

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ  
С КУРСОМ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПЕРЕПОДГОТОВКИ

**Г. В. ИЛЮКЕВИЧ**

**ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ  
МЕДИКАМЕНТАМИ.  
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА  
И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ**

Учебное пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением  
в сфере дополнительного образования взрослых  
по направлению образования «Здравоохранение»



Минск БГМУ 2025

УДК 615.9-036.1-08-039.74(075.9)

ББК 54.1я78

О-76

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве  
учебного пособия 26.06.2024 г., протокол № 18

**Рецензенты:** зав. токсикологическим отделением (острых химических отравлений у психических больных) Городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Минска, гл. внештатный токсиколог Министерства здравоохранения Республики Беларусь А. Н. Богдан; каф. анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета

**Илюкевич, Г. В.**

О-76 Острые отравления медикаментами. Клиника, диагностика и интенсивная терапия : учебное пособие / Г. В. Илюкевич. – Минск : БГМУ, 2025. – 80 с.

ISBN 978-985-21-2026-5.

Освещены вопросы, касающиеся основных аспектов диагностики и интенсивной терапии острых отравлений, оценки тяжести состояния пациентов, поддержания жизненно важных функций, определения показаний к хирургическим методам детоксикации, антидотной терапии.

Предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности «Анестезиология и реаниматология», повышения квалификации врачей — анестезиологов-реаниматологов, врачей других специальностей лечебного профиля.

**УДК 615.9-036.1-08-039.74(075.9)**

**ББК 54.1я78**

**ISBN 978-985-21-2026-5**

© Илюкевич Г. В., 2025

© УО «Белорусский государственный  
медицинский университет», 2025

## ВВЕДЕНИЕ

**Острые отравления** — заболевания химической этиологии, остро развивающиеся вследствие взаимодействия организма с определенным химическим веществом, обладающим токсическими свойствами. В настоящее время насчитывается более 10 млн наименований химических препаратов (ксенобиотиков), более 60 тыс. из них — пищевые добавки, лекарства, пестициды, препараты бытовой химии и косметики и т. д., при этом их количество постоянно растет. Большинство фармакологических средств, какими бы безвредными они не были, при введении в организм в высоких дозах или при определенных ситуациях, могут вызывать токсическое действие на организм, иногда с неблагоприятным исходом, ибо любое вещество может быть одновременно и лекарством и ядом.

На сегодняшний день в мире, по данным Всемирной федерации токсикологических центров, складывается отрицательная токсикологическая ситуация, обусловленная высокой частотой отравлений. Отравления входят в современном обществе в число 10 основных причин смерти.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Выделяют следующую классификацию токсических веществ:

### **1. По практическому применению:**

- промышленные яды — растворители, топливо, красители, хладагенты;
- инсектициды, фунгициды, гербициды, дефолианты, десиканты, репелленты;
- лекарственные средства;
- бытовые химикаты;
- растительные и животные яды — аконит, цикута, яды змей, скорпионов, пауков, пчел;
- боевые отравляющие вещества (БОВ).

### **2. По пути проникновения в организм:**

- пероральные (через рот);
- ингаляционные (через дыхательные пути);
- резорбтивные (через слизистые оболочки и кожные покровы);
- парентеральные (через инъекции);
- через укусы насекомых, животных.

### **3. По токсическому воздействию:**

- нервно-паралитического действия — ФОС;
- кожно-резорбтивного действия — мышьяк, ртуть (сулема), уксусная эссенция, иприт;
- общетоксического действия — синильная кислота, угарный газ, алкоголь и суррогаты;
- удушающего действия — окислы азота, фосген;

– слезоточивые и раздражающего действия — пары крепких кислот, хлорпикрин;

психотического действия — атропин, опиаты, ЛСД.

#### **4. По избирательной токсичности:**

– сердечные яды — сердечные гликозиды, хинин, 3-циклические антидепрессанты, аконит, чемерица, тетродотоксин, соли бария, калия;

– нервные яды — фосфорорганические соединения, СО, изониазид, психотропные;

– печеночные яды — соединения тяжелых металлов, этиленгликоль, щавелевая кислота;

– гемолитические яды — анилин, нитриты, яды змей, мышьяковистый водород;

– желудочно-кишечные яды — кислоты, щелочи, соединения тяжелых металлов, мышьяка;

– легочные яды — окислы азота, фосген.

#### **5. По течению:**

– острые (отравления, возникающие сразу за поступлением яда в организм или через определенное время);

– хронические (отравления, возникающие при медленном воздействии яда при поступлении его в незначительных дозах в течение длительного времени).

**6. По степени тяжести:** легкие, средней степени, тяжелые.

## **КЛАССИФИКАЦИЯ, СТАТИСТИКА И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРЫХ МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ОТРАВЛЕНИЙ**

**Острое отравление медикаментами (ОМ)** — патологическое состояние, обусловленное токсическим действием лекарственных средств на органы, системы и организм в целом, в результате однократного приема их потенциально токсических доз. Как правило, ОМ связаны с передозировкой легкодоступных лекарственных средств (из «домашней аптечки») для самолечения или с суицидальной целью.

**Классификация острых отравлений медикаментами согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра:**

**T36** Отравление антибиотиками системного действия

**T37** Отравление другими противомикробными и противопаразитарными средствами системного действия

**T38** Отравление гормонами, их синтетическими заменителями и антагонистами, не классифицированное в других рубриках

**T39** Отравление опиоидными анальгезирующими, жаропонижающими и противоревматическими средствами

**T40** Отравление наркотиками и психодислептиками (галлюциногенами)

**T41** Отравление анестезирующими средствами и терапевтическими газами

**T42** Отравление противосудорожными, седативными, снотворными и противопаркинсоническими средствами

**T43** Отравление психотропными средствами, не классифицированное в других рубриках

**T44** Отравление препаратами, действующими преимущественно на вегетативную нервную систему

**T45** Отравление препаратами, преимущественно системного действия и гематологическими агентами, не классифицированное в других рубриках

**T46** Отравление препаратами, действующими преимущественно на сердечно-сосудистую систему

**T47** Отравление препаратами, действующими преимущественно на органы пищеварения

**T48** Отравление препаратами, действующими преимущественно на гладкую и скелетную мускулатуру и органы дыхания

**T49** Отравление препаратами местного действия, влияющими преимущественно на кожу и слизистые оболочки, и средствами, используемыми в офтальмологической, оториноларингологической и стоматологической практике

**T50** Отравление диуретиками и другими неуточненными лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами.

**Отравления лекарственными средствами** — это один из самых распространенных типов отравлений. В настоящее время в большинстве стран мира они занимают ведущее место (более 60 %) среди бытовых отравлений (это без учета побочных и аллергических реакций). Современные отравления медикаментами имеют видовую особенность — наибольшее число отравлений вызывают психотропные средства (барбитураты, бензодиазепины, фенотиазины, а также новые препараты этой группы, такие как амитриптилин, лепонекс, финлепсин и др.). Увеличивается доля и так называемых «сочетанных» отравлений вследствие случайного или преднамеренного приема сразу нескольких психотропных препаратов, иногда нивелирующих действие друг друга. Растет и частота отравлений сердечно-сосудистыми средствами — гипотензивными (адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, блокаторами кальциевых каналов), антиаритметиками, кардиотоническими, анальгетиками и др. из домашней аптечки. Среди прочих объективных причин, влияющих на рост числа острых медикаментозных отравлений в современном мире, следует отметить напряженность современных условий жизни, требующая в ряде случаев приема седативных препаратов, распространенность самолечения, а также алкоголизм и токсикомания.

В клинической практике используется следующая **классификация отравлений лекарственными средствами**, представленная на рис. 1.

Различают **случайные отравления**, включающие *отравления в быту*, вызванные ошибочным приемом внутрь медикаментов при неправильном их хранении или использовании, а также *производственные отравления*, возникающие при несоблюдении правил техники безопасности и авариях на фармацевтических предприятиях и в химических лабораториях, *медицинские*

*отравления* — ятрогенные отравления в лечебных учреждениях при ошибках в дозировке лекарственных средств и способе их введения в организм, **преднамеренные** — *суицидальные отравления*, при которых яд предпринят умышленно с целью самоубийства психически неуравновешенными лицами и *криминальные* — с целью убийства или как способ приведения в беспомощное состояние.

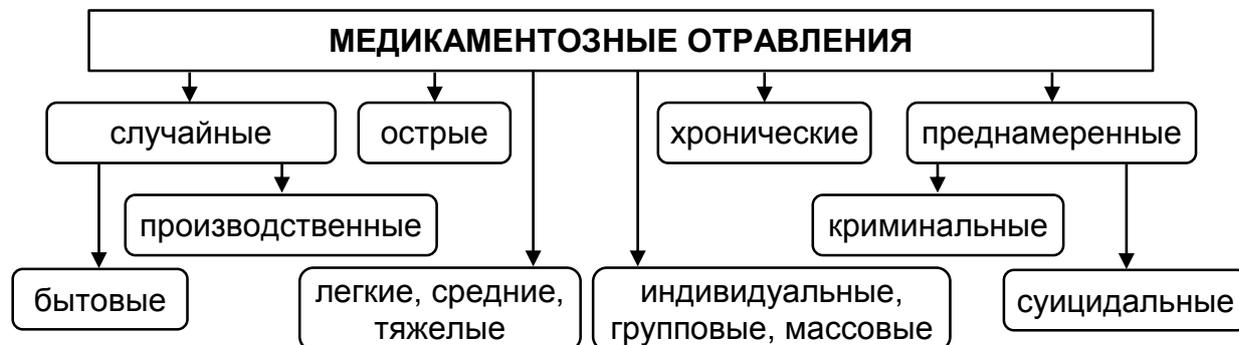


Рис 1. Классификация отравлений лекарственными средствами

Как правило, у маленьких детей медикаментозные отравления обычно носят случайный характер, у взрослых — почти всегда преднамеренные. Медикаменты, вызывающие острые отравления, могут проникать в организм как через рот, что бывает наиболее часто (пероральное отравление), так и через дыхательные пути (ингаляционное отравление), незащищенные кожные покровы (перкутанное отравление), инъекционное введение токсической дозы (инъекционное отравление), при введении в различные полости организма. Следует подчеркнуть, что воздействие лекарственного вещества через пищеварительный тракт, ингаляционным или чрескожным путем не обязательно приравнивается к отравлению, поскольку для развития клинических проявлений отравления требуется употребление медикамента в достаточно большом количестве.

Отравления представляют собой актуальную проблему современной медицины, поскольку по данным ВОЗ они являются четвертой причиной смерти после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и транспортных травм. Пациенты с отравлениями, среди которых преобладают медикаментозные, в настоящее время составляют около 10–15 % всех экстренно поступающих на стационарное лечение по неотложным показаниям в развитых странах. Примерно у 25 % пациентов с острыми отравлениями отмечается повторная попытка суицида. Статистика в системе здравоохранения развитых стран показывает, что частота суицидальных попыток сравнительно не многим различается в разных типах общества, при этом имеются четкие возрастные различия в частоте и причинах отравлений. Тяжесть отравления зависит от дозы принятого яда, но мировая больничная статистика не дает достаточных данных для оценки этого параметра.

Пациенты, подвергшиеся токсичному воздействию, попадают в медицинские учреждения различными путями, чаще — путем обращения в службу скорой медицинской помощи, реже — через амбулаторное звено, в ряде случаев пациентов обнаруживают мертвыми. Таким образом, сбор статистических данных об отравлениях представляет собой сложную проблему, и в настоящее время не существует общепризнанной системы документирования и сравнения уровней отравлений в разных странах. Большая часть статистических данных касается числа госпитализаций (в частности госпитализаций в отделения интенсивной терапии) или смертей, связанных с отравлением.

Выделяют две основные группы причин острых отравлений: *субъективные*, которые в основном зависят от поведения пострадавшего и связаны со случайным (ошибочным) или преднамеренным (с целью самолечения или самоубийства) приемом различных лекарственных препаратов, и *объективные*, вызванные конкретно сложившейся токсической ситуацией. Совершая суицидальную попытку, пациенты часто делают это в состоянии острого стресса. Немногие из них имеют формальные психиатрические диагнозы, такие как депрессия или психоз, или действительно склонны к суициду, поскольку инцидент, как правило, носит импульсивный, а не запланированный характер. Такие различия в поведении влияют на уровень смертности. Импульсивное поведение часто связано с употреблением алкоголя и, согласно имеющейся статистике, до двух третей мужчин и почти половина женщин совершают суицидальную попытку в состоянии алкогольного опьянения. Во многих случаях используется сразу несколько препаратов, что делает затруднительным своевременную клинико-лабораторную диагностику и лечение, особенно если принимается два или более агента, действующих на одну и ту же функциональную систему организма.

Следует помнить, что токсичность того или иного яда зависит от множества факторов, как связанных непосредственно с токсическим агентом, так и от самого организма, подвергшегося действию данного яда. Основные факторы токсичности при ОМ приведены в табл. 1.

Таблица 1

**Факторы токсичности при острых медикаментозных отравлениях**

<b>Факторы, связанные с токсическим агентом</b>	Химическая структура. Доза, путь и скорость введения, продолжительность воздействия. Физическое состояние яда (твердое, жидкое, газообразное). Растворимость (растворимое, нерастворимое). Тип воздействия (локальное, системное)
<b>Факторы, связанные непосредственно с самим организмом</b>	Масса тела. Возраст. Пол. Сопутствующие заболевания

Тяжесть состояния при ОМ зависит и от величины принятой дозы токсического агента, его мощности и связи с белками (рис. 2).

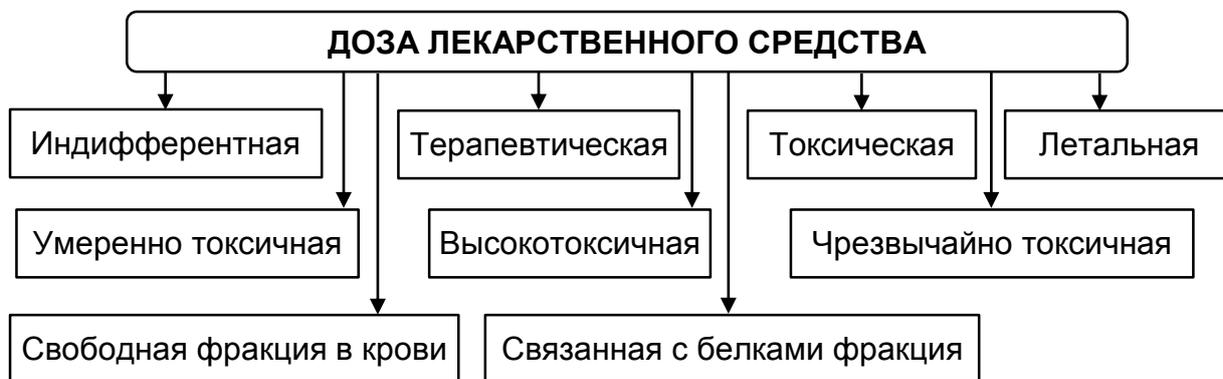


Рис. 2. Классификация доз лекарственных средств при острых медикаментозных отравлениях

*Индифферентная* доза — очень маленькая, не вызывающая у пациента каких-либо нарушений здоровья; *терапевтическая* — доза, употребляемая с лечебной целью; *токсическая* — доза, вызывающая видимые расстройства здоровья и *летальная* — доза, которая вызывает смерть.

*Свободная фракция токсиканта* высокоактивная и обуславливает раннее появление клинических симптомов, *связанная с белками фракция* — менее активна, с более низкой токсичностью и большей длительностью действия.

Тип отравляющего агента, принимаемого пациентом с суицидальной целью, определяется в некоторой степени также экономикой и культурой страны его проживания. Так, например, в Великобритании парацетамол является причиной примерно одной трети всех медикаментозных отравлений и представляет собой действительно большую проблему для здравоохранения страны, в то время как в развивающихся странах, таких как Шри-Ланка или Индия, где лекарства намного дороже, токсические агенты представлены либо растениями, либо доступными пестицидами.

В развитых странах большинство смертей от отравления происходит до момента госпитализации, среди пациентов, поступивших в больницу с отравлением, летальность составляет около 1 %. Риск смертности очень во многом зависит от самого токсического агента.

## ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ МЕДИКАМЕНТАМИ

С позиции патогенеза ОМ рассматривается как патологическое состояние, в основе которого лежат нарушения гомеостаза вследствие взаимодействия различных систем организма с токсическими агентами и недостаточности естественной детоксикации организма. В связи с этим перспективным путем решения данной проблемы является применение эффективных методов удаления из организма ядов и их метаболитов путем стимуляции естественных систем детоксикации и создания искусственных устройств, аналогичных естественным, замещающих и протезирующих их функции.

Схема развития патологических процессов, происходящих в организме пациента при остром медикаментозном отравлении, может быть представлена следующим образом (рис. 3).

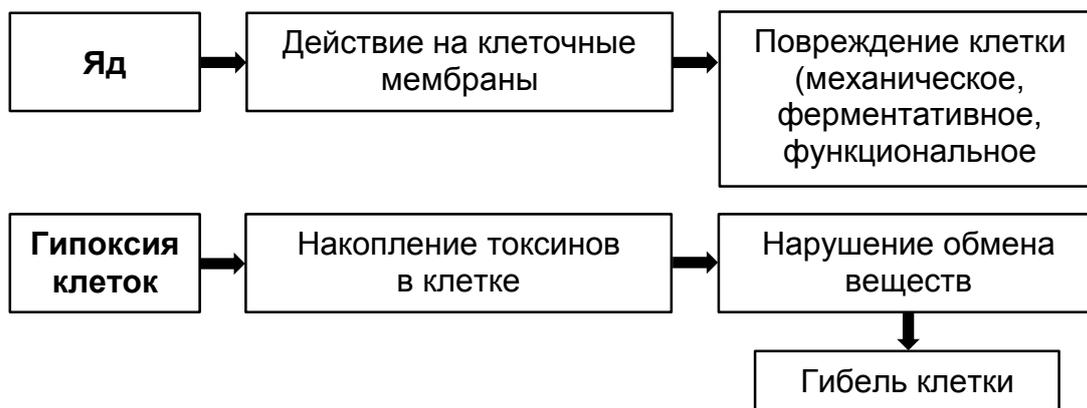


Рис. 3. Схема патогенеза острого медикаментозного отравления

Выделяют две стадии острого отравления:

– **токсикогенную (специфическую)** — воздействие яда на организм, когда он циркулирует в нем в высокой концентрации и проявляется рядом патологических синдромов;

– **соматогенную (неспецифическую)** — ответная реакция организма на воздействие токсического агента после его удаления, которая проявляется нарушениями гомеостаза.

В патогенезе любого медикаментозного отравления выделяются два составляющих компонента (рис. 4):

**1. Токсикокинетический** — дает представление о судьбе лекарственного средства и его поведении в организме, что определяется молекулярным весом, степенью растворимости в воде и жирах, связью с белками и рецепторами токсичности, путями поступления в организм, биотрансформацией и способами выведения токсиканта из организма.

**2. Токсикодинамический** — описывает токсикогенные и соматогенные эффекты отравлений, связанные с нарушением физиологических функций организма и возникающие в результате реакций организма на химическую травму.



Рис. 4. Составляющие компоненты патогенеза отравлений медикаментами

В основе патогенеза ОМ ведущую роль играют пять основных факторов:

- *концентрационный* — является ведущим и напрямую связан с концентрацией медикамента в крови, которая обуславливает клиническую картину ОМ и является фактором риска неблагоприятного исхода;

- *временной* — определяет длительность нахождения токсиканта в организме, скорость его поступления и выведения, что и обуславливает продолжительность и выраженность токсического эффекта медикамента, вызвавшего отравление;

- *пространственный* — связанный с поступлением, распределением и выведением медикамента, а также с объемом перфузии определенного органа, куда яд поступает в наибольшем количестве;

- *возрастной* — дополнительный фактор, характеризующий ответ организма на токсикант в зависимости от возраста пациента, поскольку с возрастом резистентность к токсическому действию принятого лекарственного средства может снижаться в 10 и более раз;

- *лечебный* — отражает реакцию организма на проводимую детоксикационную терапию и в конечном итоге концентрацию и длительность циркуляции в организме токсического агента.

Одним из важнейших механизмов патогенеза ОМ является детоксикация — комплекс реакций со стороны физиологических систем организма, обуславливающих обезвреживание токсических веществ экзогенного и эндогенного происхождения. На рис. 5 изображены физиологические системы организма пациента, выполняющие естественную детоксикацию при ОМ.

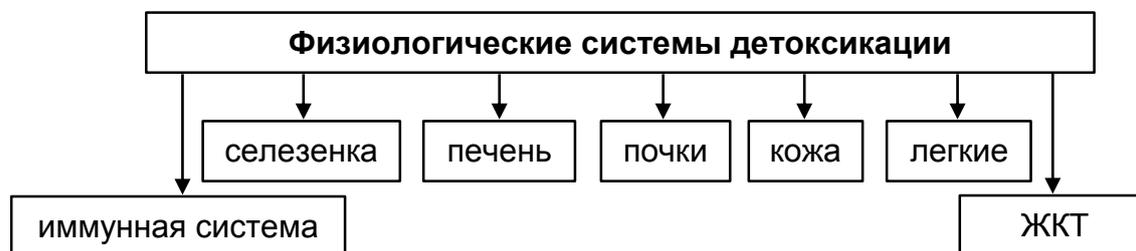


Рис. 5. Физиологические системы естественной детоксикации в организме

Каждая из представленных выше систем выполняет ту или иную функцию по детоксикации при отравлении токсическим агентом:

- *иммунная система* — детоксикация высокомолекулярных ксенобиотиков, идентификация и биотрансформация токсикантов по типу реакции антиген-антитело;

- *селезенка* — сорбционная система организма, выполняющая фильтрацию крови, фагоцитоз и образование антител, снижение концентрации среднемoleкулярных токсикантов и циркулирующих иммунных комплексов;

- *печень* — биотрансформация ксенобиотиков и токсикантов путем окислительных, восстановительных и других реакций с соответствующими ферментами;

- **почки** — биотрансформация ксенобиотиков и эндогенных токсикантов с последующим выведением их с мочой;
- **кожа** — выведение токсикантов потовыми и сальными железами;
- **легкие** — детоксикация с помощью легочной ткани (биологического фильтра), а также окисление ряда токсикантов;
- **ЖКТ** — детоксикация и выведение токсикантов, а также их метаболизм.

Таким образом, в целом патогенез отравлений медикаментами можно рассматривать как результат специфического токсического действия токсиканта, с одной стороны, и неспецифических компенсаторно-защитных реакций со стороны организма — с другой стороны.

## **ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ОТРАВЛЕНИЙ**

Диагноз острого медикаментозного отравления основывается на анамнезе и сочетании косвенных доказательств, результатах физикального обследования, лабораторных и инструментальных данных. При этом учитывается не только факт воздействия того или иного яда, но и его химический состав, а также путь и величина принятой дозы, чтобы можно было оценить риски и предвидеть последствия. В случае, если не удастся точно определить токсическое вещество, вызвавшее отравление, диагноз острого медикаментозного отравления ставится по ведущему или ведущим патологическим синдромам, развившимся у пациента, например, отравление гипотензивными, кардиотоксическими, антиаритмическими веществами, снотворными, нейролептическими средствами, наркотиками и т. д. Используемый ранее диагноз «отравление неизвестным ядом» в настоящее время признан неправильным, ибо нет такой нозологической формы, как «неизвестный яд». По МКБ-10 используется термин «неуточненное вещество».

В Республике Беларусь принят следующий *алгоритм госпитализации* пациентов с острыми медикаментозными отравлениями:

1. В городах, где имеются специализированные отделения по лечению острых отравлений, госпитализируются в данные отделения. Пациенты с тяжелыми острыми медикаментозными отравлениями и пациенты, у которых развились органые дисфункции (печеночная, почечная, дыхательная, сердечно-сосудистая) с выраженными электролитными и метаболическими расстройствами, а также требующие проведения экстракорпоральных методов детоксикации, госпитализируются в отделения интенсивной терапии и реанимации.

2. При отсутствии специализированных токсикологических отделений пациенты с тяжелыми отравлениями госпитализируются в отделения общей реанимации, пациенты с более легкими отравлениями — в общесоматические (терапевтические) отделения.

**Методы диагностики острых отравлений** включают:

- сбор анамнеза, косвенных улик и доказательств;

- клиническую диагностику;
- клиничко-биохимическую лабораторную диагностику;
- химико-токсикологическую диагностику;
- функциональную или инструментальную диагностику.

**Сбор анамнеза, косвенных улик и доказательств.** Необходимые сведения из анамнеза о совершенном суициде и его истории можно узнать у большинства поступивших пациентов с ОМ, поскольку более 90 % взрослых пациентов находятся в сознании или все еще доступны продуктивному контакту. Некоторые пациенты могут категорически отрицать прием медикаментов, а установить природу и количество принятого токсичного агента затруднительно. Иногда объективность анамнестических данных ставится под сомнение в связи с тем, что пациенты часто находятся в состоянии алкогольного опьянения. Около 60 % эпизодов связаны с приемом лекарственных средств из домашней аптечки, прописанных самому пациенту или его родственникам, хотя иногда они не могут вспомнить их названий. Достаточно трудно анамнестически определить объективно количество принятого вещества, ибо редко пациенты подсчитывают число принятых таблеток, и ни пациент, ни врач не могут точно интерпретировать такие понятия как «горсть», «жменя» и т. д. Иногда следует учитывать и сведения, которые могут дать взрослые сопровождающие или родственники.

В случае невозможности по той или иной причине собрать анамнез, особую важность приобретают косвенные улики и доказательства. Могут быть учтены обстоятельства, при которых пострадавший был обнаружен, предсмертные записки, показания сопровождающих, а также наличие частиц таблеток во рту или на одежде, пустые упаковки из-под лекарственных средств рядом с пострадавшим. Важно принимать во внимание, что во всех описанных выше ситуациях факт отравления и величина принятой дозы служит предметом только предположений.

Для выяснения возможной отравляющей субстанции следует по возможности опросить врачей бригады скорой помощи, доставивших пострадавшего, его родственников и сопровождающих, а также, при возможности, доставить в стационар все лекарственные средства и пустые упаковки, которые имелись на месте отравления или при пациенте (их необходимо сохранить для дальнейшего токсикологического исследования).

**Клиническая диагностика.** Является основной, наиболее доступной и используется как на догоспитальном этапе, так и в стационаре. Она позволяет выявлять симптомы, возникающие в различном временном интервале при воздействии токсического вещества на организм пациента и характерные для данного токсиканта. В качестве примера рано возникающих характерных клинических проявлений можно назвать кому при отравлении снотворными и нейролептиками, мускарино- и никотиноподобные симптомы при отравлении антихолинэстеразными средствами, нарушения ритма и проводимости при отравлении кардиотоксическими препаратами, гемолиз крови при отравлении «кровяными ядами» и т. д. В более позднем периоде времени от по-

ступления яда (3–4-е сут) возникают желтуха, уремия, периферические отеки при отравлении гепато- и нефротоксическими ядами. Клинические симптомы, возникающие при отдельных медикаментозных отравлениях, представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Клинические симптомы, характерные для отдельных видов ОМ**

<b>Клинические симптомы</b>	<b>Вероятные токсиканты</b>
Угнетение сознания, кома	Барбитураты, бензодиазепины, антигистаминные препараты, опиоиды, трициклические антидепрессанты
Атаксия	Бромиды, карбамазепин, гипнотики, седативные, фенитоин
Кома	Гипнотики, седативные, транквилизаторы
Судороги	Амфетамины, инсулин, пероральные сахароснижающие препараты, фенотиазины, теофиллин, салицилаты, изониазид, карбаматы, депрессанты, лидокаин
Аритмия	Антиаритметики, антихолинолитики, фенотиазины, хинин, теофиллин, симпатомиметики, трициклические антидепрессанты
Кома, мышечная гипотония, гипорефлексия	Барбитураты, бензодиазепины в сочетании с алкоголем, тяжелое отравление трициклическими антидепрессантами
Тахикардия	Симпатомиметики, антихолинергические лекарственные средства, метилксантины, трициклические антидепрессанты, барбитураты
Брадикардия	Клонидин, $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, дигоксин, холинергические лекарственные средства
Суженные зрачки	Клонидин, опиаты, фенотиазины, тетрагидрозолин и оксиметазолин, вальпроевая кислота, физостигмин, пилокарпин
Расширенные зрачки	Амфетамин, симпатомиметики, хинин, дофамин, тяжелое отравление трициклическими антидепрессантами, антигистаминные, атропин, карбамазепин, глутетимид
Отек легких	Опиоиды, салицилаты, тяжелое отравление трициклическими антидепрессантами
Повышенное потоотделение	Холинергетики, салицилаты
Брадипноэ	Опиоиды, седативные, снотворные
Тахипноэ	Салицилаты, симпатомиметики, метилксантины,
Гипотермия	Барбитураты, опиоиды, седативные, трициклические антидепрессанты, фенотиазины, сахароснижающие
Гипертермия	Антихолинергические средства, трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы, салицилаты, фенотиазины, антигистаминные средства
Тошнота, рвота, шум в ушах, потливость, гипервентиляция, вазодилатация	Салицилаты
Кома, миоз, брадипноэ	Опиоидные анальгетики
Задержка мочи, ОПН	Атропин, опиоиды, трициклические антидепрессанты, парацетамол

Многочисленные клинические признаки и симптомы, возникающие при ОМ, могут быть сгруппированы в отдельные синдромокомплексы, носящие название токсидромов.

Различают следующие токсидромы при ОМ:

**1. Симпатомиметический** — характеризуется тахикардией, гипертензией, гипертермией, расширением зрачков, слюнотечением, усиленным потоотделением, усилением перистальтических шумов, бредовыми идеями, психозом, судорогами. Данный токсидром характерен для отравлений амфетаминами, эфедрином и псевдоэфедрином, фенциклидином, фенилпропаноламином.

**2. Холинергический** — брадикардия, миоз, слюнотечение, одышка, бронхорея, усиленная перистальтика, увеличенный диурез, возбуждение, тревожность, нарушение сознания, судороги. Встречается при отравлении физостигмином, карбаматами, никотином.

**3. Антихолинергический (холинолитический)** — тахикардия, умеренная гипертензия, гипертермия, расширенные зрачки, гиперемия кожных покровов, снижение перистальтики, задержка мочи, возбуждение, галлюцинации, судороги. В зарубежной литературе по токсикологии дается довольно красочное сравнение каждого клинического признака: тахикардия («бьется только сердце»), гипертермия («горячий как заяц»), расширенные зрачки («слепой как летучая мышь»), сухая кожа («сухой как кость»), гиперемия кожных покровов («красный как свекла»), делирий («сумасшедший как шляпник»), снижение перистальтики, задержка мочи («кишечник и мочевого пузырь теряют тонус»). Характерен для отравлений атропином, скополамином, фенотиазинами, антигистаминными, циклодолом, трициклическими антидепрессантами.

**4. Симпатолитический** — брадикардия, гипотензия, гипотермия, зрачки сужены, угнетение перистальтики, нарушение сознания от оглушения до комы. Возникают при отравлении бензодиазепинами, снотворными, барбитуратами, клофелином, опиоидами.

**5. Седативно-гипнотический** — заторможенность, эмоциональная лабильность, замедление речи, дискоординация, нарушение критики и внимания, спутанность сознания, делирий, галлюцинации, атаксия, нистагм, возникающие при отравлении барбитуратами, нейролептиками, противосудорожными препаратами.

**6. Галлюциногенный** — схож с симпатомиметическим токсидромом, для него характерны гипертермия, мидриаз, галлюциноз, психотические расстройства — паника, тревожность, дезориентация, галлюцинации. Встречается при отравлении амфетаминами.

**7. Синдром отмены** — тахикардия, артериальная гипертензия, гипертермия, мидриаз, тахипноэ, тремор, тревожное возбуждение, тревожность, спутанное сознание, галлюцинации, судороги. Характерен для отравления бензодиазепинами, барбитуратами.

**8. Смешанный** — при отравлении комбинацией лекарственных средств.

**Клинико-биохимическая лабораторная диагностика.** Включает рутинные гематологические и биохимические исследования — общий анализ крови, биохимический анализ крови (электролиты, глюкоза, мочевины и креатинин, трансаминазы, щелочная фосфатаза, КФК, ЛДГ), анализ мочи, гемостазиограмму, а также показатели кислотно-основного состояния и анализа газового состава артериальной крови, хотя и не является специфичной, но позволяет дополнительно выявить изменения лабораторных показателей, характерных для определенных медикаментозных отравлений. Лабораторные исследования, необходимые для диагностики острых отравлений, представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Лабораторные показатели при отравлении медикаментами**

Лабораторный показатель	Клиническое значение
Концентрация натрия в сыворотке	Гипонатриемия при отравлении экстази
Концентрация калия в сыворотке	Гипокалиемия при отравлении теофиллином, гиперкалиемия при отравлении дигоксином, гемолитическими агентами
Концентрация креатинина в плазме	Почечная недостаточность при отравлении этиленгликолем
Концентрация глюкозы в крови	Гипогликемия при отравлении инсулином, сахароснижающими препаратами, тяжелое отравление парацетамолом, салицилатами
Концентрация кальция в сыворотке	Гипокальциемия при отравлении этиленгликолем
Активность аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы в сыворотке	Повышенная активность при отравлении парацетамолом
Концентрация метгемоглобина	При отравлении метгемоглобинообразователями

**Химико-токсикологическая диагностика.** Наиболее надежный метод диагностики острого отравления, поскольку при ряде клинических ситуаций не всегда возможно определить токсическое вещество только по одним клиническим признакам. При подозрении на ОМ необходимо отправить в химико-токсикологическую лабораторию около 10 мл крови, 50–100 мл мочи и промывных вод из желудка. Исходя из данных о наиболее частых ОМ (анальгетики, антидепрессанты, психостимуляторы и наркотики, сердечно-сосудистые средства, седативные, снотворные, антипсихотики, антиконвульсанты, антигистаминные), важно сообщить лаборатории о каких медикаментах (классах) скорее всего может идти речь. Здесь достаточно эффективной оказывается специальная хроматографическая система лабораторного определения яда в различных биосредах. Необходимость токсикологического скрининга обычно возникает и у пациентов без сознания и с неясной причиной комы. Безусловно, идентификация медикамента способна снять излишнюю тревогу у клинициста и повлиять на тактику лечения, однако скрининг является трудоемким, длительным и дорогостоящим процессом, и, как правило, в большинстве случаев его невозможно провести в условиях экстрен-

ности, к тому же зачастую он никак не изменит тактику ведения пациента, хотя есть исключения, когда экстренное проведение токсикологического исследования необходимо.

**Отравления медикаментами, требующие экстренного токсикологического исследования:**

- дигоксин;
- антиаритметики;
- барбитураты и противоэпилептические лекарственные средства;
- парацетамол;
- аспирин и другие салицилаты;
- теофиллин.

**Функциональная или инструментальная диагностика.** Хотя и не специфична, но позволяет выявлять отдельные важные синдромы, возникновение которых при определенных отравлениях имеет высокую степень вероятности. Изменения на ЭКГ в виде нарушения ритма и проводимости сердца (брадикардия и атриовентрикулярная блокада) могут свидетельствовать об отравлении кардиотоксическими ядами (антиаритметики,  $\beta$ -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, сердечные гликозиды, агонисты адренергических рецепторов, трициклические депрессанты; желудочковые тахиаритмии возникают при отравлении симпатомиметиками, сердечными гликозидами, метилксантинами, антидепрессантами и др.). УЗИ печени и почек позволяет диагностировать нарушения функций данных органов при отравлениях гепато- и нефротоксическими ядами. Диагностированный отек легких может свидетельствовать в пользу отравления опиоидами, седативными препаратами, фенциклидином, салицилатами, гипнотиками и др.

## **СИНДРОМЫ ПОРАЖЕНИЯ ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ МЕДИКАМЕНТАМИ**

Действие токсического агента на фоне медикаментозных отравлений сопровождается нарушениями функции жизненно важных органов и систем, которые объединяются в отдельные синдромы. Для максимально ранней диагностики этих нарушений пациентам с ОМ необходимы кардиомониторинг и пульсоксиметрия.

Множество симптомов или физиологических изменений можно обнаружить при различных отравлениях. Однако симптомы редко проявляются изолированно, а их совокупность имеет куда большее диагностическое значение. Основными клиническими синдромами, возникающими при избирательном действии токсиканта на организм пациента, являются:

- синдром поражения нервной системы;
- синдром нарушения дыхания;
- синдром нарушения гемодинамики;
- синдром поражения желудочно-кишечного тракта;
- гепаторенальный синдром.

**Синдром поражения нервной системы.** Включает изменения деятельности центральной, вегетативной и периферической нервных систем. Отмечается как психомоторное возбуждение и острые психотические расстройства с недоступным речевым контактом при отравлении антихолинэргическими и адренэргическими препаратами, так и угнетение вплоть до коматозного состояния, вызванного отравлением салицилатами, снотворными, инсулином, опиоидами, барбитуратами, бензодиазепинами, метгемоглобинообразователями, антигистаминными, трициклическими антидепрессантами. Данные нарушения функции ЦНС свидетельствуют, как правило, о развитии в той или иной степени тяжести гипоксии и энцефалопатии. Пациенты в сознании с аномальным поведением, возможно в сочетании со слуховыми и зрительными галлюцинациями, могли принимать внутрь амфетамины или другие психостимуляторы, такие как фенциклидин, диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД) либо антигистаминные препараты или трициклические антидепрессанты, обладающие выраженным антихолинэргическим действием. После приема бензодиазепинов часто наблюдаются сонливость, атаксия, дизартрия и нистагм. Может последовать кома с мышечной гипотонией и гипорефлексией, особенно при одновременном приеме названных средств с алкоголем. Также могут иметь место острые дистонические движения, которые обычно вызываются антипсихотиками первого поколения, такими как хлорпромазин, галоперидол или прохлорперазин. Выраженное расширение зрачков с ослаблением реакции на свет может быть вызвано ядами с антихолинэргическим действием (такими как трициклические антидепрессанты), симпатомиметиками (например, амфетаминами) или агентами, вызывающими слепоту (например, хинин, метанол).

**Синдром нарушения дыхания.** Возникает вследствие обтурационно-аспирационных расстройств (могут быть следствием как самого тяжелого отравления, так и возникать при неправильной постановке зонда и выполнении промывания желудка), паралича дыхательного центра и скелетной мускулатуры, гемической и тканевой гипоксии и протекает в разнообразных формах — от альвеолярного отека до тяжелой пневмонии и остановки дыхания (опиоиды, салицилаты и др.).

**Синдром нарушения гемодинамики.** Проявляется в виде токсикогенного коллапса и экзотоксического шока вследствие нарушений ОЦК, клеточного метаболизма, реологических свойств крови, внутрисосудистой коагуляции, выраженных гемодинамических сдвигов, нарушения ритма и проводимости сердца. Наиболее выраженный кардиотоксический эффект наблюдается при отравлении антиаритметиками, антихолинолитиками, фенотиазинами, хинином, симпатомиметиками, трициклическими антидепрессантами, бета-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов, наперстянкой, антихолинэргическими трициклическими антидепрессантами, эуфиллином, симпатомиметиками, барбитуратами. Рутинная запись ЭКГ важна для пациентов без сознания или при подозрении на прием кардиотоксических препаратов. Синусовая тахикардия с удлинением интервала QRS у пациента без

сознания предполагает отравление трициклическими антидепрессантами. При нарастании кардиотоксичности может оказаться невозможным обнаружить зубцы Р, и тогда ЭКГ-картина напоминает желудочковую тахикардию. Передозировка сердечными гликозидами или солями калия также вызывает характерные изменения ЭКГ. Удлинение интервала Q–T является общепризнанным побочным эффектом некоторых препаратов (например, терфенадина и хинина) и их передозировка предрасполагает к желудочковым аритмиям, особенно к пируэтной тахикардии.

**Синдром поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).** Наиболее частый синдром, включающий как функциональные, так и органические нарушения. Функциональными и наиболее частыми клиническими проявлениями синдрома являются тошнота, рвота и диарея, свидетельствующие о развитии токсического гастрита и токсического гастроэнтерита. Их возникновение может рассматриваться как защитная реакция при подавляющем большинстве ОМ. Для данного синдрома характерно также нарушение моторно-эвакуаторной функции — от гиперкинеза до спастического кишечного паралича — сопровождающее отравления снотворными, седативными лекарственными средствами, антихолинергическими препаратами и др. Органические поражения ЖКТ возникают при тяжелых отравлениях и сопровождаются болевым синдромом, нарушением водно-электролитного обмена, микроциркуляции и т. д.

**Гепаторенальный синдром.** Включает поражение печени и почек на фоне отравления — от легкой степени с полностью сохраненной функцией до тяжелой, в виде почечного и печеночного повреждения вследствие отравления парацетамолом, салицилатами и др.

## ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

В рекомендациях по интенсивной терапии критических состояний у взрослых пациентов (Республика Беларусь, 2023 г.) методы лечения острых отравлений медикаментами сгруппированы в следующие группы:

**I. Поддерживающая терапия:**

- защита дыхательных путей;
- оксигенотерапия/ИВЛ;
- терапия нарушений сердечного ритма;
- гемодинамическая поддержка;
- купирование судорог;
- коррекция гипо- и гипертермии;
- лечение метаболических нарушений;
- профилактика вторичных осложнений.

**II. Предупреждение дальнейшего всасывания яда:**

- гастроинтестинальная деконтаминация (промывание желудка и кишечника, активированный уголь, слабительное);

- разведение (гемодилюция);
- эндоскопическое/хирургическое удаление;
- деконтаминация иных зон (глаза, кожа и т. д.);
- опорожнение полостей.

### III. Ускорение выведения яда:

- многократное введение активированного угля;
- изменение рН мочи;
- хелатирование;
- экстракорпоральная детоксикация (гемодиализ, гемосорбция, гемофильтрация, плазмаферез, обменное переливание, ГБО);

### IV. Применение антидотов:

- нейтрализация антителами;
- нейтрализация связыванием;
- метаболический антагонизм;
- физиологический антагонизм.

### V. Предупреждение повторных отравлений:

- образовательная работа с населением;
- воспитательная работа среди детей;
- уведомление регулирующих органов;
- психологическая и психиатрическая помощь (при суицидах).

Общая схема современной детоксикационной терапии представлена в табл. 4.

Относительно небольшое, но весьма значимое, число пациентов с отравлениями поступает в больницу с нарушениями витальных функций, такими как кома, обструкция дыхательных путей, дыхательная недостаточность, гипотермия, артериальная гипотензия, нарушения сердечного ритма или остановка эффективной сердечной деятельности. В этих случаях традиционный комплекс мероприятий по восстановлению и поддержанию витальных функций, который принято называть термином «первичная реанимация» (ресусцитация), имеет приоритет перед детальным обследованием пациента и попытками собрать анамнез. У пациента без сознания повышенное внимание должно быть уделено эффективности дыхания, предупреждению аспирации рвотных масс, устранению гипотензии, гипотермии и других возможных осложнений, что и является необходимым условием выживания.

Первичная реанимация представляет собой комплекс мероприятий, направленный на обеспечение проходимости дыхательных путей, эффективной вентиляции легких, перфузии головного мозга, диагностику и устранение состояний, несущих непосредственную угрозу жизни пациента. Эти мероприятия проводятся в порядке, обусловленном патофизиологией критических состояний, который для облегчения усвоения принято обозначать латинскими буквами (**A, B, C, D, E, F**) в том числе и по протоколу **C-A-B** (Circulation – Airways – Breathing) и являются приоритетными (рекомендации по проведению реанимационных мероприятий Европейского совета по реанимации (пересмотр 2015 г.)).

## Методы детоксикационной терапии

<b>I. Методы стимуляции естественных процессов очищения организма</b>	
<i><b>Стимуляция выведения</b></i>	
Очищение ЖКТ	Рвотные средства. Промывание желудка (простое, зондовое, гастральный лаваж). Промывание кишечника (кишечный лаваж, клизма). Слабительные средства (солевые, масляные). Фармакологическая стимуляция перистальтики кишечника (серотонина адипинат)
Форсированный диурез	Водно-электролитная нагрузка (пероральная, парентеральная). Осмотический диурез (мочевина, маннитол, сорбитол). Салуретический диурез (фуросемид)
Лечебная гипервентиляция легких	Оксигенотерапия, ИВЛ
<i><b>Стимуляция биотрансформации</b></i>	
Фармакологическая регуляция ферментативной функции гепатоцитов	Ферментативная индукция (барбитураты, этиловый спирт, меглюмин натрия (реамберин), флумецинол). Ферментативная ингибиция (хлорамфеникол, ниаламид, циметидин)
Усиление окисления	Натрия гипохлорит
Лечебная гипотермия	
Гипербарическая оксигенация (ГБО)	
<i><b>Стимуляция активности иммунной системы крови</b></i>	
Ультрафиолетовая физиогемотерапия	
Фармакологическая коррекция	Тактивин, миелопид
<b>II. Антидотная (фармакологическая) детоксикация</b>	
Химические противоядия	Контактного действия. Парентерального действия
Биохимические противоядия	Токсико-кинетические
Фармакологические антагонисты	
Антитоксическая иммунотерапия	Сыворотки
<b>III. Искусственная физико-химическая детоксикация</b>	
Аферетическая	Плазмаферез, лимфаферез, криаферез
Экстракорпоральные	Гемодиализ, плазмодиализ, лимфодиализ, гемофильтрация, гемодиофильтрация, плазмофильтрация, лимфофильтрация
Интракорпоральные	Перитонеальный диализ, кишечный диализ
Сорбционные экстракорпоральные	Гемо-, плазмо- и лимфосорбция, альбуминовый диализ по методике MARC, Prometheus, аппликационная сорбция
Сорбционные интракорпоральные	Энтеросорбция

# МЕТОДЫ СТИМУЛЯЦИИ ЕСТЕСТВЕННОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ

## ОГРАНИЧЕНИЕ ПОГЛОЩЕНИЯ ЯДА И ОЧИЩЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Несмотря на то, что удаление не всосавшегося лекарственного препарата из желудочно-кишечного тракта представляется весьма логичным действием, эффективность доступных и применяемых в клинической практике методов остается недоказанной, и чрезмерные усилия по удалению небольших количеств «безопасных» лекарств явно не имеют смысла. В настоящее время удаление не всосавшегося яда рекомендуется всем пациентам, за исключением случаев, когда пик токсичности уже пройден (длительный предшествующий временной интервал) или ожидаемый эффект будет минимальным.

**Вызванная рвота.** Проявлением защитной реакции организма, направленной на удаление яда, является возникновение рвотного рефлекса, который может быть усилен рвотными средствами или механическим раздражением корня языка («ресторанный» метод). Примером первого способа может быть рвота, индуцированная сиропом ипекакуаны, содержащим активные алкалоиды эметин и цефаелин. Хотя сироп ипекакуаны является эффективным рвотным средством, нет никаких доказательств того, что его использование предотвращает всасывание значимых количеств токсического материала, а, кроме того, его побочные эффекты (например, непрекращающаяся рвота, диарея, вялость, сонливость) могут осложнить диагностику отравления. В связи с этим индуцированная рвота у пациентов с острыми медикаментозными отравлениями в настоящее время рутинно не рекомендуется.

Второй способ является основным при само- и взаимопомощи при острых отравлениях на месте происшествия. Однако при ряде ситуаций (пациент в состоянии токсической комы и др.) индуцированная рвота может быть не выполнима и даже опасна в связи с существующим риском аспирации желудочного содержимого.

**Энтеросорбция** — наиболее простой и доступный неинвазивный метод детоксикации при ОМ, основанный на способности энтеросорбента, введенного орально или через зонд, связывать экзо- и эндогенные токсиканты, находящиеся в желудочно-кишечном тракте. Основные механизмы этого связывания — абсорбция, ионообмен, комплексообразование. Используемые в настоящее время энтеросорбенты обладают следующими положительными свойствами:

- нетоксичны и не метаболизируются до токсических компонентов;
- нетравматичны для слизистой оболочки, лишены раздражающего действия для слизистых полости рта, пищевода, желудка, кишечника;
- не вызывают диспептических расстройств и характеризуются хорошей эвакуацией из кишечника;
- имеют достаточную сорбционную емкость;

- отсутствует отрицательное воздействие на рН среды кишечника, секрецию и биоценоз микрофлоры, процессы в ткани кишечника;
- удобная форма и хорошие органолептические свойства.

Неспецифические энтеросорбенты осуществляют сорбцию токсикантов в желудке и в начальных отделах кишечника. Наиболее часто при ОМ используется ударная доза препарата или 3–4-кратный прием энтеросорбента.

Показания для применения энтеросорбции при ОМ:

- клинические — среднетяжелые и тяжелые острые пероральные отравления сорбирующими медикаментами;
- лабораторные — токсические концентрации лекарственных веществ в биологических средах (промывные воды из желудка и кишечника, кровь, моча); в качестве энтеросорбента в клинической практике чаще всего используется активированный уголь.

**Активированный уголь** адсорбирует широкий спектр лекарственных средств и ядовитых веществ. Основным условием эффективного использования активированного угля является как можно раннее его применение после острого отравления (желательно в течение первого часа), т. к. со временем абсорбционная активность его резко падает. Активированный уголь в дозе 50–100 г (1 г/кг массы тела), разведенный в 200 мл воды, назначается в случае приема внутрь значительного количества токсиканта, который заведомо адсорбируется углем, менее 1 ч назад или более 1 ч. При употреблении препаратов с замедленным всасыванием или обладающих антихолинергическим действием промывание желудка и назначение антидотов не показано. В современных рекомендациях указывается на эффективность многократного введения активированного угля, способствующего лучшей элиминации токсических агентов, при этом начальная доза составляет 1 г/кг, последующая — 0,5 г/кг каждые 2–4 ч как минимум 3 раза. Использование многократных доз активированного угля представляет собой повторное пероральное введение активированного угля и для увеличения элиминации препарата, который уже всосался в организм. Выведение препарата с малым объемом распределения (< 1 л/кг), низким рКа (что максимизирует транспорт через мембраны), низкой аффинностью связывания и длительным периодом полувыведения после передозировки, особенно вероятно, будет усилено несколькими дозами активированного угля. Многократный прием активированного угля также улучшает общий клиренс токсического агента, когда эндогенные процессы метаболизма нарушены вследствие печеночной и/или почечной недостаточности. Данные по эффективности активированного угля при отравлении медикаментами приведены в табл. 5.

Активированный уголь, принятый внутрь, адсорбирует вещества и в кишечнике, что может иметь значение в случаях отравления лекарственными препаратами с медленным высвобождением. Он также адсорбирует лекарства, которые выделяются с желчью, тем самым предотвращая их реабсорбцию в кишечнике, и связывает любое лекарство, которое диффундирует из кровотока в просвет кишечника. После всасывания лекарственные сред-

ства повторно попадают в кишечник путем пассивной диффузии, если их концентрация в кишечнике ниже, чем в крови. Скорость пассивной диффузии зависит от градиента концентрации и площади поверхности кишечника, проницаемости и кровотока. Иногда такие препараты, как дигоксин, могут активно секретироваться слизистой оболочкой кишечника, хотя вклад активной секреции в действие многократных доз активированного угля на клиренс препарата вряд ли будет больше, чем вклад пассивной диффузии.

Таблица 5

**Эффективность введения активированного угля при отравлении медикаментами**

Показан однократный прием активированного угля	Показан повторный прием активированного угля
Антигистаминные средства. Парацетамол. Салицилаты. Трициклические антидепрессанты. Метотрексан	Барбитураты. Дигоксин. Карбамазепин. Препараты с замедленным всасыванием. Теофиллин. Фенитоин. Хинин. Циклоспорин

Хотя многие эксперименты показали, что повторный прием активированного угля значительно увеличивает выведение лекарств, значительного улучшения результатов лечения у пациентов с острыми отравлениями в контролируемых клинических исследованиях не было получено. В настоящее время применение многократных доз активированного угля следует рассматривать только у пациентов, принявших опасное для жизни количество карбамазепина, дапсона, фенобарбитала, хинина и теофиллина.

У пациентов с расстройствами сознания активированный уголь не назначается из-за риска аспирации (если только пациент не заинтубирован трубкой с раздувной манжетой).

Клинический опыт у взрослых свидетельствует о том, что уголь следует вводить в начальной дозе 50–100 г, а затем со скоростью не менее 12,5 г/ч, предпочтительно через назогастральный зонд. У детей используются меньшие начальные дозы (10–25 г), потому что в педиатрической практике, как правило, принимаются меньшие количества яда и существенно меньше объем кишечника. У взрослых обычная общая энтеральная доза активированного угля составляет 200 г.

Активированный уголь с осторожностью применяется при вздутии живота, рвоте, отсутствии перистальтики. Для ускорения элиминации токсиканта и стимуляции кишечника назначается слабительное — 70-процентный раствор сорбитола в дозе 1–2 мл/кг или 10%-ный раствор магния сульфата в дозе 2–3 мл/кг или фортранс из расчета 1 пакет на 15–20 кг массы тела пациента (1 пакет разводится в 1 л воды).

## АСПИРАЦИЯ ЖЕЛУДОЧНОГО СОДЕРЖИМОГО И ПРОМЫВАНИЕ ЖЕЛУДКА

Избежать описанных выше осложнений при стимуляции рвотного рефлексa и назначения активированного угля позволяет использование зондового промывания желудка. И хотя в ряде современных исследований высокая эффективность метода ставится под сомнение, поскольку время эффективности метода (в течение 1 ч) в ряде случаев намного меньше времени, прошедшего от отравления до доставки пациента в стационар, тем не менее, в отечественных руководствах ему придается большое значение. Промывание желудка как на догоспитальном этапе, так и в стационаре, особенно важно, т. к. позволяет снизить концентрацию яда в крови пациента. При коматозных состояниях промыванию желудка должна предшествовать интубация трахеи с целью предотвращения аспирации рвотных и промывных вод. В клинике врачи иногда отказываются от промывания желудка, мотивируя длительным промежутком времени, прошедшим после приема яда. Однако многочисленные исследования показывают, что токсиканты могут задерживаться в желудке и кишечнике длительное время (до 2–3 сут) и повторно поступать в желудок из кишечника и за счет выделения их слизистой желудка, что свидетельствует все-таки о неправомерности отказа от промывания.

При отравлениях тяжелой степени рекомендуются повторные промывания желудка каждые 4–6 ч, необходимость в которых объясняется повторным поступлением токсиканта в желудок из кишечника, забросом в желудок желчи, содержащей ряд неметаболизированных веществ (клозапин, морфин и др.), рециркуляцией и выделением слизистой оболочкой желудка лекарственных средств (барбитураты и др.).

При кажущейся простоте данной процедуры во всех клинических ситуациях необходимо **строгое соблюдение техники промывания желудка**, включающей следующие этапы:

1. Получить устное согласие у пациента, находящегося в сознании.
2. У пациентов без сознания для защиты дыхательных путей в первую очередь выполнить интубацию трахеи.
3. Обеспечить доступность аспирации или стационарной аспирационной системы.
4. Придать пациенту положение на левом боку с опущенным головным концом.
5. Выполнить бережную постановку соответствующего размера и смазанного вазелином зонда в желудок и проконтролировать его нахождение в желудке.
6. Ввести через зонд в желудок 300–600 мл воды, подогретой до температуры тела, затем ее аспирировать. Повторить эти действия 3–4 раза. Ввести в желудок 50 г активированного угля, разведенного в 200 мл воды, и слабительные (натрия или магния сульфат), которые предотвращают десорбцию

препаратов из активированного угля, хотя эффективность последних с замедленным началом их действия (5–6 ч после введения) ставится под сомнение.

Неквалифицированные действия медперсонала и имеющиеся при отравлении медикаментозными средствами угнетения защитных рефлексов и снижение мышечного тонуса пищевода и желудка могут сопровождаться рядом осложнений — аспирацией промывными водами, разрывами слизистой оболочки глотки, пищевода, желудка, травмами с кровотечением и т. д.

Возможные осложнения при промывании желудка представлены на рис. 6.



Рис. 6. Осложнения зондового промывания желудка

Строгое соблюдение методики процедуры в большинстве случаев позволяет избежать данных осложнений. С современной точки зрения промывание желудка не следует рутинно использовать при лечении пациентов с острыми отравлениями, поскольку нет доказательств того, что оно улучшает исход, и при этом может вызвать серьезные осложнения. Эффективность удаления желудочного содержимого с помощью промывания желудка со временем снижается; поэтому лаваж следует рассматривать только у пациентов, которые проглотили опасные для жизни количества токсического агента в пределах одного часа назад. После промывания желудка рекомендуется вводить различные адсорбирующие и слабительные средства для уменьшения всасывания и ускоренного выведения токсических веществ из ЖКТ, однако из-за их низкой эффективности (медленного начала действия — через 5–6 часов после введения) они не имеют самостоятельного значения. Использование вазелинового масла более эффективно в связи с тем, что оно не всасывается, но обладает способностью связывать жирорастворимые токсические субстанции.

Наряду со слабительными для усиления перистальтики кишечника используется очистительная клизма, хотя ее эффективность ограничена временем, необходимым для прохождения яда из тонкой в толстую кишку. В клинической практике применяется и фармакологическая стимуляция — внутривенное использование 10–15 мл 4%-ного раствора калия хлорида на 40-процентном растворе глюкозы и 2 мл питуитрина внутримышечно или внутривенно 10 мг серотонина адипината в 20 мл физраствора. При необходимости введение повторяют каждые 30–40 мин, каждый раз увеличивая дозу на 10 мг. Применение серотонина не рекомендовано при отравлении amitриптилином.

**Кишечный лаваж.** Метод основан на непосредственном очищении тонкой кишки от токсикантов путем его промывания специальными солевыми растворами. Теоретически, чем быстрее медленно всасывающийся яд проходит через кишечник, тем меньше он всасывается. Противоположное может относиться к быстро всасывающимся лекарствам. Промывание всего кишечника растворами электролитов не приводит к абсорбции жидкости и электролитов, даже если большие объемы быстро вводятся через назогастральный зонд. Некоторые исследования на добровольцах показали существенное снижение биодоступности принимаемых внутрь лекарств, но контролируемых клинических испытаний не проводилось, и нет доказательств того, что ирригация всего кишечника улучшает исход лечения. Основываясь на исследованиях на добровольцах, ирригация всего кишечника может быть рассмотрена после потенциально токсического приема внутрь препаратов с замедленным высвобождением или препаратов с кишечнорастворимой оболочкой. В зависимости от показания и состояния пациента различают: *непрерывный лаваж* — в постоянном режиме введение раствора в дозе 500 мл/кг веса в течение 3–6 ч, *фракционный* — введение раствора порциями по 150–200 мл через каждые 5 мин в общем объеме до 2,0–2,5 л, *беззондовый* — пациент самостоятельно пьет раствор по 150–200 мл через каждые 5 мин в общем объеме 2,3–3 и более литров.

## МЕТОДЫ УСКОРЕНИЯ ЭЛИМИНАЦИИ ЯДА

**Форсированный диурез** — консервативный метод детоксикации, основанный на использовании лекарственных средств, вызывающих усиление диуреза. Особенно эффективен при отравлении гидрофильными токсическими веществами, которые выводятся преимущественно почками. С этой целью используются осмотические диуретики (маннитол), который распределяется во внеклеточном пространстве и не подвергается метаболизму, и салуретические диуретики (фуросемид) в разовой дозе 100–150 мг, наиболее часто используемый в настоящее время.

Метод форсированного диуреза является достаточно универсальным способом ускоренного выведения почками токсических веществ из организма (барбитуратов, amitриптилина, морфина, хинина, пахикарпина и многих дру-

гих лекарственных средств, которые выводятся преимущественно почками), значительно менее эффективен при выведении веществ, образующих прочные химические связи с белками и липидами (фенотиазин, клозапинин), при отравлении токсикантами, дающими в водном растворе кислую среду (барбитураты, салицилаты), требующие предварительного ощелачивания мочи.

Метод форсированного диуреза включает три этапа: **предварительная водная нагрузка, введение диуретика** (внутривенно болюсно фуросемид в дозе не менее 100 мг) и **заместительная инфузия растворами электролитов** под контролем показателей гемодинамики и водного баланса организма. Метод противопоказан при отравлениях, осложненных сердечно-сосудистой недостаточностью, и при нарушениях функции почек.

**Гемодилюция.** Метод аферентной терапии, основанный на разведении крови и снижении концентрации в ней токсиканта. Составляющие метода — водная нагрузка, которая может быть как в виде обильного питья, так и парентерального введения растворов. Помимо разведения (снижения концентрации токсического вещества) происходит восстановление объема циркулирующей крови (ОЦК) и стимуляция диуреза.

**Подщелачивание мочи.** Установлено, что повышение рН мочи способствует выведению салицилатов и фенобарбитала. Однако подщелачивание мочи не рекомендуется в качестве терапии первой линии при отравлении этими агентами, за исключением отравления салицилатами, т. к. многократные дозы активированного угля более эффективны в отношении элиминации фенобарбитала, а для выведения клинически значимого количества токсиканта в дополнение к подщелачиванию мочи требуется значительный диурез. Ощелачивание мочи является метаболически инвазивной процедурой, требующей частого биохимического мониторинга и соответствующего опыта со стороны медицинского персонала. Прежде чем приступить к подщелачиванию мочи, необходимо скорректировать гиповолемию, электролитные расстройства и метаболические нарушения. Бикарбонат натрия удобнее всего вводить внутривенно в виде 8,4%-ного раствора (1 ммоль бикарбоната/мл). Для получения эффекта требуется достаточно большое количество бикарбоната. Так введение 225 ммоль взрослому массой 70 кг позволяет достичь повышения рН мочи свыше 7,5, а в идеале — до 8,5. Поскольку введение бикарбоната натрия заставляет калий проникать в клетки, важно, чтобы у пациента была нормальная концентрация калия в сыворотке до начала введения бикарбоната натрия. Кроме того, бикарбонат натрия в 8,4%-ном растворе сильно раздражает вены, и в случае экстравазации может привести к серьезному повреждению тканей. Поэтому необходимо использовать венозные катетеры большого диаметра, а лучше вводить концентрированный раствор бикарбоната в центральную вену.

**Лечебная гипервентиляция.** Метод, позволяющий при использовании ИВЛ повысить минутный объем дыхания в 1,5–2 раза и усилить, таким образом, выведение токсических веществ, которые в значительной степени удаляются легкими. Из отрицательных сторон метода — нарушения газового со-

става крови (гипокапния), КОС (дыхательный алкалоз). Предпочтительнее прерывистая гипервентиляция под контролем параметров дыхания по 15–20 мин повторно через 1–2 ч в течение токсикогенной фазы отравления. Метод эффективен при отравлении газообразными ядами (сероуглерод, угарный газ), хлорированными углеводородами, и не имеет значимого клинического эффекта при отравлении медикаментами.

**Биотрансформация токсинов** — метод, основанный на использовании препаратов-индукторов или ингибиторов ферментов, влияющих на биотрансформацию ксенобиотиков с целью снижения их токсичности. В настоящее время известно более 200 таких средств, в клинической практике используются фенобарбитал, флумецинол (по 50–100 мг/кг массы тела 4 раза в сут), меглюмин натрия сукцинат (реамберин 5%-ный раствор по 400 мл внутривенно 2–3 раза в сут). Их применение показано при отравлении стероидными гормонами, антикоагулянтами кумаринового ряда, контрацептивными средствами, анальгетиками группы пиразолона, сульфаниламидами, цитостатиками, витамином D и др.

**Гипербарическая оксигенация** — метод усиления естественных процессов детоксикации при отравлениях ядами в токсикогенной стадии, биотрансформация которых происходит по типу окисления при непосредственном участии кислорода без образования более токсичных метаболитов (метгемоглобинообразователи — нитриты, нитраты и их производные). Метод не показан в токсикогенной стадии при отравлении ядами, биотрансформация которых протекает по типу окисления с летальным синтезом и образованием более токсичных метаболитов.

Компрессию и декомпрессию в барокамере проводят медленно (в течение 15–20 мин) с изменением давления, со скоростью 0,1 атм/мин и продолжительностью 40–50 мин под лечебным давлением 1,0–2,5 атм.

**Усиление окисления** — метод, основанный на способности гипохлорида натрия ускорять биотрансформацию токсикантов за счет освобождения активного кислорода и хлора, способных интенсивно окислять токсические вещества, моделируя функцию печени. Гипохлорид натрия вводится внутривенно капельно в концентрации 600 мг/л в объеме инфузии 400 мл и скоростью введения 7–10 мл/мин при изолированном применении и 13 мл/мин — при использовании в экстракорпоральном контуре.

*Показания:* клинические — отравления лекарственными средствами, метгемоглобинообразователями; лабораторные — длительная экспозиция токсических веществ в организме.

*Противопоказания:*

- острая сердечно-сосудистая недостаточность;
- выраженная гипокоагуляция;
- желудочно-кишечные кровотечения;
- гипогликемия;
- гипокалиемия;
- ацидоз.

## МЕТОДЫ ИСКУССТВЕННОГО УДАЛЕНИЯ ЯДА

Группа включает следующие методы: плазмаферез, гемодиализ, гемосорбция, перитонеальный диализ, обменное переливание. Эффективность данных методов детоксикации реализуется при следующих условиях:

– если принятая доза токсиканта является потенциально опасной, при этом риски отравления превышают возможные риски, связанные с проведением процедуры, — осложнения пункции и катетеризации центральных вен, гепаринизации, непосредственно самой процедуры;

– скорость элиминации токсического агента с помощью выбранной методики превышает или хотя бы сопоставима со скоростью естественных механизмов выведения, что позволяет снизить последствия отравления и развития органных дисфункций;

– концентрация токсического вещества в плазме достаточно высокая.

**Плазмаферез** — метод детоксикации организма путем непрерывного или дискретного удаления плазмы из цельной крови, содержащей токсические вещества, с помощью центрифуги или мембраны. За один сеанс (всего выполняется, как правило, 1–4 процедуры) удаляется 700–2500 мл плазмы с последующим замещением 5–10%-ным раствором альбумина, СЗП, коллоидами. Поскольку удаляются в основном вещества, находящиеся в свободном состоянии в плазме, то наибольший эффект достигается в соматогенной стадии острого отравления, а не в токсикогенной, когда многие токсиканты связаны с клетками крови. Кроме механического удаления яда, находящегося в плазме крови, плазмаферез стабилизирует гомеостаз, транспортную функцию крови и агрегатное состояние, улучшает микроциркуляцию и является методом профилактики острого почечного повреждения.

**Гемодиализ (ГД)** — наиболее эффективный метод удаления токсических веществ, основанный на способности искусственных (купрофан, целлофан и др.) и естественных (брюшина, мембраны клубочков почек, плевра и др.) мембран с размерами пор в 5–10 нм пропускать молекулы и ионы, но задерживать коллоидные частицы и макромолекулы. Принцип действия массообменника — создание потоков крови и диализирующей жидкости по обе стороны полунепроницаемой мембраны.

*Условия эффективности гемодиализа:*

– токсикант должен быть относительно низкомолекулярным (размер молекулы должен быть не более 8 нм) для свободной диффузии через полунепроницаемую мембрану;

– он должен растворяться в воде и находиться в плазме в свободном, не связанном с белками состоянии, или эта связь должна быть легко обратима, то есть при уменьшении концентрации свободного токсиканта во время диализа она должна непрерывно пополняться за счет освобождения от его связи с белком;

– токсикант должен циркулировать в крови определенное время, достаточное для подключения аппарата «искусственная почка» и прохождения через диализатор нескольких ОЦК, то есть не менее 6–8 ч;

– должна существовать прямая зависимость между концентрацией токсиканта в крови и клиническими проявлениями интоксикации, по которой определяют показания к гемодиализу и его длительность.

Показания к применению гемодиализа при острых медикаментозных отравлениях:

- барбитураты длительного действия;
- салицилаты;
- нестероидные противовоспалительные средства (анальгин, бутадион и другие производные пиразолона);
- антибиотики (аминогликозиды, хлорамфеникол);
- сульфаниламиды;
- мепротан (андаксин);
- пахикарпин и др.

Гемодиализ малоэффективен при отравлении медикаментами с высокой степенью связи с белками плазмы (барбитураты, фенотиазины) или с высокой степенью депонирования (трициклические антидепрессанты).

*Показателями* эффективности проводимого гемодиализа при отравлении медикаментами могут быть:

- *клинические* — положительная динамика в снижении выраженности основных симптомов отравления;
- *лабораторные* — заметное снижение концентрации токсиканта в плазме.

Операция гемодиализа эффективна в ранние сроки после отравления (в первые 4–6–8 ч), в сроки, когда в крови еще имеется яд в достаточно высокой концентрации. В более поздние сроки эффективность его значительно снижается.

*Противопоказания:*

- гипотензия, рефрактерная к введению вазопрессоров;
- желудочно-кишечные кровотечения.

**Перитонеальный диализ (ПД).** Принцип работы метода тот же, что и диализа, но в качестве мембраны выступает брюшина. В брюшную полость вшивается специальная фистула с раздувной манжетой, через которую между листками брюшины вводится перфорированный катетер, по которому, как правило, фракционно протекает диализирующий щелочной или кислый раствор в объеме 1700–2000 мл, что обеспечивает высокую степень выведения токсиканта и контроль за объемом вводимой и выводимой жидкости, а также предупреждает осложнения перитонеального диализа.

*Показания для проведения ПД:*

- *клинические* — невозможность выполнения экстракорпоральных методов искусственной детоксикации (экзотоксический шок, выраженный гемолиз и др.), отравления барбитуратами, салицилатами, хлорпромазином, жирорастворимыми ядами гепатотропного действия;

– *лабораторные* — критические концентрации в крови диализирующихся ядов с выраженным сродством к белкам.

Метод противопоказан:

- при обширном спаечном процессе в брюшной полости;
- очагах инфекции в брюшной полости;
- беременности более 15 нед.;
- опухолях в брюшной полости.

**Детоксикационная гемосорбция.** Метод основан на способности токсикантов фиксироваться на неселективных углеродных сорбентах природного или синтетического происхождения, обладающих большой площадью поверхности (до 1000 м<sup>2</sup>/г) и способностью образовывать ковалентные связи с токсическим веществом. Основное достоинство метода — интенсивное удаление из крови токсических веществ, что позволяет за короткое время снизить длительность их циркуляции, концентрацию яда и максимально рано начать проведение методов интенсивной терапии. Объем перфузии составляет 1–1,5 ОЦК (6–9 л) за сеанс продолжительностью 1 ч.

*Механизмы лечебного действия гемосорбции:*

- этиоспецифический — ускоренное удаление токсиканта (клиренс — 70–150 мл/мин), вызвавшего отравление;
- патоспецифический — элиминация патогенетически значимых токсикантов (например, «средних молекул», клиренс — 25–30 мл/мин);
- неспецифический — коррекция показателей гомеостаза (гемореология, микроциркуляция и др.).

*Показания:*

- *клинические* — отравления плохо диализирующимися ядами, выраженная клиническая картина отравлений ядами, длительно циркулирующими в крови;
- *лабораторные* — наличие в крови смертельных концентраций хорошо диализирующихся и критических концентраций плохо диализирующихся ядов.

*Противопоказания:*

- гипотензия, рефрактерная к введению вазопрессоров;
- желудочно-кишечные кровотечения.

Высокая клиническая эффективность гемосорбции отмечается при отравлении психотропными, снотворными средствами (барбитураты, депрессанты, фенотиазины, клозапин), салицилатами, хинином, пахикарпином, противотуберкулезными средствами и др. В ряде ситуаций в первые 1–2 ч после гемосорбции может наблюдаться повышение концентрации токсиканта в крови, так называемый эффект отдачи, который объясняется тем, что яд из крови удаляется гемосорбцией быстрее, чем перераспределяется из тканей в кровь.

При выборе того или иного метода детоксикации при острых медикаментозных отравлениях следует помнить следующее: эффективность применяемого метода напрямую зависит от объема распределения токсиканта,

выраженного в пересчете на килограмм массы тела пациента. При объеме распределения  $< 1,0$  л/кг (салицилаты, теофиллин, фенобарбитал, парацетамол и др.), когда яд распределяется в основном в сосудистом русле, рекомендована гемосорбция, при объеме распределения  $> 1,0$  л/кг (карбамазепин, клофелин, лоразепам, мидазолам, фентанил, дигоксин, диазепам, трициклические антидепрессанты, азалептин) лучше применить гемодиализ, поскольку токсикант распределяется в большем объеме биологических сред.

Объемы распределения некоторых лекарственных средств представлены в табл. 6.

Таблица 6

**Объемы распределения лекарственных средств**

Лекарственное средство (токсикант)	Объем распределения (л/кг)
Салицилаты	0,1–0,2
Теофиллин	0,45
Фенобарбитал	0,6
Парацетамол	0,9
Карбамазепин, клофелин, лоразепам, мидазолам	1–5
Фентанил, дигоксин	5–10
Диазепам, трициклические антидепрессанты, азалептин	$> 10$

Несмотря на имеющиеся разногласия в эффективности того или иного метода детоксикации при ОМ, определены методы выбора в зависимости от токсиканта (табл. 7).

Таблица 7

**Выбор метода детоксикации в зависимости от токсиканта**

Метод экстракорпоральной детоксикации	Удаляемые токсиканты
Гемосорбция	Колхицин, дигитоксин, глутетимид, фенобарбитал, лидокаин, мепробамат, метаквалон, метотрексат, N-ацетилцистеин, паракват, фенотиазины, прокаинамид, теофиллин, трициклические антидепрессанты
Гемодиализ	Барбитураты, салицилаты, парацетамол, амикацин, аминофиллин паракват, 5-фторурацил, ампициллин, анальгетики, гентамицин, изониазид, бромиды, химиотерапевтические средства, атенолол, азатиоприн, эрготамин, фолиевая кислота, канамицин, калий, пропранол, циклосерин, карбенициллин, маннитол, тобрамицин, фенобарбитал, цефамандол, теофиллин, тетрациклин, метилпреднизолон
Не диализируются	Бензодиазепины, циклофосфамин, клофелин, опиаты, диазоксид, дигоксин, магнезии сульфат, метаквалон, метотрексат, цинк, фенотиазины, трициклические антидепрессанты

## АНТИДОТНАЯ ТЕРАПИЯ

Термин «антидот» (синоним: противоядие) происходит от греч. *anti* (против) и *dotos* (данный) и буквально означает «даваемое против». Другими словами, антидоты — это препараты, способные обезвреживать яд в организме, устранять или значительно снижать его токсичность, влияя на начальные и ведущие механизмы развития патологического процесса.

Антидотная терапия — важная составная часть комплексного лечения различных видов острых медикаментозных отравлений, которая используется как на догоспитальном этапе врачами скорой помощи, так и в лечебно-профилактических учреждениях, а также в специализированных центрах (отделениях) по лечению острых отравлений. Особенности специфической антидотной терапии при отравлении медикаментозными средствами:

1. Количество вредных химических веществ, способных вызвать острые ОМ, на несколько порядков превышает число антидотов. Отсутствуют антидоты для многих лекарственных препаратов и синтетических наркотиков. При острых интоксикациях медикаментами ведущее значение приобретают мероприятия патогенетической и симптоматической терапии, направленные на устранение основных синдромов и симптомов поражения, а также методы искусственной детоксикации организма.

2. Антидоты в подавляющем большинстве — физиологически активные вещества (лекарства), которые обладают побочным действием на органы и системы организма. При этом многие современные противоядия — сильнодействующие, а подчас и весьма токсичные синтетические препараты. Следовательно, их применение возможно только в определенных допустимых дозах, а предпочтение отдается тем из антидотов, которые при прочих равных условиях обладают большой терапевтической широтой. Они обладают высокой специфичностью, лечебный эффект возможен только при условии установления данного вида отравления. В противном случае, при введении не соответствующего данному отравлению антидота, возможно проявление его токсического действия на организм пациента.

3. Антидоты наиболее эффективны только в токсикогенной стадии, где выполняют профилактическую роль, и не оказывают лечебного эффекта в соматогенной стадии отравления. Практически отсутствует лечебный эффект в терминальной стадии острого медикаментозного отравления, когда на первый план в лечении выступают методы интенсивной терапии.

Выделяют 4 группы лекарственных средств, обладающих свойствами антидотов при острых медикаментозных отравлениях, которые используются в настоящее время в клинической практике:

**1. Химические (токсикотропные) противоядия, включающие:**

– *группу энтеросорбентов или химических противоядий контактного типа действия*, которые оказывают положительное влияние на физико-химические свойства токсикантов в ЖКТ; в качестве примера могут служить различные синтетические сорбенты и активированный уголь;

– *группу противоядий парентерального типа*, оказывающих специфическое физико-химическое действие в гуморальной среде; к этой группе относятся тиоловые соединения (унитиол) и хелатообразователи (натрия кальция эдетат).

**2. Биохимические или токсико-кинетические противоядия**, оказывающие положительное влияние на биохимические реакции и метаболизм. Среди них — метиленовая синь при отравлении метгемоглобинообразователями и гипохлорид натрия с универсальным действием в качестве окислителя различных токсикантов (лекарственных средств).

**3. Фармакологические противоядия**, лечебный эффект которых основывается на феномене антагонизма и действии на одни и те же функциональные системы, что и токсиканты.

**4. Антитоксическая иммунотерапия** — не имеет существенного значения при отравлении ОМ, но используется при отравлении животными ядами в виде антитоксической сыворотки.

Положительный эффект антидотов достигается за счет следующих механизмов:

– *образование инертного комплекса с ядом* (например, дефероксамин, D-пеницилламин, димеркапрол, дигоксин-специфические антитела, гидросокобаламин, обидоксим, пралидоксим, протамин, берлинская лазурь, натрия кальция эдетат, сукцимер (DMSA), унитиол (DMPS));

– *ускорение распада яда* (например, ацетилцистеин, тиосульфат натрия);

– *снижение скорости превращения яда в более токсичное соединение* (например, этанол, фомепизол);

– *конкуренция с ядом за основные рецепторы* (например, налоксон, фитоменадион);

– *блокирование основных рецепторов, через которые опосредуются токсические эффекты* (например, атропин);

– *обход действия яда* (например, глюкагон).

**Антидоты, используемые в лечении острых медикаментозных отравлений.** Наиболее часто используемыми антидотами в лечении ОМ являются *N-ацетилцистеин* (при отравлении парацетамолом), *налоксон* (при отравлении опиоидными анальгетиками) и, возможно, *флумазенил* (при передозировке бензодиазепинов), которые применяются у пациентов без сознания. Другие противоядия с доказанной клинической эффективностью при ОМ и их начальные дозы представлены в табл. 8.

**Дефероксамин («Десферал»)** формирует стабильные водорастворимые комплексы с трехвалентными ионами железа, содержащимися в лекарственных препаратах (100 мг дефероксамина связывает 8,5 мг трехвалентного железа), при этом он не взаимодействует с железом цитохромов, миоглобина и гемоглобина. Циркулирует в крови, медленно метаболизируется ферментами плазмы, легко выводится почками, некоторое количество выделяется в ЖКТ с желчью и экскретируется с фекалиями. Не вызывает увеличения экскреции электролитов и микроэлементов. Хелатные комплексы деферок-

самина удаляются с помощью диализа, в связи с чем дефероксамин эффективен и у пациентов с почечной недостаточностью на фоне гемодиализа или гемодиализации. Дефероксамин плохо всасывается из ЖКТ и должен вводиться парентерально.

Таблица 8

**Антидоты при острых медикаментозных отравлениях и их начальные дозы**

<b>Токсический агент</b>	<b>Антидот, начальная доза</b>
Алкалоиды, снотворные, салицилаты, парацетамол, трициклические антидепрессанты, антигистаминные, барбитураты и др.	Активированный уголь, 50–100 г внутрь
Холинолитики (атропин)	Аминостигмин (2 мг внутривенно)
Бензодиазепины	Флумазенил (0,3 мг, до 3 мг в сут внутривенно)
β-адреноблокаторы	Глюкагон (5–10 мг внутривенно), атропин
Блокаторы кальциевых каналов, сердечные гликозиды, клофелин, пилокарпин	Атропин 0,1%-ный раствор (0,5 мг)
Изониазид, фтивазид	Пиридоксин (витамин В <sub>6</sub> 5%-ный раствор, 5 г)
Парацетамол	Ацетилцистеин (10%-ный раствор, 150 мг/кг внутривенно)
Сердечные гликозиды	Калия хлорид (10%-ный раствор, 10 мл внутривенно)
Антикоагулянты	Кальция хлорид (10%-ный раствор, 10 мл внутривенно)
Антикоагулянты непрямого действия	Викасол (5%-ный раствор, 5 мл внутривенно)
Гепарин натрия	Протамин сульфат (1%-ный раствор, 25–50 мг внутривенно)
Дигоксин и дигитоксин	Дигоксин-специфические фрагменты антител (400 мг)
Калия перманганат	Аскорбиновая кислота (5%-ный раствор, 10 мл внутривенно)
Пахикарпин, атропин	Прозерин (0,05%-ный раствор, 1 мл внутривенно)
Бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов	Глюкагон (5–10 мг внутривенно)
Метгемоглобинообразователи	Метилтиониния хлорид (метиленовый синий) 1%-ный раствор, 100 мл внутривенно)
Нервно-паралитические средства	Атропин, обидоксим, пралидоксим, азоксим
Олеандр	Дигоксин-специфические фрагменты антител
Опиоиды	Налоксон (0,4–2 мг внутривенно, внутримышечно)
Варфарин и другие антикоагулянты	Фитонадион (витамин К <sub>1</sub> ) (2–10 мг внутривенно медленно, подкожно)
Препараты железа	Дефероксамин (Десферал) (5–10 мг/кг/ч внутривенно)

В качестве антидота дефероксамин назначается при тяжелом отравлении препаратами железа (концентрация железа в плазме более 90 мкмоль/л или более 5 мг/л через 4–6 ч после приема) в дозе 10–15 мг/кг/ч внутривенно или внутримышечно до максимальной дозы 80 мг/кг.

**Унитиол** (дитиолпропансульфонат натрия) — донатор сульфгидрильных групп, образует водорастворимые нетоксичные комплексы с блокаторами тиоловых групп ферментов (тиоловыми ядами, находящимися в крови

и тканях), ускоряя их выведение из организма. Прочное связывание с блокаторами сульфгидрильных групп и быстрое выведение образующихся комплексов предупреждает повреждение тиоловых групп ферментов, способствует восстановлению их активности и приводит к уменьшению или полному устранению симптомов отравления. С доказанной эффективностью используется в качестве антидота при отравлении сердечными гликозидами.

Унитиол доступен для перорального, внутримышечного и внутривенного введения. Внутривенный путь следует предусмотреть при лечении тяжелой острой интоксикации неорганическими солями мышьяка или ртути, когда ЖКТ или состояние сердечно-сосудистой системы могут препятствовать его эффективному всасыванию из ЖКТ. При тяжелом остром отравлении вводят 3–5 мг/кг унитиола каждые 4 ч путем медленной внутривенной инфузии в течение 20 мин, возможен переход на пероральный прием в дозе 4–8 мг/кг каждые 6–8 ч.

**Флумазенил («Ромазикор»)** является селективным конкурентным антагонистом рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и единственным доступным специфическим антидотом при токсическом действии бензодиазепинов. Он способен обратить их эффект, но его следует использовать с осторожностью. Флумазенил не устраняет депрессию дыхательного центра, вызванную бензодиазепинами, и более чем у половины пациентов наблюдается повторное возвращение седации после его применения. Флумазенил потенциально опасен у пациентов, которые одновременно принимали проконвульсантные препараты, особенно трициклические антидепрессанты, а также у тех, кто имеет лекарственную зависимость от бензодиазепинов (риск острой абстиненции и припадков). Поэтому флумазенил не следует использовать рутинно при отравлении бензодиазепинами или в качестве диагностического теста. Его можно назначить, чтобы избежать вспомогательной вентиляции у пациента, которому в противном случае потребуется интубация трахеи, в особенности на фоне существующей хронической обструкции дыхательных путей. Препарат имеет короткий период полувыведения (40–80 мин), поэтому обычно требуется поддерживающая терапия.

В качестве антидота при передозировке бензодиазепинов у взрослых флумазенил вводится внутривенно медленно в дозе 0,2 мг (в течение 15–30 с). Если через 30 с ответ отсутствует, повторно вводится 0,3 мг (в течение 30 с). Если через 1 мин после этого нет ответа, вводятся повторные дозы (0,5 мг в течение 30 с, с интервалом в 1 мин) до максимальной кумулятивной дозы 3 мг/ч. В случае возврата седации можно вводить флумазенил повторно (с 20-минутными интервалами; не превышая разовой дозы 1 мг (со скоростью 0,5 мг/мин, и не более 3 мг/ч). В редких случаях может потребоваться титрование до общей дозы 5 мг; если после этого нет ответа в течение 5 мин, маловероятно, что седативный эффект является следствием передозировки бензодиазепинов.

**Глюкагон.** Является препаратом выбора для лечения тяжелой гипотензии/брадикардии на фоне отравления  $\beta$ -адреноблокаторами или блокаторами кальциевых каналов. Он позволяет обойти заблокированные  $\beta$ -рецепторы,

активируя аденилатциклазу и способствует синтезу цАМФ (который оказывает прямое  $\beta$ -стимулирующее действие на сердце) из аденозинтрифосфата (АТФ).

Глюкагон вводится внутривенно болюсно в дозе 50–150 мкг/кг (5–10 мг для взрослого) в течение 1 мин с последующей инфузией 1–5 мг/ч в зависимости от ответа. По своей эффективности на фоне отравления  $\beta$ -адреноблокаторами глюкагон превосходит катехоламины. Если брадикардия рефрактерна к введению повторных доз атропина (0,6–1,2 мг внутривенно), следует рассмотреть чрескожную или трансвенозную кардиостимуляцию. Обратить кардиотоксические эффекты  $\beta$ -адреноблокаторов с мембраностабилизирующей активностью (таких как, пропранолол, ацебутолол) может бикарбонат натрия, его следует рассматривать для лечения желудочковых аритмий. Иногда при судорогах может потребоваться введение 10–20 мг диазепама внутривенно. Если возникает бронхоспазм, следует использовать сальбутамол (альбутерол) через небулайзер. Кроме того нужно предусмотреть необходимость коррекции гипогликемии.

**Атропин** — холиноблокатор с преимущественным антиму斯卡риновым эффектом; ингибирует действие ацетилхолина в парасимпатических участках гладкой мускулатуры, ЦНС и секреторных желез, увеличивает сердечный выброс и подавляет секрецию экзокринных желез слизистых оболочек.

Использование атропина в качестве антидота при отравлении блокаторами кальциевых каналов, сердечными гликозидами, клофелином, пилокарпином предполагает его внутривенное введение в стартовой дозе 1–2 мг (0,02–0,1 мг/кг у детей). В последующем доза титруется для контроля ринореи, бронхореи, повышения частоты сердечных сокращений выше 80 уд./мин и восстановления САД более 80 мм рт. ст. Если первоначальная доза дает только частичный ответ, ее следует удваивать до тех пор, пока не будет получен необходимый клинический эффект. На передозировку атропина указывают признаки холинолитического синдрома — мидриаз, тахикардия, гиперемия кожных покровов, сухость слизистых, возбуждение, галлюцинации (зрительные или слуховые), мышечные подергивания, гиперрефлексия, опистотонус, ступор, кома, нарушения сердечного ритма, судороги (как правило, тонико-клонические).

**Кислород.** Ингаляция кислорода рассматривается как часть реанимации у любого пациента, находящегося в критическом состоянии, вызванного отравлением медикаментами. Сначала устанавливается максимально доступная концентрация кислорода в дыхательной смеси, затем она корректируется в соответствии с полученными данными о сатурации гемоглобина или парциального давления кислорода в артериальной крови. При отравлениях ядами, тропными к железу гемоглобина (метгемоглобинообразователи), кислород наряду со средством борьбы с гипоксией рассматривается в качестве антидота (конкурентный антагонизм за места связывания яда). Так, ингаляция 100-процентного кислорода с использованием плотно прилегающей лицевой маски является необходимой мерой лечения пациентов, нуждающихся

в респираторной поддержке. Если сознание отсутствует, нарастают явления острой дыхательной недостаточности, показана эндотрахеальная интубация и искусственная вентиляция легких. Длительное использование высоких концентраций кислорода необходимо для ускорения высвобождения монооксида углерода, связанного в тканях.

**Пиридоксин** — одна из форм витамина В<sub>6</sub>. Используется в качестве антидота при передозировке (отравлении) такими противотуберкулезными лекарственными средствами, как изониазид, фтивазид, механизм действия которых обусловлен антагонизмом с витамином В<sub>6</sub>. Токсичная доза изониазида составляет порядка 2–3 г при однократном приеме. Пиридоксин надо применять при подозрении на передозировку изониазида (фтивазида) или ее подтверждении даже без видимых судорог у пострадавшего. Оптимальная доза антидота должна соответствовать предполагаемому количеству принятого внутрь изониазида. Пиридоксин доступен в виде 5 или 10%-ного водного раствора пиридоксина гидрохлорида. Его вводят внутривенно медленно в течение 5 мин в разовой дозе 5 г (для взрослого), такая же доза может быть введена повторно с интервалами 5–20 мин в случае сохранения коматозного состояния или судорог. Если принятая внутрь доза изониазида неизвестна, сначала надо ввести 5,0 г пиридоксина, а затем с интервалами 30 мин еще по 5 г, пока не прекратятся судороги или пациент не придет в сознание. Пиридоксин нельзя смешивать в бутылке для внутривенного введения с бикарбонатом натрия. Когда судороги купированы, индуцированный припадками лактат-ацидоз пройдет спонтанно и введение бикарбоната натрия может вообще не понадобиться.

**Дигоксин-специфические фрагменты антител («Дигибинт»)** получают из антител, вырабатываемых у овец, иммунизированных дигоксином. Имеются сообщения об аллергических реакциях на дигоксин-специфические фрагменты антител. Пациенты, у которых известна аллергия на белок овцы, и пациенты, которые ранее получали фрагменты специфичных к дигоксину антител, вероятно, подвержены большему, чем другие, риску развития аллергической реакции. Во время и после их использования следует тщательно контролировать АД, ЭКГ и концентрацию калия.

Дигоксин имеет большее сродство к антителам, чем к участкам связывания в тканях. Водорастворимый комплекс дигоксин-антитело выводится с мочой. Фрагменты антител, специфичных к дигоксину, используются в лечении опасной для жизни интоксикации дигоксином или дигитоксином, при которой обычное лечение малоэффективно. Подсчитано, что 40 мг фрагментов антител могут связывать около 600 мкг дигоксина или дигитоксина, и расчет дозы основан на этой оценке и нагрузке на организм дигоксина (на основе принятого количества или, в идеале, на основе равновесной концентрации в плазме). Введение осуществляют путем внутривенной инфузии в течение 30 мин. Если имеет место неэффективное кровообращение, доза может быть введена в виде болюса. В случае неполного устранения или рецидива токсического действия дигоксина можно ввести дополнительную дозу. У пациентов с высоким риском аллергических реакций может быть проведена внутрикожная проба.

**Метилтионина хлорид («Метиленовый синий»)** используется в качестве антидота при отравлениях метгемоглобинообразователями, такими как нитрит натрия, амилнитрит, изопропилнитрит, анилин, динитробензол и др. Метиленовый синий действует как кофактор, способствующий увеличению эритроцитарной редукции метгемоглобина в присутствии НАДФН. Метиленовый синий окисляется до лейкометиленового синего, который является донором электронов для неферментативного восстановления метгемоглобина до оксигемоглобина. При высокой концентрации метгемоглобина 30-процентный метиленовый синий вводится внутривенно медленно в дозе 1–2 мг/кг (25–50 мг/м<sup>2</sup>) в виде 1%-ного раствора (10 мг/мл) в течение 5 мин. Такую же дозу можно повторно ввести в течение 1 ч, если симптомы гипоксии не исчезают. Для химических веществ, которые, подобно анилину, образуют активные метаболиты, могут потребоваться повторные дозы, но суммарная доза не должна превышать 7 мг/кг.

**Налоксон («Наркан»)** — антагонист опиоидных рецепторов, при введении в достаточной дозе способен обратить центральные эффекты любого опиоида. Начальная доза для взрослого составляет 0,4–2 мг внутривенно или внутримышечно. Если дыхание не восстанавливается, введение следует повторить через 2–3 мин до достижения дозы 10 мг. В случае, когда венозный доступ недоступен, альтернативой может быть внутримышечное введение, но начало действия будет более медленным. Если при введении налоксона в дозе 10 мг состояние пациента не улучшилось, можно сделать вывод о том, что угнетение дыхательного центра вызвано не опиоидами, а другими причинами или другими препаратами, в частности,  $\gamma$ -гидроксibuтиратом, который также вызывает сужение зрачков и потерю сознания. Период полувыведения налоксона составляет примерно 45–90 мин, поэтому продолжительность его действия намного короче, чем у большинства опиоидов. Налоксон можно вводить путем внутривенного титрования; рекомендуемая часовая доза составляет примерно две трети от дозы, необходимой для полного пробуждения пациента. Эту дозу следует пересматривать через регулярные промежутки времени в зависимости от периода полувыведения препарата, вызвавшего отравление. Чрезмерное введение налоксона вызывает «синдром отмены», сопровождающийся возбуждением, агрессией и рвотой. Использование налоксона не исключает другие поддерживающие меры, включая ИВЛ, которая рассматривается в качестве приоритета при тяжелых отравлениях опиоидами. С другой стороны, введение налоксона способно устранить обусловленную опиоидами гипотензию, и пациенты, которых лечат только искусственной вентиляцией легких, подвергаются риску излишне агрессивной инфузионной терапии.

**N-Ацетилцистеин** — препарат, используемый в качестве антидота при отравлении парацетамолом («Ацетамифеном»). Токсические эффекты парацетамола связаны с его метаболизмом. В терапевтических дозах 60–90 % парацетамола метаболизируется путем конъюгации с образованием глюкуроноида и сульфата. Гораздо меньшее его количество (5–10 %) окисляется

оксидазами со смешанной функцией и с образованием высоко реактивного соединения (*N*-ацетил-*p*-бензохинонимина, NAPQI), которое затем немедленно конъюгируется с глутатионом и впоследствии выводится в виде конъюгатов цистеина и меркаптурата. Только 1–4 % терапевтической дозы препарата выводится в неизменном виде с мочой. При передозировке все большее количество парацетамола метаболизируется путем окисления из-за насыщения безопасного пути сульфатной конъюгации. В результате запасы глутатиона в печени истощаются, и печень не может более деактивировать токсичный метаболит. Считается, что NAPQI имеет два отдельных, но дополняющих друг друга эффекта. Во-первых, он реагирует с глутатионом, тем самым истощая нормальную защиту клетки от окислительного повреждения. Во-вторых, это сильный окислитель, кроме того он инактивирует ключевые сульфгидрильные группы в некоторых ферментах, особенно в тех, которые контролируют гомеостаз кальция.

Ацетилцистеин действует путем восполнения клеточных запасов глутатиона, а также может восстанавливать повреждения, вызванные NAPQI, либо непосредственно, либо, что более вероятно, посредством образования цистеина и/или глутатиона. Он также может выступать как источник сульфгидрильных групп и, таким образом, разгружать путь сульфатной конъюгации парацетамола.

Токсической дозой парацетамола, требующей специфического лечения, считается 75 мг/кг, принятой в течение 24 ч. Если пациент поступает ранее, чем через 15 ч после приема, ориентиром тяжести отравления и назначения антидотной терапии может служить концентрация парацетамола в плазме крови. Общепринятой величиной пороговой концентрации считается величина 200 мг/мл. При более позднем поступлении концентрация парацетамола в плазме теряет прогностическое значение, парацетамол может вовсе не определяться. Оценка тяжести и прогноз строится на основании клиники и изменении лабораторных показателей (уровня внутриклеточных ферментов (АлТ, АсТ), МНО, венозного рН, концентрации креатинина в сыворотке крови).

В настоящее время используются две схемы лечения ацетилцистеином. Наибольшее распространение получил 21-часовой протокол: 150 мг/кг ацетилцистеина вводится внутривенно за 60 мин, затем — 50 мг/кг в течение следующих 4 ч и 100 мг/кг в течение оставшихся 16 ч. Также используется альтернативный 12-часовой протокол (100 мг/кг ацетилцистеина в течение 2 ч и 200 мг/кг в течение 10 ч), который связан с гораздо меньшим количеством побочных эффектов.

Если ацетилцистеин вводится в течение 8–10 ч после передозировки, чаще всего удается предотвратить развитие поражения печени. В более поздние сроки эффективность лечения быстро снижается. Кожная сыпь, ангионевротический отек, артериальная гипотензия и бронхоспазм имеют место у 10 % пациентов, получавших внутривенное введение ацетилцистеина (в режиме 21 ч). Гораздо чаще (до 70 %) отмечаются тошнота и рвота. Подобные реакции в ответ на введение болюса ацетилцистеина до 30 % случаев

требуют коррекции и лечения. Анафилактические реакции возникают значительно реже, они могут потребовать введения антигистаминных препаратов и/или бронходилататоров, таких как сальбутамол, в большинстве случаев достаточно временного прекращения инфузии.

**Фитонадион** (витамин  $K_1$ ) рассматривается в качестве антидота при отравлении варфарином и сходными с ним по действию родентицидами. Варфарин широко использовался в качестве родентицида до тех пор, пока у целевых видов не развилась устойчивость. Новые антикоагулянтные родентициды (иногда называемые «суперварфаридами»), такие как бродифакум, бромодиалон, хлорофацинон, куматетралил, дифенакум, дифацинон и флюкумафен, являются более мощными и более длительно действующими антагонистами витамина  $K_1$ , чем варфарин. Эти антикоагулянты ингибируют витамин  $K_{1-2,3}$ -эпоксидредуктазу и синтез витамина  $K$ , а, следовательно, и образование факторов свертывания крови II, VII, IX и X. Антикоагулянтный эффект отсутствует до тех пор, пока имеющиеся запасы витамина  $K$  и факторов свертывания крови не будут исчерпаны. Большая эффективность и продолжительность действия родентицидов-антикоагулянтов, по сравнению с варфарином, объясняются их большим сродством к  $K_{1-2,3}$ -эпоксидредуктазе, их способностью разрывать цикл синтеза витамина  $K$  более чем в одной точке, накоплением в печени и необычно длительным периодом полувыведения из-за высокой растворимости в липидах и энтерогепатической циркуляции. Случайный прием небольших количеств яда редко приводит к изменению свертывания крови, в то же время преднамеренное его употребление может привести к увеличению МНО на несколько недель или месяцев и, как следствие, к фатальным кровотечениям.

При активном кровотечении следует вводить сухой протромбиновый комплекс (который содержит факторы II, VII, IX и X) 25–50 ЕД/кг или свежемороженную плазму 15 мл/кг (при его отсутствии) вместе с фитонадином — 5 мг внутривенно медленно (у детей — 100 мкг/кг). Если у пациента, которому был назначен варфарин, возникает активное кровотечение, прием антикоагулянта следует прекратить.

При отсутствии активного кровотечения и МНО менее 4,0 лечение фитонадином не требуется. Если МНО больше 4, следует ввести фитонадион в дозе 5 мг внутривенно медленно (100 мкг/кг у детей), за исключением случаев, когда пациенту назначают антикоагулянты по терапевтическим показаниям.

Если пациенту назначены антикоагулянты, МНО больше 8 и нет активного кровотечения, отменяют варфарин (возобновить при МНО < 5), вводят фитонадион 0,5 мг внутривенно медленно и повторяют дозу, если МНО > 8 через 12–24 ч. Если МНО составляет от 6,0 до 8,0 и нет активного кровотечения, прием варфарина следует прекратить и возобновить, когда МНО станет < 5. Пациентам, которым требуется купирование коагулопатии после применения препаратов длительного действия, следует измерять МНО в течение двух недель. Невыполнение этого требования может привести к рецидиву нарушения свертывания и риску массивного кровотечения.

**Инсулин/глюкоза** — метод антидотной терапии (англ. hyperinsulinemia/euglycemia), используемый при лечении отравлений блокаторами кальциевых каналов, протекающих с тяжелой гипотензией и симптоматической брадикардией и рефрактерностью к другим видам лечения. В основе положительного действия метода лежит способность корригировать гипoinsулинемию, вызванную отравлением, и, как следствие, — улучшение утилизации глюкозы кардиомиоцитами. При этом необходим жесткий контроль глюкозы в крови каждые 15 мин в течение 1 ч после введения первой дозы или ее повышения, затем каждый час. Внутривенно болюсно вводится простой инсулин в дозе 0,5–1,0 ЕД/кг с последующим введением 25 г глюкозы. Поддерживающая доза — 0,5–1,0 ЕД/кг с инфузией глюкозы с целевыми показателями 5–10 ммоль/л (контроль глюкозы и уровня калия!!!). Метод не используется в отечественной клинической практике!

**Эпинефрин (Адреналин)** оказывает  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергические эффекты (купирует артериальную гипотензию и брадикардию), на чем и основываются показания к его применению: отравления  $\beta$ -адреноблокаторами, а также ангионевротический отек, обострение бронхиальной астмы и анафилаксия, возникновение которых возможно при любом медикаментозном отравлении. При гипотензии используется внутривенно 5 мг (0,05 мг/кг), при анафилаксии — внутримышечно, подкожно 0,3–0,5 мг.

**Кальций (хлорид или глюконат)** восстанавливает сократимость миокарда, нарушение которой возможно при отравлении блокаторами кальциевых каналов, а также при гиперкалиемии, вызванной отравлениями любыми другими медикаментозными средствами. Вводится внутривенно струйно 10 мл 10%-ного раствора хлорида кальция (0,1–0,2 мл/кг) или 10–20 мл 10%-ного раствора глюконата кальция (0,3–0,4 мл/кг), повторное введение при необходимости каждые 10–15 мин.

**Натрия бикарбонат** выступает как антидот при отравлении трициклическими антидепрессантами, а также для ощелачивания мочи и как средство коррекции метаболического ацидоза при ОМ. Назначается в дозе 1–2 мэкв/л до достижения рН артериальной крови 7,45–7,55 и рН мочи 7–8.

## НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ

При остром отравлении медикаментами все первоочередные лечебные мероприятия, проводимые врачом-токсикологом и/или реаниматологом, могут быть разделены, в зависимости от клинической ситуации, на две группы:

**I. Пациент в сознании.** Необходимо:

**1. Оценить жизненно важные функции пациента** — уровень сознания (ориентация, спутанность, беспокойство, сонливость и др.), ЧСС, АД, ЧД, сатурация, температура тела.

**2. Выяснить (по возможности) принятое отравляющее лекарственное средство**, его дозу, способ приема, время, прошедшее после его приема,

наличие рвоты и клинических проявлений после приема токсиканта, имеющиеся у пациента сопутствующие заболевания (соматические и психические).

**3. Провести соответствующие клинико-лабораторные и инструментальные исследования** в зависимости от предполагаемого отравления — общий анализ крови, глюкоза крови, уровень метгемоглобина, биохимический анализ крови, общий белок, мочевины, креатинин, печеночные ферменты, электролиты, КЩС, газы крови, общий анализ мочи и на миоглобин, ЭКГ, дополнительно, при необходимости, рентгенография органов грудной клетки (обследовать на предмет пневмонии и/или отека легких), КТ головы, лабораторный экспресс-анализ иммунными методами содержания лекарственных средств в биологических жидкостях (кровь, моча и др.). При подозрении на отравление аспирином и другими салицилатами, барбитуратами, дигоксином, парацетамолом, теофиллином, определение концентрации токсического агента в плазме обязательно.

**4. Пригласить на консультацию психиатра**, если пациент категорически отказывается от лечения с риском для его здоровья.

**II. Пациент без сознания. Необходимо:**

**1. Оценить жизненно важные функции организма пациента по правилу С-А-В:** С — гемодинамика (circulation), А — проходимость дыхательных путей (airways), В — адекватность дыхания (breathing):

– при отсутствии пульса на сонной или бедренной артериях начать сердечно-легочную реанимацию;

– освободить верхние дыхательные пути (убрать зубные протезы, аспирировать содержимое глотки, гортани и трахеи);

– выполнить респираторную поддержку при помощи мешка Амбу с подачей 100-процентного кислорода или лицевой маски с подачей 60-процентного кислорода, при необходимости провести интубацию трахеи;

– определить сатурацию, провести аускультацию легких;

– измерить АД;

– наладить ЭКГ-мониторинг;

– катетеризировать вену,

– начать инфузию кристаллоидов.

**2. Исключить гипогликемию** при помощи экспресс-теста на концентрацию глюкозы (при уровне глюкозы  $< 5$  ммоль/л наладить внутривенное введение концентрированной глюкозы).

**3. Купировать судорожный синдром** введением внутривенно 10–20 мг диазепама или 2–4 мг лоразепама.

**4. Оценить необходимость введения налоксона.** При подозрении на отравление опиатами (ЧД  $< 12$  в мин, точечные зрачки) следует ввести налоксон внутривенно по 800 мкг каждые 2–3 мин (до 4 раз), пока ЧД не станет  $> 15$  в мин. При неэффективности наладить его внутривенную инфузию (2 мг налоксона на 500 мл 5%-ного раствора глюкозы или физраствора с контролем скорости введения).

**5. Собрать анамнез** на основании сведений, полученных от бригады скорой помощи, сопровождающих лиц, а также информации из медицинской документации и т. д.

**6. Провести объективное исследование:**

– выполнить физикальное исследование с выявлением повреждений кожи, следов инъекций и т. д.;

– выявить ключевые клинические признаки, косвенно указывающие на этиологию отравления.

**7. Выполнить необходимые лабораторные и инструментальные исследования** с целью получения дополнительных данных для установления медикамента, вызвавшего отравление. Это, как правило, развернутый общий анализ крови и мочи, глюкоза, биохимический анализ крови, креатинин, электролиты, газы и рН артериальной крови, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, КТ головного мозга и др., необходимое лабораторное определение токсического агента в биологических жидкостях.

**8. Определить показания для госпитализации пациента в отделение реанимации** (необходимость в расширенной респираторной поддержке и интубации трахеи, 8 и ниже баллов по шкале Глазго, гиповентиляция, низкая сатурация, судорожная готовность и повторяющиеся судороги, наличие опасных аритмий, артериальная гипотензия, резистентная к инфузионной терапии и др.).

## **ОТРАВЛЕНИЯ ТРИЦИКЛИЧЕСКИМИ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ (АМИТРИПТИЛИНОМ)**

Антидепрессанты — класс лекарственных средств, имеющих одинаковую трициклическую структуру, специфически снимающих депрессию и включающих 3 поколения препаратов: трициклические — amitriptyline, гетероциклические — maprotiline и селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина (СИОЗС) — fluoxetine. Хотя первоначально и были разработаны как антидепрессанты, в настоящее время применение их в этом качестве несколько сократилось в связи с появлением альтернативных средств с более благоприятным профилем безопасности. Сегодня чаще применяются для лечения хронической и невропатической боли. Являются причиной 20 % всех летальных отравлений, преимущественно с суицидальной целью. Препараты оказывают *фармакологическое* (антидепрессивное, анксиолитическое, седативное действие) и *токсическое* (психотропное, нейро- и кардиотоксическое действие).

*Токсическая доза* — 500 мг, *смертельная* — 1200 мг (10–20 мг/кг).

**Токсикокинетика.** Хорошо всасываются из ЖКТ, первые симптомы наблюдаются уже через 30–40 мин, хотя в ряде клинических ситуаций (замедленная перистальтика кишечника) может наблюдаться их замедление. Пиковая концентрация в крови достигается через 2–8 ч. Имеют высокий объем распределения и высокую степень связывания с белками плазмы крови (90–98 %), что способствует длительной циркуляции препарата в крови.

Активно метаболизируются в печени, выделяются преимущественно через почки и кишечник в виде метаболитов. Взаимодействуют с рядом препаратов, усиливая их токсические проявления.

**Клинические проявления при отравлении трициклическими антидепрессантами** включают изменения:

– *со стороны ЦНС* — возбуждение (тремор, тревожное возбуждение, фасцикуляция, судороги) или депрессия (сонливость, ступор, кома);

– *со стороны сердечно-сосудистой системы* — умеренная гипотензия, синусовая тахикардия (практически всегда присутствует на ранних этапах отравления и связана с блокадой обратного захвата норэпинефрина и антихолинергическим эффектом), брадикардия (на более поздних этапах отравления из-за истощения катехоламинов), изменения на ЭКГ (расширение комплекса QRS более 100–120 с, смещение фронтальной оси вправо), аритмии (наджелудочковая, желудочковая), нарушения АВ-проводимости. Как правило, брадиаритмии свидетельствуют о тяжести отравления и плохом прогнозе. В тяжелых случаях развивается рефрактерная к проводимой терапии гипотензия;

– *антихолинергический эффект* — расширение зрачков, сухость кожных покровов и слизистых, мышечные подергивания, ослабление перистальтики, задержка мочеиспускания;

– *со стороны дыхания* — нарушения по аспирационно-обтурационному и центральному типу.

*Легкая степень отравления* характеризуется сухостью слизистых оболочек, расширением зрачков и нарушением зрения, повышением температуры тела, рвотой, тахикардией, дисфагией, нарушением мочевыделения, нарушением концентрации внимания, гипертензией.

*Средняя степень отравления* характеризуется тахикардией, амнезией, дезориентацией, путанностью сознания, бредовым состоянием, одышкой, дизартрией, возбуждением, аритмией, гипотензией, сердечной недостаточностью.

*Тяжелая степень отравления* может сопровождаться делирием, галлюцинациями, судорогами, ригидностью мышц, угнетением дыхания, сосудистым коллапсом, поражением печени в виде токсической гепатопатии, токсической тромбоцитопенией, лейкопенией, сопором, комой.

При тяжелом отравлении трициклическими антидепрессантами на фоне фибрилляции желудочков, рефрактерного кардиогенного шока и эпистатуса достаточно быстро может наступить смертельный исход.

**Основные клинические признаки отравления трициклическими антидепрессантами** — нарушения сознания различного характера, часто в виде тревожного делирия с галлюцинациями, спутанность сознания вплоть до глубокой комы, приступы клонико-тонических судорог а также расстройства сердечной деятельности в виде бради- и тахиаритмий, внутрисердечных блокад, фибрилляции желудочков, коллапса. Может наблюдаться резкое ухудшение состояния.

**Набор необходимых диагностических обследований** включает общий анализ крови и мочи, глюкозу крови, биохимический анализ крови с электро-

литами, КЩС, газы крови, ЭКГ, дополнительно, при необходимости, рентгенография органов грудной клетки (обследовать на предмет пневмонии и/или отека легких). Лабораторный экспресс-анализ иммунными методами содержания трициклических антидепрессантов в биологических жидкостях не информативен, может дать ложноположительный результат и не всегда коррелирует со степенью токсичности отравления.

#### **Неотложная помощь:**

1. Обеспечение проходимости дыхательных путей, респираторная поддержка (следует помнить о внезапной остановке дыхания), оксигенация, масочная вентиляция, интубация трахеи при показаниях к ней. В тяжелых случаях — восстановление дыхания и сердечной деятельности (алгоритм С-А-В).

2. Зондовое промывание желудка многократно (удаление яда из желудка), у пациентов без сознания — после интубации трахеи.

3. Назначение энтеросорбентов (многократно активированный уголь в дозе до 1 г/кг массы пациента — до 90 г перорально, полисорб или белый уголь — 700 мг).

4. Назначение слабительного — 5–10%-ный раствор цитрата магния или 10%-ный раствор сульфата магния и препаратов, усиливающих перистальтику кишечника (серотонин).

5. Кишечный лаваж при тяжелой степени отравления (введение через кишечный двухпросветный зонд до 30 л солевого электролитного раствора с последующей диареей).

6. Инфузионная терапия. Введение изотонических растворов натрия хлорида и глюкозы 10–15 мл/кг на фоне стимуляции диуреза под контролем гемодинамики (фуросемид в дозе 2–5 мг/кг массы тела).

7. Ощелачивание крови у пациентов с артериальной гипотензией и удлинением интервала QRS — внутривенное введение гидрокарбоната натрия в дозе 1–2 мэкв/кг для поддержания рН артериальной крови 7,45–7,55 и мочи на уровне 8,0–8,5.

8. В случаях тяжелой гипотензии внутривенно:

– норэпинефрин (норадреналин) (препарат выбора) в начальной дозе 2 мкг/мин, затем по показаниям дозу можно увеличить;

– эпинефрин (адреналин) в начальной дозе 1 мкг/мин;

– допамин в дозе от 2–5 до 7–10 мкг/кг/мин (требует более высоких доз).

9. В случае развития аритмии назначают:

– ингибитор ацетилхолинэстеразы аминостигмин в дозе 0,01–0,02 мг/кг массы тела внутривенно медленно, разведенного в 5%-ном растворе глюкозы, возможны повторные введения до урежения пульса; применяется с большой осторожностью, ибо может привести к ухудшению проводимости и сократимости миокарда, усилить гипотензию, судороги;

– лидокаин в дозе 1,0–1,5 мг/кг массы тела;

– атропин 1 мл 0,1%-ного раствора внутривенно при брадиаритмии, повторное введение через 1 ч.

10. При развитии АВ-блокады — установка водителя ритма.

11. При судорогах и возбуждении:

– показано введение 5–10 мг диазепама или

– лоразепама 2–6 мг внутривенно;

– как временная мера при некупирующихся обычными препаратами судорогах, возможно применение мышечных релаксантов.

12. При развитии кардиотоксического эффекта — витамин E, глюкокортикостероиды.

13. Специфических антидотов нет.

14. Гемодиализ и экстракорпоральная гемоперфузия (наиболее быстрое снижение концентрации трициклических антидепрессантов в крови). Однако ввиду большого объема распределения методы экстракорпоральной детоксикации при данном отравлении не обладают высокой эффективностью.

### ОТРАВЛЕНИЯ БЛОКАТОРАМИ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

(АМЛОДИПИНОМ, НИФЕДИПИНОМ, ВЕРАПАМИЛОМ, ДИЛТИАЗЕМОМ)

Достаточно большая и широко используемая в настоящее время в клинической практике группа лекарственных средств для лечения стенокардии, коронарospазма, кардиомиопатии, артериальной гипертензии, суправентрикулярных аритмий, мигренеподобных головных болей. Данная группа объединяет 3 класса препаратов:

– фенилалкиламины (верапамил), вызывающие расширение кровеносных сосудов и снижение АД без рефлекторной тахикардии, отрицательное хронотропное и инотропное действие;

– дигидропиридины (нифедипин), приводящие к снижению общего периферического сопротивления сосудов и снижению АД, небольшому отрицательному инотропному действию с рефлекторной тахикардией;

– бензодиазепины (дилтиазем), вызывающие снижение общего периферического сопротивления сосудов и снижение АД, первоначальное увеличение ЧСС и сердечного выброса, прямой отрицательный хронотропный эффект со снижением ЧСС.

Общей для всех блокаторов является способность предотвращать поступление кальция в мышечные клетки, что приводит к снижению их сократительной активности и автоматизма. Данные лекарственные средства нарушают процесс выделения инсулина поджелудочной железой, что приводит к гипергликемии. Представители группы оказывают *фармакологическое* гипотензивное и *токсическое действие* — кардиотоксический эффект с нарушением сократимости и проводимости миокарда.

**Токсическая доза амлодипина** — около 100 мг; считается, что любая доза, превышающая терапевтическую, может рассматриваться как токсическая. **Летальной** может считаться доза, превышающая разовую терапевтическую в 10 раз.

**Токсикокинетика.** Медленно всасывается из ЖКТ, симптоматика может появиться уже через 60 мин после приема препарата либо при замедленном всасывании спустя несколько часов, максимум действия наблюдается через 6–10 ч. Биодоступность у верапамила составляет 20 %, у нифедипина — 40–60 %, у амлодипина — 60–65 %. Связь с белками плазмы — 90–97 %. Практически на 90 % метаболизируется в печени до неактивных метаболитов и выводится почками. Период полувыведения составляет 36–48 ч, объем распределения достаточно большой — 4–6 л/кг.

**Клинические проявления при отравлении блокаторами кальциевых каналов:**

– со стороны сердечно-сосудистой системы — артериальная гипотензия, брадикардия с переходом в асистолию, рефлекторная тахикардия (при крайне высоких дозах нифедипина), нарушения внутрижелудочковой проводимости, отек легких;

– со стороны ЦНС — тревожность, возбуждение, угнетение, спутанность сознания, судороги, кома;

– со стороны ЖКТ — тошнота, рвота, метаболический ацидоз, гипергликемия.

**Основные клинические признаки отравления** — развитие гипотензии и брадикардии на фоне содержания в крови блокаторов кальциевых каналов.

Набор **необходимых диагностических обследований** включает общий анализ крови и мочи, глюкозу крови, газы крови, биохимию с электролитами (К, Са, Mg), креатинин. Из инструментальных — ЭКГ, кардиомониторинг. Также используется лабораторное химико-токсикологическое исследование содержания в крови токсиканта, хотя оно не всегда доступно для экстренной диагностики.

**Неотложная помощь:**

1. Обеспечение проходимости дыхательных путей, респираторная поддержка (следует помнить о нарушениях со стороны органов дыхания), оксигенация, масочная вентиляция, интубация трахеи при показаниях к ней, ИВЛ, кардиомониторинг. В тяжелых случаях — восстановление дыхания и сердечной деятельности (алгоритм С-А-В).

2. Зондовое промывание желудка, энтеросорбция, кишечный лаваж.

3. Активированный уголь — 1 г/кг массы тела (доказана его высокая эффективность), в том числе и в случае приема одновременно нескольких лекарственных средств.

4. Внутривенные инфузии (с осторожностью пациентам с гипотензией, под постоянным контролем волемического статуса).

5. Кальция хлорид (может вызывать сильное раздражение по ходу вены и некрозы при экстравазации) или кальция глюконат (предпочтителен при ацидозе) — 10%-ные растворы внутривенно медленно по 20–30 мл (до 10–30 г/сут) с контролем уровня кальция в сыворотке крови.

6. При гипотензии и брадикардии:

– допамин (дофамин) внутривенно, начинать с 0,75 мг/кг, далее капельно — 2–20 мкг/кг/мин, титровать до получения эффекта; при неэффективности — кардиостимуляция;

– адреналин внутривенно 1–2 мкг/мин, титровать до достижения эффекта;

– норадреналин внутривенно начинать с 2–4 мкг/кг/мин и титровать до 1–2 мкг/кг/мин.

7. Инсулиноterapia высокими дозами, начинают с болюса 0,5–1,0 ЕД/кг с последующей инфузией 0,5–1,0 ЕД/кг/ч на фоне инфузии глюкозы для поддержания уровня глюкозы 5–10 ммоль/л (контроль уровня глюкозы в крови каждые 30–60 мин).

8. Глюкагон внутривенно в начальной дозе 0,05 мг/кг, затем при необходимости повторно через 10 мин.

9. С учетом большого объема распределения лекарственных средств данной группы гемодиализ и гемосорбция малоэффективны.

### **ОТРАВЛЕНИЯ НЕНАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ (АНАЛЬГИНОМ, ДИКЛОФЕНАКОМ, ИБУПРОФЕНОМ И ДР.)**

Достаточно распространенная в клинической практике группа безрецептурных (средства домашней аптечки) и рецептурных лекарственных средств, включающая анальгин, диклофенак, фенпрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, мелоксикам, напроксен, пироксикам и др. Частота острых отравлений ненаркотическими анальгетиками связана с их легкодоступностью и наличием, как правило, в каждой домашней аптечке. Как правило, отравления ими не высокой степени тяжести, за исключением отравлений у пациентов с ХСН и почечной недостаточностью или при употреблении чрезвычайно высоких доз лекарственных средств. Оказывают *фармакологическое* анальгезирующее, противовоспалительное, жаропонижающее действие и *токсическое* нейро-, гемато-, нефротоксическое действие.

**Токсические дозы** превышают во много раз разовую терапевтическую (например, для анальгина токсическая доза составляет 10 г).

**Токсикокинетика.** Быстро всасываются из ЖКТ. Клиническая картина развивается в течение 35–55 мин, связывание с белками плазмы — 90–98 %. Метаболизируется путем деметилирования в печени. Период элиминации составляет 2–3 ч, выводятся почками.

**Клинические проявления при отравлении ненаркотическими анальгетиками:**

– со стороны сердечно-сосудистой системы — гипотония, тахикардия;

– со стороны ЖКТ — тошнота, рвота, боль в эпигастрии;

– со стороны центральной нервной системы — головокружение, сонливость, ступор, асептический менингит, судороги;

– со стороны дыхания — апноэ, гипервентиляция, отек легких, пневмония, возможно развитие метгемоглобинемии как следствие гемической гипоксии;

– со стороны мочевыделительной системы — острое почечное повреждение, гиперкалиемия, тубулярный некроз, острый интерстициальный нефрит;  
– со стороны печени — печеночно-клеточное повреждение, желтуха, метаболический ацидоз;  
– реакция гиперчувствительности — ангионевротический отек, крапивница.

**Основные клинические признаки отравления** — диспептические расстройства, нарушение психики (сопор, оглушение, бредовое состояние), метаболический ацидоз.

**Набор необходимых диагностических обследований** включает анамнез, клиническую картину, приведенную выше, из лабораторных — развернутый анализ крови, общий анализ мочи, уровень метгемоглобина, биохимический анализ крови — общий белок, мочевины, креатинин, печеночные ферменты, КЩС, глюкоза крови, газы крови, электролиты (K, Ca, Mg), КФК и функциональные пробы печени и почек. Из инструментальных методов — ЭКГ, кардиомониторинг, КТ головы (при выраженных нарушениях психического статуса), РГОГК (исключить пневмонию). Лабораторное химико-токсикологическое исследование содержания в крови и моче лекарственного средства, хотя оно не всегда доступно и информативно для экстренной диагностики.

#### **Неотложная помощь:**

1. Постельный режим, полный покой, обильное питье. В случае легкого отравления — вызванная рвота (раздражение зева, назначение солевого раствора, подкожное введение 1 мл 0,5%-ного раствора апоморфина).

2. Обеспечение проходимости дыхательных путей, респираторная поддержка, оксигенация, масочная вентиляция, интубация трахеи при показаниях к ней. В тяжелых случаях — восстановление дыхания и сердечной деятельности (алгоритм С-А-В).

3. Зондовое промывание желудка водой (при условии обеспечения защиты верхних дыхательных путей).

4. Назначение энтеросорбентов (многократно активированный уголь в дозе 1–2 г/кг массы пациента или белый уголь 700 мг).

5. Обеспечение венозного доступа, инфузионная терапия. Введение изотонических растворов натрия хлорида и глюкозы со скоростью 10–15 мл/кг на фоне стимуляции диуреза под контролем гемодинамики (фуросемид в дозе 2–5 мг/кг массы тела).

6. Ощелачивание крови — внутривенное введение гидрокарбоната натрия 7,4 г в 1 л 5%-ного раствора глюкозы со скоростью 10–15 мг/кг/ч. Дальнейшая скорость инфузии подбирается под контролем pH крови, мочи и ЦВД.

7. При изменении психостатуса — внутривенно налоксон 0,4–2,0 мг и тиамина хлорид 1 мл.

8. Липоевая кислота внутривенно или внутримышечно в дозе 15–30 мг/кг массы тела в сутки.

9. Глюкокортикостероиды в дозах в зависимости от степени тяжести печеночной недостаточности (по уровню АЛАТ).

10. Витамин К внутривенно (не внутримышечно!) по 10 мг.
11. Фолиевая кислота по 15 мг внутрь 1 раз в сут.
12. Витамин Е по 1 мл 10%-ного раствора внутримышечно.
13. Тиосульфат натрия в дозе 25 мг/кг внутривенно.
14. Метиленовый синий 1%-ный раствор в дозе 1–2 мг/кг внутривенно при наличии метгемоглобина, при необходимости повторять каждые 4 ч.
15. Эфферентная терапия — обменный плазмаферез, гемокарбоперфузия, гемодиализ с ультрафильтрацией по показаниям, гемодиализ малоэффективен в связи с высокой степенью связывания НПС с белками крови.

### ОТРАВЛЕНИЯ САЛИЦИЛАТАМИ (АСПИРИНОМ)

Отравление салициловой кислотой (аспирином) — одно из наиболее распространенных и частых ОМ из домашней аптечки в силу его широкого применения как у взрослых, так и у детей. Прием более 10 г аспирина может вызвать у взрослых отравление средней или тяжелой степени. Препарат оказывает *фармакологическое* анальгезирующее, жаропонижающее, антиагрегатное и противовоспалительное действие; *токсическое* включает нейротоксическое, гематотоксическое и нефротоксическое действие.

**Токсикокинетика.** Хорошо всасывается в желудке и кишечнике, при приеме таблеток, покрытых оболочкой, время абсорбции может значительно удлиниться. После всасывания в кишечнике аспирин деацетилизуется в печени и гидролизуется специальными эстеразами. Период полувыведения составляет от 2 до 30 ч. Почти не связывается с белками, легко проникает во все ткани, метаболизируется в печени. Выводится почками до 60 % в неизменном виде и метаболитами, усиливается при ощелачивании мочи, что увеличивает ионизацию салицилатов, снижая их реабсорбцию.

**Пороговая доза** салицилата составляет 80–100 мг/кг, доза 150–300 мг/кг вызывает отравление средней тяжести, **тяжелое отравление** связано с приемом 300–800 мг/кг массы тела.

**Клинические проявления** при отравлении салицилатами:

– *средней степени тяжести* — головная боль, головокружение, шум в ушах с нарушением слуха, гипервентиляция, тошнота, рвота, боль в эпигастрии, лихорадка;

– *тяжелой степени тяжести* — звон в ушах, глухота, упорная рвота (иногда кровавая), кровотечения из ЖКТ, галлюцинации, делирий, судороги, ступор, кома, некардиальный отек легких, метаболический ацидоз, гипо- или гипергликемия, повреждения почек.

Отравления салицилатами, протекающие с клинической картиной нарушения психического статуса, отеком легких и стойким метаболическим ацидозом расцениваются как тяжелые и требуют госпитализации в ОИТР и немедленного начала интенсивной терапии. При несвоевременной постановке диагноза у врачей может возникнуть ложное представление о безопасности отравления на фоне снижения уровня салицилатов, хотя последнее может

быть связано с переходом салицилатов в ткани, в том числе и в ткань мозга, и сопровождаться усилением интоксикации.

Тяжелое отравление салицилатами характеризуется развитием на ранней стадии респираторного алкалоза в результате стимуляции дыхательного центра. В дальнейшем, на фоне высоких цифр содержания токсического агента в крови, происходит угнетение дыхательного центра (угнетение цикла Кребса) и развивается метаболический ацидоз, иногда с крайне низкими значениями рН, с сопутствующим респираторным алкалозом, нарушениями метаболизма глюкозы (гипо- и гипергликемия), а также нарушением гемостаза. Период полувыведения аспирина при пероральном отравлении может достигать 30 ч. Самые частые причины смерти — отек легких и отек мозга, желудочковые дизритмии и сердечно-сосудистый коллапс.

**Основные клинические признаки отравления** — нарушения психического статуса и диспептические расстройства.

**Набор необходимых обследований** пациента с отравлением аспирином:

- общий анализ крови;
- протромбиновое время (может быть повышено);
- креатинин, натрий, калий (часто гипокалиемия);
- глюкоза (возможна гипогликемия);
- газы крови, рН (респираторный алкалоз, метаболический ацидоз);
- рентгенография органов грудной клетки (исключить отек легких);
- концентрация салицилатов в плазме.

**Неотложная помощь:**

1. Обеспечение проходимости дыхательных путей, респираторная поддержка, оксигенация, масочная вентиляция, интубация трахеи при показаниях к ней, кардиомониторинг. В тяжелых случаях — восстановление дыхания и сердечной деятельности (алгоритм С-А-В).

2. Промывание желудка (обязательно при приеме более 10 г аспирина, не позднее 4 ч назад).

3. Назначение энтеросорбентов (многократно активированный уголь в дозе 1 г/кг массы пациента). При тяжелом отравлении может назначаться по 30–50 г каждые 3–5 ч в общей дозе 300–600 г.

4. Инфузионная терапия. Введение изотонических растворов натрия хлорида и глюкозы со скоростью 10–15 мл/кг на фоне стимуляции диуреза (фуросемид в дозе 2–5 мг/кг массы тела) для поддержания диуреза 1–2 мл/кг/ч.

5. Ощелачивание мочи — внутривенное введение бикарбоната натрия 7,4 г в 1 л 5%-ного раствора глюкозы со скоростью 10–15 мг/кг/ч или 2–4 мл/кг/ч. Дальнейшая скорость инфузии подбирается под контролем рН крови, мочи и ЦВД. Целевой уровень рН мочи > 7,5. При рН артериальной крови больше 7,55 введение бикарбоната натрия прекращается.

6. Специфических антидотов нет.

7. При тяжелой интоксикации, высоком уровне салицилатов в крови (более 1000 мг/л), а также при развитии почечной недостаточности, отека мозга или отека легких, при тяжелых нарушениях КЩС (ацидоз), которые

не купируются обычной терапией, показан гемодиализ, гемосорбция или перитонеальный диализ (менее эффективен). Эффективность продленной вено-венозной гемодиализации изучается.

8. Для коррекции гипокалиемии показано внутривенное введение препаратов калия. В каждый литр инфузии добавляется 30–40 мэкв калия.

9. Для профилактики гипопротромбинемии показано внутривенное введение 10 мг витамина К.

10. Липоевая кислота внутривенно или внутримышечно в дозе 15–30 мг/кг массы тела в сутки.

11. Силимарин (гепатопротектор) по 35–70 мг внутрь 3 раза в сут или лактулоза по 30–50 мл внутрь 3 раза в сут.

12. Витамины группы В в возрастных дозировках.

### ОТРАВЛЕНИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНАМИ (ДИАЗЕПАМОМ)

Бензодиазепины представляют собой обширную группу препаратов, в которую входят более 100 лекарственных средств. Они достаточно широко используются в современной медицине, составляют  $\frac{2}{3}$  всех выписываемых в мире психотропных препаратов, что и обуславливает достаточно частое отравление ими, хотя летальность при этом значительно ниже, чем при отравлении барбитуратами. Группа бензодиазепинов включает следующие лекарственные средства: хлзепид, элениум, сибазон, диазепам, седуксен, нозепам, оксазепам, феназепам, лоразепам, нитразепам, радедорм и др. Препараты оказывают *фармакологическое* анксиолитическое, седативное, снотворное и противосудорожное действие, центральный миорелаксирующий эффект и *токсическое* — психотропное, нейротоксическое действие на ЦНС.

Токсические и смертельные дозы этих препаратов широко варьируют.

**Смертельная доза** для диазепамы составляет 1–2 г.

**Токсикокинетика.** Все бензодиазепины очень хорошо всасываются из ЖКТ (уже начиная из желудка), активно связываются с белками плазмы (до 98 % у диазепамы). Максимальная концентрация в крови достигается через 1–3 ч, сохраняясь такой высокой около 2 ч, затем снижается. Период полувыведения у диазепамы — до 98 ч. Распределяется по всем тканям и биологическим жидкостям, достигая в них различной концентрации, метаболизируется в печени, выводится с мочой и калом (в виде активных метаболитов).

**Клинические проявления при отравлении бензодиазепинами** зависят от принятой дозы препарата.

При *легком отравлении* у пациентов наблюдается состояние эйфории с повышенным настроением, неусидчивостью, снижением четкости восприятия окружающего, снижением скорости реакций, может быть также тошнота, рвота, головная боль. Пациент производит впечатление людей в алкогольном опьянении, которое заканчивается сном, или состоянием вялости, физической слабости.

При более *тяжелых отравлениях* нарастает симптоматика угнетения ЦНС — спутанность сознания, психомоторное возбуждение, галлюцинации, судороги. В дальнейшем наблюдается недостаточность дыхания (снижение объемов вдоха и выдоха, брадипноэ) и кровообращения (тахикардия, нарушение ритма сердца, гипотензия, коллапс).

Отравление бензодиазепинами проявляется следующими клиническими симптомами:

– *со стороны ЦНС* — седация, сонливость, невнятная речь (наиболее частый признак отравления), узкие зрачки, спутанность сознания, психомоторное возбуждение, галлюцинации, делирий, судороги, кома;

– *со стороны нервно-мышечной системы* — нарушение координации, замедление произвольных движений, тремор конечностей, атаксия, гипорефлексия, арефлексия;

– *со стороны сердечно-сосудистой системы* — тахикардия, склонность к гипотензии, цианоз;

– *со стороны дыхательной системы* — различной степени нарушения дыхания, снижение объемов вдоха и выдоха;

– *со стороны ЖКТ* — тошнота, рвота, снижение секреции слюны, усиление или резкое угнетение моторики желудка и кишечника, диарея.

**Набор необходимых диагностических обследований** включает общий анализ крови и мочи, глюкозу крови, биохимию с электролитами, мочевиной и креатинином, уровень КФК, газовый состав артериальной крови, анализ мочи на миоглобин, ЭКГ, дополнительно, при необходимости, КТ головы, рентгенографию органов грудной клетки (исключить аспирационную пневмонию). Лабораторный экспресс-анализ проводится иммунными методами (ИФА, ИХА, ПФИА) содержания бензодиазепинов и их метаболитов в биологических жидкостях (чаще в моче).

#### **Неотложная помощь:**

1. Мониторинг проходимости дыхательных путей и дыхания. Обеспечение проходимости дыхательных путей, респираторная поддержка (следует помнить о нарушении дыхания и внезапной его остановке), оксигенация, масочная вентиляция, интубация трахеи при показаниях к ней, кардиомониторинг. В тяжелых случаях — восстановление дыхания и сердечной деятельности (алгоритм С-А-В).

2. Зондовое промывание желудка (удаление яда из желудка), у пациентов без сознания — после интубации трахеи. Эффективно даже после 6 ч от приема препарата.

3. Назначение энтеросорбентов (многократно активированный уголь в дозе до 1 г/кг массы пациента или белый уголь 700 мг). Идеально соотношение угля и принятого токсиканта как 10 : 1.

4. Назначение слабительного — масло вазелиновое 1–2 мл/кг массы тела.

5. Инфузионная терапия. Введение изотонических растворов натрия хлорида и глюкозы со скоростью 10–15 мл/кг на фоне стимуляции диуреза под контролем гемодинамики (фуросемид в дозе 2–5 мг/кг массы тела).

Метод форсированного диуреза малоэффективен в связи с хорошей связью бензодиазепинов с белками плазмы крови и отсутствует в зарубежных рекомендациях.

6. Специфический антидот флумазенил (анексат) — неспецифический конкурентный блокатор бензодиазепиновых рецепторов, применяется в дозе 300 мкг внутривенно, повторно — до 2 мг/сут. Относительными противопоказаниями для назначения флумазенила являются: прием препаратов, снижающих судорожный порог (циклические антидепрессанты), аритмогенных препаратов (хлоралгидрат), травма головы и применение бензодиазепинов с противосудорожной целью.

7. Налоксон внутривенно или внутримышечно в дозе 0,04–2 мг.

8. Тиамин внутривенно или внутримышечно 100 мг, аскорбиновая кислота (10 мл 5%-ного раствора).

9. Симптоматическая терапия ( $\beta$ -адреноблокаторы, вазопрессоры, гормоны).

10. Гемосорбция (наиболее быстрое снижение концентрации бензодиазепинов в крови наблюдается при ее проведении в первые 4–16 ч от приема препарата).

### ОТРАВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ (ДИГОКСИНОМ)

Сердечные гликозиды составляют как основу лекарственных средств (дигоксин, целанид, коргликон, строфантин и др.), так и содержатся в растительном сырье — адонисе, наперстянке, ландыше майском, белом и желтом олеандре, морском луке. Острые отравления могут быть как при случайном или преднамеренном употреблении лекарственных средств, так и ядовитых растений. Являются одними из наиболее часто назначаемых лекарственных средств при лечении застойной сердечной недостаточности и для коррекции ЧСС при фибрилляции предсердий и самой частой ятрогенной причиной остановки сердца. Сердечные гликозиды обладают *фармакологическим* положительным инотропным действием, ингибируют натрий-калиевый насос, повышают уровень внутриклеточного кальция и внеклеточного К, подавляют активность синусового и атриовентрикулярного узлов, повышают чувствительность миокарда к действию катехоламинов, с чем и связаны бради- и тахикардии. Эти эффекты могут усиливаться при приеме одновременно других кардиотропных препаратов, при почечной недостаточности, сопутствующей сердечной недостаточности, электролитных нарушениях. Оказывают при отравлении *токсическое* кардио-, нейро- и нефротоксическое действие.

**Смертельная доза** дигоксина составляет 20–25 мг, хотя в каждом конкретном случае эта доза может различаться в зависимости от ряда факторов.

**Токсикокинетика.** Хорошо всасывается из ЖКТ, начало токсического действия — через 2 ч после перорального приема, максимальный эффект наблюдается в период 4–12 ч. Биодоступность от 50 до 80 % и зависит от одновременного приема пищи, мальабсорбции, понижения моторики кишечника,

одновременного приема антацидов. Объем распределения — 7–8 л/кг и снижается при заболеваниях почек, гипотиреозе, у пожилых людей. Большая часть его (65 %) распределяется в скелетных мышцах, соотношение в миокарде и плазме — 30 : 1. Преимущественно (60–80 %) выводится почками в неизменном виде.

**Клинические проявления при отравлении дигоксином.** Клинически выделяют *три степени тяжести отравлений*:

1. *Легкая* — не сопровождается потерей сознания. Отмечаются потеря аппетита, тошнота, рвота, боли в эпигастрии, иногда диарея. Как правило, появляются достаточно рано, когда отсутствуют другие признаки отравления. Могут быть гипергидроз, сужение зрачков, зрительные аберрации («краски Ван Гога»). Из кардиальных признаков можно в раннем периоде отравления наблюдать синусовую брадикардию, АВ-блокаду I степени.

2. *Средняя* — имеются нарушения сознания (дезориентация, агитация, психоз, галлюцинации, бред, сопор, токсическая энцефалопатия), снижение остроты зрения, изменение цветовосприятия (появление желто-зеленых контуров вокруг предметов), цветобоязнь. Отмечаются гипотензия, брадикардия, нарушения сердечного ритма (предсердные и желудочковые политопные экстрасистолы, предсердная тахикардия в сочетании с АВ-блокадой II–III степени, желудочковая тахикардия).

3. *Тяжелая* — полная потеря сознания (кома) и различной степени сердечно-сосудистые нарушения: аритмии, пароксизмальная предсердная тахикардия с АВ-блокадой, двунаправленная желудочковая тахикардия (патогномичный синдром), желудочковая тахикардия, непароксизмальная узловатая тахикардия, фибрилляция желудочков, мерцание/трепетание предсердий, bigemия, предсердная экстрасистолия, сердечно-сосудистый коллапс, шок.

**Основные клинические признаки отравления дигоксином** — некардиальные и кардиальные, обусловленные поражением миокарда, и определяющие тяжесть течения отравления и прогноз. Это, как правило, изменение психического статуса, бради- или тахикардия, нарушения ритма, гипотензия, гипергидроз.

**Набор необходимых диагностических обследований** включает общий анализ крови и мочи, глюкозу крови, газы крови, биохимию с электролитами (К, Са, Mg). Знания о концентрации последнего (в норме — 0,7–1,2 ммоль/л) очень важны, ибо его недостаток достаточно часто коррелирует с низким уровнем калия, и его дефицит может быть причиной развития аритмий на фоне отравления сердечными гликозидами. Из инструментальных методов — ЭКГ, дополнительно, при необходимости, КТ головы, люмбальная пункция (при наличии показаний и сомнительного анамнеза), рентгенография органов грудной клетки, УЗИ ОБП и почек. Лабораторный экспресс-анализ иммунными методами содержания дигоксина в биологических жидкостях, что позволяет подтвердить или опровергнуть отравление дигоксином, особенно в случае отсутствия на данном этапе диагностики клинических признаков и симптомов.

### Неотложная помощь:

1. Мониторинг проходимости дыхательных путей и дыхания. Обеспечение проходимости дыхательных путей, респираторная поддержка (следует помнить о нарушении дыхания и внезапной его остановке), оксигенация, масочная вентиляция, интубация трахеи при показаниях к ней, кардиомониторинг. В тяжелых случаях — восстановление дыхания и сердечной деятельности (алгоритм С-А-В).

2. Зондовое промывание желудка (удаление яда из желудка), у пациентов без сознания — после интубации трахеи (особенно важно, учитывая потенциальную судорожную активность и притупление болевой чувствительности).

3. Назначение энтеросорбентов — многократно активированный уголь в соотношении 10 : 1 (активированный уголь : дигоксин) или в дозе до 1 г/кг массы пациента или белый уголь 700 мг).

4. Назначение солевого слабительного — магния сульфат 10–30 г в 1/2 стакана воды.

5. Инфузионная терапия. Введение изотонических растворов натрия хлорида и глюкозы со скоростью 10–15 мл/кг на фоне стимуляции диуреза под контролем гемодинамики (фуросемид в дозе 2–5 мг/кг массы тела).

6. Специфический антидот (первая линия терапии): *Fab*-фрагменты специфических антител к дигоксину (дигибинт, дигифаб) — 5–20 ампул (240–800 мг) внутривенно струйно. Доза подбирается эмпирически на основании количества поглощенного препарата в случаях:

– если доза принятого дигоксина > 10 мг (взрослые) или 0,2 мг/кг (4 мг) дети;

– концентрация дигоксина в крови > 15 нг/мл;

– гиперкалиемия > 5–5,5 мэкв/л;

– угрожающие жизни аритмии на фоне нестабильной гемодинамики;

– желудочковая и предсердная тахикардии;

– переменная АВ-блокада;

– гипотензия;

– при остановке сердца — болюсное введение.

Возможные осложнения: обострение хронической сердечной недостаточности, фибрилляция предсердий.

7. При отсутствии специфического антидота — *Fab*-фрагменты специфических антител к дигоксину (дигибинт, дигифаб) рекомендованы:

– при желудочковой аритмии без АВ-блокады — лидокаин в болюсной дозе 1–2 мг на 1 кг/массы тела, поддерживающая терапия — 1–4 мг/мин на физрастворе (20–50 мкг/кг/мин);

– при брадиаритмии — атропин 0,01 мг/кг, при отсутствии эффекта — еще 0,01 мг/кг через 5 мин;

– при отсутствии эффекта медикаментозной терапии — чреспищеводная или трансвенозная электрокардиостимуляция с коррекцией гиперкалиемии;

– при желудочковой аритмии с тахикардией по типу «пируэт» — магния сульфат 2 г внутривенно струйно;

– при желудочковых тахикардиях:  
– дифенин (фенитоин) внутривенно струйно до 1 г/кг со скоростью до 50 мг/мин, далее по 300–400 мг/сут перорально или лидокаин в болюсной дозе 1–2 мг/кг массы тела, поддерживающее лечение — 1–4 мг/мин на физрастворе (20–50 мкг/кг/мин);

– при тяжелой, опасной для жизни тахикардии показана кардиоверсия, начиная с 10–50 Дж, и при неэффективности — более высокие уровни.

8. Для купирования аритмии на фоне гиперкалиемии вводится кальция карбонат, 5%-ный раствор натрия димеркаптопропансульфоната в разовой дозе 250–500 мг (5–10 мл 5%-ного раствора), натрия цитрат 20–50 мл 2%-ного раствора внутрь или внутривенно.

9. Гемосорбция показана при тяжелом отравлении дигоксином с характерными нарушениями ритма и проводимости сердца, в случае нестабильной гемодинамики — низкопоточная вено-венозная продленная гемодиализация.

### ОТРАВЛЕНИЯ ИЗОНИАЗИДОМ

Изониазид — противотуберкулезный препарат, гидразид изоникотиновой кислоты. Изониазид с 1952 г. широко используется в клинической практике и в настоящее время относится к противотуберкулезным препаратам первого ряда. Применяется для лечения туберкулеза всех форм локализаций. Относится вместе с рифампицином к препаратам первой линии лечения туберкулеза и входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств. В современных условиях применение изониазида увеличивается во всем мире в связи с повсеместным ростом заболеваемости туберкулезом. Изониазид является одним из частых ядов-конвульсантов, встречающихся в клинической токсикологии. Именно широкое распространение и его высокая доступность и создают условия для отравления изониазидом. Оказывает *фармакологическое* противотуберкулезное действие и *токсическое* — гепатотоксическое и нейротоксическое действие на ЦНС.

**Смертельная доза** составляет 6–10 г (20–30 таблеток по 300 мг).

**Токсикокинетика.** Изониазид быстро всасывается из ЖКТ и участков внутримышечных инъекций, максимальные уровни концентраций в плазме наблюдаются через 1–2 ч, период полувыведения — от 1 до 5 ч. С белками связывается 10 % лекарственного средства. Распределяется по всем тканям и биологическим жидкостям. Объем распределения составляет 0,6 л/кг. Инактивируется в печени с участием цитохрома P450 путем ферментативного ацетилирования и гидролиза, менее 10 % поступает в желчь. Выводится на 75–95 % почками в течение 24 ч после ацетилирования в печени. Клинические эффекты токсической дозы изониазида проявляются достаточно быстро (через 30–120 мин после приема) и связаны с его способностью снижать уровень пиридоксаль-5-фосфата — активной формы витамина В<sub>6</sub>, что в свою

очередь приводит к снижению гамма-аминомасляной кислоты в ЦНС с развивающейся в последующем соответствующей клинической картиной.

### **Клинические проявления при отравлении изониазидом:**

– *неврологическая симптоматика*: изменение психического статуса, судороги, не поддающиеся стандартной терапии, тревожное возбуждение, кома, головокружение, атаксия, гиперрефлексия, невнятная речь, галлюцинации, психоз;

– *симптомы со стороны ЖКТ*: тошнота, рвота, гепатит, печеночная недостаточность, запор, снижение аппетита;

– *симптомы со стороны почек*: анурия, олигурия;

– *симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы*: гипотензия, тахикардия, цианоз, шок;

– *метаболические нарушения*: выраженный метаболический ацидоз с увеличенным анионным интервалом (повышенный уровень лактата, гипертермия).

**Основные клинические признаки отравления изониазидом** — изменение психостатуса и судороги, протекающие на фоне метаболического ацидоза и трудно поддающиеся лечению стандартными методами, тяжелая ацидемия с повышенным содержанием лактата у пациентов с измененным психическим статусом и судорогами.

**Набор необходимых диагностических обследований** включает общий анализ крови и мочи, глюкозу крови, биохимию с электролитами, газы крови, ЭКГ, дополнительно, при необходимости, КТ головы, люмбальную пункцию (при наличии показаний и сомнительного анамнеза), рентгенографию органов грудной клетки (обследовать на предмет туберкулеза и аспирационной пневмонии). Лабораторный экспресс-анализ иммунными методами содержания изониазида в биологических жидкостях.

### **Неотложная помощь:**

1. Мониторинг проходимости дыхательных путей и дыхания. Обеспечение проходимости дыхательных путей, респираторная поддержка (следует помнить о нарушении дыхания и внезапной его остановке), оксигенация, масочная вентиляция, интубация трахеи при показаниях к ней, кардиомониторинг. В тяжелых случаях — восстановление дыхания и сердечной деятельности (алгоритм С-А-В).

2. Зондовое промывание желудка (удаление яда из желудка), у пациентов без сознания — после интубации трахеи (особенно важно, учитывая потенциальную судорожную активность и притупление болевой чувствительности).

3. Назначение энтеросорбентов (многократно активированный уголь в дозе до 1 г/кг массы пациента или белый уголь 700 мг).

4. Назначение солевого слабительного — магния сульфат 10–30 г в 1/2 стакана воды.

5. Инфузионная терапия. Введение изотонических растворов натрия хлорида и глюкозы со скоростью 10–15 мл/кг на фоне стимуляции диуреза под контролем гемодинамики (фуросемид в дозе 2–5 мг/кг массы тела).

6. Ощелачивание крови — внутривенное введение гидрокарбоната натрия для поддержания рН мочи на уровне 7,5–8,0.

7. Специфический антидот пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) из расчета:

– 1 г пиридоксина на 1 г проглоченного изониазида (1 г каждые 2–3 мин);

– 5 г при употреблении неизвестного количества вещества;

– при судорогах, трудно поддающихся лечению или коме, повторить через 20 мин; если пиридоксин успешно лечит судороги, допустимо увеличить его дозу для лечения пациента в коме; если парентеральный пиридоксин не доступен, измельчить таблетки и ввести измельченное вещество в виде суспензии через назогастральный зонд.

8. Интубация трахеи, ИВЛ при выраженном нарушении дыхания. Не использовать релаксанты у пациентов с судорогами без обеспечения постоянного мониторинга ЭЭГ!!!

9. Симптоматическая терапия:

– диазепам внутривенно 5–10 мг (детям — 0,2–0,5 мг/кг) или лоразепам внутривенно 2–6 мг (детям — 0,03–0,05 мг/кг);

– налоксон внутривенно или внутримышечно, начальная доза — 2 мг (детям — 0,1 мг/кг);

– тиамин (витамин В<sub>1</sub>) внутривенно или внутримышечно 100 мг (детям — 50 мг).

10. Гемодиализ при стойких симптомах отравления, несмотря на адекватную терапию и при наличии клинико-лабораторных признаков развития острой почечной недостаточности.

## ОТРАВЛЕНИЯ КАРБАМАЗЕПИНОМ

Карбамазепин относится по химической структуре к производным диабензоазепина-аминостильбена и близок к трициклическим антидепрессантам. В клинической практике используется как противосудорожное лекарственное средство, а также для лечения хронической боли, профилактики мигрени и как регулятор настроения. Механизм действия препарата связан с его антихолинергическим эффектом, с блокадой натриевых каналов, со снижением синаптической передачи, уменьшением возбуждающего действия нейромедиаторов, усилением ГАМК-энергических тормозных процессов. Оказывает противосудорожное, антипсихотическое, антидепрессивное, анальгезирующее *фармакологическое действие* и *токсическое* — нейро- и кардиотоксическое *действие*. Как и при отравлениях другими лекарственными средствами, причиной отравления карбамазепином могут быть случайный прием внутрь, превышение терапевтической дозы, лекарственное взаимодействие и суицид.

**Токсической концентрацией** карбамазепина в крови считается  $21,1 \pm 5,6$  мкг/мл, **смертельной** —  $51,1 \pm 2,1$  мкг/мл.

**Токсикокинетика.** Хорошо всасывается из ЖКТ, биодоступность составляет 60–85 %, связывание с белками плазмы — 65–95 %. Метаболизируется в печени путем эпоксид-диального окисления до токсических метаболи-

тов эпоксидов, способных повреждать мембраны клеток, и выводится почками в основном в виде метаболитов, а также в небольшом (около 10 %) количестве в неизмененном виде.

**Клинические проявления при отравлении карбамазепином:**

– со стороны ЦНС — головокружение, сонливость, агрессивность, галлюцинации, нистагм, атаксия, судороги, сопор, кома;

– со стороны дыхания — угнетение дыхания, аспирационная пневмония;

– со стороны сердечно-сосудистой системы — гипотензия, наджелудочковая тахикардия, синусовая тахи- или брадикардия, нарушение проводимости;

– антихолинергические проявления и изменения в нервно-мышечной системе — ослабление перистальтики, мидриаз, бронхиальная гиперсекреция, задержка мочеиспускания, тремор, миоклония, гипорефлексия.

**Набор необходимых диагностических обследований** включает общий анализ крови и мочи, глюкозу крови, газы крови, биохимию с электролитами (К, Са, Mg), креатинином, мочевиной, АЛТ, АСТ, билирубином, щелочной фосфатазой. Из инструментальных методов — ЭКГ, кардиомониторинг, РОГК (отек легких, аспирационная пневмония). Лабораторное химикотоксикологическое исследование содержания в крови карбамазепина, хотя оно не всегда доступно для экстренной диагностики.

**Неотложная помощь:**

1. Обеспечение проходимости дыхательных путей, респираторная поддержка (следует помнить о внезапной остановке дыхания), оксигенация, масочная вентиляция, интубация трахеи при показаниях к ней, ИВЛ, кардиомониторинг. В тяжелых случаях — восстановление дыхания и сердечной деятельности (алгоритм С-А-В).

2. Зондовое промывание желудка, энтеросорбция, кишечный лаваж.

3. Активированный уголь 1–2 г/кг массы тела до 100 г (доказана его высокая эффективность) и в случае приема нескольких лекарственных средств. Возможно применение активированного угля в мультидозе: внутрь 25 г + сорбитол, затем 50 г угля (без сорбитола). Считается, что это уменьшает период полувыведения карбамазепина и происходит связывание неабсорбированного препарата в ЖКТ. Метод противопоказан при отсутствии перистальтики.

4. Обеспечение внутривенного доступа и внутривенных инфузий изотонических кристаллоидных растворов, натрия бикарбоната (с осторожностью пациентам с гипотензией и под постоянным контролем волемического статуса).

5. Купирование судорог (в том числе и парадоксальных) — диазепам внутривенно 5–10 мг.

6. Налоксон внутримышечно или внутривенно, начиная с 2 мг.

7. При гипотензии — норадреналин внутривенно 2–4 мкг/мин с подбором дозы до достижения эффекта.

8. Экстракорпоральные методы лечения — гемосорбция, непрерывная почечно-заместительная терапия, гемодиализ (предпочтительней). Методы показаны при тяжелом отравлении карбамазепином с множественными судорогами, опасными для жизни аритмиями и состояниями, не поддающимися обычным методам лечения.

### ОТРАВЛЕНИЕ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ (КЛОЗАПИНОМ, РИСПЕРИДОЛОМ И ДР.)

Группа современных лекарственных средств, включающая психотропные препараты:

- производные фенотиазина (аминазин, трифтазин, этаперазин, тиоридазин);
- производные тиоксантена (хлорпротиксен);
- производные бутирофенона (галоперидол, дроперидол);
- производные пиперазино-дибензодиазепина (клозапин, респолент);
- производные индола (резерпин).

Подразделяются:

- на типичные нейролептики (галоперидол, хлорпромазин, тиоридазин, прометазин, дроперидол, гидроксизин);
- атипичные (азеналин, клозапин, рисперидол, сертиндол).

Лекарственные средства данной группы используются в лечении агитации, эндогенных и соматогенных психозов, невротических состояний, сопровождающихся возбуждением и нарушением мышления, шизофрении и других психических расстройств, а также деменции у пожилых людей, поведенческих расстройств у детей, расстройств пищевого поведения, бессонницы, головных болей при мигрени, как противорвотное средство. Механизм их действия — антагонизм в отношении дофаминовых рецепторов, блокада серотониновых, гистаминовых, мускариновых и  $\alpha$ -адренергических рецепторов, а также натриевых и калиевых каналов. Оказывают *фармакологическое* седативное, снотворное, общее и избирательное антипсихотическое, активизирующее, корригирующее, гипотензивное, антигистаминное и противорвотное действие, усиливают действие обезболивающих препаратов, *токсическое* периферическое и центральное холино-адреноблокирующее, антигистаминное, антисеротониновое и антидопаминное действие. В настоящее время отмечается достаточно частое отравление клозапином, связанное с непреднамеренной передозировкой препарата или с приемом с суицидальной или криминальной целью.

**Токсическая** концентрация клозапина в крови — 0,5–1,3 мкг/мл, **смертельная** — 2,0–5,0 мкг/мл. В ряде клинических ситуаций (совместный прием с алкоголем и другими средствами) эти концентрации могут приближаться к терапевтическим).

**Токсикокинетика.** Быстро всасывается из ЖКТ, скорость абсорбции не зависит от приема пищи. Клиническая картина развивается в течение

5–15 мин, биодоступность составляет 50–60 %, связывание с белками плазмы — 90–95 %. Метаболизируется в печени с образованием как активных, так и неактивных метаболитов. Период элиминации составляет от 10 до 100 ч. Выводятся (около 50 % принятой дозы) почками волнообразно и в основном в виде метаболитов, а также с желчью и калом (около 30 %).

**Клинические проявления при отравлении клозапином:**

– *со стороны сердечно-сосудистой системы* — гипотензия, тахикардия, угнетение сократительной функции миокарда, отклонение интервалов на ЭКГ, желудочковая тахикардия по типу «пируэт»;

– *со стороны центральной нервной системы* — седативный эффект, кома, делирий, экстрапирамидальные нарушения, судороги;

– *со стороны дыхания* — угнетение дыхания, подавление дыхательных рефлексов;

– *со стороны ЖКТ* — сухость во рту, нарушение перистальтики кишечника;

– *со стороны органов зрения* — мидриаз или миоз, расфокусированное зрение;

– *со стороны кожи* — сухость кожных покровов, выраженный сосудистый рисунок на коже;

– *острая дистония* — самый часто возникающий побочный эффект, который характеризуется непроизвольным спазмом мышц лица, шеи, спины, конечностей, неестественной (дистонической) позой, спазмом мышц гортани со стридором и диспноэ;

– *акатизия* — клинический синдром, который может возникать при отравлении через несколько часов или дней и характеризуется постоянным или периодически возникающим неприятным чувством внутреннего двигательного беспокойства, внутренней потребности двигаться или менять позу, и проявляющийся в неспособности пациента долго сидеть спокойно в одной позе или долго оставаться без движения; в просторечии как синоним термина «акатизия» пациенты используют также слово «неусидчивость», «неусидка»;

– *злокачественный нейролептический синдром* — достаточно редкое (< 1 %), но с высокой летальностью (около 30 %) жизнеугрожающее состояние, протекающее с высокой гипертермией, нарушением сознания, ригидностью скелетных мышц, нарушением вегетативных функций и электролитного баланса, рабдомиолизом.

– *поздняя дискинезия* — медленно развивающиеся двигательные нарушения (непроизвольные движения губ, лица, высовывание языка);

– агранулоцитоз и эндокринные расстройства (гипергликемия, сахарный диабет).

**Основные клинические признаки отравления клозапином** — преобладание нарушений функции ЦНС и сердечно-сосудистой системы, острая дистония и акатизия, злокачественный нейролептический синдром (редко).

**Набор необходимых диагностических обследований** включает общий анализ крови и мочи, глюкозу крови, газы крови, биохимию с электролитами

(К, Са, Mg), креатинин, КФК и функциональные пробы печени. Из инструментальных методов — ЭКГ, кардиомониторинг, КТ головы (при выраженных нарушениях психического статуса). Лабораторное химико-токсикологическое исследование содержания в крови и моче лекарственного средства клозапина, хотя оно не всегда доступно и информативно для экстренной диагностики.

#### **Неотложная помощь:**

1. Обеспечение проходимости дыхательных путей, респираторная поддержка (следует помнить о депрессии дыхания и внезапной остановке дыхания), оксигенация, масочная вентиляция, интубация трахеи при наличии показаний, ИВЛ, кардиомониторинг. В тяжелых случаях — восстановление дыхания и сердечной деятельности (алгоритм С-А-В).

2. Зондовое промывание желудка (при условии обеспечения защиты верхних дыхательных путей).

3. Активированный уголь 1–2 г/кг или из расчета 10 : 1 количества принятого лекарственного средства на 1 г.

4. Рассмотреть возможность кишечного лаважа.

5. Обеспечение надежного сосудистого доступа и внутривенные инфузии изотонических растворов глюкозы и 0,9%-ного раствора натрия хлорида.

6. При гипотонии — норадреналин, адреналин, допамин (менее эффективен).

7. При желудочковых аритмиях — внутривенно магния сульфат 1–2 г в течение 5–15 мин, препараты калия и кальция до нормального уровня их содержания. В случае нестабильного состояния пациента проводится кардиоверсия.

8. Для купирования дистонических реакций:

– дифенгидрамин внутривенно 25–50 мг (1 мг/кг) (в Республике Беларусь — циклодол) или

– бензатропин мезилат внутривенно 1–2 мг или

– диазепам внутривенно 5–10 мг или

– лоразепам внутривенно 2–4 мг каждые 10–15 мин; лечение проводится в течение 3 сут (возможны рецидивы).

9. При судорогах:

– диазепам внутривенно 5–10 мг или

– лоразепам внутривенно 2–4 мг каждые 10–15 мин;

– при стойких судорогах фенобарбитал внутривенно 10–20 мг/кг (контроль дыхания).

10. Гемосорбция, гемодиализ (малоэффективен, учитывая высокую степень связывания с белками).

### **ОТРАВЛЕНИЯ КЛОФЕЛИНОМ (КЛОНИДИНОМ, КАТАПРЕСАНОМ)**

Достаточно частое и распространенное в прошлом отравление, в последние годы встречается реже. Это могут быть криминальные инциденты, неправильный подбор терапевтической схемы, суицид, самолечение, прием

препаратов в сочетании с другими лекарственными средствами и алкоголем. Лекарственное средство, гипотензивный препарат группы производных имидазолина. Широко используется при лечении артериальной гипертензии. Препарат стимулирует  $\alpha_2$ -адренорецепторы, уменьшает выход норадреналина в синаптическую щель, устраняет центральное симпатическое влияние на артерии. Снижает сердечный выброс и ударный объем крови, проявляет седативный эффект. Оказывает *фармакологическое* гипотензивное, седативное, слабое анальгезирующее действие и *токсическое* психотропное и кардиотоксическое действие, обусловленное вагусным действием на адренореактивные системы. Смертельные исходы бывают крайне редко.

**Токсическая доза** — 0,5 мг.

**Токсикокинетика.** Быстро всасывается из ЖКТ, биодоступность составляет 20–40 %. Максимальная концентрация в крови — через 2–4 ч. В крови хорошо связывается с белками — от 35 до 90 %. Объем распределения составляет 3–3,6 л/кг. Окисляется в печени, выводится с мочой, причем на 40–60 % в неизменном виде. Период полувыведения — 8–16 ч. Токсическое действие продолжается 18–24 ч.

**Клинические проявления при отравлении клофелином:**

1. *Легкая степень* — характеризуется минимальными внешними проявлениями, отсутствием признаков угнетения сознания.

2. *Среднетяжелая степень* — выраженные снижение АД и брадикардия, головокружение, слабость, оглушение с расстройствами ориентации и памяти вплоть до ступора или сопора, хотя полного его подавления не происходит. Дыхание самостоятельное, гемодинамика поддерживается на приемлемом уровне без применения гипотензивных лекарств.

3. *Тяжелая степень* — развивается кома или сопор, отмечается падение уровня АД ниже допустимых значений. АД часто не определяется. У пострадавшего отмечается патологический тип дыхания, слабая реакция зрачков на свет, повышенный уровень глюкозы крови, значимое снижение температуры тела. Признаки отравления могут сохраняться в течение двух суток.

**Набор необходимых диагностических обследований** включает анамнез, клиническую картину — АД 70/40 и ниже, пульс при легких интоксикациях выше 90 уд./мин, при тяжелых — ниже 60 уд./мин. Обязательно проводится ЭКГ, где выявляется удлинение интервала PQ, иногда наслоение зубца P на предыдущий комплекс QRS, выпадение некоторых желудочковых комплексов, характерных для ранней реполяризации, подъем на месте перехода QRS в сегмент ST. Температура тела — 35,9–36,1 °C.

При лабораторном исследовании в биохимическом тесте выявляется увеличение активности печеночных ферментов, при изучении кислотно-щелочного состояния и электролитного состава обнаруживается смещение pH ниже границы 7,35. Уровень сахара крови превышает 5,5–6 ммоль/л даже в ситуациях, когда пациент перед отравлением ничего не ел. Основным методом подтверждения диагноза считается качественное и количественное определение клофелина в крови и моче.

### **Неотложная помощь:**

1. Обеспечение проходимости дыхательных путей, респираторная поддержка (следует помнить о депрессии и внезапной остановке дыхания), оксигенация, масочная вентиляция, интубация трахеи при показаниях к ней, кардиомониторинг. В тяжелых случаях — восстановление дыхания и сердечной деятельности (алгоритм С-А-В).

2. Зондовое промывание желудка.

3. Назначение энтеросорбентов (многократно активированный уголь в дозе до 1 г/кг массы пациента или белый уголь 700 мг).

4. Инфузионная терапия. Введение изотонических растворов натрия хлорида и глюкозы со скоростью 10–15 мл/кг на фоне стимуляции диуреза под контролем гемодинамики (фуросемид в дозе 2–5 мг/кг массы тела).

5. Антидотная терапия:

– атропин 1–2 мл 0,1%-ного раствора подкожно (для купирования брадикардии под контролем ЧСС);

– кофеин 2 мл 10%-ного раствора подкожно или

– мезатон 1 мл 1%-ного раствора при развитии гипотензии;

– налоксон 2–4 мг внутривенно при нарушении сознания (оглушение);

– метоклопрамид (церукал) внутривенно 100 мг на 400 мл 5%-ного раствора глюкозы в течение 3–4 ч в качестве специфического антидота.

6. Гемокарбоперфузия, плазмаферез при тяжелой степени отравления, при отсутствии эффекта от обычной терапии.

### **ОТРАВЛЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ (МЕТАМИЗОЛОМ НАТРИЯ, ДИКЛОФЕНАКОМ, ИБУПРОФЕНОМ И ДР.)**

Достаточно распространенная в клинической практике группа безрецептурных (средства домашней аптечки) и рецептурных лекарственных средств, включающая диклофенак, фенпрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, мелоксикам, напроксен, пироксикам и др. Оказывают *фармакологическое* анальгезирующее, противовоспалительное, жаропонижающее действие и *токсическое* — нейро-, гемато-, нефротоксическое действие. Как правило, отравления НПС не высокой степени тяжести, за исключением отравлений у пациентов с ХСН и почечной недостаточностью или при употреблении чрезвычайно высоких доз лекарственных средств.

**Токсические дозы** превышают во много раз разовую терапевтическую (например, для анальгина токсическая доза составляет 10 г).

**Токсикокинетика.** Быстро всасываются из ЖКТ. Клиническая картина развивается в течение 35–55 мин, связывание с белками плазмы — 90–98 %. Метаболизируются путем деметилирования в печени. Период элиминации составляет 2–3 ч, выводятся почками.

**Клинические проявления при отравлении НПС:**

– со стороны сердечно-сосудистой системы — гипотония, тахикардия;

- со стороны ЖКТ — тошнота, рвота, боль в эпигастрии;
- со стороны центральной нервной системы — головокружение, сонливость, ступор, асептический менингит, судороги;
- со стороны дыхания — апноэ, гипервентиляция, пневмония;
- со стороны мочевыделительной системы — острое почечное повреждение, гиперкалиемия, тубулярный некроз, острый интерстициальный нефрит;
- со стороны печени — печеночно-клеточное повреждение, желтуха, метаболический ацидоз;
- реакция гиперчувствительности — ангионевротический отек, крапивница.

**Основные клинические признаки отравления метамизолом** — диспептические расстройства, нарушение психики (сопор, оглушение, бредовое состояние), метаболический ацидоз.

**Набор необходимых диагностических обследований** включает общий анализ крови и мочи, глюкозу крови, газы крови, биохимию с электролитами (К, Са, Mg), мочевины, креатинин, КЩС, КФК и функциональные пробы печени и почек. Из инструментальных методов — ЭКГ, кардиомониторинг, КТ головы (при выраженных нарушениях психического статуса), рентгенография органов грудной клетки (исключить пневмонию). Лабораторное химикотоксикологическое исследование содержания в крови и моче лекарственного средства, хотя оно не всегда доступно и информативно для экстренной диагностики.

#### **Неотложная помощь:**

1. Обеспечение проходимости дыхательных путей, респираторная поддержка (следует помнить о депрессии дыхания и внезапной остановке дыхания), оксигенация, масочная вентиляция, интубация трахеи при наличии показаний, ИВЛ, кардиомониторинг. В тяжелых случаях — восстановление дыхания и сердечной деятельности (алгоритм С-А-В).

2. Зондовое промывание желудка (при условии обеспечения защиты верхних дыхательных путей).

3. Активированный уголь — 1–2 г/кг до 90 г.

4. Обеспечение венозного доступа, инфузионная терапия и форсированный диурез с ощелачиванием крови.

5. При изменении психостатуса — внутривенно налоксон 0,4–2,0 мг и тиамин хлорид 1 мл.

6. Гемосорбция, гемодиализ малоэффективны в связи с высокой степенью связывания НПС с белками крови.

### **ОТРАВЛЕНИЯ $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ (МЕТАПРОЛОЛОМ, ПРОПРАНОЛОЛОМ)**

Группу  $\beta$ -адреноблокаторов составляют следующие лекарственные средства — атенолол (бетакард), пропранолол (анаприлин, обзидан), метопролол, эсмолол, ацебутолол, соталол, лабеталол и др. Препараты этой группы

широко используются для профилактики и лечения нарушений ритма сердца, артериальной гипертензии, стенокардии, сердечной недостаточности, мигрени, глаукомы и других заболеваний. В основе механизма их действия лежит конкурентная борьба с эндогенными катехоламинами за связь с  $\beta$ -адренорецепторами, избыточное воздействие на которые проявляется инотропным и хронотропным действием. Сила этого воздействия зависит от липофильности и кардиоселективности лекарственного средства (пропранолол с высокой липофильностью и низкой кардиоселективностью обладает более высокой токсичностью по сравнению с другими препаратами группы). Представители группы  $\beta$ -адреноблокаторов обладают *фармакологическим* гипотензивным, антиангинальным, антиаритмическим и *токсическим* — уменьшение сердечного выброса, снижение систолического и диастолического давления, подавление автоматизма синусового узла, подавление внутрисердечной проводимости *действием*.

**Токсическая доза** атенолола составляет более 500 мг/сут, **летальная** — около 2 г, хотя в каждом конкретном случае эта доза может различаться в зависимости от ряда факторов.

**Токсикокинетика.** Быстро всасывается из ЖКТ, симптоматика появляется уже через 30–60 мин после приема препарата, максимум действия наблюдается через 2–4 ч. Биодоступность у атенолола и метапролола составляет около 50 %, у пропранолола — 10–50 %. Связь с белками плазмы у атенолола и метапролола — 5–12 %, у пропранолола — 90 %. Практически не метаболизируется в печени, на 85 % выводится почками в неизменном виде. Период полувыведения у атенолола и метапролола составляет 7–9 ч, у пропранолола — 2–6 ч, в большой степени зависит от принятой дозы.

**Клинические проявления при отравлении  $\beta$ -адреноблокаторами:**

– *со стороны сердечно-сосудистой системы* — артериальная гипотензия, кардиогенный шок, электромеханическая диссоциация, замедление проведения сердечного импульса, блокада сердца, АВ-блокады, нарушение внутрижелудочковой проводимости, асистолия;

– *со стороны ЦНС* — усталость, шум в ушах, головная боль, головокружение, депрессия или возбуждение, галлюцинации, атаксия, расстройства зрения, судороги, кома;

– *со стороны дыхания* — бронхоспазм, острый отек легких;

– *метаболические расстройства* — гипогликемия и гиперкалиемия.

Смерть наступает вследствие асистолии или фибрилляции желудочков (реже).

**Основные клинические признаки отравления  $\beta$ -адреноблокаторами** — поражение сердечно-сосудистой системы (артериальная гипотензия и брадикардия) и ЦНС (судороги, кома).

**Набор необходимых диагностических обследований** включает общий анализ крови и мочи, глюкозу крови, газы крови, биохимию с электролитами (К, Са, Mg), креатинин. Из инструментальных методов — ЭКГ, кардиомониторинг. Лабораторный экспресс-анализ иммунными методами содержания

β-адреноблокатора в биологических жидкостях (кровь, моча), что позволяет подтвердить или опровергнуть отравление, хотя следует отметить, что данное токсикологическое исследование не всегда доступно в клинической практике и не играет столь существенного значения при неотложной помощи.

### **Неотложная помощь:**

1. Обеспечение проходимости дыхательных путей, респираторная поддержка (следует помнить о депрессии и внезапной остановке дыхания), оксигенация, масочная вентиляция, интубация трахеи при показаниях к ней, кардиомониторинг. В тяжелых случаях — восстановление дыхания и сердечной деятельности (алгоритм С-А-В).

2. Зондовое промывание желудка (возможны трудности в постановке зонда при отравлении пропранололом из-за развития спазма пищевода).

3. Активированный уголь 1 г/кг массы тела (доказана его высокая эффективность).

4. При приеме большого количества препарата с замедленной формой высвобождения применяют кишечный лаваж.

5. При брадикардии и гипотензии:

– внутривенно 0,1%-ный раствор атропина 0,5 мг, повторно 0,5–1,0 мг внутривенно;

– глюкагон внутривенно болюсно 3–5 мг в течение 1–2 мин с последующей инфузией 70 мкг/кг/ч;

– изопроterenол внутривенно в дозе 5 мкг/мин, титровать до достижения желаемого эффекта (ЧСС);

– адреналин внутривенно 2 мкг/мин, титровать до достижения эффекта;

– норадреналин внутривенно в дозе 2–4 мкг/мин, титровать до 1–2 мкг/кг/мин;

– допамин внутривенно в дозе 2–20 мкг/кг/мин;

– добутамин внутривенно, начиная с 0,75 мг/кг, поддерживающая доза — 2–20 мг/кг/мин, титровать до достижения эффекта.

6. При рефрактерной артериальной гипотензии — проведение электрокардиостимуляции или установка интрааортальной помпы.

7. При нарушении проводимости с широким QRS-комплексом и гипотензией — внутривенно струйно натрия бикарбонат в дозе 1 мэкв/кг.

8. «Экспериментальные» методы терапии (их эффективность в клинической практике активно изучается):

– внутривенное введение жировой эмульсии 20%-ного раствора интралипида,

– инсулин внутривенно болюсно 1 ЕД/кг с последующим введением 0,5–1, 0 ЕД/кг/ч, титровать до получения клинического эффекта на фоне инфузии глюкозы в дозе 20 г/кг и постоянного контроля уровня глюкозы крови.

9. Гемосорбция, гемодиализ (наиболее эффективны при отравлении водорастворимыми β-адреноблокаторами (надолол, атенолол, соталол).

## ОТРАВЛЕНИЯ АЦЕТАМИФЕНОМ (ПАРАЦЕТАМОЛОМ)

**Отравление ацетамифеном (парацетамолом, эффералганом, панадолом)** — достаточно распространенное ОМ из домашней аптечки. Передозировка ацетомифена является причиной большего числа госпитализаций по поводу преднамеренных и непреднамеренных отравлений, чем передозировка любого другого лекарственного средства, при этом летальность может достигать 10 %. Острые отравления парацетамолом — одна из наиболее частых причин трансплантации печени в США. Препараты оказывают *фармакологическое* анальгезирующее, жаропонижающее действие и *токсическое* — гепато- и нефротоксическое действие.

**Смертельная доза** парацетамола составляет 150 мг/кг (8–10 г). При одновременном приеме с индукторами печеночных ферментов (карбамазепин, фенобарбитал, рифампицин, изониазид), при недостатке глутатиона в печени (анорексия, СПИД), а также при хроническом алкоголизме симптомы отравления могут возникнуть после приема более 5 г парацетамола. Хотя в литературе имеются сведения о том, что острая алкогольная интоксикация (!!!) парадоксальным образом защищает печень от токсического действия парацетамола.

**Токсикокинетика.** Быстро всасывается из ЖКТ, пик концентрации в крови через 30–120 мин. Практически весь (95 %) метаболизируется в печени и выводится почками. Период полувыведения парацетамола составляет 2,5–4 ч при отсутствии передозировки и более 4 ч при передозировке. Метаболизм лекарственного средства происходит в печени с участием цитохрома P450. Один из метаболитов (ацетил бензохинонимин) токсичен для печени и вызывает некроз гепатоцитов с острой печеночной недостаточностью, а также для почек с развитием острой почечной недостаточности.

**Клинические проявления при отравлении парацетамолом** характерны для каждой из следующих фаз:

**Фаза 1** — спустя 0,5–24 ч после приема. Наблюдаются тошнота, рвота, недомогание, общая слабость, нарушение слуха, боли в животе, диарея, снижение температуры, которые могут наблюдаться как при приеме небольших доз, так и при массивной передозировке. Однако даже тяжелое осложнение в ряду случаев в первые 24 ч может протекать бессимптомно.

**Фаза 2** — в течение 24–72 ч после приема. Симптомы поражения ЖКТ уменьшаются, зато появляются и нарастают признаки гепатотоксичности (боль и болезненность в правом верхнем квадранте живота, повышение уровня печеночных ферментов, протромбинового времени, МНО, билирубина, признаки острого почечного повреждения (олигурия), нарастает одышка, признаки нарушения сознания, появляется землистый цвет кожных покровов, артериальная гипотензией, отек легких).

**Фаза 3** — спустя 72–96 ч после приема. Нарастают патологические пиковые показатели функциональных печеночных тестов, развивается печеночная энцефалопатия. При нарастании протромбинового времени и МНО,

прогрессировании печеночной недостаточности ставится вопрос о возможной трансплантации печени.

**Фаза 4** — от 96 ч до 10 сут после приема. Идет или разрешение повреждения печени или ее прогрессирование вплоть до формирования стойкой картины печеночной недостаточности.

**Клинические признаки тяжелого отравления парацетамолом**, протекающего с тяжелым поражением печени, включают:

– быстрое развитие энцефалопатии II степени (спутанное сознание, но сохраняется способность отвечать на вопросы);

– протромбиновое время > 20 с через 24 ч, > 45 с через 48 ч или > 50 с через 72 ч;

– повышенная концентрация билирубина в плазме;

– повышенная концентрация креатинина в плазме;

– повышенная концентрация фосфатов в плазме;

– рН артериальной крови < 7,3 спустя > 24 ч после приема препарата.

**Плохими прогностическими признаками** при отравлении парацетамолом являются ацидоз, гипогликемия, коагулопатия, прогрессирующее увеличение протромбинового времени, повышение уровня печеночных ферментов, креатинина, энцефалопатия. Непосредственными причинами смерти на фоне печеночной недостаточности являются кровотечение, сепсис, отек мозга и полиорганная недостаточность.

**Набор необходимых обследований** пациента с отравлением парацетамолом включает развернутый анализ крови, анализ мочи, мочевины, креатинин, билирубин, электролиты, протромбиновое время, активность АлАТ и АсАТ (первый патологический признак), концентрацию креатинина, билирубина, фосфатов в плазме, кислотно-щелочное состояние (венозная кровь), тест на беременность, концентрацию парацетамола в крови.

#### **Неотложная помощь:**

1. Обеспечение проходимости дыхательных путей, респираторная поддержка (следует помнить о депрессии и внезапной остановке дыхания), оксигенация, масочная вентиляция, интубация трахеи при показаниях к ней, кардиомониторинг. В тяжелых случаях — алгоритм С-А-В.

2. Постельный режим, полный покой.

3. Зондовое промывание желудка.

4. Назначение энтеросорбентов (многократно активированный уголь в дозе 1–2 г/кг массы пациента).

5. Инфузионная терапия. Введение изотонических растворов натрия хлорида и глюкозы со скоростью 10–15 мл/кг на фоне стимуляции диуреза (фуросемид в дозе 2–5 мг/кг массы тела).

6. Антидотная терапия. N-ацетилцистеин (АЦ) считается 100 % гепатопротектором, восстанавливает запасы митохондриального и цитоплазматического глутатиона. Его наибольшая эффективность отмечается в первые 8 ч после приема токсиканта.

Назначается:

– внутрь 140 мг/кг, затем переход на поддерживающую дозу 70 мг/кг 4 раза в сут в течение 1–2 сут или

– внутривенно 150 мг/кг с 5%-ным раствором глюкозы, затем 50 мг/кг через 4 ч в 1 л 5%-ного раствора глюкозы 4 раза в сут.

В зарубежной литературе предлагается следующая схема введения ацетилцистеина:

– 150 мг/кг в разведении 200 мл 5%-ного раствора глюкозы внутривенно в течение 15–30 мин;

– 50 мг/кг в разведении 500 мл 5%-ного раствора глюкозы внутривенно в течение 4 ч, затем

– 100 мг/кг в разведении 1000 мл 5%-ного раствора глюкозы внутривенно в течение 16 ч;

– общая доза — 300 мг/кг.

При невозможности введения АЦ можно назначить метионин.

7. При использовании ацетилцистеина относительно часто развиваются незначительные побочные реакции в виде тошноты, чувства жара, крапивницы, зуда, которые обычно исчезают сами по себе при уменьшении скорости введения препарата. В случае продолжения рвоты:

– метоклопрамид внутривенно 10 мг (детям — 0,1–0,2 мг/кг, максимально — 0,8 мг/кг);

– налоксон внутривенно или внутримышечно 0,4–2 мг (детям — 0,1 мг/кг);

– ондансетрон внутривенно 12 мг (при весе > 80 кг) и 8 мг (при весе 45–80 кг), детям — 0,15 мг/кг.

8. В случае развития тяжелой реакции в виде ангионевротического отека, свистящего дыхания, одышки, артериальной гипертензии или гипотензии внутривенную инфузию временно приостанавливают и вводят антигистаминные средства (димедрол — 10 мг внутривенно в течение 10 мин).

9. Омепразол — по 40 мг/сут внутривенно или внутрь (при необходимости в назогастральный зонд) для профилактики стрессовых язв желудка.

10. Липоевая кислота внутривенно или внутримышечно в дозе 15–30 мг/кг массы тела в сутки.

11. Силимарин (гепатопротектор) по 35–70 мг внутрь 3 раза в сут или лактулоза по 30–50 мл внутрь 3 раза в сут.

12. Глюкокортикостероиды в дозах в зависимости от степени тяжести печеночной недостаточности (по уровню АлАТ).

13. Витамин К внутривенно (не внутримышечно!) по 10 мг.

14. Фолиевая кислота по 15 мг внутрь 1 раз в сут.

15. Витамин Е по 1 мл 10%-ного раствора внутримышечно.

16. Витамин В<sub>1</sub> (тиамин) внутривенно или внутримышечно 100 мг (детям — 50 мг).

17. Тиосульфат натрия в дозе 25 мг/кг внутривенно.

18. Эфферентная терапия — обменный плазмаферез, диализ по показаниям.

## ОТРАВЛЕНИЯ БЛОКАТОРАМИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА АПФ (ПРЕСТАРИУМ)

Данная группа включает следующие лекарственные средства: периндоприл (престариум), каптоприл (капотен), эналаприл (энап, ренитек), рамиприл (тритаце), валсартан (валсафорс) и др. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) с 70-х гг. прошлого века широко вошли в клиническую практику для лечения гипертонической болезни и являются общепризнанными стандартами. Механизм их действия заключается в блокировании фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II, обладающего мощным сосудосуживающим действием, в снижении уровня альдостерона, нарушении деградации брадикинина и простаглицлинов, тем самым вызывая периферическую вазодилатацию без значимого уменьшения ЧСС, сердечного выброса, клубочковой фильтрации. Применяются для лечения артериальной гипертензии в комбинации с хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом и/или ИБС, в том числе с острым инфарктом миокарда, а также высоким сердечно-сосудистым риском и гипертоническим кризом. Оказывает *фармакологическое гипотензивное действие*, при отравлении — преимущественно сердечно-сосудистое *токсическое действие*.

**Токсическая доза** для препаратов группы составляет 10-кратную разовую (например, для престариума она равна 40 мг). Терапевтическая концентрация каптоприла в крови — 0,052–0,5 мкг/мл, эналаприла — 5–40 мкг/мл (тяжелые отравления у взрослых возникают при дозе эналаприла 200 мг и более). Тяжелые отравления у взрослых возникают при дозе каптоприла 500 мг и более.

**Токсикокинетика.** Быстро всасывается из ЖКТ, максимальная концентрация каптоприла достигается через 30–90 мин, эналаприла — через 1 ч, лизиноприла — через 6–8 ч. Связь каптоприла с белком составляет 20–30 %, эналаприла — до 40–69 %, лизиноприл практически не связывается с белками плазмы крови. Период полувыведения каптоприла — 2,2–12 ч, эналаприла — 3–11 ч, лизиноприла — 12,6–30 ч. Пик концентрации в крови достигается через 1–2 ч, биодоступность составляет 30–60 %, связывание с белками плазмы — 30–98 %. Метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов: 30 % периндоприла в периндоприлат, 60 % эналаприла в эналаприлат. Выводятся почками в основном в виде метаболитов, а также в небольшом количестве в неизмененном виде.

**Клинические проявления при отравлении блокаторами ангиотензинпревращающего фермента:**

- со стороны сердечно-сосудистой системы — гипотензия за счет снижения сосудистого периферического сопротивления, брадикардия;
- со стороны ЦНС — когнитивные нарушения, изменение настроения, сомноленция, тремор, гиперестезии, делирий, синкопальные явления, ишемические очаги, острое нарушение мозгового кровообращения;
- со стороны ЖКТ — тошнота, рвота, снижение моторики кишечника;

– *антихолинергический синдром* — сухость слизистых оболочек, отечность лица, боль в горле, диплопия;

– *метаболические нарушения* — гиперкалиемия (быстрый рост калия).

**Основные клинические признаки отравления АПФ** — развитие гипотензии, когнитивных нарушений и метаболического ацидоза.

**Набор необходимых диагностических обследований** включает общий анализ крови и мочи, глюкозу крови, газы крови, биохимию с электролитами (К, Са, Mg), креатинин. Из инструментальных методов — ЭКГ, кардиомониторинг. Лабораторное химико-токсикологическое исследование содержания в крови блокаторов АПФ, хотя оно не всегда доступно для экстренной диагностики.

#### **Неотложная помощь:**

1. Обеспечение проходимости дыхательных путей, респираторная поддержка (следует помнить о депрессии и внезапной остановке дыхания), оксигенация, масочная вентиляция, интубация трахеи, ИВЛ, кардиомониторинг. В тяжелых случаях — восстановление дыхания и сердечной деятельности (алгоритм С-А-В).

2. Зондовое промывание желудка, энтеросорбция, кишечный лаваж.

3. Назначение энтеросорбентов (многократно активированный уголь в дозе 1–2 г/кг массы пациента).

4. Инфузионная терапия. Введение изотонических растворов натрия хлорида и глюкозы со скоростью 10–15 мл/кг.

5. Для купирования гипотензии — назначение допамина или норадреналина.

### **ОТРАВЛЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫМИ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ (ФЕНОБАРБИТАЛ)**

Производные барбитуровой кислоты (фенобарбитал, мединал, этаминал натрия, бромитал и др.) представляют собой обширную группу химических соединений (около 2500), 25–30 из них широко применяются в настоящее время в медицине в качестве седативно-снотворных, противосудорожных лекарственных средств, для наркоза, для усиления действия нейролептиков, антидепрессантов и т. д. По длительности действия различают барбитураты:

– *короткого действия* (4–6 ч) — гексобарбитал, тиопентал-натрия;

– *среднего действия* (6–8 ч) — амитал-натрия (барбамил), этаминал-натрия (нембутал);

– *длительно действующие* (8–12 ч) — фенобарбитал (люминал), барбитал (веронал), барбитал натрия (мединал); используются как в монотерапии, так и в комбинации с множеством других лекарственных средств.

В связи с достаточно широким использованием в схемах лечения многих заболеваний отравления барбитуратами составляют, по данным литературы, от 10 до 15 % всех пациентов специализированных стационаров, с летальностью 10–15 % при тяжелых отравлениях и коматозных состояниях и с об-

щепольничной летальностью 3–7 %. Барбитураты оказывают *фармакологическое* снотворное и противосудорожное действие, связанное с депрессией ЦНС, и *токсическое* — наркотическое и нейротоксическое действие на ЦНС.

**Токсическая доза** — для короткодействующих барбитуратов — около 3 г, для фенобарбитала составляет 4–6 г.

**Токсикокинетика.** Все барбитураты хорошо всасываются из ЖКТ (уже начиная из желудка), особенно в присутствии алкоголя, биодоступность — 90–100 %. Наивысшая концентрация барбитала в крови наблюдается через 12–18 ч, фенобарбитала — через 4–8 ч. Распределяются по всем тканям и биологическим жидкостям, достигая в них различной концентрации, метаболизируются в печени, выводятся с мочой, как в неизмененном виде (увеличивается выведение при щелочном pH мочи), так и в виде метаболитов.

**Клинические проявления при отравлении барбитуратами.** Симптоматика развивается в течение часа после приема медикамента и в легких случаях напоминает клинику отравления алкоголем или бензодиазепинами (невнятность речи, атаксия и сонливость). В более тяжелых случаях клиническую картину составляют нарушения витальных функций различной степени тяжести. В клинической картине ведущими симптомами являются нарушение дыхания и прогрессирующая гипоксия. Смерть при отравлении барбитуратами наступает в результате паралича дыхательного центра и острого нарушения кровообращения.

**Психоневрологические расстройства.** При угнетающем действии барбитуратов на ЦНС наблюдается определенная стадийность:

- при легкой степени отравления — оглушение, сопор, глубокий сон;
- при средней степени отравления — поверхностная кома с повышением или снижением сухожильных рефлексов и реакции зрачков на свет;
- при тяжелом отравлении — глубокая кома с арефлексией, отсутствием реакции на боль, нарушением функции дыхания и кровообращения, но отсутствием стойкой очаговой симптоматики (дифференциальная диагностика с нарушением мозгового кровообращения и ЧМТ).

**Нарушения дыхания** проявляются в виде двух форм — центральной (центральная гиповентиляция), вызванной прямым угнетающим действием барбитуратов на дыхательный центр в продолговатом мозгу, и аспирационно-обтурационной, протекающей с явлениями асфиксии на фоне бронхореи и гиперсаливации, западения языка, ларингобронхоспазма, аспирации желудочного содержимого. Затем развиваются трахеобронхиты и пневмонии с выраженными нарушениями кислотно-щелочного состояния в виде респираторного и смешанного респираторного и метаболического ацидоза.

**Нарушения сердечно-сосудистой системы** проявляются тахикардией, гипотонией, нарушениями ритма сердца, дистрофическими изменениями в миокарде. Эти изменения носят обратимый характер при благоприятном течении отравления.

**Трофические расстройства и нарушения функции почек** в виде буллезного дерматита, некротического дерматомиозита с явлениями рабдомио-

лиза и миоглобинурии, почечного повреждения на фоне коллапса, нарушения почечного кровотока и миоглобинемии.

**Набор необходимых диагностических обследований** включает общий анализ крови и мочи, глюкозу крови, биохимию с электролитами, ЭКГ, дополнительно, при необходимости, КТ головы, рентгенографию органов грудной клетки. Лабораторный экспресс-анализ (ИФА, тонкослойная хроматография, газожидкостная хроматография) содержания барбитуратов в биологических жидкостях. Однако следует помнить, что содержание барбитуратов в крови не соответствует их содержанию в ЦНС, а посему не всегда отражает тяжесть отравления.

#### **Неотложная помощь:**

1. Обеспечение проходимости дыхательных путей, респираторная поддержка (следует помнить о депрессии и остановке дыхания), оксигенация, масочная вентиляция, интубация трахеи при даже относительных показаниях к ней, кардиомониторинг. В тяжелых случаях — восстановление дыхания и сердечной деятельности (алгоритм С-А-В).

2. Если пациент в сознании, прием нескольких стаканов воды с последующим вызыванием рвоты путем раздражения зева («ресторанный метод»). Зондовое промывание желудка (удаление яда из желудка) проводится большими объемами воды (около 10 л) и при необходимости повторяется. При отсутствии сознания у пациента процедура выполняется только после интубации трахеи, если позволяет его состояние.

3. Назначение энтеросорбентов (многократно активированный уголь в дозе до 1 г/кг массы пациента или белый уголь 700 мг).

4. Назначение слабительного — сульфат натрия (глауберовы соль) по 30–50 г, касторовое масло не рекомендуется (увеличивает биодоступность яда!).

5. Инфузионная терапия. Введение изотонических растворов натрия хлорида и глюкозы со скоростью 10–15 мл/кг на фоне стимуляции диуреза под контролем гемодинамики (фуросемид в дозе 2–5 мг/кг массы тела).

6. Ощелачивание мочи — внутривенное введение гидрокарбоната натрия для поддержания рН мочи на уровне 7,5–8,0 (увеличивает выведение яда в 5–10 раз). Считается, что мероприятие наиболее эффективно влияет на выведение фенобарбитала, при отравлении другими барбитуратами не оказывает существенного влияния.

7. Витамины группы В, аскорбиновая кислота (10 мл 5%-ного раствора).

8. Специфических антидотов нет.

9. Симптоматическая терапия ( $\beta$ -адреноблокаторы, вазопрессоры, гормоны).

10. Гемосорбция (наиболее быстрое снижение концентрации барбитуратов в крови), гемодиализе, перитонеальный диализ (наименее эффективен).

Сложившаяся в мире отрицательная токсикологическая ситуация, характеризующаяся ростом числа острых отравлений, делает проблему актуальной для современной медицины. Огромное количество безрецептурных лекар-

ственных средств, доступных для использования в повседневной жизни, а также появление на фармацевтическом рынке новых лекарственных средств, не снимают остроту проблемы отравления медикаментозными средствами. Пациенты с острыми отравлениями встречаются в практике не только врача токсиколога и реаниматолога, но и врача любой другой специальности. Исход данной патологии во многом зависит от правильной и ранней диагностики, а также от адекватного и полноценно проведенного лечения. В связи с этим знание диагностических подходов, характерных клинических признаков и алгоритма лечения является обязательным для врачей всех специальностей.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Интенсивная терапия критических для жизни состояний (взрослое население)* : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь № 100 от 13 июня 2023 г.
2. *Интенсивная терапия*. Национальное руководство. Краткое издание : в 2 т. / С. Н. Авдеев [и др.] ; под ред. И. Б. Заболотских, Д. Н. Проценко. – 3-е изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2024. – Т. 1. – 631 с.
3. *Интенсивная терапия*. Национальное руководство. Краткое издание : в 2 т. / М. М. Абакумов [и др.] ; под ред. И. Б. Заболотских, Д. Н. Проценко. – 3-е изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2024. – Т. 2. – 533 с.
4. *Консультант за 5 минут*. Неотложная терапия / под ред. Д. Дж. Шнейдера, Р. М. Баркина, С. Р. Хейдена ; пер. с англ. под ред. С. Ф. Багненко, И. П. Миннуллина, В. М. Теплова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 944.
5. *Лужников, Е. А. Острые отравления у взрослых и детей* / Е. А. Лужников, Г. Н. Суходолова. – М. : Эксмо, 2009. – 560 с.
6. *Неотложная клиническая токсикология* / под ред. Е. А. Лужникова. – М. : Мед-практика-М, 2007. – 728 с.
7. *Рекомендации по интенсивной терапии критических состояний у взрослых пациентов* : в 2 ч. / В. Ю. Мартов [и др.] Белорусское общество анестезиологов-реаниматологов. – Ч. 2. – Минск : Профессиональные издания, 2023. – 339 с.
8. *Сумин, С. А. Неотложные состояния* : учеб. пособие / С. А. Сумин. – 8-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицинское информационное агентство, 2013. – 1104 с.
9. *Токсикология в педиатрии* : рук. для врачей / Е. А. Лужников [и др.]. – 2-е изд., испр. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 333 с.
10. *Фриммель, М. Экстренные ситуации в клинической практике* / М. Фриммель ; пер. с нем. – М. : Медицинская литература, 2018. – 224 с.
11. *Vale, J. A. Poisoning by drugs and chemicals. Oxford Textbook of Medicine* / J. A. Vale, S. M. Bradberry, N. D. Batema ; ed. by J. D. Firt, C. P. Conlon, T. M. Cox. – 6th ed. // Oxford University Press. – 2020. – Vol. 2. – P. 1725–1778.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	3
Классификация токсических веществ.....	3
Классификация, статистика и эпидемиология острых медикаментозных отравлений.....	4
Этиопатогенез острых отравлений медикаментами.....	8
Основные методы диагностики острых медикаментозных отравлений.....	11
Синдромы поражения жизненно важных органов и систем при отравлении медикаментами.....	16
Лечение острых отравлений.....	18
Методы стимуляции естественной детоксикации.....	21
Ограничение поглощения яда и очищение желудочно-кишечного тракта.....	21
Аспирация желудочного содержимого и промывание желудка.....	24
Методы ускорения элиминации яда.....	26
Методы искусственного удаления яда.....	29
Антидотная терапия.....	33
Наиболее распространенные медикаментозные отравления.....	42
Отравления трициклическими антидепрессантами (амитриптилином).....	44
Отравления блокаторами кальциевых каналов (амлодипином, нифедипином, верапамилом, дилтиаземом).....	47
Отравления ненаркотическими анальгетиками (анальгином, диклофенаком, ибупрофеном и др.).....	49
Отравления салицилатами (аспирином).....	51
Отравления бензодиазепинами (диазепамом).....	53
Отравления сердечными гликозидами (дигоксином).....	55
Отравления изониазидом.....	58
Отравления карбамазепином.....	60
Отравление нейролептиками (клозапином, рисперидолом и др.).....	62
Отравления клофелином (клонидином, катапресаном).....	64
Отравления нестероидными противовоспалительными средствами (метамизолом натрия, диклофенаком, ибупрофеном и др.).....	66
Отравления $\beta$ -адреноблокаторами (метапрололом, пропранололом).....	67
Отравления ацетамифеном (парацетамолом).....	70
Отравления блокаторами ангиотензинпревращающего фермента АПФ (престариум).....	73
Отравления производными барбитуровой кислоты (фенобарбитал).....	74
Список использованной литературы.....	78

Учебное издание

**Илюкевич** Георгий Владимирович

**ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ МЕДИКАМЕНТАМИ.  
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА  
И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ**

Учебное пособие

Ответственная за выпуск О. И. Светлицкая  
Корректор Н. С. Кудрявцева  
Компьютерная вёрстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 26.09.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 4,65. Уч.-изд. л. 4,78. Тираж 70 экз. Заказ 686.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.