



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ
ФАКУЛТЕТ „ФАРМАЦИЯ“
ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ

Урпажнение 11

**Медикаментозни интоксикации –
Токсично въздействие на
ненаркотични аналгетици,
антипиретици и нестероидни
противовъзпалителни
медикаменти**



Ненаркотични аналгетици - ефекти

- Аналгетичен
- Антипиретичен
- Противовъзпалителен



Ненаркотични аналгетици - Видове

1. Производни на салициловата киселина

- **Ацетилсалицилова киселина** - Acetylsalicylic acid:
Acetisalycum, Acetylin, Acetysal, Alka-Seltzer, Asperan, Asperan plus, Aspetin, Aspirex, Aspirin Cardio 100, Aspirin Migraine, Aspirin Protect 100, Aspisal, Thrombo ASS, Upsarin
- Метил салицилат
- Натриев салицилат

2. Пиразолонови производни

- **Aminophenazone: Amidophen**
- Норамидопирин - метамизол содиум –аналгин, новалгин, пиралгин, антипирин



Ненаркотични аналгетици - Видове

3. Пиразолидинови производни –

кетофенилбутазон – кетазон

- Бутадион, бутапиразол,
- пиразолидин

4. Анилинови производни

- 4-аминофенол – Acetaminophen (**Paracetamol**)
- Фенацетин – ацетофенетидин

5. Производни на индола

5.1. **Indometacin**: Indometacin, Metindol

5.2. Sulindac: Clinoril



Ненаркотични аналгетици - Видове

6. Производни на пропионовата киселина:

1. **Dexketoprofen**: Sympal 25
2. Flubiprofen: Strepfen
3. **Ibuprofen**: Advil, Advil Cold, Dolgit cream, Ibudolor, Ibumetin, Ibuprofen AL 400, Ibusan, Ibutop Gel, Nurofen, Nurofen for children sugar free, Solpaflex, Upfen
4. **Ketoprofen**: Actron, Bi-Profenid, Fastum, Ketonal, Profenid, Profenid 200 L.P., Prontoket
5. Naproxen: Apranax, Nalgesin, Nycopren
6. Oxaprozin: Dayrun
7. Tiaprofenic acid: Surgam, Thialgin 300



Ненаркотични аналгетици - Видове

7. Производни на фенилоцетната киселина

1. Aceclofenac: Airtal

2. **Diclofenac**: Almiral, Cataflam, Diclac, Diclac Acute, Diclac retard, Diclofenac, Diclofenac Duo BMS, Diclofenac 25, Stada International, diclofenac Tchaikapharma, Diklofen, Feloran, Feloran retard, Naclof, Naclofen, Uniclophen, Veral, Voltaren

3. Lonazolac: Irriten



Ненаркотични аналгетици - Видове

8. Производни на еноловата киселина

(оксиками):

1. Lornoxicam: Xefo
2. Meloxicam: Meloxicam, **Movalis**, Movix
3. **Piroxicam**: Feldene, Finalgel, Flamadol, Flamexin, Hotemin, Piroxicam, Piroxicam NIHFI, Reumador, Sotilen
4. Tenoxicam: **Tilcotil**

9. Коксиби:

1. Celecoxib: Celebrex
2. Etoricoxib: Arcoxia
3. Parecoxib: Dynastat
4. Valdecoxib: Bextra



10. Други НСПВС:

1. Benzydamine: Tentum, Tantum Rosa, Tantum Rosa P, Tantum Verde, Tantum Verde P
 2. Niflumic acid: Niflugel, Nifluril
 3. **Nimesulide: Aulin**, Biolin, Nimesil
- Други препарати – Напроксен, Бумадизон

11. Комбинирани препарати с противовъзпалително действие:

1. Dexamethasone + Indometacin + Oleandomycin: **Indextol**
 2. Diclofenac + Misoprostol: Arthrotec, Arthrotec forte
 3. Nurofen Stopcold
- Алкозин
 - Алнагон
 - Аналгин – хин
 - Темпалгин, седалгин, невралгин
 - Анапирин, ацефеин и др.



Отравяния с ненаркотични аналгетици

Салицилати – естери на ацетилсалициловата киселина

Ac. acetylsalicylas (Aspirin, Acetysal, Upsarin, Asperan)

LD възрастни = 40 g; LD деца = 2 g

Metyl salicylat и Natriun salicylicum

- Вх. врата - ХС, кожата (при новородени, кърмачета и малки деца в състава на различни мази) и парентерално (натриев салицилат).
- Причина - случайни (при деца) или умишлени.
- В терапевтични дози 50 - 80% от салицилатите се свързват със серумните протеини, останалите циркулират свободно.
- В токсични дози - свободната фракция салицилати прониква в мозъка, черния дроб, бъбреците и преминава към други телесни течности – ликвор, перитонеална, слюнка, кърма, урина.



Историята на аспирин

Салициловата киселина е изолирана за пръв път от кората на бяла върба (*Salix alba*), откъдето произлиза тривиалното ѝ наименование.

От нея северноамериканските индианци са правели лекарства срещу главоболие.

Салицилова
киселина

Ацетилиране



Ацетилсалицилова
киселина





Отравяния с ненаркотични аналгетици

Салицилати

- ❖ Метаболизиране - в черния дроб
- ❖ Елиминиране - през бъбреците в 75%, като зависи от рН на урината –
- ❖ Алкална ФД подобрява елиминацията през гломерула и потиска обратната реабсорбция на салицилатите през тубулните клетки.
- ❖ В киселата среда на стомаха погълнатите салицилати се задържат по-продължително и причиняват ерозивно-деструктивни промени по стомашната лигавица.
- ❖ Основната им резорбция се осъществява в чревния тракт.



Салицилати

Механизми на токсично действие

1. **Блокират ензими от цикъла на Кребс, с ограничаване на окислителното фосфорилиране** → до нарушена въглехидратна, белтъчна и мастна обмяна
2. **Метаболитна ацидоза от кумулиране на салициловата к-на и последващо натрупване на органични киселини** (малонова, сукцинова, лимонова и фумарова, млечна и пирогроздена киселина). **Повишава се нивото на лактат и пируват (пируват-лактатна метаболитна ацидоза)**
3. **Нарушават обмяната на вит. К в черния дроб**
4. **Снижават тромбоцитната агрегация** - нарушение на тромбоцитната хемостаза
5. **Директна стимулация на ЦНС** – в малки дози → до възбуда, а в големи → **до депресия на ЦНС**
6. **/+/ ДЦ** → тахипнея, хипервентиляция → хипокапния → диспнея → временна дихателна алкалоза → → →
→ после дихателна ацидоза



Салицилати

Токсичност

- **Токсични [С] в кръвта** - от 50 mg % до 1500 mg % и над тези стойности.
- **Летална доза** за отделните салицилови препарати - от 10 до 20 г.

Лабораторна констелация

- ❖ ↑Hct - Хемоконцентрация – резултат от дехидратация
- ❖ Диселектролитемия - ↓ K⁺ и ↑ Na⁺
- ❖ ↑ глюкоза, кетоацидоза
- ❖ АКР – временна дихателна алкалоза и после дихателна ацидоза с метаболитна ацидоза
- ❖ ТХА - токсична [С] на салицилати в кръв и доказване на салицилати в промивни води и урина



Отравяния с ненаркотични аналгетици

Салицилати

КЛИНИЧНА КАРТИНА

1. **Общотоксичен синдром** – гадене, повръщане, хематемеза, шум в ушите, световъртеж, ↑ изпотяване, фебрилитет
2. **Церебротоксичен** – нач. възбуда, последвана от унесеност, «салицилово пиянство», делир, до кома, с гърчове
3. **Дисметаболичен синдром** – начална респираторна алкалоза → тежка метаболитна ацидоза, диселектролитемия (↓ K⁺, ↑ глюкоза, кетоацидоза)
4. **Невро-вегетативен синдром** – изпотяване, тахипнея, тахикардия,
5. **Други** – белодробен оток, хематемеза, мелена, хепатомегалия

Смърт от – циркулаторен колапс, парализа на ДЦ, усложнена пневмония



УСЛОЖНЕНИЯ:

1. ерозивен гастрит
2. синдром на Ray = токс. енцефалопатия + мастна дегенерация на черния дроб (с остра чернодробна некроза). Етиологията е вирусна инфекция + лечение с Аспирин

ЛЕЧЕНИЕ на Отравяния със Салицилати

1. СП, очистително,
2. Инфузионна рехидратация
3. Дихателна реанимация
4. Алкализираща терапия - с Na HCO₃ 8,4% i.v. или 15гр. сода бикарбонат в 200мл вода per os – корекция на метаболитната ацидоза
5. Корекция на електролитните нарушения - KCl 15% 10ml, Darrow
6. ЕКМОК – ХД, Карбохемоперфузия
7. Симптоматично:
 - ✓ антиконвулсива - Диазепам
 - ✓ Кръвоспиращи – вит К
 - ✓ H₂ блокери или PPI
 - ✓ влажни обвивания при хипертермия
 - ✓ витамин В1, В12, К
 - ✓ антибиотик при б.др. усложнения



Отравяния с Антипиретици – производни на анилина /фенацитинови препарати/

1. Производни на 4-аминофенола – Парацетамол /Ацетаминофен, Панадол, Ефералган, Дафалган и др/
2. Фенацитин – ацетофенидин (нефротоксичен и МетНв-емия)

Производни на 4-аминофенола - Парацетамол

- е неопиатен, нестероиден, несалицилов аналгетик и антипиретик.
 - Фармакологично представлява COX-2 инхибитор.
 - Има централен и периферен аналгетичен ефект, както и много слабо противовъзпалително действие.
- ❖ терапевтичният механизъм на действие – аналгетик, антипиретик със слаби противовъзпалителни свойства, т.к. е централен инхибитор на простагландин синтетазата



Отравяне с Парацетамол

- ❖ Вх. Врата – перорално, венозно, ректално
- ❖ Токсична доза – 8 – 11 g
- ❖ Летална доза – 15g

- ❖ Метаболизъм на Парацетамол – в черния дроб
чрез глюкурониране и сулфатизиране → междинен
продукт, който се свързва с глутатиона и води до
некроза на хепатоцита (центролобуларна)

- ❖ директна хепатотоксичност



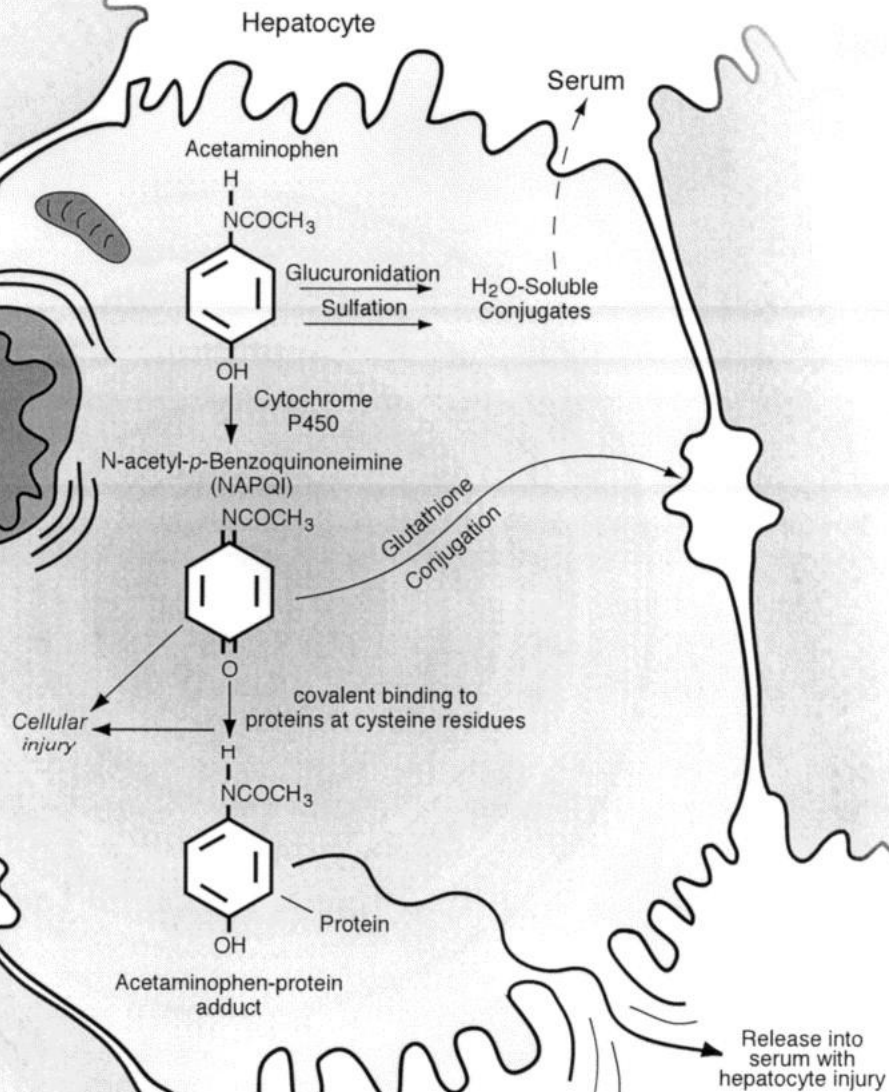
При терапевтични дози Парацетамол

Токсикокинетика

- ❖ чернодробно - глюкурониране (40-65%)
- ❖ чернодробно - сулфатизиране (20-45%)
Т.е. около 90 % се метаболизира в черния дроб → до неактивни метаболити, екскретирани с урината.
- ❖ Екскреция на непроменен в урината (под 5%)
- ❖ Окисление с Р450 цитохроми (СYP 2E1, 1A2 и 3A4) към **N-ацетил-p-аминобензоквинон имин (NAPQI)** (5-15%)
 - Глутатионът (GSH) се комбинира с NAPQI
 - образуват се нетоксични цистеин/меркаптато конюгати
 - и се екскретира в урината под формата на меркаптуринова киселина.



Патофизиология на Paracetamol



- При изчерпан глутатионов резерв
- Високите нива на NAPQI атакуват хепатоцитната мембрана и я разрушават.
- Следват мембраните на невроните и гломерулните капсули



Отравяне с Парацетамол

- Чернодробната токсичност на Парацетамола се свързва с действието на неговия междинен нестабилен метаболит – **N-ацетил-p-аминобензоквинон имин (NAPQI)**.
- При терапевтични дози само малко количество от парацетамола при участието на съответното звено на цитохром P-450 се превръща в **NAPQI**, който след това се свързва с глутатиона и се екскретира под формата на меркаптуринова киселина.
- При прием на високи дози парацетамол (над 4 гр/дн) се натрупва **NAPQI** в черния дроб с последващо изтощаване на запасите от свързващия го глутатион.
- Активирането на прекисното окисление, а също така и свързването на NAPQI с плазмените белтъци с образуване на комплекси предизвиква **чернодробна некроза**.



Отравяне с Парацетамол

Хепатотоксичния потенциал на парацетамола зависи от следните условия:

- 1) приета доза;
- 2) скорост на образуване на N-ацетил-p-аминобензоквинон имин (NAPQI);
- 3) изходни тъканни запаси от глутатион.

Потенциране на хепатотоксичността от фактори, способни да индуцират съответното звено на цитохром P-450 или да изтощят запасите от глутатион например:

- хронична злоупотреба с алкохол
- прием противоепилептични препарати
- прием на изониазид



Отравяне с Парацетамол

- В клиничен аспект лекарствено-индуцираната некроза на хепатоцитите от III-та зона (центролобубарно) често се съпровожда от бъбречни поражения, което варира от незначително нарушение на функцията до развитие на ОБН.
- При прием над 11 g - се придружава с развитие на фулминантна ОЧерносробна недостатъчност.



Отравяне с Парацетамол

Токсично действие на Парацетамол

1. Хепатотоксична отрова
 2. Тъй като съдържа нитробензол – до Метхемоглобинемия
 3. Инхибира пероксидазата в Еритроцита → ↑ H_2O_2 → до хемолиза → хемолитична анемия + ОБН
- Опасност от отравяне при хора с ензимен дефицит на глюкуронилтрансфераза
 - ПА – лакова кръв, централобуларна некроза на хепатоците, дегенерация на бъбречните тубули, оток и точковидни кръвоизливи в мозък



Отравяне с Парацетамол

КЛИНИЧНА КАРТИНА

след ЛП до 24 часа

1. **ГИТ синдром** – гадене, многократно повръщане, тежест и болка в корема
2. Хемотоксичен с-ом
 - **Метхемоглобинемичен** – с цианоза
 - **Хемолитичен** → хемолитична анемия → цилиндрурия → ОБН
3. **Нефропатия** – олиго-анурия, ↑ азотна задръжка, ↑ К⁺ при тежко отр. до шок + **ОБН**
4. **Токсичен хепатит до ОЧдрН** – влошено общо състояние, иктер, ↑ черен дроб, ↑ трансаминази
5. **Церебрален** – при тежко отравяне – Токсична енцефалопатия



ЛЕЧЕНИЕ на отравяне с Парацетамол

1. СП само с вода.

- Не се дава мед. въглен в началото, тъй като абсорбира голяма част от антидота - Прилага се по-късно.
- Очистително не се дава – т.к. съдържа сулфатни радикали.

2. **Антидот - N-ацетилцистеин (АСС)** – блокира изчерпването на глутатиона и спасява от чернодробна токсичност. Ефективен е, ако приложението му стартира до 10 часа след приема на Парацетамол.

АСС per os – вкарва се през сондата след СП натоварваща доза от 140 mg/kg

поддържаща доза - на 4 часа x 70 mg/kg до 68–ми час

В тежки случаи - **N-ацетилцистеин** венозно 100 mg/kg

следва поддърж. доза - на 4h x 50 mg/kg до 68–мия час

3. Форсирана диуреза - инфузии.

4. Хепатопротектори – Transmetil (адеметионин) 3x 1 фл. от 500 мг и.в., Хепа-Мерц амп. и.в. 2-3-4 амп./24 часа при ↑ амоняк в серума

5. ГКС + Витамин С + Са глюконат

6. Хемотрансфузия 7. ЕКМОК - хемодиализа



Отравяне с Фенацетин –

**остра хемолитична и нефротоксична отрова
особено при деца с гл-6-ФДХ дефицит**

Вх. врата – пер ос. Летална доза – 5-10 g

Метаболизиране в черен дроб в микрозомите чрез деметилиране (до ацетиламинофенол) и дезацетилиране (до парафенацетин)

Токсично действие:

1. Иритативно увреждане на лигавицата на ГИТ
2. увр. на Еритроцита – метхемоглобинемия
3. остра хемолиза – до ОБН
4. директно токс. действие върху бъбрек – Интерстициален нефрит - ХБН

КК 1. ГИ с-ом – гадене, повръщане,

2. Метхемоглобинемичен – цианоза, отпадналост, бучене в ушите

3. Хемолитичен → хемолитична анемия → цилиндрурия → ОБН

4. Нефротоксичен – интерстициален нефрит – до ХБН

5. Церебрален с-ом - при тежко отравяне – Токсична енцефалопатия, халюцинации, делир, колапс, гърчове, кома

ЛЕЧЕНИЕ

- СП, очистително, ФД - инфузии.
- Хемотрансфузия
- ГКС + Витамин С + Са глюконат + O₂



Отравяния с ненаркотични аналгетици

Отравяне с пиразолонови производни

1. Аминофеназон – Амидофен, Амидопирин, Пирамидон –LD = 5 -8 g
2. Метамизол – Аналгин LD = 5 – 30 g
3. Феназон – Антипирин LD деца = 1 g
4. Фенилбутазон – Бутадион

Действие - аналгетично, антипиретично, слабо противовъзпалително и антиревматично

Вх. врата – пер ос и парентерално

Бърза резорбция, Кумулират в тъканите

Метаболизиране в черен дроб чрез деметилиране и окисление

При елиминиране през бъбрека се превръщат в рубазонова к-на – червена оцветка на

урината



Отравяния с Пиразолонови производни

Токсично действие

❖ Увреждат ЦНС

- мозъчната кора чрез нарушен метаболизъм на неврона - мозъчен оток,
- чрез терморегулаторния център в ХТ понижават тел. температура
- ❖ Увреждат кръвотворен апарат – агранулоцитоза, апластична анемия, хеморагична диатеза, мет-Нв-емия (феназон)
- ❖ Хистаминолиберация – токсикоалергична реакция

Химическата близост на Аналгин до структурата на хистамина определя остра хистаминоподобна реакция при венозното му приложение – Алергичен шок или обрив, остра хемолиза



Отравяния с Пиразолонови производни - КК

- 1. GI синдром** – гадене, повръщане, парене, киселини, болка в епигастриума (арозивен гастрит), хематемеза, мелена
- 2. Церебрален с-ом** - мениеро~ явления (еуфория, атаксия, световъртеж, неспокойствие до възбуда) - мозъчен оток
 - кома с булбарни парализи - при тежко отравяне
 - конвулсии – тонично-клонични гърчове при деца до Епи-статус
- 3. Хематологичен с-ом:** Аналгин – до остра хемолитична анемия
Амидофен и Фенилбутазон – агранулоцитоза, апластична анемия, хеморагична диатеза от Тромбоц. и Метхемоглобинемия
- 4. Рено-метаболитен с-ом** – метаболитна алкалоза и Нефритен с-ом (отоци, олиго-анурия, червена урина = тубуло-интерстициален нефрит)
- 5. Токсичен хепатит** с иктер (фенилбутазон)
- 6. Анафилаксия** - Токсико-алергичен шок
- 7. Синдром на Lyell** – уртикариален обрив за часове до токсична епидермална некролиза с хлабави фликтени със серозно до гнойно съдържимо – по кожа и лигавици
- 8. Други** – хипотермия, изпотяване, колапс



Toxic Epidermal Necrolysis



©1995 Cornell University Medical College



UBC Dermatology <http://www.derm.ubc.ca>

Morbus Lyell

- симптоми на Николски (отслояване на епидермиса)
- симптом на Асбо-Ханзен (при директен натиск с пръст върху интактен мехур, лезията се разширява странично)



Отравяния с Пиразолонови производни – Лечение

1. СП с мед. въглен, очистително
2. ФД – Но не при ОБН!
3. Гастропротектива – H2 блокер или PPI
4. Дихателна реанимация, интубация при кома
5. ЕКМОК – ХД , КХП
6. Симптоматично
 - противошокови
 - антиконвулсива
 - кръвоспиращи
 - Антибиотици

Антиалергична терапия = ГКС + антихистамини
Витамин С + Са глюконат



БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО

