

УДК 616-099:615.214.24]-07-083.98

НЕДАШКІВСЬКИЙ С.М., ДЗЮБА Д.О.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

## АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ОТРУЄННЯХ СНОДІЙНИМИ

**Резюме.** У публікації відображено особливості діагностики та перебігу, принципи інтенсивної терапії при отруєннях барбітуратами, бензодіазепінами та препаратами інших фармакологічних груп, що мають снодійний ефект.

**Ключові слова:** отруєння, передозування, барбітурати, бензодіазепіни, деконтамінація, інтенсивна терапія.

### Вступ

В Україні широко використовують препарати снодійної дії, до яких належать барбітурати, бензодіазепіни та препарати інших фармакологічних груп. Ці медикаменти призначаються з метою сприяння засинанню та поглибленню сну. Крім цього, вони широко застосовуються для лікування синдрому відміни алкоголю та наркотичної залежності (абстинентного синдрому). Відповідно до широкого вжитку цих ліків реєструється і значна кількість отруєнь та передозувань даними медикаментами.

### Барбітурати

Барбітурати належать до похідних барбітурової кислоти, які утворюються в результаті взаємодії маленової кислоти і сечовини. Сама барбітурова кислота снодійний ефект не має, водночас її сполуки широко відомі як снодійні ліки. Перше повідомлення про отруєння вероналом зареєстровано у 1903 році, коли він був синтезований у лабораторії Фішера. В подальшому поширення використання барбітуратів і поява нових препаратів завжди сприяли зростанню випадків отруєння ними. У нинішній час серед пацієнтів токсикологічних центрів 10–15 % становлять хворі з отруєнням барбітуратами, а летальність сягає близько 3 % [3]. Барбітурати, що використовуються як снодійні, розподіляють на три групи залежно від тривалості дії:

- 1) барбітурати тривалої дії: фенобарбітал (люмінал), барбітал (веронал), барбітал-натрій (мединал);
- 2) барбітурати середньої тривалості дії: амітал-натрій (барбаміл); циклобарбітал;
- 3) барбітурати короткої тривалості дії: гексобарбітал; етамінал-натрій (нембутал).

Барбітурати тривалої дії починають діяти через 1 год та їх тривалість дії становить 8–12 год. Барбітурати середньої тривалості дії починають діяти через 45–60 хв та їх тривалість дії становить 6–8 год.

Барбітурати короткої дії починають діяти після прийому через 10–15 хв, тривалість їх дії становить 4–6 год [3].

Крім того, барбітурати входять до складу комбінованих препаратів (тардил, беласпон, порошки Серейського, веродон, бромітал, андипал, дипасалін, камфатал, корвалол та валокордин).

Найчастіше причиною отруєнь стають препарати перших двох груп.

### Токсикодинаміка та токсикокінетика

Барбітурати являють собою білі та жовті кристалічні речовини, що мало розчинні у воді і добре розчинні у жирах. Більшу розчинність у воді та меншу розчинність у жирах мають натрієві солі барбітуратів, що легко всмоктуються у травному тракті (шлунок та тонкий кишечник) шляхом пасивної дифузії, при цьому цей процес значно прискорюється за наявності алкоголю. Найвища концентрація барбіталу у плазмі досягається через 4–8 год, а фенобарбіталу — 12–18 год. Ослаблення перистальтики кишечника у коматозному стані може спричинити затримку барбітуратів у шлунку до декількох діб.

Барбітурати розподіляються по всіх біологічних рідинах організму, однак концентрація їх може бути різною залежно від таких факторів: жиророзчинності, ступеня зв'язування з білками, ступеня іонізації молекул, інтенсивності кровотоку в тканинах. Вільна фракція барбітуратів визначає фармакологічну активність препарату. Гіпопротеїнемія, порушення кислотно-основного стану (КОС) (ацидоз), гіпотермія призводять до збільшення активної фракції барбітуратів, що посилює їх токсичний ефект.

© Недашківський С.М., Дзюба Д.О., 2013

© «Медицина невідкладних станів», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

### Механізм токсичної дії

Барбітурати підсилюють дію  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК) — основного гальмівного медіатора центральної нервової системи (ЦНС). Їм притаманні і периферійні ефекти, що особливо виявляються при передозуванні (пригнічення міокарда, функції шлунково-кишкового тракту, зниження активності вегетативної нервової системи, розвиток слабкості скелетної мускулатури).

Летальна доза бартуратів становить приблизно 10 разових лікувальних доз кожного з препаратів, або їх суміші, в той же час має високу індивідуальну чутливість (фенобарбітал — 2 г, етамінал-натрій — 1 г).

### Клінічна картина

Для отруєння барбітуратами характерні декілька токсикологічних синдромів, до яких належить порушення функції ЦНС, дихання, серцево-судинної системи, трофічні розлади та порушення функції нирок.

*Порушення функції ЦНС* характеризується певною стадійністю. Послідовно виникає оглушення і глибокий сон (перша стадія — легке отруєння); поверхнева кома з підвищенням або зниженням сухожилкових рефлексів і реакції зіниць на світло (друга стадія — середній ступінь отруєння); глибока кома з арефлексією і відсутністю реакції на больові подразники (третья стадія — тяжкий ступінь отруєння). Третій ступінь отруєння — найбільш небезпечний через виражені порушення зовнішнього дихання та кровообігу.

Порушення функції зовнішнього дихання є найбільш частим і тяжким ускладненням коматозного стану. Відмічається в 11 % хворих на дану патологію і потребує негайного проведення дихальної реанімації.

*Аспіраційно-обтураційна форма.* Порушення дихання виникає внаслідок механічної асфіксії через западіння язика, бронхорею і гіперсаливацію, ларингобронхоспазм або аспірацію при неналежному промиванні шлунка у коматозному стані.

*Центральна форма* порушення дихання проявляється центральною гіповентиляцією при вільній або поновленій прохідності дихальних шляхів і викликана впливом токсичної дози барбітуратів на довгастий мозок.

Найбільш тяжкі розлади дихання відмічаються при комбінації обтураційних і центральних порушень дихання. У подальшому основною причиною дихальної недостатності стають запальні процеси у легенях — пневмонії та трахеобронхіти (6,3 % випадків). Різні форми порушення дихання супроводжуються порушенням КОС — найчастіше розвивається поєднана форма — респіраторно-метаболический ацидоз.

*Порушення функції серцево-судинної системи.* Основними клінічними синдромами порушення серцево-судинної системи при даній патології є тахікардія і гіпотонія. На ЕКГ найбільш типовими змінами є синусова тахікардія, збільшення електричної систоли, зниження сегмента S—T нижче за

ізолінію, поява негативного зубця T. Ці зміни мають динамічний характер і повністю оборотні [6].

*Трофічні розлади і порушення функції нирок* займають значне місце у клінічній симптоматиці гострого отруєння барбітуратами. Наприклад, трофічні розлади у вигляді бульозного дерматиту і некротичного дерматоміозиту, швидко виникаючі пролежні (рабдоміоліз). Одним із тяжких проявів трофічних порушень є розвиток синдрому позиційного здавлювання тканин (СПЗТ).

Порушення функції нирок при даній патології обумовлене декількома факторами: виникнення гострої серцево-судинної недостатності на тлі тяжкого отруєння (колапс) та як наслідок — міоглобінурійного некрозу (СПЗТ).

### Бензодіазепіни

До бензодіазепінів належать такі препарати: хлорзепід (еленіум, хлордіазепоксид, напротон, лібріум), сибазон (діазепам, седуксен, валіум, реланіум), нозепам (оксазепам, тазепам), нітразепам (еуноктин, радедорм), лоразепам, феназепам, що мають анксиолітичну, протисудомну, міорелаксуючу, снодійну дію.

За тривалістю дії розподіляються на короткодійні (період дії до 10 год): лоразепам, тріазолам, темазепам та бензодіазепіни тривалої дії (період дії до 100 год): флуразепам, нітразепам, діазепам, тазепам. При комбінації бензодіазепінів з іншими психотропними медикаментами та етанолом токсичність комбінації значно підвищується.

### Токсикодинаміка та токсикокінетика

Всмоктуються у шлунку та тонкому кишечнику, зв'язуються з білками плазми. Через 1–2 год після прийому спостерігається максимальна концентрація бензодіазепінів у крові. В подальшому зниження концентрації бензодіазепінів відбувається повільно, залежно від їх тривалості дії. Основний метаболізм відбувається у печінці. Метаболіти бензодіазепінів легко поникають через гематоенцефалічний бар'єр з реалізацією їх токсичних ефектів на ЦНС [4].

### Механізм токсичної дії

Бензодіазепіни діють на бензодіазепінові рецептори, які знаходяться в рецепторному комплексі, розташованому на мембрані нервових клітин.

Стимуляція  $\beta$ -рецепторів  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК- $\beta$ -рецепторів) відкриває в рецепторному комплексі канал для хлорид-іонів і, таким чином, полегшує їх проходження через мембрану нервової клітини. Це знижує різницю потенціалів між зовнішньою та внутрішньою поверхнями мембрани, блокуючи здатність клітини проводити нервові імпульси. Психотропна та нейротоксична дія зумовлена гальмуванням у ЦНС, ослабленням процесів збудження, гальмуванням вставного нейрона спинного мозку і таламуса (центральна міорелаксація).

Токсичні і смертельні дози широко варіюють залежно від індивідуальної чутливості. Так, середня летальна доза для діазепаму — від 1 до 2 г.

### Клінічна картина

Багато в чому подібна до клінічних проявів при отруєннях барбітуратами. Найбільш небезпечними є порушення функцій ЦНС, системи дихання та гемодинаміки. Тяжким проявом з боку ЦНС є розвиток коматозного стану з відсутністю вогнищевої неврологічної симптоматики. Порушення дихальної системи (обтураційно-аспіраційний синдром) паралельно з розвитком коматозного стану призводить до тяжких ускладнень у вигляді прогресуючої дихальної недостатності та розвитку пневмоній у подальшому.

На відміну від отруєння барбітуратами значного пригнічення серцево-судинної системи та трофічних розладів у вигляді бульозного дерматиту і некротичного дерматоміозиту не спостерігається. Але при тривалому коматозному стані (отруєння бензодіазепінами тривалої дії), нерухомому положенні тіла на твердій поверхні можливий розвиток СПЗТ та міоглобінурійний нефроз із подальшим розвитком гострої ниркової недостатності.

На особливу увагу заслуговує флунітразепам — бензодіазепін тривалої дії. Препарат діє швидко і пригнічення ЦНС настає вже через 30 хв після прийому. Період напівелімінації — 20 год. Відомий як «таблетка згвалтування»: при додаванні до алкогольних напоїв викликає сон, а характерна для бензодіазепінів ретроградна амнезія не залишає в пам'яті жодних подій.

### Снодійні препарати інших фармакологічних груп

В останні роки окрім барбітуратів та бензодіазепінів з'явилася нова група снодійних препаратів, що швидко виводяться з організму. До цих препаратів належать золпідем і зопіклон.

**Золпідем** є одним із похідних імідазопіридину, належить до нових швидкодіючих снодійних засобів. Його передозування може призвести до виникнення коматозного стану, вираженого міозу, пригнічення дихання.

**Токсикокінетика.** Швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Максимальна концентрація у крові після перорального прийому золпідему спостерігається вже через 30 хв. На 92 % зв'язується з білками плазми. Повністю метаболізується (в основному в печінці).

**Механізм токсичної дії.** Сьогодні вірогідно не встановлено, але існує гіпотеза, що він впливає на комплекс ГАМК-рецептор/хлоридний канал, як і бензодіазепіни. На відміну від бензодіазепінів викликає тільки седативну дію, не справляючи міорелаксуючої, анксиолітичної і протисудомної дії.

**Клінічна картина.** Прийняття токсичних доз золпідему (понад 10 мг препарату) сприяє таким негативним наслідкам, як нудота та блювання, головний біль, запаморочення. При більш тяжких станах спостерігається сплутаність свідомості, антероградна амнезія. Можливий розвиток коматозного стану з сильним звуженням зіниць і пригніченням дихання. Можливе ускладнення у вигляді обтураційно-аспі-

раційного синдрому з розвитком гострої дихальної недостатності.

**Зопіклон** за хімічною структурою відрізняється від барбітуратів і бензодіазепінів, але досить схожий із ними за фармакологічними властивостями — одночасною седативно-снодійною, протисудомною та міорелаксуючою дією.

**Токсикокінетика.** Швидко всмоктується після прийому усередину. Пікова концентрація у крові відмічається через 1,4 год, близько 40 % препарату зв'язується з білками плазми. Активно метаболізується у печінці, виводиться з організму протягом 24–48 год. Алкоголь не впливає на дію зопіклону.

**Механізм токсичної дії.** Зопіклон зв'язується з бензодіазепіновими рецепторами ЦНС, але впливає не на зону, з якою контактують бензодіазепіни, а поряд із нею [5].

**Клінічна картина.** При передозуванні спостерігається сухість у ротовій порожнині, шлунково-кишкові розлади, сонливість. У разі отруєння можлива втрата свідомості з виникненням коматозного стану та відсутністю реакції на больові подразники. У зв'язку з цим не виключається розвиток гострої дихальної недостатності внаслідок обтураційно-аспіраційного синдрому.

**Діагноз отруєння снодійними препаратами** встановлюється з урахуванням кількох моментів:

— У діагностиці отруєння деяку користь мають анамнестичні дані, зокрема: інформація працівників бригади швидкої допомоги про виявленні на місці пригоди порожніх конвалюот з-під медикаментів, інформація від постраждалого, родичів або його оточуючих про вживання снодійних медикаментів, їх кількість та час прийому, наявність рецептів на снодійні препарати.

— Токсикологічний скринінг із виявленням снодійних препаратів у біосередовищах постраждалих, що дозволяє здійснювати якісне та кількісне дослідження (що є найбільш інформативним). Для скринінгового визначення барбітуратів використовують імунні методи, що оцінюють загальний вміст цих сполук (ІФА, РІА, ПІА). У рутинному хіміко-токсикологічному аналізі використовують поєднання ТШХ і УФ-спектрофотометрії.

— Експрес-аналіз бензодіазепінів також здійснюють за допомогою імунних методик, оцінюючи їх загальний вміст. Хімічний аналіз бензодіазепінів проводять за двома напрямками: визначення продуктів окислення (бензофетонів) і визначення нативних речовин і метаболітів. Аналіз проводять хроматографічними методами [1].

— Використання спеціальних тест-смужок для виявлення у сечі постраждалих снодійних препаратів (недоліком є виявлення основної фармакологічної групи, але не конкретного снодійного засобу, та якісне виявлення; перевагою — швидкість у виявленні фармакологічних засобів). Найбільш прийнятне у разі диференціальної діагностики невизначеного коматозного стану.

— Клінічна картина отруєння снодійними препаратами — специфічні прояви з боку ЦНС, дихаль-

ної, серцево-судинної систем, нирок або на шкірі, як це буває у разі барбітурових отруєнь.

**Диференціальна діагностика** проводиться з черепно-мозковою травмою, гострим порушенням мозкового кровообігу, гострими інфекційними захворюваннями ЦНС (енцефаліт, менінгоенцефаліт), гіпоглікемією, гіпотиреозом, уремією, отруєннями медикаментами психотропної дії інших фармакологічних груп, наркотичними речовинами, алкоголем та його сурогатами [2].

## Лікування

Лікувальна тактика залежить від стану хворого. При наявності порушень дихання або кровообігу у коматозних пацієнтів застосовуються реанімаційні заходи за принципом АВС. У разі втрати свідомості проводиться медикаментозна диференціальна діагностика і терапія глюкозою 40% — 60,0, налоксоном 0,04% — 1–2 мл, у виснажених пацієнтів вводиться тіаміну хлорид — 100 мг. При верифікації діагнозу отруєння препаратами снодійної дії у стабільних пацієнтів застосовується деконтамінація шлунково-кишкового тракту. У хворих без свідомості цьому передують інтубація трахеї. У пацієнтів, нестабільних за гемодинамічними показниками, деконтамінація відтермінується до стабілізації стану. Промивання шлунка застосовується незалежно від часу вживання снодійних засобів (за стандартною методикою, перша порція відправляється на токсикологічне дослідження). Після промивання до чистих промивних вод у зонд вводиться активоване вугілля у дозі 1 г на 1 кг маси тіла. Стимулятори дихання та ЦНС (бемегрид, кордіамін, кофеїн) протипоказані, особливо при глибокій комі, у зв'язку з тим, що вони стимулюють виникнення гіперпірексії та конвульсій.

Якщо хворий у свідомості, деконтамінація шлунка здійснюється стимуляцією блювання, після чого всередину вводиться активоване вугілля.

Інфузійна терапія починається паралельно з проведенням деконтамінації. Перевага надається розчину Рінгера лактату, що вводиться зі швидкістю 150 мл/год (для дорослих). У випадку гіпотензії ( $AT_{\text{сист.}}$  нижче за 90 мм рт.ст.) рідина повинна вводиться по 200 мл струминно до досягнення

$AT_{\text{сист.}} > 100$  мм рт.ст. Якщо це не дозволяє стабілізувати гемодинамічні показники на вказаному рівні (введено близько 2000 мл рідини), необхідно розпочати введення симптоміметиків у стандартних дозах. Для контролю за водним балансом пацієнту у коматозному стані вводять катетер-балон Фолея з метою визначення погодинного діурезу. При верифікації отруєння барбітуратами тяжкого ступеня застосовується форсований осмотичний діурез із залуженням плазми.

У тяжких випадках отруєння при порушенні функції нирок, а також при високій концентрації барбітуратів у сироватці крові (понад 0,1 г/л) доцільним є проведення гемодіалізу; якщо цей метод недоступний — перитонеального діалізу та детоксикаційної гемосорбції.

**Антидотна терапія.** При отруєнні барбітуратами антидотних засобів не існує. У випадку верифікації, а також лікування отруєння бензодіазепінами як антидот використовують флумазеніл (анексат) у початковій дозі 0,2 мг внутрішньовенно. У разі відсутності реакції через 1 хв вводять ще 0,3 мг із подальшим введенням фракційно до загальної дози 3 мг. Якщо є вказівки або підозра на прийом хворим інших препаратів, наприклад, трициклічних антидепресантів або інших засобів, що здатні викликати судоми й аритмії, то призначати флумазеніл не рекомендують.

## Список літератури

1. Белова М.В., Лисовик Ж.А., Ключев А.Е. и др. *Лабораторная диагностика острых химических отравлений: Пособие.* — М.: Миклош, 2003. — 48 с.
2. Говенко А.В., Кішко Р.М., Левченко Т.М., Хитрий Г.П. *Интенсивная терапия острых отравлений: Навчальний посібник / За ред. проф. В.І. Зубкова.* — К.: Віпол, 2010. — 188 с.
3. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. *Клиническая токсикология: учебник.* — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицинская информация, 2008. — 426 с.
4. Райский В.А. *Психотропные средства в клинике внутренних болезней.* — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1988. — 256 с.
5. Эленхорн М.Дж. *Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека.* — М.: Медицина, 2003. — Т. 2. — 1031 с.
6. Gussow L.M. *Седативно-гипнотические средства / Линг Л.Дж., Кларк Р.Ф., Эрикссон Т.Б., Трестрейл Д.Х. Секреты токсикологии: Пер. с англ.* — М.: БИНОМ; СПб.: Диалект, 2006. — Гл. 27. — 376 с.

Отримано 10.10.13 □

Недашковский С.М., Дзюба Д.О.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ СНОВТОРНЫМИ

**Резюме.** В публикации отображены особенности диагностики и течения, принципы интенсивной терапии при отравлениях барбитуратами, бензодиазепинами и препаратами других фармакологических групп, которые обладают снотворным эффектом.

**Ключевые слова:** отравление, передозировка, барбитураты, бензодиазепины, деконтаминация, интенсивная терапия.

Nedashkivsky S.M., Dzyuba D.O.

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

### TOPICAL ISSUES OF DIAGNOSIS AND INTENSIVE CARE FOR HYPNOTIC DRUG POISONING

**Summary.** The article displays the features of diagnostic and clinical course, principles of intensive care in poisoning with barbiturates, benzodiazepines and preparations of other pharmacological groups, which have a hypnotic effect.

**Key words:** poisoning, overdose, barbiturates, benzodiazepines, decontamination, intensive care.