



ОСТРИ ОТРАВЛЯНИЯ С ФОС

РАЗПРОСТРАНЕНИЕ И УПОТРЕБА

Пестициди

- 60-70% от всички пестициди са ФОС.
- Днес > 100 ФОС се използват като пестициди в света.
- Около 20 хил. тона се използват годишно в България.
- 83% от всички професионални отравяния с пестициди са предизвикани от ФОС.

РАЗПРОСТРАНЕНИЕ И УПОТРЕБА

- ❑ Пластификатори при производство на пластмаси.
- ❑ Флотация на руди и получаване на цветни метали
- ❑ Бойни отровни вещества - V-газове, зарин, зоман
- ❑ Медикаменти за лечение на глаукома

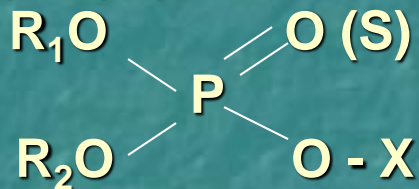
Причини за масови и групови отравяния:

- ❑ Неспазване на карантинните срокове
- ❑ Неспазване на правилата за безопасна работа
- ❑ Грешки при приложение на самолетния способ

ФИЗИКО-ХИМИЧНИ СВОЙСТВА

Първите ФОС са синтезирани през **1846 г от Тенар** в Германия. През 30-те години на 20 век Шрьодер (Германия) синтезира >2 хил. съединения.

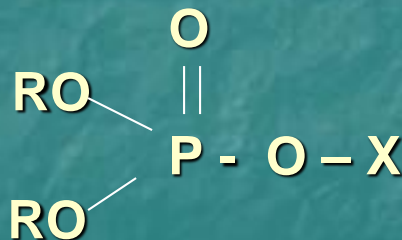
ФОС са производни на ортофосфорната киселина с обща формула:



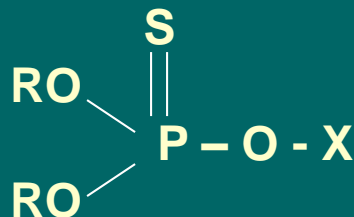
Радикалите са еднакви или различни **алкили, алкокси, арилни, арилокси групи**. **X-остатък** от неорганична или органична киселина, халогенен елемент, цианогрупа и др.

Основни групи ФОС:

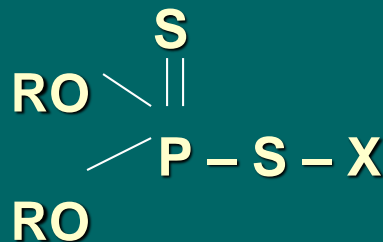
а) **Фосфати, производни на фосфорната киселина**



б) тиофосфати, производни на тиофосфорната киселина



в) дитиофосфати, производни на дитиофосфорната киселина



СВОЙСТВА НА ФОСФАТИТЕ

- твърди кристални вещества или прозрачни
- жълтокафяви маслоподобни течности
- с неприятна специфична миризма
- по-голяма част от фосфатите са летливи, добре разтворими във вода
- **неустойчиви и лесно хидролизират – в алкална среда и при загряване**
- в кисели почви и в слабо киселата среда на биологичните тъкани някои ФОС се запазват непроменени до няколко месеца.

ПЪТИЩА НА ПРОНИКВАНЕ

- ✓ **инхалаторен път** – отравянето протича много бързо, първите симптоми са от страна дихателната система – **задух, бронхоспазъм, бронхорея.**
- ✓ **дермален път** – бърз ефект, локални прояви (миофибрилации)
- ✓ **орален път** – фудроянтно протичане

ТОКСИЧНОСТ

- ✓ **много висока, варира в широки граници** в зависимост от химическия строеж
- ✓ **ЛД₅₀** – от няколко мг/кг до няколко г/кг тегло.

Например:

Фосдрин – 6мг/кг;

Агрива-1060 – 120мг/кг;

Гардона – 4000мг/кг

Класификация на Медвед за ФОС:

- **Първа група** – много опасни – ЛД₅₀ е до 50мг/кг.
- **Втора група** – силно токсични - ЛД₅₀ е от 50 до 200мг/кг.
- **Трета група** – средно токсични - ЛД₅₀ е от 200 до 1000мг/кг.
- **Четвърта група** – слабо токсични - ЛД₅₀ > 1000мг/кг.

МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ

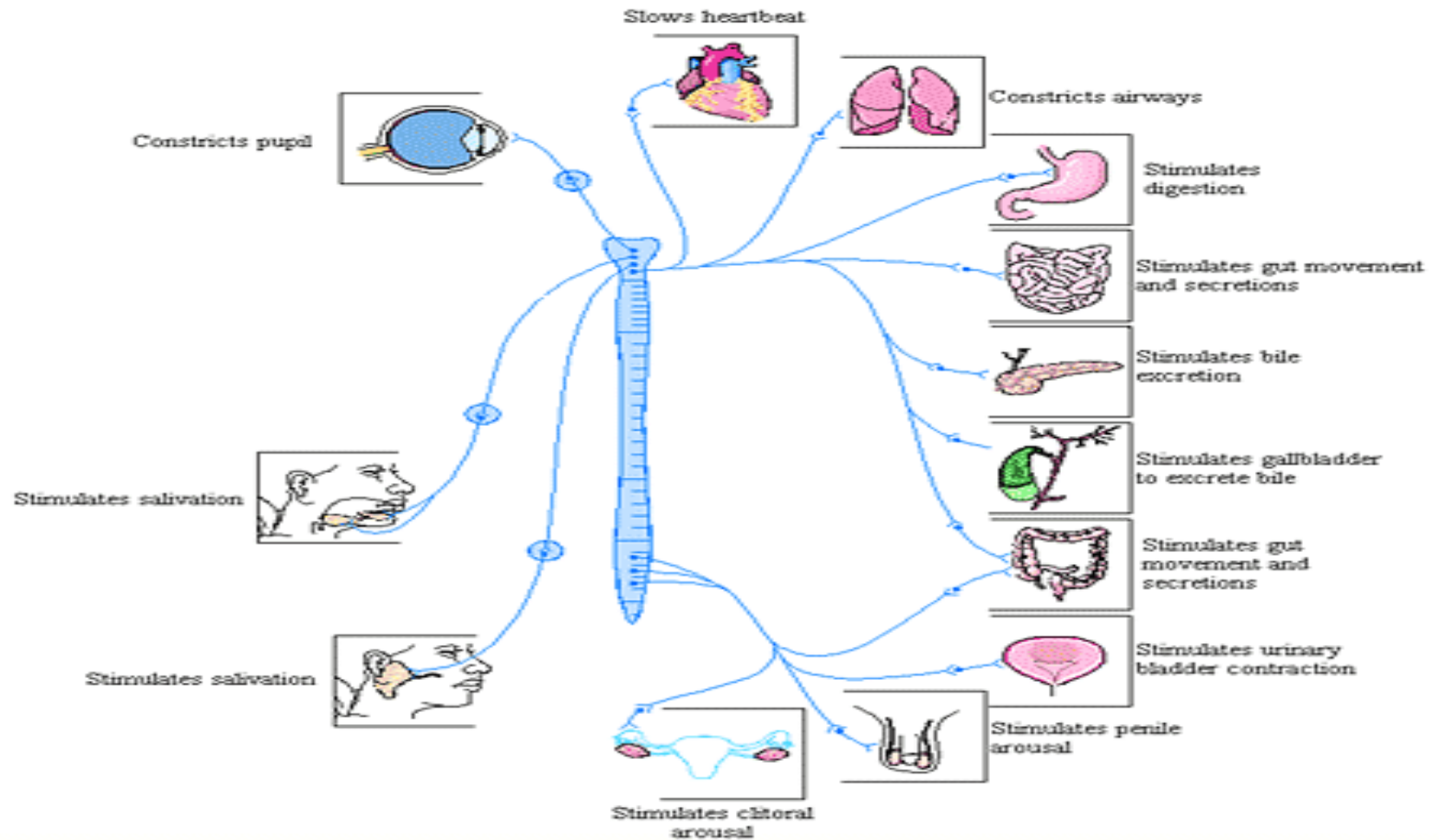
1. Антихолиенстеразна теория

- поради **необратимо инхибиране** на ензима **ацетилхолиенестераза**, настъпват **дълбоки разстройства във функциите на ВНС и ЦНС**. Тези смущения са резултат от нарушаване на обмяната на ацетилхолина и натрупването му в тъканите.

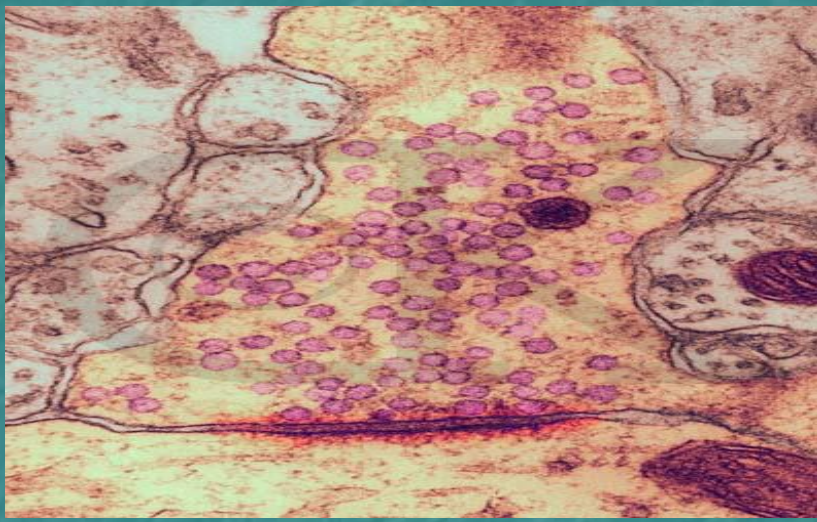
Холинергични неврони:

- **всички преганглионерни неврони на ВНС**
- **постганглионерните неврони на парасимпатикуса**
- **постганглионерните неврони на симпатикуса, които инервират потните жлези**
- **преганглионерните влакна, които инервират директно медуларната част на надбъбреците**
- **соматичните неврони, които инервират напречно-набраздената мускулатура.**

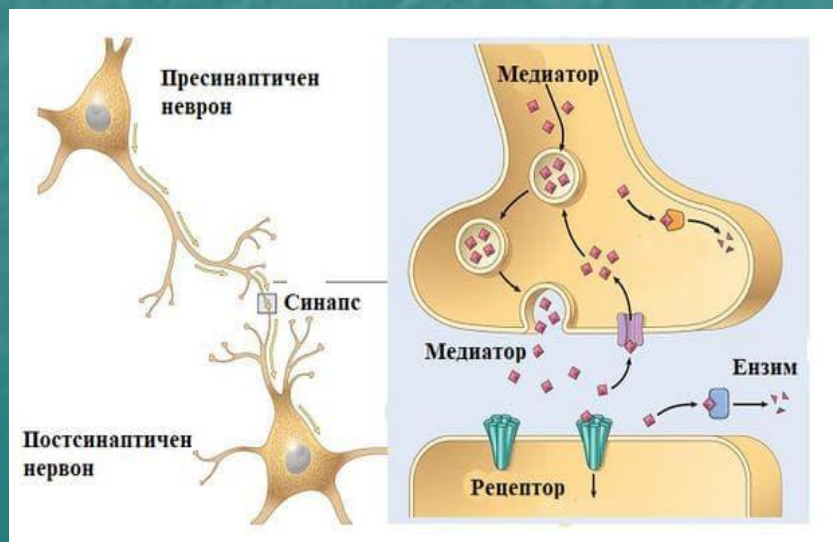
Parasympathetic Nervous System



МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ



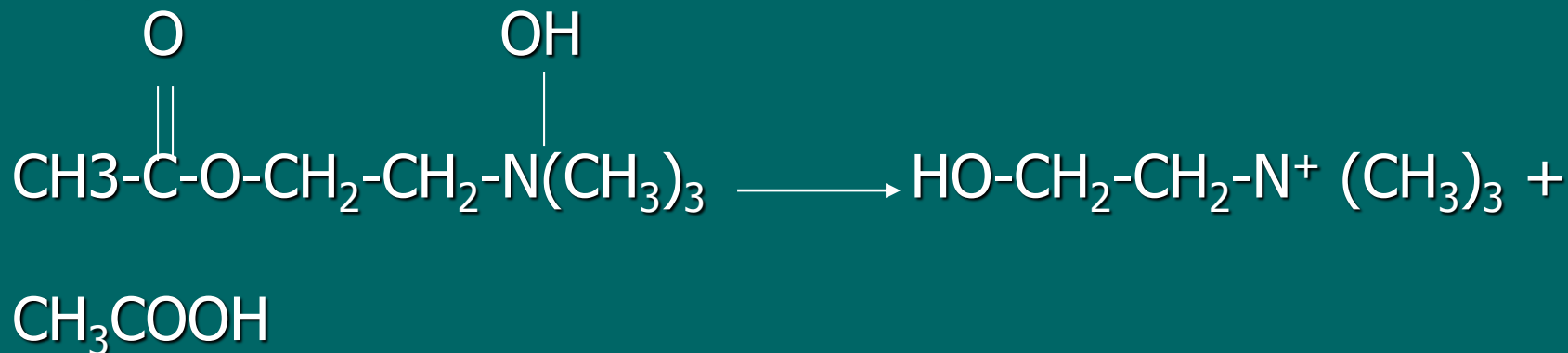
В областта на холинергичната медиация **ацетилхолинът** се синтезира от **ацетил коензим А** и **холин** с участието на ензима **холинацетилаза** и свързан с белтък в неактивна форма във **везикулите** на **пресинаптичната част** на **синапса**.



МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ

След осъществяване на медиацията активираното количество **АсН** се разпада хидролитично от **ацетилхолинестеразата** до оцетна киселина и холин.

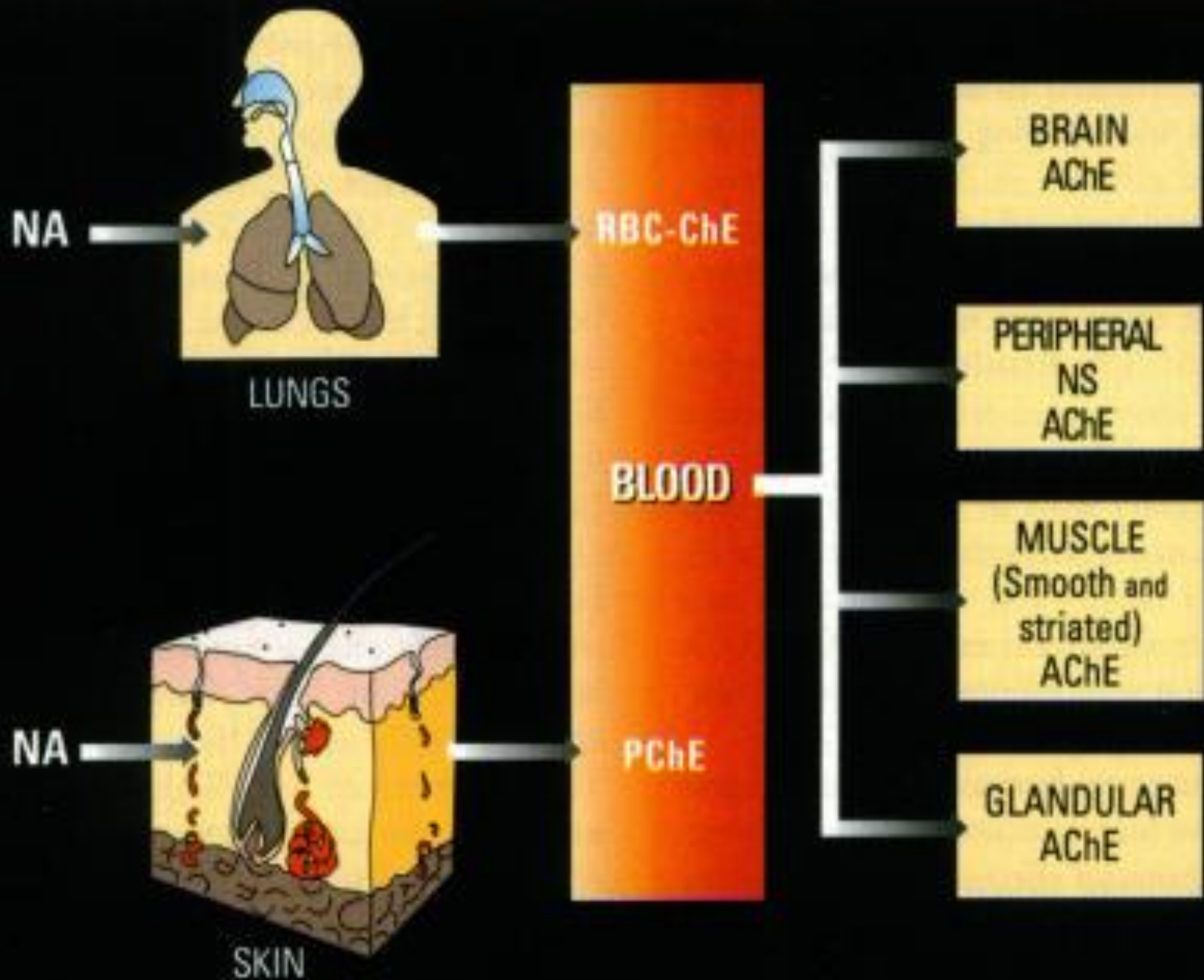
Хидролизата на **АсН** от **АХЕ** се извършва по следната реакция:



Видове ХЕ- разпространение:

- **Специфична** (*ацетилхолинестераза*) – в синапсите и мионевралните връзки, еритроцитите.
- **Неспецифична** (псевдохолинестераза) – бутирилхолинестераза, бензоилхолинестераза. В големи количества – в **серум, черен дроб**. Играе ролята на **буфер**.

- ФОС реагират с АХЕ като имитират реакцията между ацетилхолина и АХЕ. Реагират директно с активния, естеразния център на ензима, без предварителна сорбция към анионния.
- Настъпва фосфорилиране на кислорода на серина в естеразния център, подобно на ацетилирането на ацетилхолина.
- Симптоматиката на отравянията с ФОС зависи от локализацията на М- респ. N- рецепторите.



Локализация на рецепторите

мускариночувствителни (М рецептори):

- *мускулите, свиващи зениците*
- *Жлезите с външна секреция (екзокринните) в т.ч. слюнчените, потните, жлезите в бронхите, стомашно-чревния тракт*
- *гладката мускулатура на бронхите, стомашно-чревния тракт*
- *далак, пикочен мехур и др.*

никотиночувствителни (N холинорецепторите):

- *вегетативните ганглии*
- *хромафинните клетки на надбъбреците*
- *напречно-набраздената мускулатура*
- *преобладаващата част от рецепторите в ЦНС*

Основни синдроми-симптоматика:

- **Мускаринов синдром:** миоза, хиперсаливация, бронхоспазъм, бронхорея, брадикардия, хипотония, усилена перисталтика на стомашно-чревния тракт, усилена секреция на жлезите в стомашно-чревния тракт, изпотяване, често уриниране и др.
- **Никотинов синдром:** миофибрилации, тремор, тонично-клонични гърчове, тахикардия, хипертония.
- **Централен синдром:** нервно-психическа възбуда, тревога, безспокойство, главоболие, безсъние, или сънливост, повишени сухожилни рефлексии, парези, парализи.

Доказателства в полза на антихолинестеразната теория:

- Понижена ХЕА в серума на отровени с ФОС
- Повишено ниво на АСН в кръвта на отровени.
- Корелация между степента на инхибиране на ХЕ и тежестта на клиничната картина.
- Повлияване на отровените с ФОС от реактиватори на ХЕ.

2. Теория за прякото действие на ФОС-
активират директно холинорецепторите
(касае само тези ФОС, които са структурни
аналози на АСН).

3. Теория за сенсibiliзиращия ефект на ФОС
върху тъканите към ендогенния ацетилхолин.

ПАТОАНАТОМИЯ - Неспецифичен характер на патоанатомичните изменения, дължащи се на хипоксемията и на циркулаторни разстройства:

а) При оглед:

- рано настъпващо и силно изразено трупно вкочаняване;
- цианоза по кожа и лигавици;
- обилна секреция от устата и носа;

б) Дихателна система:

- точковидни кръвоизливи по лигавиците на трахея и бронхи;
- точковидни кръвоизливи по плеврата;
- изпълнени със секрет бронхи и бронхиоли;
- кръвонапълнени бели дробове с участъци на емфизем, ателектаза, кръвоизливи, пневмонични огнища;
- спастично свити бронхи при напречен срез;

ПАТОАНАТОМИЯ - Неспецифичен характер на патоанатомичните изменения, дължащи се на хипоксемията и на циркулаторни разстройства:

в) Стомашно-чревен тракт:

- кръвонапълненост и кръвоизливи в червата;
- спастично свити участъци в червата;

г) Сърдечно-съдова система:

- точковидни кръвоизливи по епикарда и ендокарда
- мастна дистрофия в миокарда;
- разширени десни сърдечни кухини
- тъмночервена, несъсирена кръв в сърдечните кухини, наличие на

ПАТОАНАТОМИЯ - Неспецифичен характер на патоанатомичните изменения, дължащи се на хипоксемията и на циркулаторни разстройства:

д) Черен дроб и бъбреци:

- кръвоизливи под капсулата;
- мастна дистрофия, некротични участъци в черния дроб;
- кръвонапълнени бъбреци с точковидни кръвоизливи;
- белтъчна и мастна дистрофия в епитела на извитите каналчета;

е) ЦНС:

- кръвонапълване и оток в мозъчното вещество и в меките мозъчни обвивки.
- точковидни кръвоизливи периваскуларно;
- дистрофия на невроните;
- съдови спазми;

КЛИНИЧНА КАРТИНА

Бързо развитие-липса на латентен период.

Начало-обикновено 1-2 часа, след контакта с отровата, но може и по-рано (след 5мин) или по-късно.

Четири клинични форми: **лека, средно-тежка, тежка и мълниеносна.**

ОСТРО ОТРАВЯНЕ

А. Лека форма (миотична):

/Продължителност – до 1 седмица/

- **Очи:** миоза, спазъм на акомодацията, болки в очите, липса на зенична реакция към светлина, хиперемия на конюнктивите.
- **Неврологична симптоматика:** главоболие, слабост, безпокойство, безсъние, апатия, нарушение на паметта и вниманието.
- **Дихателна система:** стягане в гръдния кош, задух, усилена секреция от носа.
- **Стомашно-чревен тракт:** саливация, гадене, повръщане, чревни колики.
- **Сърдечно-съдова система:** брадикардия, хипотония
- **Скелетна мускулатура:** миофибрилации, повишен мускулен тонус.
- **Кръвна картина:** левкоцитоза, с лимфопения, серумна ХЕ-снижена до 50-60% от изходното ниво.

ОСТРО ОТРАВЯНЕ

Б. Средно-тежка форма (бронхоспастична):

/Продължителност – до 1 седмица/

- **Водещи са дихателните нарушения:** бронхоспазъм, пристъпен експираторен задух, обилни сухи дребни и средни влажни хрипове, бронхорея, пенеста течност от устата и носа, цианоза, изпотяване;
 - **Стомашно-чревен тракт:** саливация, усилена чревна перисталтика, коремни болки, диария;
 - **Сърдечно-съдова система:** брадикардия (при 30% може и тахикардия), лека хипотония, аритмия - екстрасистолия, AV блок;
 - **Нервна система:** главоболие, безсъние, емоционална лаболност, миофибрилации, повишен мускулен тонус;
 - **Кръвна картина:** левкоцитоза с неутрофилия, лимфопения, олевяване;
- ХЕА – 30-40% от изходното ниво.**

ОСТРО ОТРАВЯНЕ

В.Тежка форма (генерализирана):

Увреждане на всички органи и тъкани. Протича в три фази (периоди) – начален, конвулсивен, паралитичен (терминален) и възстановителен

Начална фаза:

- безпокойство, хиперсаливация, изпотяване, гадене, повръщане
- По-късно-бронхоспазъм, лек задух, адинамия, миофибрилации.

Конвулсивна фаза:

- кома, клонично-тонични гърчове с пристъпен характер. Терминално-продължителен тетаничен гърч.
- нарушения в дишането - бронхоспазъм, бронхорея, обилна секреция от устата и носа.
- кожа -цианотична, влажна.
- пулс -брадикардия, по-късно учестен, неправилен пулс, нарушения в проводимостта.
- стомашно-чревен тракт – усилена чревна перисталтика, палпация на спастично свити участъци.
- очи – миоза, липса на реакция към светлина.

ОСТРО ОТРАВЯНЕ

В.Тежка форма (генерализирана):

Увреждане на всички органи и тъкани. Протича в три фази (периоди) – начален, конвулсивен, паралитичен (терминален) възстановителен

Терминална (паралитична) фаза:

- ❑ дълбока кома, гърчове и рефлексии изчезват.
-дишане- крайно смутено, неправилно, с апноични паузи, тип Чейн-Стокс
- ❑ сърдечна дейност- слаб, филиформен пулс, ниско кръвно налягане
- ❑ генерализирани миофибрилации, продължаващи няколко минути след смъртта.

- ❑ кръвна картина-левкоцитоза с лимфопения.
- ❑ ХЕА-10-20% от изходното ниво.

Усложнения:

- ❑ пневмония
- ❑ остра сърдечна недостатъчност
- ❑ токсичен хепатит
- ❑ токсичен нефрит
- ❑ остри психози
- ❑ токсичен полиневрит

ОСТРО ОТРАВЯНЕ

Г. Мълниеносна форма:

- за няколко минути летален изход, поради парализа на дишането и сърдечната дейност
- клиничната картина протича с **ларингоспазъм, бронхоспазъм, тежка диспнея, цианоза, тежък колапс.**

ХРОНИЧНО ОТРАВЯНЕ:

вегетативна дистония –
преобладава тонуса на
парасимпатикуса.

- ❑ траен червен дермографизъм
- ❑ акроцианоза и акрохиперхидроза
- ❑ положителен ортостатичен рефлекс
- ❑ токсичен неврастенен синдром

- ❑ полиневрит
- ❑ психични смущения
- ❑ брадикардия, хипотония
- ❑ токсичен хепатит, токсичен нефрит

ХРОНИЧНО ОТРАВЯНЕ:

Параклиника:

- ❑ ХЕА е понижена в серум, еритроцити, цяла кръв
- ❑ Възстановяване на ензима: при остри отравяния-1 седмица, при хронични-1 месец. Понижение с над 30% от изходното ниво-индикация за прекратяване на контакта с ФОС.
- ❑ Глюкоза-повишена през 1-то денонощие.
- ❑ Чернодробни ензими (АСАТ, АЛАТ, ГГТП)-повишени.

Диагноза, ДД

Изгражда се на базата на основните симптоми и понижената ХЕА.

Диференциална диагноза:

- ❑ Отравяния с СО, цианиди, гъби (мускариново отравяне)

Amanita muscaria



- **Бронхиална астма** – при средно-тежките форми
- Заболявания, протичащи с кома и гърчове-диабетна, уремична, инсултна

ЛЕЧЕНИЕ

Два вида ефективни **антидоти-холинолитици** и **реактиватори на ХЕ.**

Холинолитици - блокират холинорецепторите. Механизъм на действие-конкурентно инхибиране (компетитивно) изместване на отровата от антидота.

Atropinum sulfuricum
периферен М-холинолитик.
Амп. а 1 mL, 0,001

Приложение при:

- **тежка форма:**
 - възрастни: първоначално до **6 мг *i.v.***, след това **х 2 мг *i.v.*** на всеки **5 мин** до изчезване на симптомите. За един ден може да са необходими 1-2 г.
 - деца: **0.015-0.05 мг/кг** (минимална доза 0.1мг)
- **средно тежка форма:** първоначално до **4 мг *i.v.***, след това **х 2 мг *i.v.*** през интервали от **10 мин.**
- **лека форма:** **х 1-2мг *i.m. (s.c.)*** Повторна доза **след 30 мин**, ако е необходимо.

Атропин – прилага се до **атропинизация:**

мидриаза, сухота в устата, зачервена кожа, пулс-70-80/мин.

Предозиране - симптоматика:

- треска, илеус, дезориентация, делир, ретенция на урината
- опасност от топлинен удар – поради потискане на потоотделянето и нарушаване на терморегулацията.

При атропинизиране – адекватна оксигенация
(атропинът може да предизвика вентрикуларна фибрилация в условията на хипоксия).

Повишено внимание при приложение на атропина при:

- **глаукома, хипертония, хипертермия и хипотиреоидизъм.**

Ефектът от **една терапевтична доза атропин** продължава **10-30 мин.** (опасност от рецидиви при липса на повторни дози). Необходимо е **наблюдение на пациентите до 48 часа** от началото на симптомите.

Централни холинолитици:
апрофен, пентафен и др.,
ганглиоблокери,
курареподобни вещества.

Реактиватори на холинестеразата.

- прилагат се при средно тежки и тежки форми на интоксикация, най-добре веднага след атропина.
- възстановяват фосфорилираната ХЕ и образуват инертни комплекси с повечето ФОС. Ефектът настъпва след около 10 мин.

Видове:

- **ОКСИМНИ**-съдържат оксимна група – *Pralidoxim (2-PAM)*.

Приложение:

- възрастни – първоначално 25-30мг/кг тегло в 0.9% NaCl *i.v.* за 15-30 мин, последвано от *i.v.* инфузия на 8 мг/кг/час.
- деца-първоначално 25-30мг/кг в 0.9% NaCl *i.v.* за 15-30 мин, последвано от *i.v.* инфузия на 10-20 мг/кг/час.

Странични ефекти:

- при висока скорост на въвеждане (>500мг/мин)-**тахикардия, мускулна ригидност, невромускулен блокаж, хипертония, ларингоспазъм.**
- няма ефект върху т.н. "стара ацетилхолинестераза".

- **Биспиридинови съединения – obidoxim (toxogonin)**, ТМВ-4, Н-реактиватори:

Obidoxim – характеристика:

- по-мощен реактиватор от пралидоксима;
- има по-дълъг полуживот;
- плазмената му концентрация е 5 x по-висока от тези на 2-ПАМ;
- ниската доза има антихолинергичен атропиноподобен ефект.

Приложение:

- първоначално 3-4 мг/кг (250мг) *i.v.* (без странични ефекти с изключение на **хепатотоксичността**),
- последван от *i.v.* инфузия на **750 мг/дневно.**

Странични ефекти:

- при висока доза може да инхибира активността на ХЕ
- хепатотоксичен е.

Комбиниран профилактичен антидот (BG) – **Улкарол.**

Друга терапия:

- лечение на неврологичната симптоматика (гърчовете) - **benzodiazepin (Diazepam)**

възрастни - 5-10мг бавно *i.v.*(3-5 мин)

деца - 0.2-05 мг бавно *i.v.*

- парентерално въвеждане на глюкоза, витамини, десенсибилизираща терапия
- спазмолитици, бронходилататори, кардиотоници и др.

Реанимация:

- антидотната терапия се предхожда от **аспирация на секретите от устната кухина, трахеята**
- изкуствено дишане (при нужда) - уста в уста, уста в нос.

Атака със зарин в Токио



Атака със зарин в Токио



Газови атаки в Сирия, 2013 г.



Газови атаки в Сирия, 2013 г.

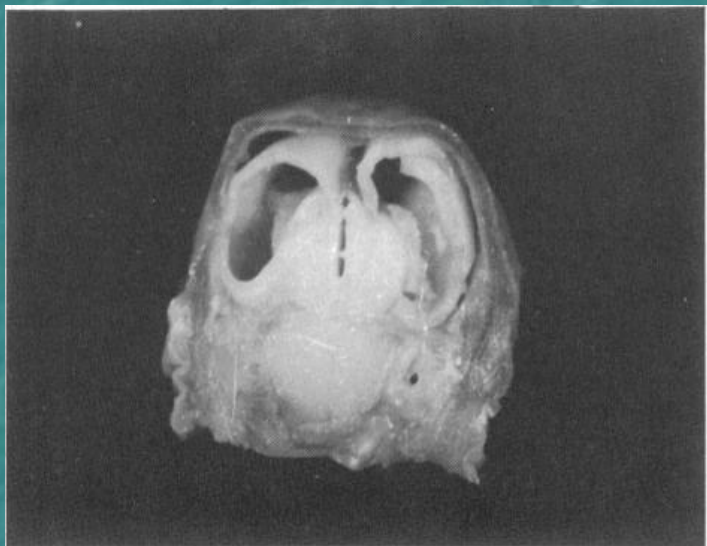


Газови атаки в Сирия, 2013 г.





Влияние на хлорофос върху ембриона



Хидроцефалия-13 ден от бременността



Общ оток на плода-9-ти ден след въвеждане на 80 мг/кг хлорофос



Менингоенцефалит-13-ти ден от бременността