по подробно разглеждане на основните придружаващите психични заболявания при пациенти с ОЕИ с ЦТМ наблюдаваме статистически значими ($p < 0.05$) вариации. Степента на нарушение на съзнанието не зависи от вида на психичното заболяване, но се явяват непосредствена причина за появата им.³⁰⁴

При разглеждане на случаите на ОЕИ с ЦТМ според степента на промяна на съзнанието и причините довели до отравяния установените стойности са статистически значими ($p < 0.05$) и сочат, че за развитието на всички степени на нарушение на съзнанието

като основен, водещ мотив е посочено «психично страдание», последвано от «семеен скандал», «оставено за кратко без надзор» дете и «любовна драма».^{311, 355, 216}

Разпределение на случаите според **клинично протичане** на ОЕИ с ЦТМ.

При лека форма (запазено съзнание) на тежестта на клиничната картина водещия синдром, който сме установили е токсичния гастроинтестинален, последван от общотоксичен синдром. При 7,25% от случаите сме регистрирали кардиоваскуларен синдром, а при 4,35% – дисметаболичен.

При лека форма с нарушено съзнание на тежестта на клиничното протичане при всички пациенти сме наблюдавали проявите на церебротоксичен и общотоксичен синдроми. При 30,43% от пациентите се развил токсичен гастроинтестинален синдром. В 15,94% от случаите, като съпътстващ основния синдром, се развил дисметаболичен, а при 7,25% - токсичен кардиоваскуларен. При 4,35% от пациентите наблюдавахме токсичен екстрапирамиден синдром, а при 20,29% от случаите се развиха и други токсични прояви.

При средно-тежка форма на клиничната картина, установихме, че при всичките 213 пациента включени в тази група са се развили церебротоксичен и общотоксичен синдроми. При над 1\2 от пациентите регистрирахме кардиоваскуларен, последван по честота от гастроинтестинален (вкл. хепатотоксичен) и пулмотоксичен синдроми. В 11,74% от случаите наблюдавахме дисметаболичен, а при 3,76% – екстрапирамиден синдроми. При 18 пациента основния ЦТ бе съчетан с други синдроми.

При тежки форми на протичане на ОЕИ с ЦТМ, при 62,3% случая установихме кардиоваскуларен, а при 60,66% – дисметаболичен синдроми. 34,43% от хоспитализираните пациенти развиха гастроинтестинален синдром. При 27,87% наблюдавахме пулмотоксичен и при 3,28% екстрапирамиден синдроми. Относителния дял на пациенти развили и други синдроми съставя 16,39%. В хода на клиничното протичане на интоксикациите освен двата основни (церебротоксичен и общотоксичен синдром) насме наблюдавали развитието на други синдроми, които в някои случаи са били директно обусловени от действието на токсичната нокса, а в други от придружаващото соматично заболяване. Наличието и развитието на повече синдроми в хода на клиничната картина на отравянето обуславя тежестта на протичането му, изхода от заболяването, усложнения, които могат да настъпят.

Продължителността на проявите на интоксикация варира от 4 до 78 часа, със средна продължителност 27 ч. От разпределението на случаите по група ЦТМ и средна продължителност на проявите на интоксикация се установява, че най-голяма средната

продължителност на протичане на отравянията сме наблюдавали при ОЕИ с противоепилептични, последвани от антидепресанти, антипсихотиците, неизвестни ЦТМ, транквилизатори и наркотични вещества. Продължителността на болничният престой се определя от продължителността на проявите на интоксикация, тежестта на отравяне, придружаващите заболявания и от наличието на усложнения. Наблюдаваме значително намалена продължителност на моно интоксикация с отравяния при които е приложен специфичен антидот в сравнение с комбинирани интоксикации при които е противопоказан същия, напр. отравяния с бензодиазепини. Наблюдавали сме 3 случая на чисти бензодиазепинови интоксикации, при които средната продължителност на отравянето с $8,3ч \pm 0,48$ е по кратка в сравнение със средната продължителност при отравяния при които не се приложи Анексат. Поради малкия брой на моно интоксикациите с бензодиазепини не можем да потвърдим тези данни статистически.

Параклинични данни на случаите с ОЕИ с ЦТМ. Лабораторните показатели при ОЕИ не дават значими промени, които да търпят динамика в хода на ОЕИ с ЦТМ. Изключение правят някои състояния, при които има патогномонични отклонения (например: малигнен невролептичен синдром и др.).

1. За ОЕИ с ЦТМ не са характерни промени в кръвна картина. Наблюдавали сме промени в кръвната картина при пациенти с придружаващи заболявания и в случаи на настъпили усложнения. В нашето проучване отклонения в кръвната картина се установяват в 27,43% от случаите, без отклонения – 72,57%.

2. В нашето проучване установяваме, че отклонения в КАС има при 43,44% от случаите на ОЕИ с ЦТМ, при над 1\2 от пациентите не се установяват отклонения. Основните промени в КАС при ОЕИ с ЦТМ са под формата на хипоксимия, декомпенсирана метаболитна ацидоза, компенсирана метаболитна ацидоза, респираторна ацидоза, хиперкапния и са свързани с тежестта на клиничната картина и са израз на вторични патологични промени в следствие на ОИЕ с ЦТМ.

3. Отклоненията в биохимичните показатели са неспецифични за ОИЕ с ЦТМ. Обобщеното представяне на биохимичните показатели показва отклонения в 20,87%, без отклонения малко над половината пациенти. При 27,43% не се е наложило изследване.

Според **изхода** от заболяването установяваме, че 68,2% от пациентите са завършили с оздравяване, 31,3% с подобрение и само 0,5% с летален изход.

През изследваните от нас години се наблюдава възходяща тенденция при пациентите, дехоспитализирани клинично здрави и съответно намаляваща тенденция при пациентите дехоспитализирани с подобрение. Случии, регистрирани от нас като

завършили летално, са два наблюдавани през 2011 и през 2015 година. Ниският брой на леталните изходи се дължи на навреме потърсена медицинска помощ, както и за навременна и адекватна оказана специфична намеса при острите екзогенни интоксикации.

При разпределение на случаите на ОЕИ с ЦТМ според изхода от заболяването и структурата на отравянията установяваме (статистически значима разлика $p < 0.05$). 72,9% от пациентите със случайни интоксикации са дехоспитализирани с оздравяване, 27,1% с подобрение. 66,8% от пациентите с опити за самоубийство са изписани с оздравяване, 32,6% са дехоспитализирани с подобрение, а при 0,63% от пациентите изхода от заболяването е летален. При поредните опити за самоубийство установяваме, че 57,4% са завършили «с оздравяване» и 42,6% «с подобрение». Смъртни случаи не се наблюдаваха. Получените данни относно процента на леталните случаи корелират с данните съобщени от Efendiev I N и съавтори и Buchanan W J и съавтори.

Разглеждайки случаите на ОЕИ с ЦТМ според изхода от заболяването и водещите лекарствени групи установяваме, че при «неизвестни медикаменти» причинили интоксикации, «антипаркинсонни» и «анестетици» 100% от случаите завършиха с оздравяване. Групите психостимуланти, транквилизатори, и антидепресанти 60 до 70% от случаите завършиха «с оздравяване». Във всички останали групи водещи лекарствени групи превалират случаите на дехоспитализациите «с оздравяване» с максимален дял 76,2% при противоепилептичните медикаменти, а минимален – 59,7% при антипсихотичните медикаменти. Относителния дял на дехоспитализираните пациенти «с подобрение» е максимален в групата на опиатите, 40%. При групата медикаменти антипсихотици в 3,2% от случаите наблюдавахме летален изход. Тези данни не корелират с данните получени от Кирова Е и съавтори.

В двата случая на летален изход указаните мотиви за настъпването на интоксикация е психично страдание – депресия. Психичните страдания не повлияват пряко тежестта на клиничната картина, но влияят върху настъпването на интоксикациите и агресивността, с която са осъществени отравянията.

Според изхода от заболяването и промяна в съзнанието при пациенти с ОЕИ с ЦТМ установяваме статистически значими корелации, като пациентите с различни количествени промени в съзнанието са изписани в най-голям процент с оздравяване. Това е свързано с навременна и адекватна приложена терапия и оказаните медицински грижи, както и с наличието на придружаващи заболявания и развилите се в хода на интоксикацията усложнения.

За определяне на основните показатели на **свободно-радикалните процеси** при пациенти в коматозно състояние над 18 годишна възраст, с данни за остра интоксикация с ЦТМ и здрави контроли сме изследвали показвателите на пероксидацията на липидите – липидни хидропероксиди, реактивни съединения на тиобарбитуровата киселина – малонов диалдехид и показатели на компонентите на антиоксидантната система – сулфхидрилни групи, ензимна активност – глутатион-пероксидазна и каталазна.

Разглеждайки показателите на АОС и ПОЛ при изследваната група пациенти и здрави доброволци според пола установяваме, че средна възраст при жените е 43,26 г±18,181 (18-84), а при мъжете – 42,25 г±17,274 (24-84). От получените резултати не установяваме статистически значима разлика, като не се наблюдава такава и при разпределение на случаите според изследваните групи пациенти и доброволци. От получените данни не се установява връзка между оксидативния статус и пола при изследваните контингенти. Тези данни съвпадат с литературните.^{11,178,327,341}

При разглеждане на изследваните показатели според възрастта на пациентите в коматозно състояние с ОЕИ с ЦТМ и здравите контроли установяваме, че средната възраст при пациентите в коматозно състояние е 39,9 г±16,53 (18 – 72 г), а при контролите – 45,91 г±18,72 (19 – 84г). Според тези показатели наблюдаваме статистически значими разлики ($p<0,05$): при контролната група са сигнификантно по-високи нивата на сулфхидрилните групи (SH групи) от показателите на пациентите, а стойностите на малоневия диалдехид (MDA) са сигнификантно по-високи при пациентите в сравнение със стойностите на този параметър при контролната група доброволци. Ниската активност на SH групите говорят за включване на компенсаторните възможности на организма за овладяване на липидната пероксидация, за наличието на която при пациенти в коматозно състояние след интоксикации с церебро токсични медикаменти, свидетелстват повишените стойности на реактивни съединения на тиобарбитуровата киселина – малонов диалдехид, който е високо реактивен метаболит на липидната пероксидация и се използва като индекс на нивото на липидното окисление.^{327, 306, 44, 328}

При пациентите с нарушение в съзнанието, нивата на глутатион пероксидаза (GP), каталазата (CAT) са по-високи от здравите контроли, а липидните хидропероксиди (ROOH) са със сравнително еднакви стойности при изследваните пациенти и доброволци, с леко превалиране при здравите контроли. Това говори за включване на ензима каталаза в разграждането на водороден пероксид, а нейната повишена активност показва, че е налице включването на защитните процеси на АОС. По-високите нива на

GP в сравнение със здравите контроли свидетелства за намаляване на глутатионовата защита и включване на компенсаторните механизми.^{11, 246, 341, 306}

При разглеждане на показатели на ОС според приетия ЦТМ при пациентите в коматозно състояние установяваме не установяваме статистически значими разлики и само стойностите на малонов диалдехид се доближават до статистически значими показатели – $p=0.065$.

От проведените корелационни (параметричен корелационен анализ по Пирсън и непараметричен корелационен анализ оп Спирмън между показателите на АОС и ПОЛ с цел откриване на взаимовръзка между тези критерии установихме, силна отрицателна корелационна връзка между GP и MDA при пациенти в коматозно състояние причинено от ЦТМ и здрави контроли. Също така установихме слаба корелационна връзка между нивото на MDA и ROOH, стойностите на GP и SH групи и показателите на GP и CAT.

МОДЕЛ НА ПРЕВЕНЦИЯ И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ОЕИ С ЦТМ

I. ПРЕВАНТИВНИ МЕРКИ

Превенцията е работа с мисъл напред във времето. Тя отразява способностите на човека да бъде подготвен с информация и знания, за да посреща нарастващата в цял свят опасност от острите екологични проблеми, химически травматизъм и свързаните с динамичния живот нервно-психични сътресения.

Превантивните мерки имат два аспекта:

1. Предпазване от възникване на дадена ситуация, свързана с болестно явление – първична превенция.
2. Предпазване от рецидиви на негативните явления и ситуации, предизвикващи болестни промени – вторична превенция.

От направеното проучване върху епидемиологията на ОЕИ с ЦТМ, стана ясно, че превантивните мерки не могат да бъдат еднозначни за всички възрастови групи, както и за всички видове интоксикации с ЦТМ. Те изискват комплекс от дейности за осигуряване на възможно най-добри условия за отглеждане, възпитание и развитие на подрастващите, по-добри социално-битови и финансови условия. Това включва:

1. Опазване и засилен контрол върху рисковите фактори на околната социална среда.
2. Адекватно разпространение на подходяща информация.
3. Повишаване ангажираността на обществото към децата и хора с тежки соматични и психични увреждания.

Тези постановки обединяват най-съществените елементи на успешната профилактика на отравяния. Превенцията трябва да бъде насочена в различни посоки, в зависимост от възрастовата структура на ОЕИ и да се осъществява от мултидисциплинарен екип.

Изхождайки то това се формират четири превантивни направления.

1. Превенция на случайните отравяния (злополуките):

- те са характерни за възрастта от раждането до 6 години;
- екип, работещ по проблема: ОПЛ, педиатри, клинични токсиколози, педагози;
- превенцията е насочена към децата чрез:
 - а. родителите, от момента на раждането на детето;
 - б. законодателните и изпълнителните органи, с цел да се ограничи безразборната продажба на лекарства от аптечната мрежа;
 - в. да се изработят добри предпазни опаковки и специална маркировка на препарати за битови нужди, селскостопански отрови, промишлени токсични вещества;

- опазване на околната среда и ограничаване до минимум рисковите фактори;
- осъществява се чрез разпространение на информация и законови разпоредби.

2. Превенция на злоупотребата с алкохол и психоактивни вещества:

- превенцията трябва да бъде насочена към възрастта от 6 до 18 г. и 18-30 г;
- екип, осъществяващ, превантивните, мерки: ОПЛ, педиатри, психиатри, клинични токсиколози, психолози, педагогически съветници, учители, социални работници;
- превенцията е насочена директно или чрез родителите\наставници\близки и законодателните и изпълнителните органи;

Първичната превенция се осъществява чрез разпространение на информация, личен пример, лекции, беседи и законодателни разпоредби, включващи, ограничаване разпространението и достъпа на алкохол и психоактивни вещества сред децата; както и държавна политика срещу разпространението на алкохол и наркотици;

Вторичната превенция изисква индивидуален подход към всеки пациент за предпазване от рецидив или преодоляване на зависимостта. Тя е насочена към засилване на контрола и самоконтрола чрез изучаване негативните последици, изграждане на стратегия за спиране на проблема и социална интеграция.

За тази цел са необходими специалисти: психиатри, психотерапевти, психолози и социални работници.

3. Превенция на суицидните опити чрез самоотравяне:

- тя обхваща възрастта от 8 г и до дълбока старост;
- екип: ОПЛ, като най-близо до пациентите, психиатри, психолози, педиатри, клинични токсиколози, педагогически съветници, учители, социални работници;
- превенцията е насочена основно към подрастващите от възрастта рискова за суицидно поведение 6 – 18 години и хора с психични страдания;

Първичната превенция се осъществява чрез: създаване на добри взаимоотношения между членовете на семейството, формиране на когнитивни умения (добри социални контакти, положителна самооценка, увереност в себе си, търсене на помощ и съвет при вземане на решения);

- за целта се използват: беседи, разговори, брошури, филми и социална ангажираност;

Вторичната превенция е насочена към предотвратяване на повторни суицидни опити. Тя се осъществява от специалисти: психиатри, психотерапевти, психолози и социални работници;

- изисква индивидуален подход към всеки пациент и всяка ситуация;

- цели се чрез оценка на ресурсите на пациента да се изгради механизъм за справяне с критични ситуации, отхвърляне на негативните фактори, подтикнали го към суициден опит. Най-важният момент при вторичната превенция е социалната интеграция чрез подобряване психоклимата в училище\работно място и социалната среда в която живее.

4. Превенция на терапевтичните отравяния

- насочена към всички възрастови групи от раждането до дълбока старост;
- екип: преподаватели от Медицинските Университети;
- насочена към: здравните работници;
- осъществява се чрез: повишаване квалификацията на кадрите.

II. МОДЕЛ ЗА ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТРИ ОТРАВЯНИЯ С ЦТМ.

1. Особенности на диагностично-терапевтичното поведение при ОЕИ с ЦТМ.

- за ОО се мисли, когато при пълно здраве при пациенти се появи клинична симптоматика от страна на различни органи и системи;
- веднъж появило се съмнение за отравяне или поставена диагноза ОО, налага спешни терапевтични мерки, с оглед свеждане до минимум проявите на интоксикацията и усложненията в хода на заболяването;
- динамичното мониториране на пациентите по отношение на интоксикацията и точната преценка на клиничните прояви, трябва да даде информация, в каква степен те се дължат на токсично увреждане или са израз на друга патология.

2. Поставяне на диагноза остра медикаментозна интоксикация с ЦТМ и оценка на риска

Диагнозата остра медикаментозна интоксикация с ЦТМ се поставя по анамнестичните данни за предозирание с ЦТМ и обективното клинично изследване на пациента, като се потвърждава с провеждане на химикотоксикологичен анализ.

A. Анамнеза.

- Снема се в звената на доболнична и болнична медицинска помощ.
- От анамнезата се цели получаване на следната информация – съобщава ли пациентът или близките му за предозирание, наличие на празни опаковки, блистери, споделял ли е пациентът суицидни мисли, какви медикаменти е приел, под каква форма (таблети, таблетки с удължено освобождаване, перорален разтвор, прах, субстанция) и в

какво количество (колко мг/мл), за първи път ли пациентът приема от съответния ЦТМ или лекува с него психично заболяване, ако лекува психично заболяване - каква е поддържащата му терапия със съответния ЦТМ (единична и дневна доза), какъв срок от време е изминал от приема, повърнал ли е след приема на медикамента и след какво време, има ли достъп до други медикаменти. При възможност се събира доказателствен материал за умишлено отравяне.

- При липса на анамнестични данни за поставяне на диагнозата и оценка на риска за потенциално тежка интоксикация се разчита само на обективното клинично изследване и химикотоксикологичния анализ.

Б. Обективно клинично изследване

Обективното клинично изследване цели оценка на състоянието на пациента и жизненоважните показатели дишане и хемодинамика, както и определяне на основните водещи симптоми и синдроми.

Във връзка с механизма на действие на ЦТМ, при остро отравяне е възможно установяване на следните синдроми:

1. Церебродепресивен синдром – количествено нарушение на съзнанието (миоза, мидриаза, анизокория), качествени промени в съзнанието - делири.
2. Кардиотоксичен синдром, проявен със синусова тахикардия, артериална хипотония, удължаване на QT интервала, ритъмно-проводни нарушения.
3. Пулмотоксичен синдром – честота на дишането, апноични паузи, развитието на белодробен оток.
5. Гърчов синдроми – клонични, тонични гърчове, фибрилерни потрепвания.
6. Гастроинтестинален – токсичен гастрит, хепатотоксичен.
7. Дисметаболичен – метаболитна ацидоза, диселектролитемия.

В. Необходимият минимум изследвания при остри отравяния с ЦТМ включва:

1. ПКК – за изключване на левкопения и/или неутропения, агранулоцитоза.
2. БХ показатели – съобразен с вида на ЦТ нокса, напр.:
 - Кръвна захар – възможна е хипергликемия в резултат на индуцирани от ЦТМ нарушения в глюкозния метаболизъм.
 - Трансаминази – при МНС
 - Азотни показатели – при вторични промени.

- Йонограма – при удължаване на QT интервала в електрокардиограмата е необходимо да се изключи наличие на хипокалиемия и хипомагнезиемия, които се считат за пускови моменти за поява на камерни тахикардии и др.

3. АКР – за изключване на хипоксемия и ацидоза.

4. ЕКГ - най-често се регистрира синусова тахикардия, възможно е удължаване на QT интервала. Удълженият QT интервал може да причини камерни екстрасистоли, камерни тахикардии тип Torsades de Pointes и камерно мъждене с внезапна сърдечна смърт. Рискът е сигнификантно увеличен при QT интервал > 500 ms и наличие на предразполагащи фактори като брадикардия и електролитни нарушения.

6. Рентгенография на бял дроб – при съмнение за белодробни усложнения по типа на аспирационна пневмония; за изключване на белодробен оток.

7. Химикотоксикологичен анализ за потвърждаване на диагнозата и изключване на комбинирана интоксикация.

3. По-висок риск от тежко протичане на отравяне с ЦТМ има в следните случаи:

а). Пациент, приемащ за първи път ЦТМ, при който няма развит толеранс към страничните му ефекти. Рискът се смята за по-висок при прием на доза над 5 пъти по-голяма от началната терапевтична доза. Тази мярка е утвърдена от Американската асоциация на центровете за контрол на отравянията.

б). Пациент на поддържаща терапия с ЦТМ, при който се очаква да има развит толеранс към страничните ефекти на медикамента.

в). Пациент под 18г и над 55 годишна възраст.

г). Прием на таблетки с удължено освобождаване, предполагащи възможност за забавени прояви на отравяне и протрахиран ход (напр. таблетки Сероквел XR, Неуротоп Ретард).

д). При комбинирани интоксикации с:

- лекарства потискащи ЦНС и алкохол;
- лекарства инхибитори на ензими, които са отговорни за метаболизма на ЦТМ (това може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на отделните медикаменти) – напр.: инхибитори на CYP 1A2 (флувоксамин), инхибитори на CYP 2D6 (флуоксетин, пароксетин, сертралин, хинидин), инхибитори на CYP 3A4 (верапамил, макролиди, кетоконазол);

- лекарства, които удължават QT интервала - клас Ia антиаритмици (хинидин, дизопирамид, прокаинамид), клас III антиаритмици (амиодарон, соталол), макролиди

(еритромицин), антихистамини, трициклични антидепресанти (амитриптилин), конвенционални антипсихотици (тиоридазин) и други атипични антипсихотици.

- някои храни напр., съдържащи триптамини.
- е). При пациенти с тежки подлежащи соматични заболявания.
- ж). Тежък церебродепресивен синдром (кома).
- з). Интоксикационни психози – с делир.
- и). Гърчова симптоматика на фона на количествено нарушение на съзнанието или делир.
- к). Електрокардиографски изменения с удължаване на QT интервала и наличие на хипокалиемия, хипомагнезиемия, брадикардия или данни за вроден синдром на удължения QT интервала.
- л). Наличие на усложнения от страна на дихателната система, налагащи прилагане на изкуствена белодробна вентилация.

4. Терапевтично поведение

Относно терапевтичното поведение при остри интоксикации с ЦТМ, предложеният модел е съобразен както със специфичните фармакокинетични особености на тези лекарствени средства, така и с особеностите в клиничното протичане на острите отравяния с тях.

А. Терапевтично поведение на доболничен етап

Всички пациенти с данни за остра интоксикация с ЦТМ трябва да бъдат транспортирани до болнично заведение за хоспитализация, като в доболничната помощ основните терапевтични мероприятия включват стомашна промивка с медицински въглен при запазено ясно съзнание и започване на умерена инфузия на монозахаридни и водноелектролитни разтвори – форсирана диуреза. По време на транспорта е необходимо да се контролират основните жизненоважни показатели (АН, СЧ, ДЧ), при необходимост интубация на пациента или специфична транспортна поза.

Б. Терапевтично поведение на болничен етап

1. Поставяне на венозен източник (ако не е поставен в доболничния етап).
2. Детоксично-депурационно лечение на ниво входна врата:
 - а). Храносмилателен тракт.
 - Предизвикване на повръщане по механичен път ако пациентът е в съзнание.
 - Стомашна промивка с медицински въглен независимо от времето на прием на медикамента. При нарушения в съзнанието стомашната промивка да се извърши след ендотрахеална интубация поради съществуващ риск от аспирация.

- Да се даде течен парафин/салинно очистително през устата или да се постави през сондата след приключване на стомашната промивка.
- Извършване на очистителна клизма за депурация на долните отдели на стомашно-чревния тракт.

б). Дихателна система

- Премахване на груби частици от дихателните пътища,
- Подсигуряване на проходими дихателни пътища,
- Хипервентилация,
- Подаване на кислород.

3. Антидотно лечение – напр. Бензодиазепини – анексат, опиати – налоксон, конвекционални антипсихотици – акинетон. При интоксикации, при които няма специфично антидотно лечение – антидотна комбинация – Ноотропен медикамент (Пирацетам, Центофеноксим, Ороцетам, Вицетин, Сомазина) и витамин В₆, с цел корекция на интрацелуларната хипоксия и преодоляване на нарушения метаболизъм в мозъчните клетки.

4. Инфузии на водно-електролитни и глюкозни разтвори в обем, покриващ 24-часовите нужди на организма и в зависимост от рН свойства на токсичната нокса.

5. Интралипидна емулсия – напр. локални анестетици, антидепресанти.

6. Екстракорпорални методи за пречистване на хуморалната среда.

7. Реанимационни методи на лечение с дихателна и циркулаторна реанимация при тежки интоксикации с нарушения на жизненоважни функции.

8. Симптоматично лечение и корекционно-заместителна терапия насочени към всяка една органна проява. Напр.:

- Магнезиев сулфат (Кормагnezин) в дози 2-4 гр. и.в. при удължаване на QT > 500 ms, както и при пациенти с транзитoren епизод на TdP и др. РПН.
- Бета-блокери при тахикардия;
- Интравенозни инфузии при артериална хипотония; при нужда от вазопресорни медикаменти се предпочитат алфа-адренергични агонист (норепинефрин).
- Бензодиазепини (Диазепам) при гърчове, психомоторна възбуда, делир;
- Антипиретици при хипертермия;
- NaHCO₃ при ацидоза.
- Антибиотици при данни за възпаление.
- Оксигенотерапия

9. Органопротективно лечение

- Кортикостероиди (Урбазон) в дози 1-5 мг/кг/24 часа с цел предотвратяване развитието на белодробен оток.
- При пациенти с промени в съзнанието високи дози антиоксиданти – вит. С, Ноотропил, вит. Е, глутатион – за подпомагане на организма за справяне с ПОЛ и преодоляване на хипоксията.

Необходимо е мониториране състоянието на съзнанието, дихателната честота, сърдечната честота, артериалното налягане. Контрол на диурезата и отношението инфузирани течности/ диуреза.

Във възстановителните етапи на отравяне се провежда физическа и психическа рехабилитация. Психическата рехабилитация се провежда от психолог и психиатър. Необходимо е пациентите с остри самоотравяния с ЦТМ да бъдат насочени към Психиатрично заведение веднага след отзвучаване на интоксикацията.

За намаляване честотата на отравянията с ЦТМ е необходимо да се вземат превантивни мерки спрямо суицидните опити при пациенти с психични заболявания. Това би намалило честотата на отравянията с ЦТМ.

ИЗВОДИ

1. Общата токсикологична заболеваемост показва тенденция за стационариране през годините, докато острите отравяния с церебротоксични медикаменти зачестяват.
2. През изследвания период преобладават случаите на остри екзогенни интоксикации с церебро-токсични медикаменти при женския пол и живущите в селата, като не се наблюдава сезонна корелация.
3. Пикът на отравянията е във възрастова група 6-18 години, а след това се бележе плавно намаляване, като 50% от случаите се наблюдават при подрастващото поколение и в млада възраст.
4. Социалния статус на пациентите определят безработните/не учещи и тези със средно образование като най-уязвимия контингент.
5. Опитите за самоубийство съставляват 77% и започват от ученическа възраст до дълбока старост, а случайните интоксикации са характерни за ранна детска възраст.
6. 11,4% от острите екзогенни интоксикации с церебротоксични медикаменти са поредни опити за самоубийство. Поредността е свързана с коморбидност, най-вече с психично заболяване.
7. Водещата група медикаменти са транквилизаторите (бензодиазепини) следвани от противоепилептични медикаменти и антипсихотици, с тенденция за увеличаване на случаите на отравяне с конвенционални антипсихотици пред атипични антипсихотици.
8. В нашите случаи при степенната промяна в съзнанието водещи са сомнолентност, обнубилацио, сопор и 4% кома.
9. През изследвания период леталитета съставя 0.6%, а 69% от пациентите са дехоспитализирани с оздравяване.
10. При изследване на оксидативния стрес на пациенти в коматозно състояние установяваме, че ниските показатели на SH групи, увеличената активност на глутатион пероксидаза, каталаза и MDA, говорят за наличието на оксидативен стрес и включване на компенсаторни механизми за овладяването му в началния етап на коматозното състояние.

ПРИНОСИ

ПРИНОСИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН И НАУЧНО – ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР:

1. Анализирани са огромни фактически материали за отравянията и самоотравянията за деца и възрастни в Плевенския регион и е доказано значението на пола, възрастта, образованието, коморбидността, динамиката по години и човешкият фактор при възникване и протичане на остри екзогенни интоксикации с церебротоксични медикаменти
2. Очертана е причинно-следствената връзка в мотивацията за отравянето, протичането изхода на заболяването.
3. Проучена е не само медицинската, но и социалната страна на токсикологичния травматизъм при отравяния с ЦТМ
4. Потвърждава се значението на издадената в Република България от Проф. Монов и разработената от последователите му Диагностично-терапевтичната доктрина по ОЕИ с ЦТМ.

ПРИНОСИ С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР

1. За първи път се прави системна клинично-епидемиологична характеристика на ОЕИ с ЦТМ в регионален аспект (Плевенски регион). Въз основа на тежестта и увеличаващата се тенденция на проблема, тази патология се определя като рискована и социално значима.
2. За първи път се прави проучване на пациенти в коматозно състояние за определяне на основните показатели на свободно радикалните процеси при пациенти в коматозно състояние над 18-годишна възраст с данни за интоксикации с ЦТМ.
3. Изготвен е модел за превенция и диагностично-терапевтично поведение при пациенти с остри екзогенни интоксикации с церебро токсични медикаменти.

СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Бързашка Е., **О. Станчева**, К. Стефанова, Д. Димитрова – „Епидемиология на остри отравяния с церебротоксични медикаменти в детска възраст”, сп. “Практическа педиатрия”, брой 2, 2014, година XVI, с. 19-20, ISSN 1311-0756
2. **Станчева О**, Бързашка Е, Свободнорадикални процеси при остри екзогени интоксикации с церебротоксични медикаменти, Med Post, бр 20, 2016г, 16-19. ISSN 2367-6469
3. Бързашка Е., К. Стефанова, О. Станчева, Д. Димитрова, Г. Христова – „Епидемиологично проучване върху суицидни опити в детска възраст”, сп. Практическа педиатрия, бр.2, 2014, година XVI, с. 20-22, ISSN 1311-0756
4. Бързашка Е., **О. Станчева**, К. Стефанова - „Антидотно лечение на екзогенните интоксикации”, сп. “Практическа педиатрия”, брой 2, 2014, година XVI, с. 6-7, ISSN 1311-0756
5. **О. Станчева**, Е. Бързашка, – „Метадон и остри интоксикации“, Med Post, бр 17, 2016г, 44-47. ISSN 2367-6469
6. **Olimpiada Atmazhova**, Evgenia Barzashka, Katerina Stefanova, «Amphetamine and acute intoxications», Knowledge International Journal, No.23.3, 2018, pg. 911, ISSN 2545-4439, ISSN 1857-923X, **IF 1.322**
7. Evgenia Barzashka, **Olimpiada Atmazhova**, Katerina Stefanova, «Medical and social problems in suicide attempts by self-poisoning in childhood», Knowledge International Journal, No.23.2, 2018, pg. 539, ISSN 2545-4439, ISSN 1857-923X, **IF 1.322**.
8. Katerina Stefanova, Evgenia Barzashka, **Olimpiada Atmazhova**, «Cannabis intoxications – clinical and epidemiological aspects», Knowledge International Journal, No.22.5, 2018, pg. 1157, ISSN 2545-4439, ISSN 1857-923X, **IF 1.322**

СПИСЪК НА УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Ев. Бързашка, Ис. Петкова, Л. Тумбев, **Ол. Станчева**, К. Стефанофа, П. Чумпалова, М. Гиздовска, „Суицидни опити при деца – медицински, социален и психиатричен проблем“, Of the 11th Conference of Makedonian Society of Toxicology with International participation “Trends of Toxicology”, Februari 23-25.2018, Dojran, Republic of Macedonia.
2. **Stancheva O.**, E. Barzashka - Epidemiology of acute poisoning with cerebrotoxic, Fourth national congress of clinical toxicology with international participation and annual meeting of Bulgarian toxicological society, 7-8 november, 2013, Sofia; Abstracts – pg 85.
3. E. Barzashka, K. Stefanova, D. Dimitrova, **O. Stancheva**, Gr. Hristova - Suicide attempts among children – comparative analysis, Fourth national congress of clinical toxicology with international participation and annual meeting of Bulgarian toxicological society, 7-8 november, 2013, Sofia; Abstracts – pg 8.
4. **Stancheva OI. Al.**, E. Barzashka - Acute poisoning with cerebrotoxic treatment – epidemiology. Юбилейна научна конференция „40-години Медицински Университет – Плевен“, 30 октомври – 1 ноември 2014г, Плевен, JBCR, Vol. 7, № 1, Suppl. 2, 2014, p. 120; ISSN 1313-6917
5. **Stancheva OI. Al.**, E. Barzashka, A. Yordanova - «Methadone and acute intoxications»; Юбилейна научна конференция „40-години Медицински Университет – Плевен“, 30 октомври – 1 ноември 2014г, Плевен, JBCR, Vol. 7, № 1, Suppl. 2, 2014, p. 120; ISSN 1313-6917
6. **Станчева Ол. Ал.**, Е. Бързашка, М. Александрова и кол. - Свободнорадикални процеси при остри екзогени интоксикации с церебротоксични медикаменти, Национална конференция по клинична токсикология „Съвременни акценти върху токсикологичната патология“, Плевен, 20 – 22.11.2015 г., с. 31-32; ISBN -978- 954 -756-165-5

7. Peev G., Milkova A., Ivanova M., Dimitrov V., **Stancheva O** - „Acute alcohol intoxication in juveniles“, XV International Congress of Medical Sciences, 12-15 may, 2016, Sofia.
8. **Станчева О**, Бързашка Е, Йорданов Й, Амфетамини и остри интоксикации, Годишна среща на Клиничните Токсиколози в България, 3-4 декември, 2016г, Плевен, ISBN -978- 954 -756-199-1.
9. Тумбев Л, Стоименова М, **Станчева О**, Бързашка Е, Чумпалова П, Маринов П, Велева И, Тодоров А, Попов П, Остри и хронични интоксикации с алкохол при лица, обвинени в извършване на полови престъпления, Годишна среща на Клиничните Токсиколози в България, 3-4 декември 2016г, Плевен, ISBN -978-954 -756-199-1.
10. Стоименова М, Бързашка Е, Чумпалова П, Вълчев В, Тумбев Л, Тодоров А, Георгиев Г, **Станчева О**, Дизайнерски дроги, Втора научно-практическа конференция на БЛС, 13-15 май 2016 г, Несебър.
11. Тумбев Л, Чумпалова П, Стоименова М, Бързашка Е, **Станчева О**, Лисаев П, Вълчев В, Христова П, Тодоров А, Коларов П, Закононарушения извършени от лица с шизофрения и употреба на психоактивни вещества, Втора научно-практическа конференция на БЛС, 13-15 май 2016 г, Несебър.
12. Е. Бързашка, **Станчева О**, Медико-социални проблеми при суицидни опити чрез самоотравяне в детска възраст, Втора научно-практическа конференция на БЛС, 13-15 май 2016 г, Несебър.
13. P. Chumpalova, L. Tumbev, M. Stoimenova – Popova, V. Valtchev, **OI. Stancheva**, Ev. Barzashka, «Frequency of sexual side effects during SSRIs treatment among patients with depressive disorders», 27-th Annual Assembly, International Medical Association Bulgaria (IMAB), 11 - 14 May 2017, Конгресен център, хотел „Адмирал“, КК „Златни Пясъци“, Варна.
14. L. Tumbev, P. Chumpalova, M. Stoimenova – Popova, V. Valtchev, **OI. Stancheva**, Ev. Barzashka, «Sexual abuse in childhood is not a risk factor for rapists», 27-th Annual

Assembly, International Medical Association Bulgaria (IMAB), 11 - 14 May 2017, Конгресен център, хотел „Адмирал“, КК „Златни Пясъци“, Варна.

15. V. Valtchev, P. Chumpalova, L. Tumbev, M. Stoimenova – Popova, **Ol. Stancheva**, Ev. Barzashka, «Frequency of cannabinoids use among students in sports in Bulgaria», 27-th Annual Assembly, International Medical Association Bulgaria (IMAB), 11 - 14 May 2017, Конгресен център, хотел „Адмирал“, КК „Златни Пясъци“, Варна.
16. К. Стефанова, Ев. Бързашка, **Ол. Станчева**, «Инттоксикации с канабис – клиничко-епидемиологични и социални аспекти», Национална конференция по Клинична Токсикология, 29 септември – 1 октомври 2017г, КК «Слънчев Бряг».
17. П. Чумпалова, Ев. Бързашка, Л. Тумбев, М. Стоименова-Попова, **Ол. Станчева**, В. Вълчев, «Суицидни опити в детска възраст – мотиви и поведение», Национална конференция по Клинична Токсикология, 29 септември – 1 октомври 2017г, КК «Слънчев Бряг».
18. **Stancheva Ol.**, Barzashka Ev., Tumbev L., Chumpalova P., «Medical and social problems in suicide attempts by self-poisoning in childhood», 27-th Annual Assembly, International Medical Association Bulgaria (IMAB), 11 - 14 May 2017, Конгресен център, хотел „Адмирал“, КК „Златни Пясъци“, Варна.
19. Е. Бързашка, **Станчева О**, Модел на превенция при остри отравяния в детска възраст, Трета научно-практическа конференция на БЛС, с.37, 2017 г, Несебър. ISSN 25350943.
20. Е. Бързашка, **Станчева О**, Епидемиология на острите екзогенни интоксикации с церебротоксични медикаменти, Трета научно-практическа конференция на БЛС, с.38, 2017 г, Несебър. ISSN 25350943.
21. **Stancheva Ol.**, Barzashka Ev., Tumbev L., Chumpalova P., «Acute poisoning with cerebrototoxic drugs - epidemiological data», 27-th Annual Assembly, International Medical Association Bulgaria (IMAB), 11 - 14 May 2017, Конгресен център, хотел „Адмирал“, КК „Златни Пясъци“, Варна.
22. **Ол. Аتماжова**, Ев.Бързашка, В. Атанасов и кол, М. Александрова и кол, «Изследване на антиоксидантния статус и степента на оксидативен стрес при

пациенти с отравяне с церебротоксични медикаменти в коматозно състояние», 5-ти Национален Конгрес по Клинична Токсикология с международно участие, 28-30 септември 2018 г., комплекс "ОСТРОВА", с. Бели Осъм, общ. Троян. Сборник резюмета, с. 15, ISBN -978- 954 -756-220 – 2

23. E. Barzashka, I. Petkova, **O. Atmazhova**, «Medical and social aspects of suicide attempts in child age», International annual scientific conference, Aviation Faculty, National Military University "Vasil Levski", 11 - 12 April 2019, Dolna Mitropolia, Bulgaria, Сборник доклади, p. 532 – 540, ISBN: 978-954-713-123-1

24. E. Бързашка, И. Петкова, Т. Въллова, **O. Аتماжова**, П. Петков, «Фактори, определящи риска от случайни интоксикации в детска възраст», Юбилейна научна конференция «45 години Медицински университет – Плевен», 31.10 – 2.11.2019, Плевен.