

Актуальні питання діагностики та інтенсивної терапії при отруєннях снодійними

С.М. Недашківський, Д.О. Дзюба

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика,
кафедра анестезіології та інтенсивної терапії

Резюме. В публікації відображено особливості діагностики та перебігу, принципи інтенсивної терапії при отруєннях барбітуратами, бензодіазепінами та препаратами інших фармакологічних груп, що володіють снодійним ефектом.

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

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). У відповідності із широким вжитком 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 снодійним ефектом не володіє, в той час, як 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 сприяла зростанню випадків отруєння ними. У нинішній час серед пацієнтів токсикологічних центрів 10-15 % складають хворі з отруєнням барбітуратами, а летальність сягає близько 3 %. [3]. Барбітурати, що використовують як снодійні, розділяють на три групи в залежності від тривалості дії:

- барбітурати тривалої дії:
 - фенobarбітал (люмінал),
 - барбітал (веронал),
 - барбітал-натрій (мединал);
- барбітурати середньої тривалості дії:
 - амітал-натрій (барбаміл);
 - циклобарбітал;

- барбітурати короткої тривалості дії:
 - гексобарбітал;
 - етамінал – натрій (нембутал).

Барбітурати тривалої дії починають діяти через 1 годину та їх тривалість дії становить 8-12 годин. 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., та тривалість їх дії становить 4-6 год. [3].

Крім того, барбітурати входять до складу комбінованих препаратів (тарділ, белласпон, порошки Сірейського, верадон, бромітал, андіпал, діпасалін, камфатал, корвалол та валокардін).

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. Більшою розчинністю у воді та меншою розчинністю у жирах володіють натрієві солі барбітуратів. Вони легко всмоктуються у травному тракті (шлунок та тонкий кишківник) шляхом пасивної дифузії, при цьому цей процес значно прискорюється у присутності алкоголю. Найвища концентрація у плазмі досягається для барбітала через 4-8 год, а фенобарбітала – 12-18 год. Ослаблення перистальтики кишківника у коматозному стані може стати причиною затримки барбітуратів у шлунку до декількох діб.

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

Механізм токсичної дії. Барбітурати підсилюють дію γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) – основного гальмівного медіатора ЦНС. Їм притаманні і периферійні ефекти, які особливо проявляються при передозуванні (пригнічення міокарду, 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 центральної нервової системи, функції дихання, функції серцево-судинної системи та трофічні розлади і порушення функції нирок.

Порушення функції ЦНС характеризується певною стадійністю. Послідовно виникає оглушення і глибокий сон (перша стадія – легке отруєння), поверхнева кома з підвищенням або зниження сухожильних рефлексів і реакції зіниць на світло (друга стадія – середній ступінь отруєння), глибока кома з арефлексією і відсутністю реакції на больові подразники (третя стадія – тяжкий ступінь отруєння). Третій ступінь отруєння – найбільш небезпечний з причини виражених порушень зовнішнього дихання та кровообігу.

Порушення функції зовнішнього дихання є найбільш частим і тяжким ускладненням коматозного стану. Відмічається у 11 % хворих з даною патологією і потребує негайного проведення дихальної реанімації.

Аспіраційно-обтураційна форма. Порушення дихання виникає внаслідок механічної асфіксії через: западіння язика, бронхорею і гіперсалівацію, ларинго-бронхоспазм або аспірацію при неналежному проведенні промивання 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-метаболічний 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 сегменту S-T нижче ізолінії, поява негативного зубця Т. Ці зміни мають динамічний характер і повністю зворотні [6].

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

Порушення функції нирок при даній патології обумовлене декількома факторами. Це виникнення гострої серцево-суднної недостатності на тлі важкого отруєння (колапс) та як наслідок міоглобінурійного некрозу (СПЗТ).

Бензодіазепіни. До бензодіазепінів належать наступні препарати: хлосепід (еленіум, хлордіазепоксид, напротон, лібриум), сибазон (діазепам, седуксен, валіум, реланіум), нозепам (оксазепам, тазепам), нітразепам (еуноктін, радедорм), лоразепам, феназепам. Вони володіють анксиолітичною, протисудомною, міорелаксуючою, снодійною дією.

За тривалістю дії розділяються на короткодійчі (період дії до 10 годин): лоразепам, тріазолам, темазепам та бензодіазепіни тривалої дії (період дії до 100 годин): 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 години після прийому спостерігається максимальна концентрація бензодіазепінів у крові. В подальшому зниження концентрації бензодіазепінів відбувається повільно в залежності 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 β -рецепторів γ -аміномасляної кислоти (ГАМК β -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 нейрону спинного мозку і таламуса (центральна міорелаксація).

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

Клінічна картина. Багато в чому подібна на клінічні прояви 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 розвитком 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 (при отруєнні бензодіазепінами тривалої дії), нерухомому положенні тіла на твердій поверхні – можливий розвиток СПЗТ та міоглобінурійний нефроз з подальшим розвитком гострої ниркової недостатності.

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

Снодійні препарати інших фармакологічних груп. У 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 (Stilnox, Ambien). Є одним з 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 у печінці).

Механізм токсичної дії. На сьогоднішній час достовірно не встановлений, але існує гіпотеза, що він впливає на комплекс ГАМК-рецептор/хлоридний канал, як і бензодіазепіни. На відміну від бензодіазепінів має тільки седативну дію, не володіючи міорелаксуючою, анксиолітичною і протисудомною діями.

Клінічна картина. Прийняття токсичних доз золпідему (більше 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-аспіраційного синдрому з розвитком гострої дихальної недостатності.

Зопіклон (Imovane, Sonnat). За хімічною структурою він відрізняється від барбітуратів і бензодіазепінів, але в той же час досить схожий з ними за фармакологічними властивостями – одночасною седативно-снодійною, протисудомною та міорелаксуючою дією.

Токсикокінетика. Швидко всмоктується після прийому у середину. Пікова концентрація у крові відмічається через 1,4 години, зв'язується з білками плазми близько 40 % препарату. 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 поруч 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. В зв'язку з цим не виключаються розвиток гострої дихальної недостатності внаслідок обтураційно-аспіраційного синдрому.

Діагноз отруєння снодійними препаратами встановлюється з урахуванням кількох моментів:

- В діагностиці отруєння деяку користь мають анамнестичні дані, зокрема: інформація працівників бригади швидкої допомоги про виявлені на місці пригоди порожні конвалюти 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 з виявленням снодійних препаратів в 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, ПФІА). У рутинному хіміко-токсикологічному аналізі використовують поєднання ТШХ і УФ-спектрофотометрії.
- Експрес-аналіз бензодіазепінів також проводять імунними методиками, 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 потерпілих 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 диференційної діагностики невизначеного коматозного стану.

- Клінічна картина отруєння снодійними препаратами – специфічні прояви з боку ЦНС, дихальної, серцево-судинної систем, нирок, або на шкірі, як це буває у разі барбітурових отруєнь.

Диференціальний діагноз 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 диференційна діагностика і терапія глюкозою 40 % 60,0, налоксоном 0,04 % 1-2 мл, у виснажених пацієнтів вводиться тіаміна хлорид 100 мг. При верифікації діагнозу отруєння препаратами снодійної дії у стабільних пацієнтів застосовується деконтамінація шлунково-кишкового тракту. Хворим без свідомості цьому передують інтубація трахеї. У пацієнтів нестабільних за гемодинамічними показниками, деконтамінація відтермінується до стабілізації стану. Застосовується промивання шлунку незалежно від часу вживання снодійних засобів (за стандартною методикою, перша порція відправляється на токсикологічне дослідження). Після промивання до чистих промивних вод в зонд вводиться активоване вугілля у дозі 1г на 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 шлунку 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 (АТ сист. нижче 90 мм рт.ст.) рідина повинна вводиться по 200 мл струмінно по досягненню АТ сист. > 100 мм рт.ст. Якщо це не дозволяє стабілізувати гемодинамічні показники на вказаному рівні (введено близько 2000 мл рідин) необхідно розпочати введення симпатоміметиків 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 важкого ступеню застосовується форсований осмотичний діурез із залуженням плазми.

У тяжких випадках отруєння при порушенні функції нирок, а також при високій концентрації барбітуратів у сироватці крові (більше 0,1 г/л), доцільним є проведення

гемодіалізу; якщо цей метод не доступний – перитонеального діалізу, а також детоксикаційної гемосорбції.

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

Список літератури:

1. Белова М.В., Лисовик Ж.А., Клюев А.Е. и соавт. Лабораторная диагностика острых химических отравлений: Пособие. М.: Изд. «Миклош», 2003. – 48 с.
2. Говенко А.В., Кішко Р.М., Левченко Т.М., Хитрий Г.П. Інтенсивна терапія гострих отруень: Навчальний посібник / за редакцією проф. В.І. Зубкова. – К.: ЗАТ «Віпол», 2010. – 188 с.
3. Лужников Е.А. Суходолова Г.Н. Клиническая токсикология: учебник.- 4-е изд., перераб. и доп.- М.: ООО «Медицинская информация» 2008. - 426 с..
4. Райский В.А. Психотропные средства в клинике внутренних болезней. – 2-е изд. и доп. – М: Медицина, 1988. - 256 с.
5. Элленхорн М. Дж. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека: Т. 2. М.: Медицина, 2003. – 1031 с.
6. Gussow L.M. Седативно-гипнотические средства. Глава 27 в книге Линг Л.Дж., Кларк Р.Ф., Эриксон Т.Б., Трестрейл Д.Х. / Секреты токсикологии. Пер. с англ. – М.-СПб.: БИНОМ - Диалект», 2006. – 376 с.