



# 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

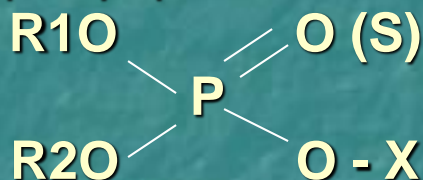
## Причини за масови и групови отравяния:

- 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.

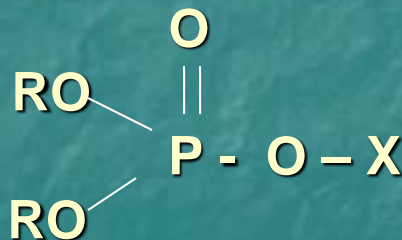
ФОС са производни на ортофосфорната киселина с обща формула:



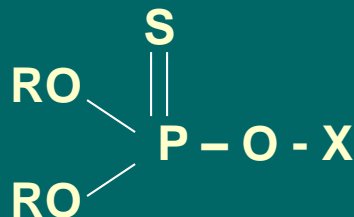
Радикалите са еднакви или различни **алкили, алкокси, арилни, арилокси групи. X-остатък** от неорганична или органична киселина, халогенен елемент, цианогрупа и др.

## Основни групи ФОС:

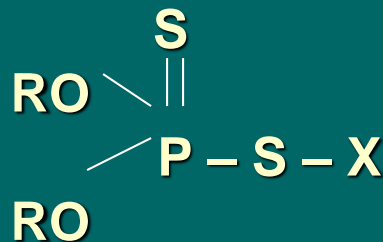
а) **Фосфати, производни на фосфорната киселина**



**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
- ✓ **ЛД<sub>50</sub>** – 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 – ЛД<sub>50</sub> е до 50мг/кг.
- **Втора група** – силно токсични - ЛД<sub>50</sub> е от 50 до 200мг/кг.
- **Трета група** – средно токсични - ЛД<sub>50</sub> е от 200 до 1000мг/кг.
- **Четвърта група** – слабо токсични - ЛД<sub>50</sub> > 1000мг/кг.

# МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ

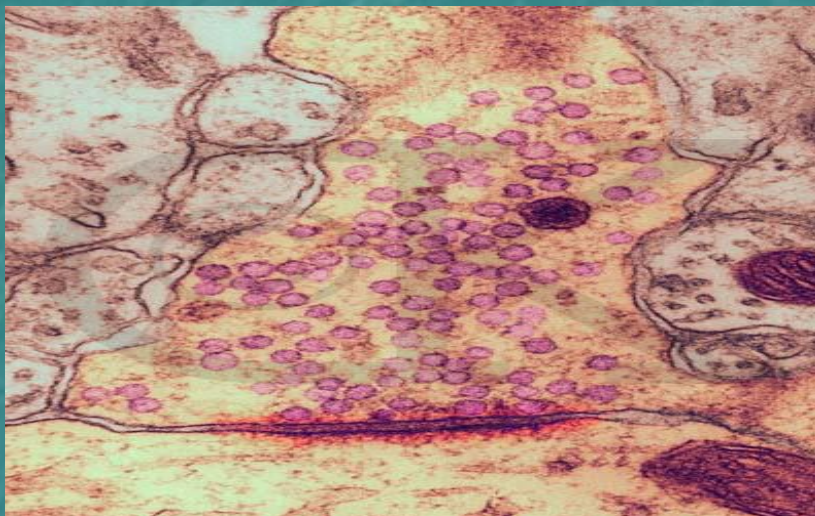
## 1. Антихолиенстеразна теория

- 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**.

# МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ

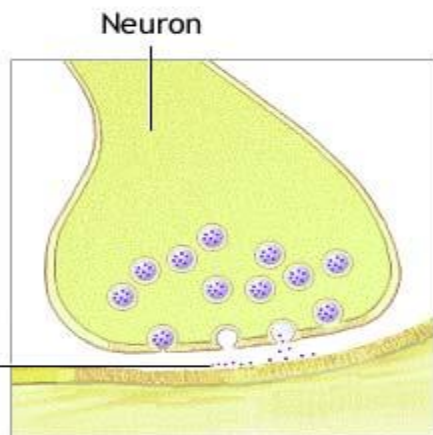


В областта на холинергичната медиация **ацетилхолинът** се синтезира от **ацетил коензим А** и **холин** с участието на ензима **холинацетилаза** и свързан с белтък в неактивна форма във **везикулите** на **пресинаптичната част** на **синапса**.



Blood sample taken

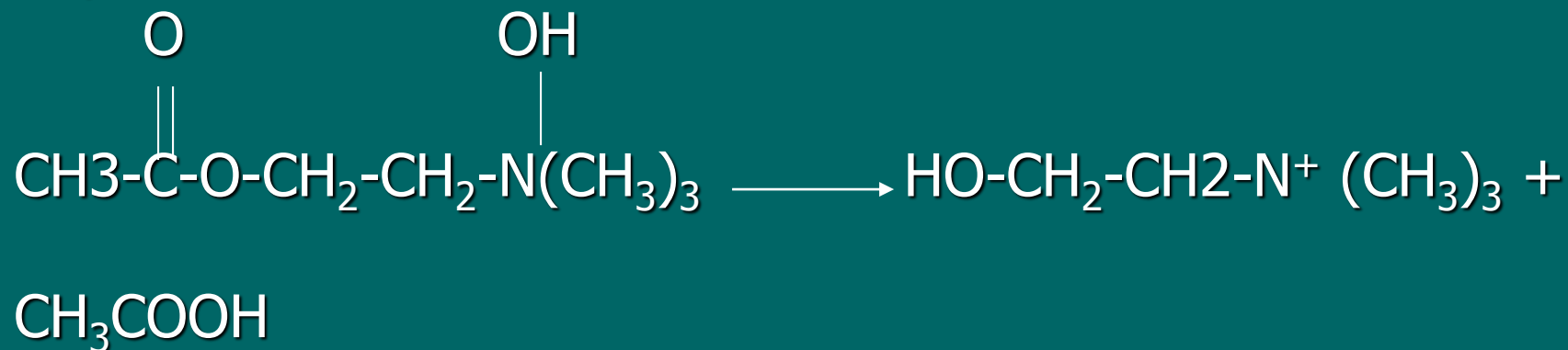
Acetylcholine



## 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 по-  
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.**

# ОСТРО 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) – отравяне с гъбата червена мухоморка (*Amanita muscaria*) - наличие само на мускаринов синдром

# 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.

Приложение при:

- **тежка форма:**
  - възрастни: първоначално до 6 мг *i.v.*, след това x 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 x 2 мг *i.v.* през интервали от 10 мин.
- **лека форма:** x 1-2мг *i.m.*  
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), TMВ-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.