

ТЕЗИСИ

**за подготовка за упражнение по клинична токсикология на
тема :**

Остри отравяния с алкохоли (етилов, метилов, етиленгликол)

Патогенеза на отравянията с моно- и поливалентни алкохоли.Особености в клиничната картина и протичане.Фактори, обуславящи високият риск от фатален изход при този тип интоксикации.Общи и специфични клинични синдроми и симптоми. Диагностични критерии.Диференциална диагноза.Принципи и методи на лечение.

Учебна 2021/2022 година

Отравяния с етилов алкохол (етанол)

Токсичността на етанола е резултат най често от поглъщането му, обикновено в големи количества, което може да се случи от поглъщането на етанол в алкохолни напитки, но и от етанол съдържащ се в вещества като вода за уста, одеколон и лекарства за кашлица. Алкохолът е най-често срещаната форма на етанол и е широко използвано и злоупотребявано вещество.

Алкохолът се абсорбира през проксималния стомашно-чревен тракт. Той се метаболизира предимно в черния дроб от алкохол дехидрогеназа до ацеталдехид. Основното място на действие при остра токсичност е централната нервна система, където увеличава инхибирането на централната нервна система (ЦНС) и намалява възбуждането. Алкохолът се свързва силно с GABA рецепторите, активирайки инхибиторната каскада, което води до седация, когнитивна дисфункция и намалена координация. При хронична употреба на алкохол броят на GABA рецепторите се увеличава, което изисква все повече алкохол, за да се създаде същото ниво на инхибиране. Това е явление, известно като толерантност. Тази толерантност отчасти обяснява липсата на симптоми при употребяващите хронично алкохол при нива на алкохол в кръвта, които при други биха причинили кома или смърт. Бензодиазепините също се свързват с GABA рецептора, което ги прави полезни при спиране на алкохола симптоми на абстиненция. Алкохолът също инхибира първичния възбуждащ невротрансмитер в ЦНС, глутамат. Пациентите с нарушение на употребата на алкохол имат увеличен брой NMDA (N-метил D-аспартат) рецептори и повишена чувствителност на тези рецептори към глутамат. Поради повишената чувствителност на тези рецептори, пациентите с рязко

прекръпяване на хроничната злоупотреба с алкохол са изложени на риск от гърчове и халюцинации

Критериите за диагностициране на алкохолна интоксикация включват известно или суспектно поглъщане на алкохол, промяна в поведението, клинични признаци, включително неясна реч, дискоординация, нистагъм, загуба на паметта

Степента и тежестта на тези симптоми варират в зависимост от това колко бързо се приема алкохолът. Скоростта на усвояване може да бъде повлияна от погълнатата храна, женски пол, употреба на цигари и концентрация на алкохол в напитката. Важно е да се установи количеството и вида на консумирания алкохол и през кой период от време е бил консумиран. Пациентите могат да се оплакват от гадене, повръщане и диария. Острата алкохолна интоксикация може да причини респираторна депресия

Острата алкохолна интоксикация причинява няколко метаболитни отклонения, включително лактатна ацидоза, хипогликемия, хипокалиемия, хипомагнезиемия, хипокалциемия и хипофосфатемия. Лабораторният анализ трябва да включва пълен електролитен панел, както и тестове за чернодробна функция. Алкохолът може да причини остри ефекти върху сърдечно-съдовата система, като предсърдни и камерни тахидисритмии.. В случай на променен ЦНС статус, когато пълната анамнеза не може да бъде изяснена, трябва да се направи КТ на мозъка, за да се изключи всяка вътречерепна патология, която допринася за променения неврологичен статус на пациентите. Много пациенти в нетрезво състояние могат да заявят мисли за самоубийство, което налага да се извърши психиатрична оценка ,която може да се наложи да се повтори, при преодоляване на алкохолната интоксикация

Лечението на острата етанолова интоксикация е предимно поддържащо. Първият приоритет, както винаги, е защитата на дихателните пътища. Основното животозастрашаващо усложнение на алкохолната интоксикация е депресията на дишането. Алкохолът има диуретично действие; което налага интра венозна водносолева реанимация, а също корекция на хипогликемията и приложение на тиамин. При тежки интоксикации хемодинамиката може да се поддържа с катехоламини, а дишането с ИБВ. хемодиализата е показанакато инвазивен метод за детоксикация поради диализабилността на етанола Някои пациенти могат да станат възбудени или агресивни. В тези ситуации може да е необходима седация, включително с дроперидол или

халоперидол, като се има предвид потенциалното взаимодействие между лекарството и алкохола.

Отравяния с метилов алкохол (метанол)

Метанолът (CH_3OH) е токсичен алкохол, който се съдържа в различни битови и промишлени агенти. Терминът „токсични алкохоли“ е общ термин, който включва метанол, етилен гликол и изопропилов алкохол. Излагането на метанол може да бъде изключително опасно, със значителна заболяемост и смъртност, ако не се лекува. Отравянето с метанол най-често се дължи на случайно или умишлено поглъщане, а случайно епидемично отравяне поради грешки при дестилация и ферментация и замърсяване на напитки. Продуктите, които съдържат метанол, включват течност за миене на предно стъкло, антифриз за газопроводи, почистващ ипрепарати за карбуратори, течност за копирни машини, парфюми, гориво за затопляне на храна и други видове горива.

При поглъщане метанолът се абсорбира бързо през стомашно-чревния тракт за по-малко от 10 минути. Метанолът не се свързва с плазмените протеини и се абсорбира директно с обем на разпределение приблизително $0,7 \text{ L / kg}$. Концентрациите в серума достигат пик веднага след абсорбцията и следват нулева степен на елиминиране. Метаболизмът се осъществява главно в черния дроб чрез серийно окисление чрез алкохол дехидрогеназа и алдехид дехидрогеназа, но започва с алкохол дехидрогеназа, присъстваща в стомашната лигавица. Алкохол дехидрогеназата окислява метанола до формалдехид, а алдехид дехидрогеназата впоследствие окислява формалдехида до мравчена киселина. Всеки от тези два етапа на окисление е свързан с редукция на NAD (никотинамид аденин динуклеотид) до NADH. Мравчената киселина не се елиминира лесно и акумулира, докато малко количество в непротонираната си форма, формиат, взаимодейства с фолат и се метаболизира до CO_2 и H_2O . Неметаболизираният метанол има ефективен полуживот от около 30 до 85 часа.

Потенциално смъртоносна доза метанол е приблизително 30 до 240 ml или 1 грам на килограм. Перманентно зрително увреждане може да възникне при минимално поглъщане на 30 ml метанол. Мравчена киселина е основният токсичен метаболит, отговарящ за свързаната с анионен гап метаболитна ацидоза и увреждане на крайните органи. Следователно, когато метанолът се метаболизира, осмоларния гап намалява, а анионната междина се увеличава. Развитието на метаболитна ацидоза, свързано с натрупване на формиат, е многофакторно, поради натрупването на

мравчена киселина и формиат и нарушаването на окислителното фосфорилиране поради инхибирането на цитохром оксидазите. Възпрепятстването на митохондриалното дишане от Formate може също да доведе до степен на лактатемия, която може да улесни способността на формиата да преминава през кръвно-мозъчната бариера като мравчена киселина. Лактатът също е повишен вследствие на засилено шунтиране на пируват към лактат от повишеното съотношение NADH / NAD , свързано с метаболизма на алкохола. Увреждането на крайните органи и токсичността на ретината се дължат предимно на **оксидативния стрес на мравчена киселина**.

Анамнезата е затруднена при умишлен опит за самонараняване или ,а физикалният преглед често може да бъде нормален при ранно постъпване в отделението

Пациентите, които се приемат през първите 12 до 24 часа след поглъщането, може да изглеждат нормални и това се описва като латентен период. Впоследствие се появяват гадене, повръщане и коремна болка, последвани от депресия на централната нервна система (ЦНС) и хипервентилация, тъй като настъпва метаболитна ацидоза. Очните симптоми, свързани с токсичността върху ретината, често се проявяват под формата на замъглено зрение, намалена зрителна острота, фотофобия и „ореолно зрение“. Тези симптоми корелират с резултатите от физикалния преглед, които могат да включват папилема, хиперемия на оптичния диск и зенични дефекти при фундоскопска оценка. Без лечение пациентите могат да прогресират до кома, дихателна или циркулаторна недостатъчност и смърт.

Концентрациите на токсичен алкохол са потвърждаващи и се измерват с газова хроматография, която не е лесно достъпна във всички здравни заведения. Концентрацията се отчита в милиграми на децилитър (mg / dL) и тъй като тя обикновено достига пикове скоро след абсорбцията, се очаква да намалее с кинетика от нулев ред. Важно е да се има предвид и времето на поглъщане, тъй като концентрацията на токсичен алкохол може да не отразява нивото на токсичност, ако метаболизмът вече е напреднал, тъй като метаболитите са отговорни предимно за токсичните ефекти

Когато се разглежда метаноловата токсичност при пациент с метаболитна ацидоза с анионна междина, пациентът трябва да бъде изследван за гореспоменатите свързани симптоми, особено зрителни нарушения и трябва да се извърши фундускопски преглед. Особено, когато серумна

концентрация на метанол не може да бъде потвърдена, е важно да се изключи салицилова интоксикация като диференциална диагноза

Възможностите за лечение на метанолова токсичност включват поддържащи грижи, фомепизол (антизол, 4-метилпиразол или 4MP), етанол, диализа и теоретично фолат. Фомепизолът е противотровата за токсични алкохоли, а механизмът му на действие е инхибирането на алкохолната дехидрогеназа. Етанолът може също да се използва терапевтично за конкурентно инхибиране на алкохолна дехидрогеназа, когато фомепизолът е недостъпен. И двете лечения имат предимства и недостатъци. Фомепизолът се дозира по-лесно, , силно инхибира алкохолната дехидрогеназа, но е доста скъп. Етанолът е по-евтин, но е трудно да се дозира точно, изисква внимателно проследяване на серумната концентрация на етанол

Показанията за лечение включват повишена концентрация на метанол и тежка или прогресираща ацидоза, въпреки реанимацията, с клинично подозрение за поглъщане на метанол.

Фомепизолът се прилага интравенозно с натоварваща доза от 15 mg / kg и след това поддържащо дозиране от 10 mg / kg на всеки 12 часа в продължение на 4 дози или докато концентрацията на метанол е под 32 mg / dL с нормално киселинно-алкално състояние.

Дозирането на етанол е по-сложно, трудно за наблюдение и има добавения страничен ефект на опиване. Етанолът може да се прилага интравенозно или орално. 10% интравенозен етанол може да се прилага с натоварваща доза от 8 mL / kg в продължение на 30 до 60 минути, последвано от поддържащо дозиране от 1 до 2 mL / kg на час. Поддържащото дозиране се удвоява по време на диализа. 50% орален етанол може да се прилага с натоварваща доза от 2 ml / kg, последвана от 0,2 до 0,4 ml / kg на час. Поддържащото дозиране се удвоява по време на диализа.

Поради ниския си обем на разпределение и липсата на свързване с протеините, метанолът и токсичният метаболит, формиат, се диализират. Хемодиализата често може значително да намали продължителността на престоя на пациента. Абсолютното показание за хемодиализа при метанолова интоксикация е новонастпило зрително увреждане при наличие на метаболитна ацидоза. Относителните показания за хемодиализа включват концентрация на метанол по-голяма от 50 mg / dL, тежка метаболитна ацидоза, неподлежаща на реанимация, анамнеза за поглъщане на летална доза от 1 gm / kg, бъбречна недостатъчност и други стандартни показания за диализа.

Отравяния с етиленгликол

Етиленгликолят ($C_2H_6O_2$) е токсичен алкохол, който се намира в различни битови и промишлени агенти. Етиленгликолят е безцветна течност със сладък вкус, най-често срещана в антифриза, но понякога използвана за други цели, като промишлени разтворители. Експозициите обикновено се наблюдават поради случайно или умишлено поглъщане, като неговият сладък вкус предразполага към случайно токсично излагане, докато умишленото излагане може да бъде мотивирано от опит за самоубийство или желание за опиянение в отсъствието на етанол.

Етиленгликолят се абсорбира бързо през стомашно-чревния тракт след поглъщане със серумни концентрации, достигащи пик много скоро след поглъщане. Елиминирането е предимно от първи ред, когато концентрациите са под 250 mg / dL. [5] При концентрации над 250 mg / dL, елиминирането става нулев порядък.

Подобно на етанол и метанол, метаболизмът започва с алкохолна дехидрогеназа на лигавицата на стомаха и се появява предимно в черния дроб чрез серийно окисляване от алкохол дехидрогеназа и алдехид дехидрогеназа, като всяка стъпка редуцира NAD^+ до $NADH$. Етиленгликолят първо се окислява от алкохолна дехидрогеназа до гликоалдехид, който след това се окислява от алдехид дехидрогеназа до гликолова киселина, която е отговорна главно за метаболитната ацидоза. След това гликолевата киселина се окислява до глиоксилна чрез гликолова киселина оксидаза или лактат дехидрогеназа поради приликата си с лактат. Глиоксиловата киселина е предшественик на оксаловата киселина, нефротоксичният метаболит;

Потенциално смъртоносна доза етиленгликол е приблизително 1-2 ml / kg 95% концентриран разтвор или около 1500 mg / kg. Метаболитите на етиленгликола са отговорни за метаболитната ацидоза с анионен гап.. именно гликолова киселина се смята за достатъчно дълготрайна, за да бъде главно отговорна за метаболитната ацидоза, докато оксаловата киселина е отговорна за свързаното с това увреждане на крайния орган, нефротоксичността. Оксаловата киселина се отлага в бъбречните тубули като неразтворим калциев оксилат монохидрат, което води до проксимална тубулна некроза. Афинитетът на оксаловата киселина към калция може да доведе до хипокалциемия, която може да бъде свързана с тетания, гърчове и удължаване на QT интервала на електрокардиограмата.

Тежестта на заболяването варира във времето от поглъщането до постъпването в болница, от едновременния прием на етанол или ако е

било прилагано по ранно доболнично лечение. Токсичността на етилен гликола обикновено се проявява с влошаване на симптомите рано в началото на клиничната прогресия, с потенциал за депресия на централната нервна система (ЦНС). През това време често има повишен осмоларен гап без повишен анионен гап или ацидоза. Тъй като концентрацията на етилен гликол се измества към производството на метаболити, осмоларната междина намалява и анионната междина се увеличава с развитието на метаболитна ацидоза. Приемът на етанол преустановява метаболизма на етилен гликол. Тъй като етилен гликолът постепенно се метаболизира в продължение на 4-12 часа, метаболитна ацидоза се развива вторично спрямо натрупването на гликолова киселина. През това време пациентът може да се прояви със симптоми на обща отпадналост и ЦНС депресия и да започне да компенсира с хипервентилация, тахикардия и хипертония. След около 12 часа вече може да има данни за нефротоксичност, демонстрирана от повишен креатинин, поради утаяването на кристали калциев оксалат в проксималните тубули. Това отлагане на калциев оксалат може да доведе до хипокалциемия, излагайки пациента на риск от тетания, гърчове, удължаване на QT интервала и дисритмии. След около 12-18 часа може да се развие олигурия. Ако лечението започне през това време, остро бърбечно увреждане обикновено е обратимо и диализата често е ненужна. Ако обаче лечението се забави допълнително, обикновено чрез забавено представяне или разпознаване, може да се развие остра бърбечна недостатъчност и системно заболяване, включително синдром на остър респираторен дистрес, мозъчен оток или инфаркт и сърдечна недостатъчност.

Излагането на токсичен алкохол се потвърждава, когато серумна концентрация потвърди диагнозата. Други находки, които могат да присъстват при отравяне с етилен гликол, могат да включват кристали на калциев оксалат в урината, серумна хипокалциемия, вторична след утаяване на кристали калциев оксалат, удължаване на QT интервала на електрокардиограма в резултат на споменатата хипокалциемия и повишен или фалшиво повишен лактат

Възможностите за лечение на отравянето с етилен гликол включват поддържащи грижи, фомепизол (антизол, 4-метилпиразол или 4MP), етанол, диализа и теоретично, тиамин, пиридоксин и магнезий. Фомепизолът е противотровата за токсични алкохоли и действа чрез инхибиране на алкохолната дехидрогеназа, за да спре метаболизма на токсичния алкохол. Етанолът може също да се използва терапевтично за

конкурентно инхибиране на алкохолна дехидрогеназа, когато фомепизолът е недостъпен.

Етиленгликолят и неговите метаболити се диализират; обаче при правилно приложение на фомепизол диализата обикновено не е показана при липса на бъбречна дисфункция. За разлика от метанола или диетилен гликола, само фомепизолът е препоръчителното лечение за токсично излагане на етилен гликол без бъбречна дисфункция и само минимални киселинно-алкални смущения,. Ефективният полуживот на етилен гликол се увеличава само до около 17 часа, когато алкохолната дехидрогеназа се инхибира; следователно диализата не намалява непременно и продължителността на лечението. Хемодиализата трябва да бъде сериозно обмислена при наличие на бъбречна дисфункция, тежка метаболитна ацидоза и тежки електролитни аномалии. Наличието на тежка ацидоза показва активен и вероятно непълен метаболизъм на етилен гликол и, че циркулиращата гликолова киселина може да се превърне в оксалат, което увеличава риска от влошена бъбречна функция.

Може да се обмислят и допълнителни възможности за лечение. Инфузията на натриев бикарбонат може да бъде полезна, особено при тежка метаболитна ацидоза, но не се счита за стандартна препоръка. Калциев глюконат може да бъде показан, ако възникнат усложнения в резултат на хипокалциемия. Гърчовете при наличие на хипокалциемия трябва да се лекуват с бензодиазепини. Теоретично, приложението на тиамин и пиридоксин и магнезий може да помогне за шунтиране на метаболизма на гликолова киселина от оксаловата киселина и към нейните нетоксични метаболити, съответно α -хидрокси- β -кетoadипинова киселина и глицин

Утвърдил :

доц. д-р Светлан Дерменджиев, дмн