

Тема: острые отравления лекарственными препаратами
психо- и нейротропного действия

Отравления производными барбитуровой кислоты (барбитуратами)

- Препараты: длительно действующие барбитураты (8—12 ч) — фенобарбитал (люминал), барбитал (веронал), барбитал-натрий (мединал); барбитураты со средней продолжительностью действия (6—8 ч) — амитал-натрий (барбамил), этаминал-натрий (нембутал); барбитураты короткого действия (4—6 ч) — гексобарбитал, тиопенталнатрий. Токсикокинетика. Все барбитураты при растворении образуют слабые кислоты. Они легко всасываются в пищеварительном тракте (в желудке и тонкой кишке) путем пассивной диффузии, причем этот процесс значительно ускоряется в присутствии алкоголя. Наивысшая концентрация в плазме достигается для барбитала — через 4—8 ч, фенобарбитала — через 12—18 ч. Однако ослабление перистальтики кишечника в глубоком коматозном состоянии может стать причиной задержки барбитуратов в желудке до нескольких суток. Смертельной дозой барбитуратов считается одномоментный прием внутрь около 10 разовых лечебных доз каждого из препаратов или их смеси с большими индивидуальными различиями (фенобарбитал — 2 г, этаминалнатрий — 1 г). Смертельная концентрация в крови для барбитуратов длительного действия — около 50 мкг/мл, для короткого действия — около 20 мкг/мл.

- Клиническая картина. Психоневрологические расстройства. Для коматозных состояний, вызванных угнетающим действием всех психотропных препаратов на ЦНС, характерна определенная стадийность. При этом последовательно развиваются оглушение и сопорозный глубокий сон (I стадия — легкие отравления), поверхностная кома с повышением или снижением сухожильных рефлексов и реакции зрачков на свет (II стадия — средней тяжести отравления) и, наконец, глубокая кома с арефлексией и отсутствием реакции на болевое раздражение (III стадия — тяжелые отравления), протекающая наиболее тяжело, с выраженными нарушениями функций дыхания и кровообращения. Заметная динамика неврологических симптомов отравления и отсутствие стойкой очаговой симптоматики помогают отличать эти коматозные состояния от ком, вызванных нарушением мозгового кровообращения или черепно-мозговой травмой

- **Нарушения дыхания.** Нарушения внешнего дыхания являются наиболее частыми и грозными осложнениями коматозных состояний и требуют незамедлительного проведения дыхательной реанимации. Аспирационно-обтурационная форма нарушений дыхания вызвана явлениями механической асфиксии вследствие бронхореи и гиперсаливации, западения языка, ларингобронхоспазма или аспирации при неправильном проведении промывания желудка в коматозном состоянии. Центральная форма нарушений дыхания проявляется в виде центральной гиповентиляции при свободной или восстановленной проходимости дыхательных путей и вызвана прямым угнетающим действием токсической дозы барбитуратов и других снотворных средств на продолговатый мозг. Наиболее длительные и тяжелые расстройства дыхания отмечаются при сочетании обтурационных и центральных дыхательных нарушений. Различные формы нарушения внешнего дыхания сопровождаются отчетливым нарушением КОС крови. При обтурационной и центральной формах развивается респираторный ацидоз, который купируется при восстановлении проходимости дыхательных путей и проведении искусственного аппарата дыхания; при смешанной форме отмечаются комбинированный респираторный и метаболический ацидоз, что обуславливает более тяжелое состояние этой группы больных.

- Нарушения функции сердечно-сосудистой системы. Основные клинические симптомы нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы при данной патологии — тахикардия и гипотония, сопровождающиеся приглушением тонов сердца, появлением 150 Педиатрическая клиническая токсикология функционального систолического шума и расширением левой границы относительной тупости сердца. Наиболее типичные изменения ЭКГ — синусовая тахикардия, увеличенные электрические систолы, снижение ST-нижелеизолинии, негитивация зубца Т. Указанные изменения отражают дистрофические процессы в миокарде, наиболее часто отмечаются при глубоком коматозном состоянии, имеют динамический характер и полностью обратимы в случаях выздоровления больных.

- Неотложная помощь Для лечения острых отравлений снотворными и седативными средствами применяются следующие основные виды лечебных мероприятий. 1. Детоксикационные мероприятия, направленные на ускорение и ликвидацию угнетающего действия снотворных препаратов путем максимальной стимуляции и диуреза или методов искусственной детоксикации. Последние используются только во II—III стадии отравлений. При неотложной помощи необходимо зондовое промывание желудка (только после интубации трахеи) и энтеросорбция (назначение сорбента в возрастных дозировках через 3—4 часа повторно внутрь). При отравлениях барбитуратами наиболее широко используется метод форсированного диуреза, применяемый по специальной методике с ощелачиванием мочи. Наиболее эффективны, особенно при высокой концентрации в крови барбитуратов длительного действия и других водорастворимых препаратов, описывается метод гемодиализа аппаратом «искусственная почка».

- Однако наивысшая скорость снижения концентрации барбитуратов в крови отмечается при использовании метода гемосорбции, что сопровождается более быстрой положительной динамикой клинических данных. Кроме Глава 6. Основные виды острых отравлений у детей 151 того, гемосорбция эффективна при «сочетанных» отравлениях с другими психотропными средствами небарбитурового ряда, которые плохо выводятся из организма при гемодиализе, например фенотиазины, бензодиазепины и т.д. При выраженной гипотонии и экзотоксическом шоке более выгодным является кишечный лаваж. 2. Антидотов нет. Традиционный метод инт

- 2. Антидотов нет. Традиционный метод интенсивной стимулирующей терапии большими дозами аналептиков оказался неэффективным при глубокой осложненной коме в условиях длительного поступления снотворных препаратов из желудочно-кишечного тракта и, кроме того, опасным вследствие возможного развития судорожных состояний и осложнений со стороны дыхательной системы и ЦНС. Поэтому применение аналептиков (камфора, кордиамин, кофеин, эфедрин) возможно только в терапевтических дозах, обеспечивающих положительную динамику данных ЭЭГ при сопоре и поверхностной коме. Для лечения токсикогипоксического повреждения ЦНС рекомендуется витаминотерапия (витамины В₁ и В₆ внутримышечно; витамин В₁₂, аскорбиновая кислота внутривенно), антигипоксанты и нейрометаболические стимуляторы (ноотропы) — пирацетам, аминалон, ноопепт, мексидол и проч.

- 3. Реанимационная помощь и симптоматическая терапия, направленные на восстановление и поддержание функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем, профилактику и лечение пневмонии и трофических расстройств. Эти мероприятия включают проведение интубации больных в коматозном состоянии или трахеостомии при длительности комы более 1,5 сут, искусственного аппаратного дыхания при центральной гиповентиляции, внутривенной инфузионной терапии, растворами глюкозы и электролитов, применение сердечно-сосудистых средств (норадреналин, допамин) и гормонов при гипотонии, антибиотикотерапии ^яри пневмонии.

Острые отравления транквилизаторами бензодиазепинового ряда

- Транквилизаторы — малотоксичные препараты, но отравления ими встречаются часто как у взрослых, так и детей в связи с их широким использованием. Название «транквилизаторы» происходит от латинского «tranquillo (are)» — «делать спокойным, безмятеж н ы м » . Это больш ая группа вещ еств, о казы ваю щ ая у с п о к а и в а ю щ е е д ей стви е на ц ен тральн ую нервную систему, многие из них вызывают мышечнорасслабляющее и противосудорожное действие. Острые отравления транквилизаторами возникают при приеме препаратов через рот и /и ли внутримышечно. Хронические отравления практически не встречаются. В последние годы увеличилось количество отравлений бензодиазепинами среди подростков, которые используют их с целью получения медикаментозного опьянения. В связи с этим в некоторых странах решением правительства бензодиазепины классифицированы в качестве опасных препаратов (Dangerous Drugs), для получения которых необходим рецепт и детальные рекомендации пациенту.

среди всей большой группы транквилизаторов у детей разного возраста острые отравления чаще возникают следующими препаратами.

- ХЛОЗЕПИД (хлордиазепоксид) — либриум, элениум и др. Токсикокинетика. Белый или светло-желтый мелкокристаллический порошок, практически нерастворим в воде. Выпускается в таблетках по 0,005 г, драже по 0,005, 0,01 и 0,025 г и в ампулах, содержащих по 0,1 г препарата. Всасывается в желудочно-кишечном тракте (100%), биодоступность — до 80—90%, наивысшая концентрация в плазме наблюдается через 0,5—3 часа, связывается с белками плазмы на Глава 6. Основные виды острых отравлений у детей 153 86-98%, период полувыведения из организма составляет от 5 до 30 часов. Практически не выделяется с мочой в неизмененном виде (< 1%). Метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов: нор-хлордиазепоксида и оксазепам. Уровни хлордиазепоксида в сыворотке крови: терапевтический — 1-8 мкг/мл, токсический — 3—25 мкг/мл, летальный — 20 мкг/мл.

- ДИАЗЕПАМ — апаурин, валиум, ватран, реланиум и др. Т оксикокинетика. Белое кристаллическое вещество, нерастворимое в воде. По своим фармакологическим свойствам диазепам близок к хлордиазепоксиду, но более эффективен и действует в меньш их дозах. Выпускается в виде таблеток по 0,005 г (5 м) и ампул по 2 мл 0,5% раствора (10 мг). Всасывается в желудочно-кишечном тракте практически полностью (100%), биодоступность достигает 90-99%. Наивысшая концентрация в плазме крови при пероральном и внутримышечном применении наступает через 0,5—1,5 часа. Связь с белками плазмы колеблется от 90 до 99%, период полувыведения — от 14 до 37 часов, по данным некоторых авторов — до 90 часов. Выделяется в неизмененном виде с мочой — от 1 до 9% от принятой дозы, остальная часть метаболизируется в печени с образованием биологически активных N-дезметилдиазепама, оксазепама и темазепама. Уровни диазепама в плазме крови: терапевтический — 0,05-2,0 мкг/мл, токсический — 1,5—15 мкг/мл, летальный — более 5 мкг/мл.

Отравление трициклическими антидепрессантами

- Терапевтический уровень амитриптилина в плазме — 0,09–0,2 мкг/мл; токсический — 0,17–0,43 мкг/мл (умеренная интоксикация); 0,27—0,5 мкг/мл (сильный токсический эффект); 3,3 —16,1 мкг/мл (фатальный эффект).

- Клиническая картина отравления у детей отличается большим разнообразием. При отравлении средней степени тяжести нарушения сознания проявляются сомнолентностью. Отмечается бледность кожных покровов, мышечная гипотония. У некоторых детей наблюдается расширение зрачков со сниженной реакцией на свет. Со стороны сердечно-сосудистой системы имеет место тахикардия. Дыхательные расстройства отсутствуют. При тяжелом отравлении прогрессируют нарушения сознания, вплоть до развития коматозного состояния. У некоторых больных наблюдаются психомоторное возбуждение с появлением галлюцинаторного синдрома. Мышечный тонус может быть как повышен, так и снижен. Сухожильные рефлексы снижены. Для этой стадии отравления характерна судорожная готовность с развитием клонических или клоникотонических судорог. Зрачки расширены со сниженной реакцией на свет. Со стороны сердечно-сосудистой системы регистрируется тахикардия с нарушением ритма и проводимости сердца.

- При отравлении крайне тяжелой степени развивается коматозное состояние. Мышечный тонус может быть как повышен, так и снижен. Сухожильные рефлексы снижены или вообще отсутствуют. Один из ведущих симптомов этой стадии — судороги. Зрачки расширены со сниженной реакцией на свет. Выражены дыхательные расстройства, требующие искусственной вентиляции легких. Со стороны сердечно-сосудистой системы тахикардия сменяется брадикардией на фоне артериальной гипотонии с нарушением ритма и проводимости сердца, что наблюдается уже в первые часы после отравления. В связи с тем, что трициклические антидепрессанты обладают кардиотоксическим действием, изменения сердечно-сосудистой системы наблюдаются в ранние сроки интоксикации. При среднетяжелом отравлении amitriptilinem отмечается тахикардия, которая, по-видимому, является следствием гиперсимпатикотонии. Артериальное давление — в пределах нормы или незначительно повышено. На ЭКГ регистрируются изменения в миокарде метаболического характера — в основном умеренно выраженные.

- При исследовании показателей центральной гемодинамики выявляется наличие гиперкинетического типа кровообращения. При тяжелом отравлении amitriptylinom гиперсимпатикотония усиливается. При этом у больных увеличивается частота сердечных сокращений. На ЭКГ у 10% детей регистрируются замедление А-В и внутрижелудочковой проводимости на фоне выраженных изменений миокарда метаболического характера. Уменьшение ОЦК приводит к изменениям показателей центральной гемодинамики. Так, УОК изменяется в больших пределах, но его средние величины имеют тенденцию к снижению; МОК соответствует возрастной норме за счет тахикардии, которая носит компенсаторный характер. ОПСС также изменяется в больших пределах. У больных, поступивших в крайне тяжелом состоянии, клиническая картина отравления проявляется в характерном расстройстве ритма и проводимости в ранние сроки интоксикации. У детей на фоне выраженной гиперсимпатикотонии отмечается тахикардия с нестабильным артериальным давлением. Уменьшение ОЦК — одна из причин и уменьшение ОЦК — одна из причин изменения сердечного выброса. У больных изменения кровообращения приобретали гипокINETический характер. На ЭКГ регистрируются нарушения ритма (тахи- или брадикардия) и проводимости (А-В блокада, замедление внутрижелудочковой проводимости), а также- полная блокада правой ножки пучка Гиса (в 8,7%). Комплекс QRS расширен у 56% больных, а у 30% детей наблюдается его деформация. Таким образом, у больных с крайне тяжелым отравлением amitriptylinom развивается первичный кардиотоксический эффект (ПКЭ). Опасность развития ПКЭ связана с возникновением острой сердечной недостаточности по типу кардиогенного шока. Для выявления ПКЭ большое значение имеет регистрация ЭКГ в динамике. Продолжительность комплекса QRS более возрастной нормы (или более 0,09 сек) у детей необходимо

- Неотложная помощь. Всем больным проводится очищение желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, назначение слабительных средств), гастроэнтеросорбция, водная нагрузка или инфузионная терапия с последующим форсированным диурезом, симптоматическое лечение. При тяжелой интоксикации используются методы искусственной детоксикации (операция замещения крови и экстракорпоральная гемосорбция). У детей старшего возраста предпочтение отдается операции экстракорпоральной гемосорбции. Один из наиболее доступных методов искусственной детоксикации у детей раннего возраста — операция замещения крови. При появлении признаков кардиотоксического эффекта в терапии используются препараты с универсальным мембраностабильным действием (унитиол 5% раствор 1 мл на 10 кг массы тела, гидрокортизон 3—5 мг/мл, атокаферол-ацетат 5—10 мг/кг).

- При появлении признаков кардиотоксического эффекта в терапии используются препараты с универсальным мембраностабилизирующим действием (унитиол 5% раствор 1 мл на 10 кг массы тела, гидрокортизон 3—5 мг/мл, а-токаферол-ацетат 5—10 мг/кг). Для уменьшения расстройств обменных процессов в сердечной мышце показано симптоматическое лечение, в которое входят витамин группы В₆. Зак. 214 162 Педиатрическая клиническая токсикология (В₁ и В₆ 5% раствор 0,5—1,0 мл, витамин С — 5% раствор 0,5—1,0 мл), ККБ — 3 мг/кг. Для купирования судорожного синдрома назначаются бензодиазепины, а также возможно введение оксибутирата натрия (в возрастной дозе). В качестве препарата-антагониста детям с центральным «антихолинергическим» синдромом назначают аминостигмин из расчета 0,01—0,02 мг/кг в вену медленно, предварительно разведя препарат 5% раствором глюкозы. Обычно его терапевтический эффект развивается через 2—5 мин. Повторное введение аминостигмина осуществляют через 15-20 мин в той же дозе. Если у больного комплекс QRS превышает 0,12 с, аминостигмин противопоказан. Его назначение в этих условиях может спровоцировать развитие фибрилляции и остановку сердца.

Отравления противоэпилептическими препаратами

- Среди них наиболее частыми являются интоксикации карбамазепином (КБ). Основная причина отравлений — суицидальные попытки у взрослых и случайное проглатывание таблеток у детей. Вместе с тем существуют и ятрогенные воздействия, которые развиваются во время фармакотерапии эпилепсии без контроля концентрации препарата в плазме крови. Максимальная концентрация (при приеме терапевтических доз) определяется через 4—12 часов, а при употреблении пролонгированной формы — через 24 часа. В случае приема токсичных доз наивысшая концентрация достигается уже через 3–6 часов после отравления и может оставаться на этом уровне в течение 24—30 часов. Одновременное применение КБ с антибиотиками макролидами, изониазидом, некоторыми антагонистами кальция (верапамил, дилтиазем) может вызвать повышение его концентрации в крови. При сочетанном применении КБ с другими противоэпилептическими препаратами в связи с повышенной биотрансформацией происходит взаимное ослабление их действий.

- Клиническая картина. Среднетяжелая степень. Дети сонливы или оглушены, контакт с ними затруднен. Мышечный тонус сохранен или снижен. Атаксия. Установочный горизонтальный нистагм. Оценка по шкале Глазго — в среднем 12 баллов. По данным КИГ, отмечается гиперсимпатикотония, обусловленная снижением тонуса парасимпатического отдела при неизменной активности симпатического. Со стороны сердечнососудистой системы определяется у детей младшего возраста ЧСС $120,5 \pm 1,7$ уд в мин, САД $65 \pm 1,9$ мм рт.ст. и ЧСС $98 \pm 1,2$ уд в мин, САД $83 \pm 3,4$ мм рт.ст. в старшей возрастной группе. Показатели гемодинамики соответствуют эукинетическому типу кровообращения. На ЭКГ регистрируется синусовая тахикардия, метаболические нарушения в миокарде разной степени выраженности и гипокалиемия. Со стороны желудочно-кишечного тракта могут быть тошнота, рвота. В клиническом анализе крови отмечается сдвиг лейкоцитарной формулы влево за счет увеличения количества нейтрофилов, а также повышение Н /Л в 3 раза.

- Тяжелая степень. Уровень сознания — сопор, поверхностная или глубокая кома (оценка по шкале Глазго — $9,5 \pm 1,5$ балла). Может быть психомоторное возбуждение. Мышечный тонус снижен или повышен. У некоторых детей отмечены тонико-клонические судороги. При тяжелой интоксикации развиваются нарушения функции внешнего дыхания. По данным КИГ, отмечается выраженная гиперсимпатикотония с повышением тонуса симпатического отдела ВНС и снижение тонуса парасимпатического. Показатели центральной гемодинамики в целом соответствуют гиперкинетическому типу кровообращения и только у наиболее тяжелого контингента больных развивается гипокинетический тип кровообращения. Более часто в этой группе больных встречается тошнота и рвота. Также могут быть умеренные проявления токсической гепатопатии и нефропатии. Нарастает сдвиг лейкоцитарной формулы влево за счет увеличения количества нейтрофилов и снижения лимфоцитов. В биохимическом анализе крови отмечается снижение показателей липидного обмена, может быть повышение АЛТ и АСТ.

- Неотложная помощь. Этиологическим подходом к лечению острых отравлений КБ является одновременное проведение ускоренной детоксикации организма в сочетании с реанимационными и симптоматическими лечебными мероприятиями. Всем больным проводится очищение желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, назначение слабительных средств), гастроэнтеросорбция, водная нагрузка или инфузионная терапия с последующим форсированным диурезом, симптоматическое лечение. При тяжелой интоксикации используются методы искусственной детоксикации (операция замещения крови и экстракорпоральная гемосорбция). Один из наиболее доступных методов искусственной детоксикации у детей раннего возраста — операция замещения крови. При проявлении признаков кардиотоксического эффекта в терапии используются препараты с универсальным мембраностабилизирующим действием (унитиол 1 мл на 10 кг массы тела, гидрокортизон 3—5 мг/мл, а-токоферол-ацетат 5—10 мг/кг). Для уменьшения расстройств обменных процессов в сердечной мышце показано симптоматическое лечение, в которое входят витамины группы В (В₁ и В₆ 5% раствор 0,5—5,0 мл, витамин С — 5% раствор 0,5—1,0 мл), ККБ — 3 мг/кг.

