

Государственное бюджетное образовательное учреждение
Высшего профессионального образования
«Уральская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения и социального развития
Российской Федерации

На правах рукописи

Маслов Олег Геннадьевич

ОБОСНОВАНИЕ ПРОГРАММЫ ДЕТОКСИКАЦИИ В ИНТЕНСИВНОЙ
ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ КАРБАМАЗЕПИНОМ

14.01.20 - Анестезиология и реаниматология

14.03.04 – токсикология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель

д.м.н. Лейдерман И.Н.

д.м.н. Брусин К.М.

Екатеринбург 2012

Список сокращений.

АВ	- атриовентрикулярный
АД	- артериальное давление
АДГ	- антидиуретический гормон
АлАТ	- аланинаминотрансфераза
АсАТ	- аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	- активированное частичное тромбопластиновое время
ВАК	- высшая аккредитационная комиссия
ВИЛЖ	- время изгнания из левого желудочка
ГД	- гемодиализ
ГС	- гемосорбция
ИВЛ	- искусственная вентиляция лёгких
ИДК	- индекс доставки кислорода
ИК	- индекс контрактильности
ИРЛЖ	- индекс работы левого желудочка
ИС	- индекс скорости
ИССС	- индекс системного сосудистого сопротивления
ИТЖ	- индекс торакальной жидкости
ИУ	- индекс ускорения
К ₃ -ЭДТА	- этилендиаминуксусная кислота
КЭО ₂	- коэффициент экстракции кислорода
МАО	- моноаминоксидаза
МНО	- международное нормализованное соотношение
ОТЖ	- объём торакальной жидкости
ОЦК	- объём циркулирующей крови
ПИТ	- палата интенсивной терапии
ПТ	- площадь тела
ПТВ	- протромбиновое время
ПТИ	- протромбиновый индекс

ПФИА	- поляризационный флюороиммуноанализ
РЛЖ	- работа левого желудочка
РФМК	- растворимые фибринмономерные комплексы
СИ	- сердечный индекс
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
СП	- систолический показатель
ТВ	- тромбиновое время
ТВС	- общий клиренс выведения токсиканта (total body clearance)
ТЭГ	- тромбоэластография
УИ	- ударный индекс
УО	- ударный объём
УПС	- удельное периферическое сопротивление
ХЗФ	- Хагеман-зависимый фибринолиз
ЦВД	- центральное венозное давление
ЦНС	- центральная нервная система
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ШГ	- шкала Глазго
ЭКГ	- электрокардиография
ВЕ	- буферная ёмкость
C_aO_2	- кислородная ёмкость артериальной крови
C_vO_2	- кислородная ёмкость венозной крови
DO_2	- индекс доставки кислорода
K_e	- константа элиминации
pCO_{2a}	- парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
pO_{2a}	- парциальное давление кислорода в артериальной крови
pO_{2v}	- парциальное давление кислорода в венозной крови
S_aO_2	- степень насыщения артериальной крови кислородом
S_vO_2	- степень насыщения венозной крови кислородом
VO_2	- показатель потребление кислорода

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1 ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ КАРБАМАЗЕПИНОМ.....	12
1.1. Эпидемиология отравлений карбамазепином.....	12
1.2. Общая характеристика карбамазепина и его клиническое применение	12
1.3. Клиника острых отравлений. Зависимость между тяжестью состояния и концентрацией карбамазепина в крови.	15
1.4. Лечение острых отравлений карбамазепином.	22
1.5. Экстракорпоральная детоксикация при острых отравлениях карбамазепином.....	25
ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1. Общая характеристика собственных наблюдений	33
2.2. Дизайн исследования и технология использованных методов детоксикации.	35
2.3. Лабораторные методы исследования.....	37
2.4. Инструментальные методы исследования в клинике	38
2.5. Методы математической обработки материала.....	39
ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ КАРБАМАЗЕПИНОМ	41
3.1. Общие клинические сведения.	41
3.2. Изменение лабораторных показателей у больных с острыми отравлениями карбамазепином.....	47

3.3. Особенности нарушений сердечной деятельности и транспорта кислорода.	50
ГЛАВА 4 МЕТОДЫ ДЕТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ КАРБАМАЗЕПИНОМ	57
4.1. Форсированный диурез.	58
4.2 Гемосорбция.	65
4.3 Гемодиализ.	73
ГЛАВА 5 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ КАРБАМАЗЕПИНОМ	81
5.1. Оценка эффективности плазмосорбции и плазмодиализа в стендовом эксперименте.	81
5.2. Сравнение токсикокинетических параметров карбамазепина при проведении гемосорбции и гемодиализа.	83
5.3. Практические аспекты выбора метода выведения карбамазепина.	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	87
ВЫВОДЫ.....	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	96

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Широкое использование препарата карбамазепин у больных с различными формами эпилепсии, назначение при лечении алкогольной и наркотической зависимости, ряда состояний в психиатрической практике, обуславливает доступность препарата и, соответственно, увеличение частоты острых отравлений [118, 24, 36]. В настоящее время карбамазепин при острых отравлениях обнаруживается чаще, чем другие антиконвульсанты [36]. В структуре острых медикаментозных отравлений по данным Свердловского областного центра острых отравлений карбамазепин занимает 6%. Отравления тяжелой степени встречаются в 20 – 50% случаев [36, 27, 16], а летальность при тяжелых отравлениях карбамазепином колеблется от 5 до 38% [120]. Высокая летальность и очевидная связь между тяжестью клинических проявлений и концентрацией карбамазепина в крови [22, 98, 79, 124, 64, 120] обуславливают значимость методов выведения данного токсиканта из организма. В то же время данные о токсикокинетике карбамазепина свидетельствуют о практической сложности его выведения из организма – препарат связан с белками плазмы на 70-75%, имеет объем распределения в организме более 1 л/кг и депонируется в кишечнике [136, 11]. Особую проблему представляют отравления пролонгированными формами карбамазепина, когда высокая концентрация токсиканта в крови поддерживается в течение многих дней, обуславливая глубокую кому с выраженными нарушениями функций дыхания и сердечно-сосудистой системы [107].

В настоящее время в литературе нет единого мнения о программе детоксикации при острых отравлениях карбамазепином [80], в частности дискуссионным остается вопрос о выборе сорбционных или диализных технологий для выведения карбамазепина из крови [110, 56, 58, 97, 80, 82,

103, 105, 124, 96]. Эффективность применения гемосорбции рассматривается как в многочисленных описаниях случаев [56, 144, 102, 48, 119, 124, 96, 71], так и в когортных исследованиях [75, 82, 84, 91, 24], также накоплено большое количество данных по эффективности энтеросорбции и кишечного лаважа [15, 16, 5]. Данные по применению диализных технологий ограничены только описанием единичных случаев, причем авторы использовали различные методы, включая не только стандартный протокол гемодиализа [137], но и низкопоточный гемодиализ [51, 82, 90, 63], низкопоточный гемодиализ диализирующим раствором с альбумином [110, 77, 76], высокоэффективный гемодиализ [97, 82, 103]. Обоснованность применения методики детоксикации должна, во-первых основываться на статистически значимых данных об изменении клиренса токсиканта и его периода полувыведения [41, 68, 105, 115, 64]. Во-вторых, необходимо достичь улучшения состояния больного [91] и в третьих опасность осложнений методики не должна превышать пользу от ее проведения [75]. Такое обоснование невозможно получить при изучении единичных случаев, однако, до сих пор не было выполнено когортных исследований по применению гемодиализа и форсированного диуреза при острых отравлениях карбамазепином, так же как и не проводилось обоснованное сравнение эффективности гемосорбции и гемодиализа.

Работа выполнена на кафедре токсикологии ФПК и ПП Уральской государственной медицинской академии по инициативному плану, тема утверждена Ученым Советом ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России в 2008г.

Цель исследования

Разработать дифференцированный алгоритм применения методов детоксикации (форсированный диурез, гемосорбция, гемодиализ) при острых отравлениях карбамазепином.

Задачи исследования

1. Выделить критерии тяжести острых отравлений карбамазепином, требующие проведения методов экстракорпоральной детоксикации, и оценить значимость нарушений сердечной деятельности.
2. Оценить эффективность и безопасность применения форсированного диуреза и определить показания к его проведению у больных с острым отравлением карбамазепином.
3. Определить показания к проведению гемосорбции у больных с острым отравлением карбамазепином, оценить её эффективность при использовании различных типов гемосорбентов, гемодинамическую безопасность проведения методики.
4. Определить показания к проведению гемодиализа у больных с острым отравлением карбамазепином, оценить его эффективность и гемодинамическую безопасность.
5. В эксперименте сравнить эффективность плазмосорбции и плазмодиализа для выведения карбамазепина, в клинике сравнить эффективность гемосорбции и гемодиализа, на основании полученных данных сформировать алгоритм выведения карбамазепина из крови при острых отравлениях средней и тяжелой степени тяжести.

Научная новизна работы

1. Впервые методом расчета периода полувыведения и клиренса токсиканта проведена комплексная оценка эффективности различных методов детоксикации в группе больных с острым отравлением карбамазепином.
2. Впервые доказано, что форсированный диурез эффективен для выведения карбамазепина и не вызывает значимых нарушений центральной гемодинамики и транспорта кислорода. Выявлено, что проведение форсированного диуреза не сопровождается значительными сдвигами электролитного и кислотно-основного состава крови.

3. Впервые в эксперименте и на значительном количестве случаев клинического применения доказана эффективность гемодиализа для выведения карбамазепина, показано, что проведение гемодиализа значимо не влияет на состояние центральной гемодинамики у данной категории больных.
4. При сравнительной оценке эффективности гемосорбции и гемодиализа впервые доказано, что для выведения карбамазепина гемосорбция может быть заменена гемодиализом.

Практическая значимость

1. Разработан новый подход к выведению карбамазепина из крови при острых отравлениях средней и тяжелой степени тяжести.
2. Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм дифференцированного подхода к выбору методов детоксикации с учетом тяжести состояния больного и концентрации токсиканта в крови.
3. Применение форсированного диуреза при отравлениях средней степени тяжести, гемосорбции и гемодиализа при тяжелых отравлениях позволило значимо сократить период полувыведения карбамазепина из крови.

Положения, выносимые на защиту

1. Критерии тяжести при острых отравлениях карбамазепином: нарушение сознания, сопровождающееся острой дыхательной недостаточностью, а также увеличение интервала QT. Указанные критерии коррелируют с концентрацией карбамазепина в крови больного 30 мкг/мл и более.
2. Проведение форсированного диуреза показано при отравлениях карбамазепином средней степени тяжести и значимо не влияет на параметры центральной гемодинамики, электролитные и кислотно-основные свойства крови.

3. Проведение гемосорбции на картриджах ВНИИТУ и Adsorba-300 не приводит к значимому снижению концентрации карбамазепина в крови, но сокращает период полувыведения препарата. После 3 часов сеанса гемосорбции картриджем Adsorba-300 сознание восстанавливается быстрее, чем после аналогичной процедуры с колонкой ВНИИТУ. Гемосорбция не сопровождается нарушениями центральной гемодинамики.
4. Гемодиализ наиболее эффективно снижает концентрацию карбамазепина в крови при достоверном сокращении периода полувыведения и может заменить гемосорбцию. Проведение гемодиализа не вызывает значимых нарушений центральной гемодинамики, но при снижении потребления кислорода к концу процедуры.

Публикации и внедрение результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 8 работ, из них три в изданиях, рекомендованных ВАК. Результаты работы внедрены в практику ведения больных в отделениях острых отравлений ГБУЗ СО «СОКПБ» и МУЗ ГКБ № 14 г. Екатеринбурга, отделения токсикологии Тюменской областной клинической больницы, используются в преподавательском процессе на кафедре токсикологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России.

Апробация результатов исследования

Результаты исследования доложены на Российской научной конференции «Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий в практической токсикологической помощи пострадавшим от острых химических воздействий», 25-26 сентября 2008 г., г. Екатеринбург; на третьем съезде токсикологов России, 2-5 декабря 2008 г., Москва; на седьмой международной конференции «Актуальные

аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии», 27-28 мая 2010 г., г. Москва; на XXXI Международном конгрессе ЕАРССТ 25-27 мая 2011 г., г. Дубровник, Хорватия.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 110 листах, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и списка использованной литературы, содержит 32 таблицы и 6 рисунков. Список литературы - 149 источников, из них 29 отечественных, 120 иностранных авторов.

ГЛАВА 1

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ КАРБАМАЗЕПИНОМ

(обзор литературы)

1.1. Эпидемиология отравлений карбамазепином.

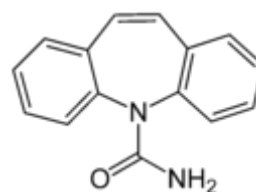
Наблюдающееся в последнее время увеличение частоты использования карбамазепина привело к увеличению числа передозировок этим препаратом. В США за 3 года (1999 – 2001) зарегистрировано более 18 000 отравлений карбамазепином, из них у 21% больных тяжесть отравления квалифицировалась как средняя или тяжелая, а летальность составила 0,1% [110]. Большинство авторов отмечают преобладание карбамазепина среди острых отравлений притивосудорожными препаратами. С. Nixon et al. по результатам работы токсикологического центра Эдинбурга за период 2000 – 2007гг, отмечает, что антиконвульсанты составляют 3,4% в структуре острых отравлений, а карбамазепин в составе отравлений антиконвульсантами, составляет 46,9% [118]. Отравления карбамазепином часто случаются в детском и подростковом возрасте, в США до 48% больных с данной нозологической формой отравлений поступают в возрасте до 19 лет [110], причём чаще всего в суицидальных целях карбамазепин выбирают женщины, чем мужчины [118]. По данным центра острых отравлений НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в период 1996-2001 гг. в структуре острых отравлений психотропными препаратами удельный вес острых отравлений карбамазепином увеличился с 2,2 до 3,3% [28].

1.2. Общая характеристика карбамазепина и его клиническое применение

Карбамазепин по строению близок к трициклическим антидепрессантам. Это вещество было впервые синтезировано Schindler и Geigy в 1953 г. и нашло широкое применение в неврологии и психиатрии [7,

42, 108, 130, 132] Синонимы: Неуротоп, Стазепин, Тегретол, Финлепсин, Тимонил, Amizepin, Carbagretil, Carbamazepin, Carbazep, Finlepsin, Mazetol, Neurotop, Timonil, Stazepin, Tegretal, Tegretol, Temporal, Zeptol и др.

Физико-химические свойства препарата. Карбамазепин (Carbamazepinum, 5-Карбамоил-5Н-добенз) — белое кристаллическое вещество, не растворимое в воде. По химической структуре является производным трициклического иминостильбена, содержащим в положении 6 карбамоильную группу, что в основном определяет наличие у препарата противосудорожной активности. Структурно карбамазепин близок к трициклическим антидепрессантам группы дибензоазепина [20, 75].



Токсикокинетика. При приёме внутрь всасывается медленно, с разной скоростью у различных больных. Биодоступность – от 70 до 95%, приём пищи увеличивает биодоступность препарата [84, 68, 9]. Карбамазепин на 70 - 80% связан с белками плазмы крови, пик концентрации в плазме крови наблюдается через 4—8 ч и держится до 24 ч. [68, 1, 112]. По данным Fertel B.S. et al., 2010, молекулярный вес карбамазепина 236 Дальтон, объем распределения в организме 1,4 г/кг, а связь с белком 74% [82].

Метаболизм. Биотрансформация карбамазепина происходит в печени до 10,11-эпоксида, дигидрокарбамазепина и других метаболитов (75% карбамазепина, 10% эпоксида и 15% других метаболитов). Эпоксид обладает противосудорожной активностью, составляющей 1/3 от таковой у карбамазепина. Карбамазепин относится к индукторам микросомальных ферментов печени, причём стимулирует и собственную биотрансформацию [41, 117].

Цитохром CYP3A4 является основным ферментом, обеспечивающим метаболизм карбамазепина. Одновременное назначение карбамазепина с ингибиторами CYP3A4 может привести к повышению его концентрации в плазме и вызвать побочные реакции. Повышают концентрацию карбамазепина в плазме: верапамил, дилтиазем, циметидин, ацетазоламид, даназол, дезипрамин, никотинамид (у взрослых, только в высоких дозах); макролиды и ряд других препаратов. Концентрацию карбамазепина снижают фенобарбитал, фенитоин, теофиллин, рифампицин, цисплатин, доксорубицин [99]. Имеются сообщения о возможности вытеснения карбамазепина вальпроевой кислотой и примидоном из связи с белками плазмы и повышении концентрации фармакологически активного метаболита (карбамазепина-10,11-эпоксида) [84]. Одновременное назначение карбамазепина с фенотиразином, пимозидом, тиоксантенами, молиндоном, галоперидолом, мапротилином, клозапином и трициклическими антидепрессантами приводит к усилению угнетающего действия на ЦНС и ослаблению противосудорожного эффекта карбамазепина [149]. Снижает переносимость этанола, однако сам этанол не оказывает существенное влияние на фармакокинетику и фармакодинамику карбамазепина, в том числе при остром отравлении этим препаратом [52, 55].

Выведение. Период полувыведения препарата из крови колеблется от 21 до 55 часов у здоровых пациентов, и от 8 до 19 часов у пациентов, страдающих эпилепсией и получающих лечение карбамазепином [128]. Период полувыведения карбамазепина в течение первых недель лечения снижается примерно с 35 часов до 15-20 часов. С мочой в неизменном виде выводится менее 25% принятой дозы карбамазепина [1]; Лужников Е.А. указывает дозу карбамазепина, выделяющуюся с мочой в неизменном виде, как в два раза меньшую – около 13% [11].

Механизм действия. Считается, что действие карбамазепина связано с блокадой потенциалзависимых натриевых каналов, что приводит к стабилизации мембраны нейронов, ингибированию возникновения серийных

разрядов нейронов и снижению синаптического проведения импульсов. Предотвращает повторное образование натрий-зависимых потенциалов действия в деполяризованных нейронах. Снижает высвобождение возбуждающей нейромедиаторной аминокислоты глутамата, повышает сниженный судорожный порог и таким образом уменьшает риск развития эпилептического приступа. Увеличивает проводимость для калия, модулирует потенциалзависимые кальциевые каналы, что также может обусловить противосудорожное действие препарата. В литературе обсуждается несколько патофизиологических механизмов, лежащих в основе индуцированной карбамазепином гипонатриемии [104, 114]. Одной из причин гипонатриемии является недостаточная секреция антидиуретического гормона (АДГ), ассоциированная с терапией карбамазепином [50, 101, 116]. Другим объяснением этого механизма является предположение, что карбамазепин потенцирует действие АДГ или сам оказывает прямое воздействие на клетки почечных канальцев [101, 85], повышая чувствительность к вазопрессину плазмы за счет влияния на осморорецепторы [49].

1.3. Клиника острых отравлений. Зависимость между тяжестью состояния и концентрацией карбамазепина в крови.

По данным различных источников, терапевтическая концентрация карбамазепина находится в диапазоне 2,4 – 9,4 мкг/мл, токсическая – 2,4 – 20,6 мкг/мл и летальная – 19,0 – 67,4 мкг/мл [98, 136]. Для определения концентрации карбамазепина в крови используется иммунофлюоресцентный анализ [98] и высокоэффективная жидкостная хроматография [10].

Тяжелое отравление может проявляться судорогами, гипотермией, гипотензией, тахикардией и угнетением дыхания. Вторичные судороги, развивающиеся при передозировке карбамазепина, встречаются гораздо чаще, чем при передозировке любого другого антиконвульсанта. Так же у пациентов могут наблюдаться: невнятная речь, ступор, кома, миоклония,

нистагм, атаксия, энцефалопатия, дистония, атетоидный гиперкинез, тошнота и рвота, мидриаз, анурия, отклонения на ЭКГ (удлинение интервала PR, QRS и QT) [38, 146].

В клинике преобладают нарушения со стороны центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы и дыхательной системы. Со стороны центральной нервной системы отмечают дезориентацию, сонливость, возбуждение, галлюцинации, обморочные состояния, кому; зрительные нарушения («туман» перед глазами), дизартрию, нистагм, атаксию, дискинезию, гиперрефлексию (в начале интоксикации), гипорефлексию в более поздних стадиях; судороги, психомоторные расстройства, миоклонус, гипотермию, мидриаз [91]. Со стороны сердечнососудистой системы наблюдают тахикардию, снижение АД [53], иногда повышение АД, нарушения внутрижелудочковой проводимости с расширением комплекса QRS, остановку сердца. Со стороны органов дыхания: угнетение дыхания, отек легких. Со стороны пищеварительной системы: тошнота и рвота, задержка эвакуации пищи из желудка, снижение моторики толстой кишки. Со стороны мочевыделительной системы: задержка мочи, олигурия или анурия; задержка жидкости; гипонатриемия разведения. Лабораторные показатели: лейкоцитоз или лейкопения, гипонатриемия, метаболический ацидоз, гипергликемия и глюкозурия, повышение мышечной фракции креатинфосфокиназы. Вялость и снижение чувствительности может сопровождать восстановительный период и длиться до нескольких дней. При передозировке уровень активного препарата и его метаболитов в плазме крови, видимо, коррелирует с клиническим состоянием пациента [130].

При обзоре небольшого числа случаев Weaver D.F. с коллегами предположили, что острую передозировку можно классифицировать по четырём стадиям [146]:

1. Первая стадия - ассоциированная с уровнем карбамазепина выше 25 мг/л и сопровождающаяся комой и угнетением дыхания;

2. Вторая стадия – при уровне карбамазепина 15 – 25 мг/л; характеризуется возбуждением, галлюцинациями, хорееподобными движениями;
3. Третья стадия наступает при снижении уровня карбамазепина до 11 – 15 мг/л и проявляется сонливостью и атаксией;
4. Четвёртая стадия наступает при уровне карбамазепина менее 11 мг/л и иногда характеризуется рецидивами и/или ухудшением состояния пациента [146].

Совместное проспективное исследование ряда случаев передозировки карбамазепина, проведённое Н. А. Spiller et al., 1990, должно было выяснить, насколько сывороточный уровень карбамазепина в крови у пациентов с острым отравлением этим препаратом, является предиктором токсического поражения; так же исследователи намеревались определить возможность использования в качестве индикаторов для прогноза таких факторов, как возраст пациентов, длительность приёма препарата, а так же предшествующие нарушения или заболевания сердечно-сосудистой системы [136]. Авторами были изучены 73 случая острого отравления карбамазепином у детей и взрослых. Пиковые концентрации карбамазепина в наблюдаемых случаях колебались от 0,3 до 56 мкг/мл. Опираясь на наличие таких клинических признаков, как кома, судорожная активность и дыхательные расстройства, потребовавшие проведения искусственной вентиляции лёгких, авторы обнаружили слабую корреляцию между увеличением сывороточного уровня карбамазепина и токсическим поражением. Уровень карбамазепина в сыворотке пациентов коррелировал с общей продолжительностью нахождения больного в стационаре, однако, корреляции с длительностью нахождения пациента в палате интенсивной терапии обнаружено не было. Наличие в анамнезе судорожных нарушений увеличивало риск развития судорог при отравлении карбамазепином. Так же, в этой группе исследованных больных, среди пациентов, планово получающих карбамазепин, не было отмечено возрастание риска развития

респираторных нарушений или комы при увеличении уровня карбамазепина крови до токсического уровня; наоборот, предшествующее получение карбамазепина в плановом порядке имело некоторый протективный эффект. Таким образом, авторы делают заключение, что сывороточный уровень карбамазепина ниже 40 мкг/мл не является точным маркером тяжести токсического поражения. Так же практически для всех больных было характерно угнетение холинэргической активности, что явным образом прослеживается при угнетении моторики кишечника и синусовой тахикардии. Наличие предшествующей кардиоваскулярной патологии и возраст пациентов не явились важными прогностическими индикаторами.

В 2009г. А. Staniszewska et al. опубликовали своё исследование, проведённое в группе из 130 пациентов с острым отравлением карбамазепином, результатом которого являются следующие выводы [64]:

1. Уровень сывороточного карбамазепина напрямую коррелирует с систолическим артериальным давлением и пульсом. Корреляции между уровнем карбамазепина крови пациентов и какими-либо иными показателями исследователями не было найдено.
2. Наиболее тяжёлое течение отравления наблюдалось в случаях сочетанного отравления карбамазепином и каким-либо иным веществом, чем в группе пациентов с отравлением только карбамазепином.
3. У пациентов, получавших терапию карбамазепином ранее, поражение при остром отравлении было менее тяжёлым.

Выделяют три степени тяжести острой интоксикации карбамазепином в зависимости от его сывороточной концентрации [11, 28]: пороговая ($10,5 \pm 3,2$ мкг/мл), критическая ($21,1 \pm 5,6$ мкг/мл) и смертельная ($51,1 \pm 2,1$ мкг/мл). При пороговых концентрациях появляются первые признаки нейротоксичного эффекта: заторможенность (35% больных), сонливость (75% больных) и атаксия (83% больных). Повышение его концентрации до критического уровня сопровождается развитием сопора (21%), комы (50%), а

при смертельной – во всех случаях наблюдается глубокая кома с нарушением внешнего дыхания и кровообращения (артериальная гипотония, тахикардия, в 8% случаев – брадикардия как показатель декомпенсации).

Нарушения сердечной деятельности. Faisy C. et al., 2000, сообщил о двух случаях тяжёлого отравления карбамазепином, сопровождающихся дисфункцией левого желудочка на фоне отсутствия предшествующей сердечно-сосудистой патологии [53]. Первая из пациенток, 43-летняя женщина без предшествующих проблем со стороны сердечно-сосудистой системы, на фоне депрессии приняла 40 г карбамазепина. Уровень карбамазепина в крови составлял 59 мг/л. Несколько часов спустя после поступления у больной появились генерализованные судороги, купированные назначением тиопентала. Через один час после появления судорог появились признаки артериальной гипотонии с уровнем систолического АД 80 мм Нг без эффекта от инфузии в объёме 1000 мл содержащих крахмал растворов. ЭКГ показало полную атриовентрикулярную блокаду с частотой сокращений 65 ударов в минуту. Трансторакальная эхокардиография выявила пониженную сократительную функцию миокарда и изменения функции левого желудочка: фракция сократимости составила 19%, а фракция выброса, рассчитанная по формуле Teicholz, составила 34%. Больной был назначен добутамин 10 мг/кг/мин. Артериальное давление, центральное венозное давление и ЭКГ нормализовались в течение нескольких часов. Пациентка была экстубирована через трое суток, введение добутамина прекращено. Трансторакальная эхокардиография выявила нормализацию функции миокарда: фракция сократимости составила 30%, а фракция выброса, рассчитанная по формуле Teicholz, составила 61%. Во втором случае 25-летняя женщина без предшествующей патологии сердечно-сосудистой системы поступила в коме в палату интенсивной терапии. На фоне депрессии за тридцать шесть часов до поступления в клинику пациентка приняла 24 г карбамазепина с суицидальной целью. При поступлении артериальное давление 130/44 мм Нг,

ритмичные сердечные сокращения с частотой 88 в 1 минуту, гипотермия (34 С°), кома по шкале Глазго 4 балла, зрачки расширены до 6 мм с обеих сторон; наблюдались позывы на рвоту. Присутствовали явления острой почечной недостаточности и рабдомиолиза: мочевины 45,4 ммоль/л, креатинин 476 мкмоль/л, креатинфосфокиназа 1267 МЕ/мл. Уровень карбамазепина в плазме крови составил 36 мг/л. Рентгенография лёгких выявила интерстициальный отёк лёгких. Электрокардиографическое исследование показало продолжительность сегмента QRS 0,12 с и удлинение интервала Q-T. Трансторакальная эхокардиография выявила тотальную гипокинезию камер сердца и глубокие изменения в функции левого желудочка. Больной были назначены: добутамин 10 мг/кг/мин, активированный уголь 50 г, антибактериальная терапия. Несколько часов спустя повторная эхокардиография показала улучшения функции левого желудочка. Спустя 24 часа показатели ЭКГ нормализовались, снизился уровень карбамазепина, восстановилась функция почек. Через шесть дней инфузия добутамина была прекращена. Трансторакальная эхокардиография была в пределах нормы. Пациентка была переведена из палаты интенсивной терапии несколько дней спустя [48].

Действие карбамазепина на сердечно-сосудистую систему известно давно, однако прямое действие на левый желудочек описывалось редко. Kasarskis et al. описывает нарушение атриовентрикулярной проводимости и обратимую аритмию при передозировках карбамазепина [59]. Автор предполагает наличие прямой зависимости между уровнем карбамазепина в крови и конкретными нарушениями при электрокардиографии.

Nojer et al. подчёркивает, что уровень карбамазепина в крови более 40 мг/л повышает риск развития таких серьёзных осложнений, как кома, дыхательная недостаточность, нарушение сердечной проводимости [98]. В исследовании W. Piekoszewski так же прослеживается корреляция между уровнем сознания и концентрацией карбамазепина в сыворотке [55]. Однако Arfelbaum et al. сообщает, что при наблюдении за 72-мя пациентами с

интоксикацией карбамазепином не было обнаружено корреляции между нарушениями на ЭКГ и концентрацией карбамазепина в сыворотке крови [61].

Механизм карбамазепин-индуцированной левожелудочковой дисфункции недостаточно хорошо изучен и представляется сложным [34]. Учитывая, что карбамазепин структурно похож на трициклические антидепрессанты, представляется, что присутствует прямое токсическое воздействие на миокардиоциты, т.е. мембраностабилизирующий эффект [61, 142]. Tibballs et al. сообщают о четырёх случаях тяжёлой гипотензии, ассоциированной со снижением фракции выброса левого желудочка среди 82-х случаев карбамазепиновой интоксикации у детей [142]. Среди этих же больных наблюдались случаи нарушения проводимости сердца. Карбамазепин, так же, как трициклические антидепрессанты, может угнетать вторую фазу деполяризации кардиомиоцитов с высоким риском развития вентрикулярной дисфункции [121]. Вдобавок к своему антиаритмическому действию, карбамазепин может подавлять автоматизм синусового узла и атриовентрикулярную проводимость [139]. Брадикардия обнаруживалась у 8,3% больных с концентрацией карбамазепина в крови $52,9 \pm 7,1$ мкг/мл [28]. Более того, антихолинэргическое действие карбамазепина может ускорять формирование возвратной циркуляции сердечного импульса и увеличения автоматизма эктопических очагов ритмообразования [139]. Негативные хронотропный и инотропный эффекты могут вызывать тяжёлую симптоматику (гипотензия, левожелудочковая дисфункция) у предрасположенных к этому пациентов (особенно у пожилых женщин) со скрытой дисфункцией синусового узла или у пациентов с высоким уровнем карбамазепина сыворотки [142, 59, 139]. Риск нарушения сердечной проводимости может быть увеличен приёмом других препаратов, ассоциированных с карбамазепином. Некоторые факторы, такие как гипоксемия, ацидоз, гипертермия или судороги так же могут увеличивать негативный инотропный эффект карбамазепина.

Судя по всему, кардиотоксическое действие и тяжесть интоксикации карбамазепином зависит не только от концентрации карбамазепина [61]. Schmidt и Schmitz-Buhl, описывая 427 случаев интоксикации карбамазепином, указывают на наличие гипотензии только в 7% случаев, на наличие нарушений сердечной проводимости в 5%, и только в двух случаях развилась тяжелая сердечная недостаточность у пациентов с летальным исходом [131]. Несмотря на то, что при отравлении дозой, превышающей 24 г, может последовать летальный исход, не найдено различий в уровне концентрации карбамазепина в крови у пациентов, у которых последовал летальный исход, и у пациентов с положительным исходом отравления. Объяснением этого может служить высокая связывающая способность карбамазепина с белками плазмы, а так же дополнительным действием метаболитов карбамазепина, которые имеют больший период полувыведения после передозировки, чем карбамазепин [142]. Антихолинергические свойства карбамазепина могут уменьшать сократительную активность кишечника и, таким образом, карбамазепин способен влиять на собственную абсорбцию, способствуя задержке всасывания и повторному возникновению сердечно-сосудистых эффектов.

В целом, левожелудочковая недостаточность является серьёзным осложнением острого отравления карбамазепином, которое может возникать у молодых пациентов без предшествующей кардиоваскулярной патологии. Эхокардиография способствует установлению диагноза левожелудочковой недостаточности и может помочь избежать развитие ятрогенной перегрузки жидкостью.

1.4. Лечение острых отравлений карбамазепином.

Лечение основывается на клиническом состоянии больного: показаны госпитализация, определение концентрации карбамазепина в плазме (для подтверждения отравления этим лекарственным средством и оценки степени

тяжести отравления), промывание желудка, назначение активированного угля (поздняя эвакуация желудочного содержимого может привести к отсроченному всасыванию на 2 и 3 сутки и повторному появлению симптомов интоксикации в период выздоровления) [102].

Программа детоксикации по данным большинства авторов включает промывание желудка, энтеросорбцию [39, 102], кишечный лаваж, гипохлорит натрия, гемосорбция, инфузионная терапия, физигемотерапия [11, 75, 82, 91, 24, 143, 23]. Симптоматическая интенсивная терапия направлена на лечение осложнений, ИВЛ при пневмонии, антибактериальная терапия, некоторые авторы предлагают проведение гипербарической оксигенации при явлениях токсической энцефалопатии [11].

Луис Дж. Линг в руководстве по токсикологии указывает следующие мероприятия, направленные на устранение токсических эффектов карбамазепина [24]:

- Поддерживающая терапия и наблюдение;
- Мониторирование функции сердца с целью обнаружения нарушений проводимости и аритмии;
- Возможно, элиминация карбамазепина из организма ускоряется при многократном применении внутрь активированного угля.

Немного отличается алгоритм действий, предложенный Soderstrom et al., 2006 [143]:

- Прекращение дальнейшего всасывания, которое может продолжаться и спустя несколько часов после приёма препарата – в первую очередь, это промывание желудка. Уменьшению всасывания также способствует пероральный приём активированного угля;
- Ускорение выведения всосавшегося препарата: сюда так же можно отнести назначение больших доз активированного угля, поскольку он может прерывать циркуляцию препарата между печенью и кишечником. Так же сюда относят методики экстракорпоральной детоксикации – гемосорбцию и гемодиализ.

- Кроме перечисленного, пациент нуждается в размещении в палате интенсивной терапии для проведения ИВЛ (если есть потребность), мониторинга жизненных функций организма, а так же для проведения постоянного мониторинга уровня карбамазепина сыворотки.

У маленьких детей может возникнуть потребность в обменном переливании крови [5]. Симптоматическое поддерживающее лечение в отделении интенсивной терапии, мониторинг функций сердца, температуры тела, корнеальных рефлексов, функции почек и мочевого пузыря, коррекция электролитных расстройств [111]. При снижении АД: положение с опущенным головным концом, плазмозаменители, при неэффективности - внутривенно допамин или добутамин; при нарушениях ритма сердца лечение подбирается индивидуально; при судорогах - введение бензодиазепинов (например, диазепам), с осторожностью (из-за возможного угнетения дыхания) введение других противосудорожных средств (например фенobarбитала). При развитии гипонатриемии разведения (водной интоксикации) - ограничение введения жидкостей и медленная в/в инфузия 0,9% раствора NaCl (может способствовать предотвращению развития отека мозга) [49, 101, 116]. Рекомендуется проведение гемосорбции на углеродных сорбентах [102, 48].

С.И. Петров и соавт. применяли гипохлорит натрия в сроки 1-6 ч. от приема карбамазепина в дозе 400 мл при концентрации 600 мг/л [23]. Терапия гипохлоритом натрия комбинировалась как с форсированным диурезом при отравлениях средней тяжести, так и с гемосорбцией при тяжелых отравлениях. Авторы наблюдали достоверное снижение концентрации карбамазепина в крови, сокращение токсикогенной фазы отравления и частоты развития пневмоний.

Немногочисленные работы касаются применения форсированного диуреза при отравлениях карбамазепином [23]. Исследования последних лет показали, что при отравлениях фенobarбиталом проведение форсированного диуреза позволяет значимо уменьшить период полувыведения препарата и

увеличить его общий клиренс, но эти показатели еще более значимы при проведении многократной энтеросорбции [102, 48, 119]. Форсированный диурез остается актуальным методом выведения салицилатов [75, 125], однако в доступной литературе нет исследований кинетики карбамазепина при лечении отравлений методом форсированного диуреза.

Megarbane V. et al. в 2006 г. описали случай угрожающей жизни тяжёлой миокардиопатии с нарушениями проводимости сердца, развившимися после острого отравления карбамазепином [79]. Авторы показывают эффективность использования аппаратуры, замещающей витальные функции организма для поддержания жизни пациента во время восстановления функций внутренних органов пациента. В рассматриваемом случае использовался центробежный насос в сочетании с поло-волоконным (капиллярным) оксигенатором. Больной 26 лет поступил в палату после приёма внутрь пролонгированной формы таблеток карбамазепина в дозе 32 г с шоком, резистентным к терапии к введению эпинефрина 1,7 мг/кг/мин и норэпинефрина 1,9 мг/кг/мин (SvO_2 , 17,8% и сердечным индексом 0,81 л/мин⁻¹м⁻²). При поступлении уровень карбамазепина в плазме был 224 ммоль/л; максимальная концентрация в крови была зафиксирована через 101 час после поступления и составила 338 ммоль/л, несмотря на большие дозы активированного угля. Пациент выжил и пришёл в сознание на шестой день. Из осложнений был отмечен обширный ретроградный тромбоз нижней полой вены. Функция сердца полностью восстановилась и в последующем в течение 2-х летнего наблюдения какой-либо патологии сердца не было выявлено.

1.5. Экстракорпоральная детоксикация при острых отравлениях карбамазепином.

Поскольку карбамазепин хорошо связывается с белками плазмы (70-80%), то полагают, что форсированный диурез, гемодиализ или

перитонеальный диализ оказываются недостаточно эффективными методами детоксикации при передозировке этим препаратом [144]. Некоторые сообщения, опубликованные в 80-х годах, указывают на эффективность гемосорбции в снижении концентрации карбамазепина плазмы крови на 25-50% у пациентов с острыми отравлениями этим препаратом [107, 48, 74, 82, 91, 98]. С того времени гемосорбция является методом выбора в лечении тяжёлых отравлений карбамазепином. Согласно исследованию Vock E. et al, 1989, комбинирование применения гемодиализа и гемосорбции позволяет добиться 50% снижения уровня карбамазепина в крови [144]. Несколько позднее с успехом для лечения острых отравлений карбамазепином был применён плазмообмен [57]. Однако не один из этих методов не был принят в качестве «золотого стандарта» в лечении передозировок карбамазепином. В случае, описанном Mahendran Chetty et al., гемодиализ был применён, поскольку возможностей для проведения гемосорбции в момент нахождения пациента в стационаре, не было; сывороточный уровень карбамазепина снизился более чем на 50% и пациент пришёл в сознание через 2 часа после начала процедуры гемодиализа [58]. Lee et al. в 1980 г. изучал эффективность гемодиализа в удалении карбамазепина у четырёх пациентов с хронической почечной недостаточностью [105]. Исследования показали, что клиренс препарата во время проведения процедур гемодиализа увеличивается вдвое по сравнению с нормальным клиренсом препарата после орального приёма 500 мг карбамазепина. Однако, никаких других сообщений о лечении острых отравлений карбамазепином проведением гемодиализа, не было. Mahendran Chetty et al. делает вывод, что гемодиализ является более простым, относительно дешёвым и более доступным методом, чем гемосорбция, и может быть с успехом использован для выведения карбамазепина из кровеносного русла пациента в случаях тяжёлого отравления карбамазепином [58].

Lurie Y., Ventur Y. et al., 2007, сообщают об эффективном использовании гемосорбции при отравлении пролонгированными формами

карбамазепина [107]. Одновременно была предпринята попытка снизить уровень сывороточного карбамазепина путём назначения активированного угля, однако его применение во время четырёхчасовой гемосорбции нельзя назвать обоснованным. Сама же процедура гемосорбции позволила снизить уровень сывороточного карбамазепина с 52,08 мкг/мл (после 16-часовой экспозиции) до 27,16 мкг/мл. Вместе с тем, при последующем применении активированного угля не удалось избежать синдрома «рикошета» уровня карбамазепина в сыворотке крови (уровень карбамазепина увеличился с 27,16 мкг/мл до 36 мкг/мл через 32 часа после гемосорбции и увеличился до уровня 38,55 мкг/мл ещё через 10 часов на фоне проведения кишечного лаважа. После того, как был проведён кишечный лаваж, повторно был назначен активированный уголь и через 102 часа после приёма препарата уровень карбамазепина сыворотки крови начал снижаться. Течение заболевания было осложнено пневмонией, купирование которой потребовало продления ИВЛ и назначения антибактериальной терапии. Пациент полностью восстановился и был выписан без каких-либо осложнений через 15 дней после отравления. Авторы считают, что развитие синдрома «рикошета» связано с продолжавшимся всасыванием препарата, несмотря на дачу пациенту активированного угля и проведение кишечного лаважа. Авторы так же не исключают возможность развития синдрома «рикошета» вследствие перераспределения препарата, однако подвергают этот вариант сомнению, поскольку он не подтверждается данными о фармакокинетике препарата, а так же другими сообщениями об аналогичных случаях. Исследователи делают вывод о неэффективности применения активированного угля и кишечного лаважа в целях снижения абсорбции и ускорения выведения карбамазепина в случае его передозировки. Авторы рекомендуют повторное проведение гемосорбции или иной методики, ускоряющей выведение препарата, если того требуют клинические (или токсикокинетические) показания. С этими данными перекликаются данные R. Peces et al., опубликованные в 2010г [119]. Для лечения пациента с

тяжёлым острым отравлением карбамазепином автор с успехом применил продлённую (до четырёх часов) гемосорбцию.

Chetty M. et al., 2003, описывает случай успешного лечения острого отравления карбамазепином методом гемодиализа [58]. 32-х летняя женщина была доставлена в палату интенсивной терапии после употребления неизвестного количества таблеток карбамазепина (вероятно, 150-200 таблеток по 200 мг карбамазепина каждая). До этого в течение 10 лет больная принимала 400 мг карбамазепина дважды в день ввиду симптоматической эпилепсии, возникшей на фоне церебральной артериовенозной мальформации. Больная находилась в бессознательном состоянии, однако реагировала на сильные раздражители. В момент поступления пациентки было проведено промывание желудка и введён активированный уголь. Ввиду дыхательной недостаточности потребовалась интубация и искусственная вентиляция лёгких. Уровень карбамазепина в сыворотке в момент поступления составил 25,67 мкг/мл. Пациентке была назначена консервативная терапия, однако улучшения в её неврологическом статусе не наблюдалось. Повторное исследование, выполненное через 58 часов после приёма препарата, выявило уровень карбамазепина в сыворотке 22,58 мкг/мл. Поскольку улучшения в уровне сознания не наблюдалось, а уровень карбамазепина в крови оставался устойчиво высоким, был проведён четырёхчасовой сеанс гемодиализа. Через 2 часа после начала процедуры уровень сознания значительно улучшился, а уровень карбамазепина в крови в это же время составил 12,26 мкг/мл. Пациентка была экстубирована через 40 часов и выписана через 5 дней после поступления в стационар.

Tarolyai M. et al., 2002, было опубликовано описание клинического случая лечения пациента с острым отравлением карбамазепином сначала гемодиализом, а затем гемосорбцией [96]. 50-летний пациент с нормальной функцией почек принял внутрь неизвестное количество карбамазепина в сочетании с препаратами лития. Проводился гемодиализ в течение трёх часов, по окончании которого уровень карбамазепина в сыворотке снизился

на 27,7%. Четыре часа спустя этому же пациенту была проведена трёхчасовая гемосорбция, которая позволила добиться снижения карбамазепина сыворотки крови ещё на 25,3%. Исходя из этого клинического случая, автор делает вывод, что гемодиализ с использованием высокопоточных диализаторов по крайней мере столь же эффективен для выведения карбамазепина, как гемосорбция при лечении отравлений карбамазепином.

Другой вариант сочетанного применения гемосорбции и гемодиализа описан в работе Pilaril M. [124]. Четырёхчасовая процедура высокопоточного гемодиализа с одновременным проведением гемосорбции применена у пациентки с острым отравлением карбамазепином и первоначальным уровнем препарата в сыворотке крови 54 мкг/мл. В экстракорпоральный контур последовательно были включены гемодиализатор и колонка с гемосорбентом Clark. Скорость кровотока в контуре составляла 150 мл/мин – согласно рекомендации производителя колонки с гемосорбентом. Скорость потока диализата была установлена 500 мл/мин. Для определения уровня сывороточного карбамазепина производился забор крови пациентки перед гемодиализатором, после гемодиализатора и после гемосорбента перед возвращением крови пациентке. Выведение карбамазепина было наиболее высоким в начале проведения гемосорбции, однако к концу процедуры клиренсы выведения карбамазепина заметно уменьшились и приблизились к таковым на гемодиализе. Это соотносится с другими сообщениями о снижении абсорбционных свойств сорбента после первого часа проведения пролонгированных процедур гемосорбции [87, 32], что, вероятно, связано с «насыщением» сорбента сорбируемым веществом. Автор замечает, что скорость кровотока во время гемодиализа была значительно снижена по сравнению с обычно используемыми параметрами (350 мл/мин), что было обусловлено требованиями к параметрам проведения гемосорбции. При скорости кровотока в гемодиализном контуре 350 мл/мин, а так же при увеличении скорости диализата до 800 мл/мин, клиренсы выведения карбамазепина во время гемодиализа могли быть существенно выше. Также

автор упоминает о зависимости эффективности гемодиализа в плане выведения какого-либо вещества от физикохимических свойств как самого этого вещества, так и свойств используемой диализной системы. Карбамазепин является низкомолекулярным веществом, что, безусловно, способствует его скорейшему выведению гемодиализом. Однако, высоких клиренсов карбамазепина на гемодиализе не удаётся достичь из-за его высокого связывания с белками плазмы. Вместе с этим, возможности современных высокопроницаемых мембран позволяют использовать гемодиализ с целью выведения препаратов, хорошо связывающихся с белками плазмы – таких, как карбамазепин. Кроме того, в условиях отравления белки плазмы пресыщены препаратом в условиях его высокой концентрации, и в этом случае, возрастает уровень фракции «свободного» препарата, доступного для диффузии. Автор делает заключение, что гемосорбция обладает такими отрицательными качествами, как её относительно ограниченная доступность и высокий риск развития тяжёлых осложнений, в то время, как гемодиализ является достаточно эффективной методикой экстракорпоральной детоксикации при отравлении карбамазепином.

Douglas J. E. et al., 2000, сообщают о случае ведения 18-месячного ребёнка, находившегося в коматозном состоянии, у которого так же наблюдалась повышенная судорожная готовность, с уровнем карбамазепина в плазме 27 мкг/мл [97]. Для выведения препарата был использован метод высокопоточного гемодиализа. Авторы предположили, данная процедура позволит избежать развития побочных эффектов обычно рекомендуемой в таких случаях гемосорбции, а именно: тромбоцитопении, коагулопатии, гипотермии и гипокальциемии. Авторам удалось снизить уровень карбамазепина плазмы до терапевтического после 4,5 часов проведения высокопоточного гемодиализа. У пациента при этом удалось избежать развития каких-либо неуправляемых побочных эффектов. Ребёнок улучшился в клиническом плане и был выписан домой без осложнений.

Авторы заключают, что высокопоточный диализ является безопасной и эффективной альтернативой гемосорбции в детской популяции больных острыми отравлениями карбамазепином.

Churchwell M.D. et al., 2008, для ускорения выведения токсических веществ, хорошо связывающихся с белками плазмы крови, предложили использовать диализат, обогащённый альбумином [76]. Для подтверждения своего предположения исследователи провели стендовый эксперимент с использованием бычьей крови в экстракорпоральном контуре гемодиализной машины. Были использованы диализаторы на основе мембран из полисульфона и AN69. В результате проведённого исследования было получено существенное увеличение клиренса карбамазепина при использовании диализата с 2,5% альбумином. Использование диализата с 5% альбумином привело к дальнейшему увеличению клиренса препарата. Так же, во всех экспериментах, была показана прямая зависимость клиренса карбамазепина от скорости потока диализата, и одновременно было выявлено отсутствие влияния на клиренс скорости кровотока в контуре. Исследователи делают вывод, что продолжительный гемодиализ с использованием диализата, обогащенного альбумином, является перспективным методом увеличения клиренса выведения карбамазепина.

Askenasi D.J. et al., 2004, сообщает об успешном проведении продленного веновенозного гемодиализа с добавлением альбумина в диализирующий раствор у 10-летнего ребенка с тяжелым отравлением карбамазепином [110]. При наивысшей концентрации карбамазепина в крови 44,8 мкг/мл авторам удалось сократить период полувыведения из организма с 25-60 часов без методов детоксикации до 7-8 часов. Была использована технология PRISMA CRRT M60, концентрация альбумина в диализирующем растворе составила 5,4%. Через 12 часов от начала процедуры концентрация карбамазепина в крови ребенка снизилась до терапевтического уровня 10,4 мкг/мл и после 17 часов гемодиализа достигла 6,6 мкг/мл. Авторы делают вывод, что проведение продленного гемодиализа с альбумином позволило

уменьшить продолжительность ИВЛ на 24-36 часов и укоротить время пребывания в реанимации на 1-3 дня.

В 2010 г. U. Goktas et al. сообщил об успешном проведении продлённой вено-венозной гемофильтрации 17-летней пациентке без добавления альбумина в диализат с ярко выраженным положительным эффектом [90]. Так же публикация Fertel в 2010г. достаточно убедительно показывает высокую эффективность использования высокопоточного гемодиализа для элиминации карбамазепина [82].

Таким образом, большинство авторов указывает на высокую токсичность карбамазепина при отравлениях, развитие у больных таких угрожающих жизни состояний как отек головного мозга и экзотоксический шок, причем тяжесть отравления зависит от концентрации карбамазепина в крови. В тоже время, указывается на недостаточную эффективность энтеро- и гемосорбции для выведения карбамазепина.

В доступной литературе удалось найти 11 описаний случаев применения гемодиализа для выведения карбамазепина. Авторы использовали различные варианты гемодиализа, в том числе высокопоточный, низкопоточный, а также с диализирующим раствором, обогащенным альбумином. В некоторых случаях гемодиализ комбинировали с гемосорбцией. В литературе не описано когортных исследований применения гемодиализа при данном отравлении, нет и исследований, ставивших задачей сравнить эффективность различных методов детоксикации.

ГЛАВА 2.

ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика собственных наблюдений

Материалом настоящего исследования послужили 132 больных с острыми отравлениями карбамазепином, подтвержденными токсикологическими исследованиями, которые находились на лечении в Областном центре острых отравлений, расположенном на базе Областной клинической психиатрической больницы г. Екатеринбурга.

Распределение больных по возрасту и полу представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Распределение больных по возрасту и полу (n=132)

Возрастные группы	10-19		20-29		30-39		40-49		50-60		Итого	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Количество	21	31	20	22	12	10	5	6	1	4	59	73
Всего	52		42		22		11		5		132	

Из приведенной таблицы следует, что мужчин было 59 человек (44,7%), женщин - 73 (55,3%), средний возраст - $25,3 \pm 1,0$ года. Наиболее многочисленную группу составили пациенты в возрасте от 10 до 19 лет - 52 человека (39,4%). В течение периода наблюдения (1997 – 2010 гг) двое пациентов дважды поступали в центр по поводу острого отравления карбамазепином, и одна пациентка – трижды.

Доза принятого препарата различалась в широком диапазоне, и у большой группы пациентов (37,8%) выяснить дозу принятого карбамазепина оказалось невозможным:

Таблица 2.2 – Доза принятого карбамазепина (n=132)

	до 2 г	2 – 4 г	5 – 8 г	более 8 г	неизвестна
количество пациентов	15	36	15	16	50
% от числа больных	11,4	27,3	11,4	12,1	37,8

Время до оказания медицинской помощи (экспозиция) варьировало от 1 часа до 76 часов, хотя у ряда пациентов (18 человек) установить сроки экспозиции также не представлялось возможным (таблица 2.3):

Таблица 2.3 – Время от момента отравления до оказания медицинской помощи (n=132)

	до 3 часов	3-6 часов	7-12 часов	13-24 часа	позже 24 часов	нет данных
количество пациентов	30	33	17	27	7	18
% от числа больных	22,7	25,0	12,9	20,5	5,3	13,6

Большинство больных (63 пациента, или 47,7%) было госпитализировано в течение первых шести часов от момента отравления, 7 человек (5,3%) - позднее 24 часов. Нужно учитывать, что приведенные данные не являются абсолютно надежными, так как не всегда представляется возможным достоверно установить точное время отравления.

По характеру большинство отравлений были суицидальные (82,6%), остальные отравления носили случайный характер, в том числе у 9,1% с целью лекарственного опьянения, у 4,5% с целью самолечения. В частности, 3 больных принимали карбамазепин от бессонницы на фоне длительной алкоголизации, и 3 – для купирования синдрома отмены опиатов. Ещё у 3,8% больных карбамазепин был назначен для лечения, и передозировка произошла вследствие недосмотра либо медицинской ошибки. Данные по характеру отравления представлены в таблице 2.4:

Таблица 2.4 – Характер отравлений карбамазепином (n=132)

	С суицидальной целью	Приём по недосмотру	С целью одурманивания	С целью самолечения
Мужчины	51	1	5	2
Женщины	58	4	7	4
Всего	109	5	12	6

В 21 случае (15,9% наблюдений) острое отравление произошло вследствие приема токсичной дозы карбамазепина на фоне длительного лечения этим препаратом эпилепсии либо поведенческих расстройств, у 111 (84,9%) пациентов - вследствие первичного приема токсичной дозы препарата.

2.2. Дизайн исследования и технология использованных методов детоксикации.

Исследование проводилось в следующих группах больных:

Симптоматическая терапия (инфузионная терапия до 40 мл/кг) - 55 больных.

Форсированный диурез (инфузионная терапия 100 - 120 мл/кг) - 37 больных.

Гемосорбция на колонке Adsorba-300 - 5 больных.

Гемосорбция на колонке ВНИИТУ - 8 больных.

Гемосорбция на колонке ВНИИТУ с последующим проведением гемодиализа - 8 больных.

Гемодиализ – 13 больных.

Всем больным проводилось промывание желудка через зонд, энтеросорбция, в 6 случаях проводился кишечный лаваж и в 1 случае перитонеальный диализ.

Гемосорбция проводилась по следующей методике:

1. Гемосорбент ВНИИТУ флаконы 300 г/400 мл снабженные щелевой насадкой помещались в контур аппарата «Унирол» или в блок крови аппарата АК-10 «Gambro». Производилась катетеризация подключичной и

бедренной вены больного катетерами диаметром 1,4 мм. Через вено-венозные магистрали обеспечивался ток крови со скоростью 100 мл/мин. Стабилизация крови в экстракорпоральном контуре осуществлялась гепарином, вводимым перманентно в магистраль забора крови со скоростью 180 – 200 ед/кг в час. Меньшие дозы гепарина не предотвращали тромбоз колонки. Продолжительность сеанса не превышала 60 мин из-за необходимости массивной гепаринизации.

2. Adsorba-300 колонки 300 г/400 мл подключались напрямую к магистралям забора и возврата крови. Для подключения к больному использовались как катетеризация двух центральных вен, так и двухпросветный катетер. Движение крови со скоростью 100 – 150 мл/мин обеспечивалось аппаратом «Унирол» или блоком крови аппарата АК-10 «Gambro». Длительность процедуры составила у двух больных 4 часа и у четырех больных 3 часа. Стабилизация крови в экстракорпоральном контуре осуществлялась гепарином, вводимым перманентно в магистраль забора крови со скоростью 30 – 40 ед/кг в час.

Гемодиализ проводился длительностью 6 ч., использовались аппараты АК-10 и Фрезениус 4008S, концентрат как ацетатный, так и бикарбонатный со скоростью подачи диализирующего раствора 500 мл/мин и скоростью кровотока 200 мл/мин. Площадь поверхности диализаторов составляла от 1,4 до 1,8 м², в зависимости от массы больного.

Эффективность методов детоксикации оценивалась по следующим параметрам:

1. Клиническое улучшение – уменьшение глубины комы при оценке по шкале Глазго.
2. Снижение концентрации карбомазепина в крови в процентах в течение процедуры, вычисленное по формуле $\Delta C = C_2 * 100 / C_1$, где C_1 концентрация до процедуры, а C_2 – после.

3. Клиренс диализатора и сорбентов вычислялся по формуле $K = (C_1 - C_2)/C_1 * V$, мл/мин, где C_1 – концентрация на входе в колонку, C_2 – на выходе, V – скорость потока крови через колонку.
4. Количество токсиканта, выведенного из крови за сеанс гемодиализа (в мг), вычислялось по формуле $C_{cp.} * t * V$, где $C_{cp.}$ – средняя концентрация карбамазепина в диализирующем растворе по трем измерениям в течение процедуры, мкг/мл, t – время гемодиализа, мин, V – скорость потока диализирующего раствора, мл/мин.
5. Константа элиминации (K_e) – $\ln \Delta C / \Delta t$. Характеризует скорость очищения организма от вещества [4].
6. Период полувыведения $t_{1/2} = 0,693 / K_e$.
7. Общий клиренс выведения токсиканта из организма, total body clearance (TBC) = $(V_d * 0,693) / t_{1/2}$, где V_d – объем распределения карбамазепина в организме, 1,7 л/кг.

Разрешение на проведение исследования выдано комитетом по этике ОГУЗ СОКПБ.

2.3. Лабораторные методы исследования

Лабораторные исследования выполнялись в отделении лабораторной диагностики ОГУЗ СОКПБ (зав. — Елизарова Л.И.) и в химико-токсикологической лаборатории (зав. – к.м.н. Уразаев Т.Х.).

Наличие отравления подтверждено обнаружением карбамазепина в моче методом тонкослойной хроматографии, уровень карбамазепина в плазме определялся методом поляризационного флюороиммуноанализа (ПФИА) на анализаторе TDx\FLx (Abbott Laboratories).

Кровь для исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови) забирали на следующий день утром (7:00 — 9:00) натощак из периферической вены в вакуумные пробирки с различными стабилизаторами и наполнителями: для общего анализа крови — с K_3 -ЭДТА, для анализа электролитов — с Li-гепарином, для исследования системы свертывания — с

3,8% раствором цитрата натрия; для биохимического анализа крови — с активатором свёртывания.

Биохимический анализ проводили на автоматическом анализаторе “Integra 400” (Roche, ЕС). Концентрации ионов калия, натрия, хлора определяли на ионселективном анализаторе “MedicaEasyLyte” (США).

Для оценки состояния системы гемокоагуляции записывали тромбоэластограмму на приборе ГКГМ-1-03 с определением времени R и K, исследовали показатели коагуляционного звена гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); тромбиновое время (ТВ); концентрацию фибриногена по Клауссу, антитромбин-III. Для оценки состояния фибринолитической системы исследовали Хагеман-зависимый фибринолиз (ХЗФ) [А.Г. Архипов, Г.Ф. Еремин, 1985]. В исследовании использованы реактивы и контрольные материалы производства «Технология-Стандарт» (Россия) и CORMAY (Польша). АЧТВ, ПТВ и ТВ определяли на коагулометре St.Art Compact (Roche, ЕС).

2.4. Инструментальные методы исследования в клинике

Электрокардиографическое исследование. Регистрация ЭКГ проводилась по стандартной методике при поступлении больного. ЭКГ записывали в 12 отведениях при скорости движения ленты 50 мм/с. На электрокардиограмме измеряли среднюю продолжительность сердечного цикла (RR), интервалы PQ, QT, ширину комплекса QRS, рассчитывали величину систолического показателя (СП) по формуле $(QT*100)/RR$.

Центральная гемодинамика исследовалась методом импедансной кардиографии с помощью монитора Niccoto (производства Германия). Исследование проводилось при поступлении и в процессе применения методов детоксикации. Вычислялись следующие параметры:

Основной импеданс (**Z**) также рассматривается как индекс торакальной жидкости (ИТЖ); ударный объем (**УО**): Ударный объем вычислялся по формуле Sramek – Bernstein. Нормальное значение: 60 - 130 мл.

Ударный индекс (**УИ**): Отношение ударного объема к площади тела.

Нормальное значение 30 - 65 мл/м².

Сердечный индекс (**СИ**): Отношение сердечного выброса к площади тела.

Нормальное значение: 2,5 - 4,7 л/мин/м² (в покое, в положении на спине).

Индекс доставки кислорода (**DO₂**):

Нормальное значение: мужчины 520 - 985 мл/мин/м²

женщины 460 - 860 мл/мин/м²

Среднее артериальное давление (**АД_{ср}**): Нормальное значение: АД_{ср} 84- 105 мм Hg

Работа левого желудочка (**РЛЖ**): $РЛЖ = (АД_{ср} - ДЗЛК) * СВ * 0,0144$

РЛЖ является выражением работы сердца. Нормальное значение: 5,4 - 10,0 кг * м.

Индекс работы левого желудочка (**ИРЛЖ**): ИРЛЖ соответствует РЛЖ и обратно пропорционален площади тела. В формуле используется не СВ, а СИ. Нормальное значение: 3,0 - 5,5 (кг * м)/м²

Индекс системного сосудистого сопротивления (**ИССС**) - выражает общее сосудистое сопротивление обратно пропорциональное работе сердца.

Нормальное значение: 1337-2483 дин * сек * см⁻⁵ * м²

Для расчета кислородтранспортной функции крови определяли показатели рО₂, StO₂ артериальной и венозной крови. Расчет параметров транспорта кислорода осуществляли по общепринятым формулам.

2.5. Методы математической обработки материала.

Для обработки результатов использовали методы вариационной статистики с определением средней арифметической (M), ее ошибки (m) и достоверности различий между средними и относительными величинами по

критерию Стьюдента (t) [3] с использованием IBM-совместимого персонального компьютера программы Excel 7,0 и программы «Статистика».

Для оценки различий токсикокинетических параметров карбамазепина в группе больных в разных временных промежутках использована корреляция Пирсона с оценкой ее достоверности. Тест Mann-Whitney использовался для оценки достоверности различий периодов полувыведения карбамазепина.

Оценка корреляций различных показателей в группе больных с отравлением карбамазепином проведена методом линейной регрессии в программе SPSS. Для определения чувствительности и специфичности измерения концентрации карбамазепина в крови использован ROC-анализ в программе SPSS.

ГЛАВА 3.

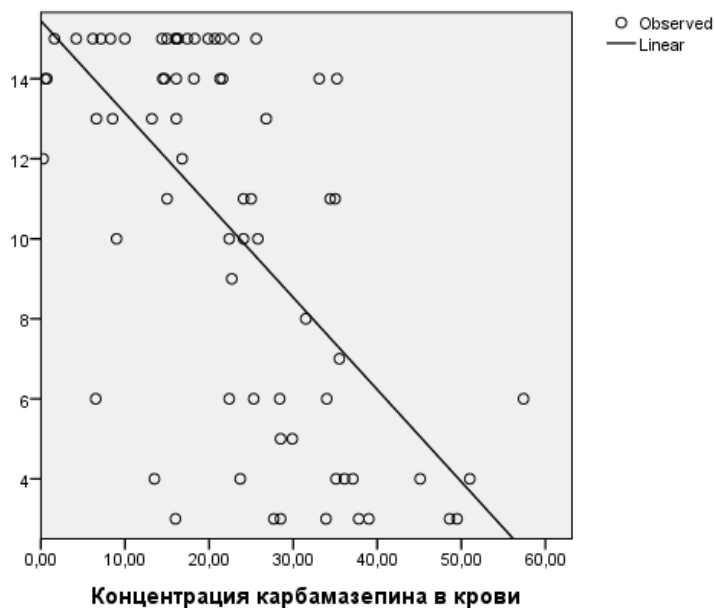
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ КАРБАМАЗЕПИНОМ

3.1. Общие клинические сведения.

Из 132 больных, включённых в исследование, у 39 (29,5%) при поступлении не выявлено нарушения сознания. При наличии нарушений сознания использована классификация отравлений лекарствами психотропного действия по клиническим стадиям Лужникова Е.А. [15]: у 46 больных (34,8%) зафиксирована кома I стадии (засыпание, больной вступает в контакт несмотря на выраженную оглушенность и сонливость); у 20 больных (15,2%) наблюдалась II стадия (поверхностная кома), у больных не наблюдалось снижения рефлексов и нарушения дыхания, категория больных обозначена – кома IIa стадии. Ещё у 20 пациентов (15,2%) поверхностная кома сопровождалась нарушением глотания и ослаблением кашлевого рефлекса, что обуславливало дыхательную недостаточность, данная категория больных обозначена как кома IIб. Кома III стадии (глубокая кома, отсутствие фотореакции, угнетение рефлексов, мидриаз, нарушение дыхания, возможны нарушения гемодинамики) зафиксирована у 7 больных (5,3%).

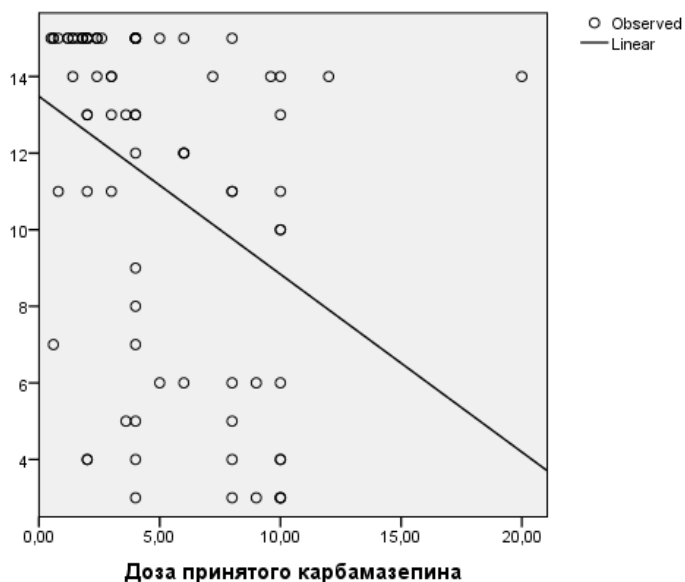
Также, уровень сознания оценивался по шкале Глазго для динамической количественной оценки. В среднем у больных, включенных в исследование, исходная оценка по шкале Глазго составила $11,2 \pm 0,4$ балла (от 3 до 15) с достоверным отличием между группами, сформированными в соответствии с классификацией Е.А. Лужникова (табл. 3.2). Оценка по шкале Глазго имела высокую степень корреляции с концентрацией карбамазепина в крови (-0,674), меньшую с дозой токсиканта (-0,381) и не коррелировала с экспозицией (-0,188). Линейная регрессия представлена на рис. 3.1.

Сознание по шкале Глазго при поступлении



(a)

Сознание по шкале Глазго при поступлении



(б)

Рис. 3.1 – Графики линейной регрессии изменения уровня сознания от концентрации (а) и дозы (б) карбамазепина.

Восстановление сознания в среднем по группе происходило за $27,7 \pm 3,8$ ч (от 2 до 192 ч). Через 6 часов после поступления в среднем по

группе сознание оценивалось в $12,1 \pm 0,4$ балла, через 12 ч. - $12,8 \pm 0,3$; и через 24 ч. - $13,8 \pm 0,2$ балла. В 4 случаях в течение первых 6 ч. после поступления наблюдалось углубление нарушения сознания. В 27 случаях (20,5%) коматозное состояние сопровождалось дыхательными нарушениями, что потребовало проведение ИВЛ. Клинически выраженный отёк мозга, требовавший специального лечения, наблюдался в 4 случаях (3%); шок, требовавший проведения инотропной поддержки, в 5 случаях (3,8%); пневмонии – в 7 (5,3%); делирий развился у 16 больных (12,1%). Клиническая характеристика больных представлена в табл. 3.1.

Таблица 3.1 – Клиническая характеристика больных

Клинический симптом	Число больных	% от общего количества
Кома I стадии	46	34,8
Кома II а стадии	20	15,2
Кома II б стадии	20	15,2
Кома III стадии	7	5,3
Усугубление нарушения сознания в течение первых 6 часов после поступления в стационар	4	3
Дыхательные нарушения, потребовавшие ИВЛ	27	20,5
Отёк мозга	4	3
Шок	5	3,8
Пневмония	7	5,3
Делирий	16	12,1

В соответствии с тяжестью нарушения сознания больные были разделены на 3 группы. В первую группу включены 39 больных (20 мужчин и 19 женщин) без нарушения сознания. Во вторую группу включено 66 больных (31 мужчина и 35 женщин) с уровнем комы I – IIа стадии (нарушение сознания без дыхательных и гемодинамических расстройств). В третью группу вошли 27 больных (8 мужчин и 19 женщин), находившиеся

при поступлении в состоянии комы IIб – III стадии (кома с нарушением дыхания, возможны гемодинамические нарушения). Характеристика больных в выделенных группах представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Клиническая характеристика больных по тяжести состояния

Показатель	Группа 1 (n=39)	Группа 2 (n=66)	Группа 3 (n=27)	Р
Возраст, лет	24,2±1,5	26,7±1,5	23,6±2,0	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Доза карбамазепина, г	2,2±0,2	5,9±0,7	7,1±0,6	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05
Экспозиция, ч	11,5±2,4	8,2±1,1	12,8±2,5	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Концентрация карбамазепина в крови, мкг/мл	12,7±1,9	22,0±1,6	33,3±2,8	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01
Койко-день в ПИТ	0,6±0,1	1,5±0,1	4,0±0,4	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Койко-день в стационаре	2,7±0,6	4,2±0,5	8,6±0,7	p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ШГ при поступлении	14,7±0,1	11,7±0,3	4,6±0,4	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ШГ через 6 ч	14,9±0,1	13,4±0,3	5,4±0,4	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ШГ через 12 ч	14,9±0,1	14,0±0,3	7,4±0,6	p ₁ <0,01 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ШГ через 24 ч	14,9±0,1	14,6±0,2	10,4±0,7	p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Длительность нарушения сознания, ч	14,6±8,5	14,4±1,5	60,1±9,0	p ₁ >0,05 p ₂ <0,01 p ₃ <0,001

p₁ – достоверность различий значений между группами 1 и 2.

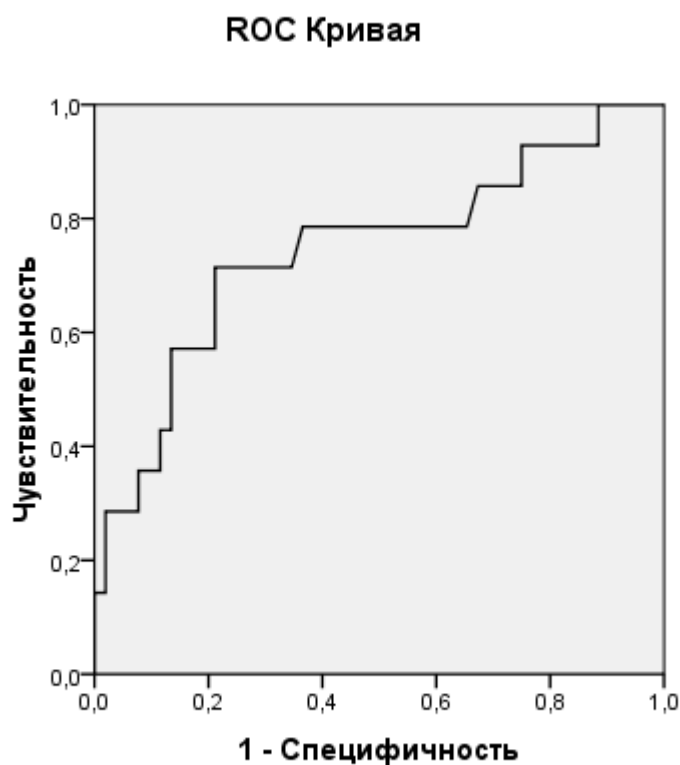
p₂ – достоверность различий значений между группами 1 и 3.

p₃ – достоверность различий значений между группами 2 и 3.

Как видно из таблицы 3.2, в группах больных определяются достоверные различия дозы принятого карбамазепина между группой без нарушения сознания и группами с коматозным состоянием (2 и 3 группы). Однако, различия по дозе между 2 и 3 группой недостоверны. Между группами не выявлено различий по времени между отравлением и поступлением в стационар. Различия по концентрации яда в крови при поступлении достоверны, соответствуют градации по степеням тяжести по классификации Weaver [146]. Однако, в каждой группе концентрация карбамазепина в крови варьирует в широких пределах и слабо коррелирует с анамнестическими сведениями о принятой дозе токсиканта (+0,396). Так, в первой группе при средней концентрации 12,7 мкг/мл, ее значения варьируют от 0,27 до 25,6 мкг/мл, превышая 20 мкг/мл у 4 больных. Во второй группе концентрация карбамазепина колеблется от 6,6 до 39,0 мкг/мл, превышая 25 мкг/мл у 11 больных, что по классификации Weaver относится к первой, наиболее тяжёлой, стадии отравления. В третьей группе больных концентрация карбамазепина варьировала от 5,6 до 57,4 мкг/мл, причём у 5 больных глубокое коматозное состояние развивалось при концентрации ниже 25 мкг/мл. В большинстве работ концентрация выше 40 мкг/мл [11, 146, 22] указывается как потенциально опасная для жизни. Из 27 больных третьей группы концентрация яда, превышающая 40 мкг/мл, зафиксирована только у 6 больных. Такое серьёзное осложнение, как отёк мозга, зафиксировано у трёх больных при концентрациях в крови 23,7; 36,1; и 37,8 мкг/мл. Шок и двухсторонняя пневмония в одном случае развились при концентрации в крови 27,7 мкг/мл. В других случаях шок развивался при концентрациях 49,5 и 51,0 мкг/мл. Таким образом, тяжесть состояния и глубина комы не всегда чётко связана с концентрацией карбамазепина в крови, что, возможно, зависит от разной толерантности к препарату, вызванной, в том числе, его длительным предшествующим приёмом.

Для определения чувствительности и специфичности измерения концентрации карбамазепина в крови использован ROC-анализ

концентрации и глубины комы в соответствии с классификацией Е.А. Лужникова [11]. Высокая чувствительность и специфичность определения концентрации карбамазепина в крови обнаружены только у больных с глубиной комы IIб и III стадии. Площадь под кривой для комы IIб стадии составила 0,745, достоверность 0,005, для комы III стадии – 0,81, достоверность 0,008.



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рис. 3.2. ROC-кривая чувствительности и специфичности определения концентрации карбамазепина у больных в стадии комы IIб.

В первой группе отсутствовали количественные нарушения сознания, однако у двух больных развился острый психоз; ещё у трёх больных при поступлении наблюдалась спутанность сознания длительностью от трёх до шести часов. Во второй группе кома I наблюдалась у 46 больных, кома IIа у 20 больных, при этом по шкале Глазго при поступлении у 36 больных уровень сознания соответствовал значениям от 13 до 15 баллов, у 22 больных от 9 до 12 баллов, и у 8 больных – от 5 до 8 баллов. Делирий развился у 12

больных. Длительность нарушения сознания составляла от 2 до 40 часов. Никто из больных не нуждался в ИВЛ. В третьей группе уровень сознания при поступлении составил от 3 до 11 баллов, причём у 2 больных при поступлении уровень сознания был оценён в 10 и 11 баллов, но снизился в течение первых 6 часов до 7 баллов. Длительность коматозного состояния составила от 15 до 192 часов, превышая 24 часа у 23 из 27 больных. Длительность ИВЛ составила в среднем $60 \pm 9,0$ часов (от 12 до 216 часов), у 4 больных ИВЛ проводилась 4 суток и более (длительная ИВЛ). Пневмония развилась у 6 пациентов, шок у 5 больных, отёк мозга у 4 больных, и делирий у 2 больных. Погибла 1 больная на 6^е сутки после отравления.

3.2. Изменение лабораторных показателей у больных с острыми отравлениями карбамазепином.

В целом по группе больных при исследовании общего анализа крови при поступлении показатели находились в пределах нормальных значений. Количество эритроцитов составило $4,23 \pm 0,54 * 10^{12}/л$, гемоглобин $128,98 \pm 16,06$ г/л, общее количество лейкоцитов $9,06 \pm 4,32 * 10^9/л$.

При сравнении лабораторных показателей в группах больных в соответствии с тяжестью состояния выявлены следующие изменения: в третьей группе (отравления тяжелой степени) наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение концентрации глюкозы в крови и активности АсАТ и недостоверное увеличение АлАТ (табл. 3.3). Различие уровня глюкозы плазмы может быть обусловлено различными факторами – как угнетением функции островковых клеток поджелудочной железы, так и особенностями проведения инфузионной терапии. Выявленное повышение активности аминотрансфераз может быть вызвано цитолитическим действием карбамазепина при тяжелых отравлениях.

Таблица 3.3 - Данные биохимического исследования крови больных с разной степенью тяжести состояния

Показатель	Группа 1 (n=39)	Группа 2 (n=66)	Группа 3 (n=27)	P
Общий билирубин, мкмоль/л	12,6±1,1	9,6±0,4	15,1±4,0	p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Общий белок, г/л	95,7±25,1	71,2±1,6	68,2±2,3	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Альбумин, г/л	41,6±1,2	42,3±1,1	39,6±1,2	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,6±0,3	5,3±0,3	6,6±0,4	p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05
Креатинин, ммоль/л	0,06±0,004	0,07±0,003	0,07±0,007	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Мочевина, ммоль/л	3,5±0,2	4,8±1,5	3,6±0,4	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
АсАТ, Ед/л	29,2±3,2	48,1±11,1	49,1±7,9	p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05
АлАТ, Ед/л	20,5±2,6	47,8±13,7	52,1±22,3	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Амилаза, Ед/л	122,4±53,1	102,0±17,7	110,2±30,4	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05

p₁ – достоверность различий значений между группами 1 и 2.

p₂ – достоверность различий значений между группами 1 и 3.

p₃ – достоверность различий значений между группами 2 и 3.

По данным исследований общего анализа крови (таблица 3.4) можно видеть умеренно выраженное увеличение количества лейкоцитов в периферической крови соответственно увеличению тяжести отравления карбамазепином. Такая же ситуация наблюдается и с показателем скорости

оседания эритроцитов. По обоим показателям наибольшее различие выражено у пациентов первой и третьей групп.

Таблица 3.4 – Данные исследования общего анализа крови больных по тяжести состояния

Показатель	Группа 1 (n=39)	Группа 2 (n=66)	Группа 3 (n=27)	P
Лейкоциты, 10^9 кл/л	7,4±0,8	9,0±0,6	11,0±0,9	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$
Эритроциты, 10^{12} кл/л	4,3±0,1	4,3±0,1	4,1±0,1	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Гемоглобин, г/л	130,8±2,7	131,0±2,6	123,2±3,4	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Гематокрит, %	36,4±1,1	37,3±0,9	35,7±1,2	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Тромбоциты, 10^9 кл/л	227,0±10,8	213,9±9,4	192,1±17,2	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
СОЭ, мм/ч	9,2±0,9	12,4±1,7	19,6±2,8	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,05$

p_1 – достоверность различий значений между группами 1 и 2.

p_2 – достоверность различий значений между группами 1 и 3.

p_3 – достоверность различий значений между группами 2 и 3.

В таблице 3.5 приведены данные коагулограмм пациентов. Каких-либо значимых различий между группами пациентов не отмечается. Однако, по данным тромбоэластограммы, с увеличением степени тяжести отравления время образования сгустка возрастало (отличия недостоверны).

Таблица 3.5 – Данные гемостазиологического исследования крови больных по тяжести состояния

Показатель	Группа 1 (n=39)	Группа 2 (n=66)	Группа 3 (n=27)	P
АЧТВ, с	31,8±3,8	35,2±2,2	38,0±2,8	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Фибриноген, г/л	2,6±0,4	3,6±0,3	3,0±0,3	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Тромбиновое время, с	17,1±0,1	15,9±1,0	20,5±2,2	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
МНО	1,3±0,1	1,1±0,1	1,1±0,0	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
ПТИ, %	59,0±10,0	89,5±7,1	92,7±6,0	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
РФМК, мг/дл	2,5±2,5	6,3±0,7	9,1±0,9	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05
Антитромбин III, %	77,0±5,0	121,3±8,9	99,9±5,6	p ₁ <0,01 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05
ТЭГ R, с	261,0±35,0	381,4±30,4	402,8±55,6	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
ТЭГ K, с	111,0±9,0	124,6±16,7	160,1±26,4	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05

p₁ – достоверность различий значений между группами 1 и 2.

p₂ – достоверность различий значений между группами 1 и 3.

p₃ – достоверность различий значений между группами 2 и 3.

3.3. Особенности нарушений сердечной деятельности и транспорта кислорода.

Электрокардиография проводилась при поступлении у 88 больных с острым отравлением карбамазепином. Данные в выделенных группах больных представлены в табл. 3.6. Тахикардия (ЧСС более 90 в 1 мин.)

выявлена у 41 больного (46,6%), брадикардия с ЧСС менее 60 в 1 мин. выявлялась редко, только у трех больных (3,4%). В среднем по группе больных длительность интервала R–R составила 689 ± 15 мс. Однако в третьей группе интервал R-R достоверно короче, чем в первой и второй. Миграция водителя ритма по предсердиям выявлена у трех больных (3,4%). Нарушения атриовентрикулярной проводимости в виде блокады I степени выявлены у 20 больных (22,7%), у трех из этих больных также наблюдалось нарушение внутрижелудочковой проводимости и у одного больного – брадикардия. Более глубоких нарушений атриовентрикулярной проводимости не зарегистрировано, в среднем длительность интервала PQ составляла 154 ± 3 мс, значимых различий между группами не выявлено.

Нарушение внутрижелудочковой проводимости в виде расширения комплекса QRS > 100 мс выявлено у 7 больных (8%), в среднем по группе длительность QRS 154 ± 3 мс. Блокады ножек пучка Гиса выявлены также у 7 больных (8%), в том числе у 3 – полная и у 3 не полная блокада правой ножки, у 1 – блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. У одного больного выявлен синдром ранней реполяризации желудочков.

Систолический показатель в среднем по группе больных $44,3 \pm 1\%$, увеличение систолического показателя относительно должной величины превысило 10% у 25 больных (28,4%). Систолический показатель выше в третьей группе ($56 \pm 1\%$), с достоверным отличием от первой и второй групп.

Таблица 3.6 – Показатели ЭКГ у больных острыми отравлениями карбамазепином ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1 (n=27)	Группа 2 (n=35)	Группа 3 (n=26)	P
R – R, мс	708±30	682±20	619±24	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
PQ, мс	153±4	162±5	163±4	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
QRS, мс	71±3	66±3	81±7	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$
QT, мс	336±6	344±7	346±12	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
СП, %	49±2	51±1	56±1	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
СП должный, %	48±1	49±1	51±1	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
Отклонение СП, %	101±2	105±2	110±3	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$

p_1 – достоверность различий значений между группами 1 и 2.

p_2 – достоверность различий значений между группами 1 и 3.

p_3 – достоверность различий значений между группами 2 и 3.

В табл. 3.7 приведены средние данные показателей ЭКГ в группах больных, выделенных в зависимости от отклонения систолического показателя. Группа I – увеличение СП более чем на 10% от должной, группа II – СП не увеличен или составляет до 10% выше должной величины. В первой группе больных несколько чаще встречались АВ блокады (24%), чем

в группе больных без значимого отклонения систолического показателя (20,6%). Значительно чаще фиксировалось расширение комплекса QRS более 100 мс – 20% больных, по сравнению с 3,2% среди больных без значимого отклонения систолического показателя.

Таблица 3.7 – Показатели ЭКГ у больных в зависимости от систолического показателя (M±m)

Показатели	Группа I (n=25)	Группа II (n=63)	p
R – R, мс	653±23	704±19	>0,05
PQ, мс	166±5	156±3	>0,05
QRS, мс	83±5	66±2	<0,01
QT, мс	381±8	330±5	<0,001
СП, %	59±1	48±1	<0,001
QT должный, мс	322±6	334±5	>0,05
СП должный, %	50±1	48±1	>0,05
Отклонение СП, %	118±1	99±1	<0,001

p - достоверность различий показателей между группами.

У больных первой группы в среднем отмечалась более выраженная тахикардия (отличие недостоверно), расширение комплекса QRS ($p < 0,01$), а систолический показатель составил $59 \pm 1\%$. Увеличение систолического показателя свидетельствует о развитии у 28,4% больных токсической дистрофии миокарда. Доза принятого карбамазепина в среднем у больных первой группы оказалась больше, чем у больных второй группы ($6,2 \pm 0,9$ и $5,0 \pm 0,7$ мкг/мл соответственно), но отличие недостоверно. Концентрация карбамазепина в крови больных первой группы ($29,3 \pm 2,5$ мкг/мл) также выше, чем у больных второй группы ($21,4 \pm 2,5$ мкг/мл), причем отличие достоверное, $p < 0,05$.

Течение отравления было осложнено экзотоксическим шоком у 5 из 132 обследованных больных (3,8%). Результаты исследования центральной

гемодинамики у 37 больных с острым отравлением карбамазепином приведены в табл. 3.8.

Таблица 3.8 – Показатели гемодинамики у больных с острым отравлением карбамазепином при поступлении, $M \pm m$

Показатель	Группа 1 (n=12)	Группа 2 (n=14)	Группа 3 (n=11)	P
АД сист., мм рт.ст.	121,7±6,79	130,0±8,09	138,7±4,64	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
АД диаст., мм рт.ст.	82,8±4,41	83,9±7,13	90,7±4,21	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
САД, мм рт.ст.	93,4±5,05	101,9±7,33	106,5±4,08	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
ЧСС, мин ⁻¹	79,2±5,05	97,4±8,14	98,9±5,02	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
УИ, мл/м ²	52,5±4,02	37,5±3,27	43,5±2,99	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
СИ, л/(мин/м ²)	4,1±0,32	3,6±0,24	4,2±0,26	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
УПС, дин·с·см ⁻⁵ /м ²	1586,4±225,14	964,1±179,84	1293,1±174,88	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
ИР ЛЖ	5,1±0,76	4,3±0,05	5,5±0,41	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$
ТЖ, %	152,0±11,14	155,0±65,00	149,7±16,36	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

p_1 – достоверность различий значений между группами 1 и 2.

p_2 – достоверность различий значений между группами 1 и 3.

p_3 – достоверность различий значений между группами 2 и 3.

Из таблицы видно, что между группами больных не зафиксировано достоверных различий параметров центральной гемодинамики. В среднем в группах больных показатели артериального давления, ударного и сердечного

индексов находились в пределах референных значений. Индекс периферического сосудистого сопротивления во второй и третьей группе больных оказался несколько ниже, чем в первой, но отличие не достоверно.

Исследование кислотно-основного состояния и газов крови проведено во второй и третьей группе, в среднем в группах выявлен компенсированный метаболический ацидоз. Объемное содержание кислорода в артериальной крови больных третьей группы достоверно ниже, чем во второй группе. Оценка кислородтранспортной функции крови не выявила значимых различий между группами (табл. 3.9), но при значительном разбросе показателей потребления кислорода (VO_2) и его тканевой экстракции.

Таблица 3.9 – Показатели газов крови и транспорта кислорода у больных с острым отравлением карбамазепином при поступлении, $\text{M} \pm \text{m}$

Показатели	Группа 2 (n=14)	Группа 3 (n=11)	P
pH _a	7,4±0,01	7,42±0,01	p>0,05
pO _{2a} , мм рт.ст.	113,1±25,28	123,9±27,30	p>0,05
pCO _{2a} , мм рт.ст.	32,2±1,4	32,9±1,0	p>0,05
pO _{2v} , мм рт.ст.	37,6±3,22	41,0±4,44	p>0,05
HCO ₃ , ммоль/л	20,8±0,6	20,6±0,4	p>0,05
BE, ммоль/л	-4,4±0,6	-4,0±0,5	p>0,05
S _a O ₂ , %	97,7±0,63	97,3±0,83	p>0,05
S _v O ₂ , %	70,8±3,34	72,4±7,48	p>0,05
C _a O ₂ , мл/л	180,4±5,64	157,3±2,28	p<0,05
C _v O ₂ , мл/л	131,0±9,24	116,5±11,53	p>0,05
DO ₂ , мл/мин*м ²	726,7±84,93	600,7±33,60	p>0,05
VO ₂ , мл/мин*м ²	202,9±38,94	152,4±43,43	p>0,05
КЭО ₂ , %	0,276±0,031	0,257±0,078	p>0,05

p- достоверность отличий показателей 2 и 3 группы.

У 6 больных третьей группы низкая артериовенозная разница по кислороду (от 10 до 22 мл/л) была обусловлена как снижением pO₂

артериальной, так и высоким pO_2 венозной крови; доставка кислорода оказалась умеренно снижена (DO_2 434 – 627 мл/мин* m^2), а его потребление крайне низкое – VO_2 от 34 до 84 мл/мин* m^2 .

Таким образом, нарушения сердечной деятельности при отравлениях карбамазепином чаще включают синусовую тахикардию, атрио-вентрикулярную блокаду I степени и увеличение электрической систолы. Периферическое сосудистое сопротивление снижено у большинства больных. Расширение комплекса QRS более 100 мс зафиксировано у 8% больных, что свидетельствует о наличии хинидиноподобного эффекта. Редким осложнением является экзотоксический шок (3%). Увеличение интервала QT выявлено у больных с достоверно более высокой концентрацией токсиканта в крови.

В результате проведенного клинического обследования больных с острым отравлением карбамазепином следует резюмировать, что отравления тяжелой степени наблюдаются у 20,5% больных. Развивающийся комплекс нарушений сознания, внешнего дыхания и сердечной деятельности коррелирует с концентрацией карбамазепина в крови, а в ряде случаев нарушения сердечной деятельности, в частности экзотоксический шок, могут быть опасными для жизни.

ГЛАВА 4.

МЕТОДЫ ДЕТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ КАРБАМАЗЕПИНОМ

Лечение больных с острыми отравлениями карбамазепином основывается на выведении препарата из организма и проведении симптоматической интенсивной терапии. Учитывая токсикокинетику препарата, в частности медленное всасывание из пищеварительного тракта и значительную энтерогепатическую циркуляцию, приоритетное значение имеют способы очищения желудка и кишечника. При тяжелых отравлениях, сопровождающихся глубокой комой, судорогами, при критической или смертельной концентрации карбамазепина в крови [11, 146, 22] рекомендуют проводить гемосорбцию. Симптоматическая терапия включает инфузионную терапию для коррекции ОЦК, купирование возбуждения, судорожного синдрома, явлений отека мозга, проведение ИВЛ у больных, находящихся в коматозном состоянии [11, 75].

Всем больным с острым отравлением карбамазепином, поступившим в Свердловский областной центр острых отравлений, проводилось зондовое промывание желудка, при тяжелых отравлениях – повторное, введение энтеросорбента, при тяжелых отравлениях также повторное, шести больным проводился кишечный лаваж. Детоксикационная гемосорбция проведена у 29 больных.

Учитывая, что объем распределения карбамазепина в организме относительно небольшой, 1,0 – 1,7 л/кг, а связь с белком составляет в среднем 75% [91, 98, 82], сделано предположение о возможности более широкого применения методов выведения яда из крови, в частности у 37 больных применялся метод форсированного диуреза, а у 21 больного – гемодиализ.

Показанием к проведению форсированного диуреза являлось нарушение сознания (оценка по шкале Глазго 14 баллов и ниже), показания к гемодиализу соответствовали таковым при проведении гемосорбции и включали коматозное состояние с дыхательными нарушениями, наличие судорожного синдрома, а также отсутствие клинической положительной динамики после проведения гемосорбции. Учитывая последнее показание, последовательное проведение гемосорбции и гемодиализа осуществлялось у 8 больных. У одной больной ввиду экзотоксического шока выведение яда началось с перитонеального диализа и кишечного лаважа с последующим проведением гемосорбции после стабилизации гемодинамики.

В задачи исследования входила оценка эффективности и безопасности применения различных методов детоксикации, а также выработка показаний к предложенным методам.

Оценка безопасности методик включала контроль центральной гемодинамики, кислотно-основного состояния и газов крови, транспорта кислорода.

4.1. Форсированный диурез.

Методика форсированного диуреза проведена 37 больным (17 мужчин и 20 женщин). Объем инфузии в среднем составил 7250 ± 415 мл, включая введение 4% раствора гидрокарбоната натрия в средней дозе 267 ± 42 мл. Длительность процедуры составляла 6 – 7 ч. В качестве основной инфузионной среды использовался 0,9% раствор хлорида натрия или изотонический раствор стерофундина. Объем диуреза составил в среднем 6929 ± 712 мл. Контрольную группу составили 55 больных (26 мужчин и 29 женщин), которым проводилось только очищение пищеварительного тракта и симптоматическая терапия, включая инфузионную терапию в объеме не более 40 мл/кг. В табл. 4.1 приведены данные по двум группам больных.

Таблица 4.1 – Клинико-лабораторные показатели у больных при проведении форсированного диуреза и в контрольной группе

Показатель	Симптоматическая терапия (n=55)	Форсированный диурез (n=37)	P
Возраст	26,2±1,5	27,8±1,9	>0,05
Доза токсиканта (г)	3,4±0,7	4,1±0,5	>0,05
Экспозиция (ч)	9,7±1,8	9,7±1,6	>0,05
Концентрация карбамазепина в крови (мкг/мл)	13,8±1,9	17,5±1,7	>0,05
Койко-день в ПИТ	1,6±0,2	1,2±0,1	>0,05
Койко-день в стационаре	3,5±0,8	2,8±0,3	>0,05
Уровень сознания по шкале Глазго, поступление	13,2±0,3	13,1±0,4	>0,05
Уровень сознания по шкале Глазго, через 6 ч.	14,7±0,1	14,2±0,2	>0,05
Уровень сознания по шкале Глазго, через 12 ч.	14,9±0,1	14,7±0,1	>0,05
Уровень сознания по шкале Глазго, через 24 ч.	14,9±0,1	15,0	>0,05
Время достижения 15 баллов по шкале Глазго (ч)	13,9±3,2	11,1±1,7	>0,05

P – достоверность различий между группами.

В группе больных, которым проводился форсированный диурез, доза принятого карбамазепина оказалась на 20,6% выше, а концентрация в крови на 26,8% выше, чем в контрольной группе, но отличия не достоверны. При поступлении уровень сознания больных, оцененный по шкале Глазго, был в среднем приблизительно одинаковый в обеих группах, 13,1 и 13,2 балла соответственно, но в группе с форсированным диурезом в среднем восстановление сознания происходило на 20,1% быстрее, 11,1±1,7 и 13,9±3,2

часов соответственно. В результате среднее время, проведенное больным в ПИТ при использовании методики форсированного диуреза оказалось меньше, 1,2 дня вместо 1,6, $p=0,052$. Время, проведенное в стационаре, также оказалось на 25% меньше, отличие не достоверно.

Концентрация карбамазепина в крови к концу форсированного диуреза составляла $15,4\pm 1,7$ мкг/мл, через 3 ч. $15,7\pm 3,2$, и через 6 ч. $13,5\pm 1,2$ мкг/мл. Константа элиминации (K_e) во время форсированного диуреза составила $0,06\pm 0,01$, в течение трех часов после процедуры снизилась до $0,014\pm 0,012$, а за весь период наблюдения составила $0,041\pm 0,008$. Соответственно период полувыведения карбамазепина во время процедуры составил $15,7\pm 2,5$ ч., после процедуры увеличился до $26,8\pm 15,5$ ч. Корреляция Пирсона между двумя значениями составила 0,48, но отличие не достоверно. Общий период полувыведения составил $33,3\pm 11,6$ ч. Общий клиренс – 0,59 мл/мин.

Безопасность методики форсированного диуреза исследовалась в группе более тяжелых больных, в которую было включено 14 человек. Объем инфузии составил 6000 мл за 6 ч., шести больным дополнительно вводился гидрокарбонат натрия 4% 200 мл. Исходный уровень сознания в среднем по группе составил $10,4\pm 1,4$ балла, в середине процедуры снизился до $9,0\pm 1,6$, к концу форсированного диуреза повысился до $12,0\pm 1,2$ и еще через 3 часа остался на том же уровне - $12,1\pm 1,3$ балла, отличия недостоверны. Концентрация карбамазепина в крови до процедуры составила $25,0\pm 2,0$ мкг/мл, после процедуры снизилась значительно, до $17,5\pm 2,0$ мкг/мл, $p<0,05$. Еще через 3 часа наблюдалось незначительное нарастание концентрации токсиканта в крови, $18,5\pm 2,2$ мкг/мл, но сохранялось достоверное отличие от концентрации до процедуры, $p<0,05$. Контроль параметров центральной гемодинамики, газового, электролитного, кислотно-щелочного и биохимического состава крови, концентрации карбамазепина в крови проводили до процедуры, через 3 часа (в середине процедуры), после завершения методики и через 3 часа после завершения (табл. 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6).

Таблица 4.2 – Параметры центральной гемодинамики в течение процедуры форсированного диуреза (n=14)

Показатель	До процедуры	Середина	Конец процедуры	Через 3 ч после процедуры
АД сист., мм рт.ст.	129,0±5,4	139,1±8,3	134,6±5,2	130,3±4,5
АД диаст., мм рт.ст.	84,8±4,0	86,2±7,1	85,7±4,7	70,8±3,5
АД средн., мм рт.ст.	100,8±4,7	107,3±6,9	103,3±4,9	98,0±4,0
ЦВД, мм вод.ст.	69,1±13,0	94,4±13,5	89,1±12,2	85,6±13,7
Нт, %	31,0±7,7	34,3±1,4		37,5±1,2
ЧСС, мин ⁻¹	86,8±3,3	94,4±13,5	89,1±12,2	87,5±4,1
УИ, мл/м ²	45,3±4,8	42,0±1,0	44,7±4,1	51,3±9,0
СИ, л/(мин/м ²)	3,7±0,3	4,0±0,25	3,4±0,2	3,8±0,4
УПС, дин·с·см ⁵ /м ²	1609±229	1873±172	1663±231	1579±328
ИРЛЖ	4,5±0,5	5,1±0,1	4,5±0,5	4,6±0,8
ТЖ, %	137,6±15,0		169,6±22,1	143,3±18,6
ИТЖ	27,1±3,1	25,6±4,0	34,1±5,8	22,0±0,3

*- достоверность отличий от показателей до процедуры, p<0,05.

До проведения форсированного диуреза основные параметры центральной гемодинамики укладывались в пределы референных значений. В середине процедуры определялась тенденция к росту артериального давления, и еще более выраженная – к росту центрального венозного давления на 36,6%, однако отличия недостоверны. Также наблюдалось незначительное увеличение частоты сердечных сокращений и периферического сосудистого сопротивления. Ударный и сердечный

индексы практически не изменились, но индекс работы левого желудочка вырос на 11,3%, $p > 0,05$.

После окончания процедуры наблюдалась тенденция к снижению частоты сердечных сокращений, артериального давления, центрального венозного давления, индекса работы левого желудочка и периферического сосудистого сопротивления до исходного уровня, снижение сердечного индекса. В то же время по сравнению с исходными величинами повысился объем торакальной жидкости с $137,6 \pm 15,0$ до $169,6 \pm 22,1\%$ от нормы, на 25,8% увеличился индекс торакальной жидкости, что свидетельствует об определенной перегрузке жидкостью. Через 3 часа после окончания форсированного диуреза объем торакальной жидкости снизился практически до исходного уровня, 143,3%, а ИТЖ оказался ниже исходного уровня, $22,0 \pm 0,3$. Гематокрит по сравнению с исходным уровнем увеличился на 21%, что вероятно связано с выведением жидкости из организма. Наблюдалась тенденция к росту ударного индекса и снижению периферического сосудистого сопротивления, но отличия не достоверны.

Изменения электролитного состава крови представлены в табл. 4.3.

Таблица 4.3 – Электролитный состав крови при проведении форсированного диуреза (n=14)

Показатель	До процедуры	Середина	Конец процедуры	Через 3 ч после процедуры
K ⁺ плазмы, ммоль/л	$3,6 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,2$	$3,8 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,1$
K ⁺ эритроц., ммоль/л	$98,7 \pm 2,9$	$100,2 \pm 3,3$	$98,6 \pm 3,9$	$101,5 \pm 3,2$
Na ⁺ , ммоль/л	$139,8 \pm 1,2$	$139,8 \pm 1,9$	$141,2 \pm 1,1$	$140,2 \pm 1,4$
Cl ⁻ , ммоль/л	$106,7 \pm 1,9$	$107,4 \pm 1,8$	$108,0 \pm 2,6$	$105,6 \pm 1,8$
Ca ²⁺ , ммоль/л	$1,1 \pm 0,03$	$1,2 \pm 0,03$	$1,2 \pm 0,06$	$1,1 \pm 0,04$
Mg ²⁺ , ммоль/л	$1,5 \pm 0,5$	$1,0 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,5$
Фосфор, ммоль/л	$0,9 \pm 0,5$	$0,9 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$

*- достоверность отличий от показателей до процедуры, $p < 0,05$.

Как видно из таблицы, в течение и после процедуры не зафиксировано достоверных отличий электролитного состава крови от исходного до проведения форсированного диуреза. Обращает внимание снижение концентрации ионов магния в середине процедуры с некоторым нарастанием к концу процедуры. В целом форсированный диурез не приводил к гипокалиемии и гипокалигистии.

Показатели кислотно-основного и газового состава крови в течение форсированного диуреза представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Кислотно-основной и газовый состав крови при проведении форсированного диуреза (n=14)

Показатель	До процедуры	Середина	Конец процедуры	Через 3 ч после процедуры
ph арт.	7,4±0,01	7,4±0,01	7,4±0,02	7,4±0,01
НСО ₃ , ммоль/л	20,8±0,6	19,0±0,6	20,2±0,9	22,5±1,1
ВЕ, ммоль/л	-4,4±0,6	-6,0±0,6	-4,7±1,0	-1,6±1,3
pO ₂ арт., мм рт. ст.	105,9±10,4	122,8±12,3	97,8±8,7	89,9±5,5
pO ₂ вен., мм рт. ст.	34,3±4,9	43,4±4,1	37,6±7,7	34,8±6,6
pCO ₂ арт., мм рт. ст.	32,2±1,4	31,3±1,7	32,5±1,4	33,6±1,5

*- достоверность отличий от показателей до процедуры, p<0,05.

В среднем по группе исходно наблюдался незначительный компенсированный метаболический ацидоз, с дефицитом оснований 4,1±0,6 ммоль/л без явлений гипоксемии. В середине процедуры дефицит оснований вырос до 6,0±0,6, p>0,05, напряжение кислорода в артериальной и венозной крови недостоверно увеличилось. К концу процедуры дефицит оснований уменьшился практически до исходного уровня, снизилось и напряжение кислорода в артериальной крови. Через 3 ч. после процедуры в среднем по группе ацидоза не было, ВЕ -1,6±1,3, но напряжение кислорода в артериальной крови достоверно снизилось по сравнению с исходным на

15%, $89,9 \pm 5,5$, $p > 0,05$. При исследовании pH мочи выявлено, что к концу процедуры кислотность мочи увеличилась с $6,3 \pm 0,8$ до $5,3 \pm 0,3$, но через 3 ч. составляла также $6,3 \pm 0,4$. Таким образом, можно предположить недостаточность введения гидрокарбоната натрия для ощелачивания.

Изменения показателей, характеризующих транспорт кислорода в течение форсированного диуреза, представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Показатели транспорта кислорода при проведении форсированного диуреза (n=14)

Показатель	До процедуры	Конец процедуры	Через 3 ч после процедуры
S_aO_2 , %	$98,0 \pm 0,6$	$96,8 \pm 1,4$	$94,74 \pm 2,3$
S_vO_2 , %	$73,3 \pm 3,6$	$72,4 \pm 6,0$	$72,0 \pm 3,3$
C_aO_2 , мл/дл	$183,6 \pm 5,4$	$164,6 \pm 12,0$	$162,5 \pm 10,2$
C_vO_2 , мл/дл	$137,7 \pm 9,8$	$124,4 \pm 17,8$	$123,3 \pm 8,8$
DO_2 , мл/мин* m^2	$750,1 \pm 69,9$	$611,8 \pm 73,8$	$577,7 \pm 60,4^*$
VO_2 , мл/мин* m^2	$189,5 \pm 33,0$	$151,6 \pm 45,0$	$144,6 \pm 27,2$
$KЭO_2$, %	$0,25 \pm 0,03$	$0,25 \pm 0,06$	$0,24 \pm 0,03$

*- достоверность отличий от показателей до процедуры, $p < 0,05$.

После 6 часов проведения форсированного диуреза происходило снижение индексов доставки и потребления кислорода, которое продолжалось и через 3 часа после окончания методики. Выявлено достоверное снижение на 23% индекса доставки кислорода (DO_2) по сравнению с этапом до начала водной нагрузки, $p = 0,045$. Снижение доставки кислорода связано с параллельным снижением сердечного индекса, концентрации гемоглобина и pO_2 артериальной крови и не выходило за пределы нормальных значений.

Основные биохимические показатели, исследованные до и через 3 часа после процедуры, не выявили существенных различий (табл. 4.6). Отмечалось достоверное снижение уровня мочевины.

Таблица 4.6 – Биохимические показатели крови при проведении форсированного диуреза (n=14)

Показатель	До процедуры	Через 3 ч после процедуры
Билирубин, мкмоль/л	14,3±1,9	13,7±2,6
Сахар крови, ммоль/л	6,0±0,3	5,0±0,5
Мочевина, ммоль/л	4,2±0,5	2,0±0,1***
Креатинин, ммоль/л	0,2±0,08	0,06±0,01

***- достоверность отличий от показателей до процедуры, $p < 0,001$.

Таким образом, выявленное сокращение периода полувыведения карбамазепина при проведении форсированного диуреза по сравнению с периодом после завершения данной методики оказалось недостоверным. В то же время по сравнению с группой больных, которым проводилась только инфузионная терапия до 40 мл/кг, удалось уменьшить продолжительность пребывания в ПИТ на 0,4 койко-дня, $p=0,052$ (табл. 4.1).

Во время проведения форсированного диуреза отмечалось транзиторное увеличение содержания жидкости в организме, усиление ацидоза и гипомагниемия. Хотя соответствующие показатели возвращались к исходному уровню через 3 ч. после процедуры, целесообразно увеличивать в инфузионных средах содержание ионов HCO_3^- и Mg^{2+} .

Форсированный диурез может быть использован как единственный метод выведения токсиканта из крови у больных с отравлением средней тяжести при концентрации карбамазепина не превышающей 25 мкг/мл, что соответствует второй стадии по классификации Weaver [146].

4.2 Гемосорбция.

Детоксикационная гемосорбция проведена 29 больным, в том числе в сочетании с гемодиализом у 8 больных. Повторные сеансы гемосорбции

проведены 7 больным. Использовались гемосорбенты ВНИИТУ (производство Россия) и Adsorba-300 (производство Германия).

Из 21 больного, которым проводилась гемосорбция в сочетании с инфузионной терапией, но не проводился гемодиализ, у 16 (9 мужчин и 7 женщин) использован гемосорбент ВНИИТУ, у 5 (2 мужчин и 3 женщин) – гемосорбент Adsorba-300. Группы больных, для которых использовали разные сорбенты, не вполне эквивалентны, т.к. Adsorba-300 чаще использовалась для более тяжелых больных. Так, из 16 больных группы «ВНИИТУ» ИВЛ проводилась 7 больным, а из 5 больных группы «Adsorba-300» - четверем. Более детальные клинико-лабораторные данные в двух группах больных представлены в табл. 4.7.

Таблица 4.7 – Клинико-лабораторные показатели у больных при проведении гемосорбции на различных сорбентах

Показатель	ВНИИТУ (n=16)	Adsorba-300 (n=5)	P
Возраст	21,0±2,7	20,4±3,4	>0,05
Доза токсиканта (г)	7,5±1,0	6,8±1,4	>0,05
Экспозиция (ч)	10,8±4,0	9,6±2,3	>0,05
Концентрация карбамазепина в крови (мкг/мл)	21,8±2,9	29,6±2,1	<0,05
Койко-день в ПИТ	2,9±0,5	2,4±0,2	>0,05
Койко-день в стационаре	6,7±0,9	6,6±0,7	>0,05
Длительность ИВЛ, ч.	53,3±16,2	30,5±4,3	>0,05
Время до начала гемосорбции, ч.	10,6±2,4	7,2±2,0	>0,05
Уровень сознания по шкале Глазго, поступление	8,2±1,0	5,2±1,1	>0,05
Уровень сознания по шкале Глазго, через 6 ч.	9,5±1,0	7,4±2,2	>0,05
Уровень сознания по шкале Глазго, через 12 ч.	10,9±0,9	8,8±1,7	>0,05
Уровень сознания по шкале Глазго, через 24 ч.	13,1±0,7	11,6±1,7	>0,05
Время достижения 15 баллов по шкале Глазго, ч	36,4±9,7	28,8±6,3	>0,05

p – достоверность различий между группами.

Из таблицы видно, что в группе «Adsorba-300» средняя концентрация карбамазепина в крови оказалась достоверно выше, чем в группе «ВНИИТУ», хотя по дозе токсиканта и экспозиции достоверных отличий между группами не выявлено. Более глубокая кома определялась соответственно у больных группы «Adsorba-300», $5,2 \pm 1,1$ балл, отличие не достоверно. Однако, для восстановления сознания до 15 баллов требовалось меньше времени при использовании гемосорбента Adsorba-300, $28,8 \pm 6,3$ ч., чем при использовании гемосорбента ВНИИТУ, $36,4 \pm 9,7$ ч., $p > 0,05$. В результате, время лечения в ПИТ сокращалось в среднем при использовании гемосорбента Adsorba-300 на 17,3% (0,5 койко-дня), отличие не достоверно.

Концентрации карбамазепина и клиренсовые характеристики использованных гемосорбентов определялись при 10 процедурах на гемосорбенте ВНИИТУ и при 5 процедурах на гемосорбенте Adsorba-300, результаты измерений представлены в табл. 4.8.

В течение часового сеанса гемосорбции на сорбенте ВНИИТУ в среднем по группе сохранялся достаточно высокий и стабильный клиренс от $98,1 \pm 0,8$ мл/мин в начале процедуры до $94,5 \pm 2,3$ мл/мин в конце. В результате концентрация карбамазепина в крови в среднем снизилась с $21,3 \pm 3,4$ до $18,1 \pm 2,3$ мкг/мл, составив 85,6% исходной. При сравнении парной выборки корреляция Пирсона 0,97 с достоверностью отличий 0,017 ($p < 0,05$).

Таблица 4.8 – Клиренсовые характеристики гемосорбентов ВНИИТУ и Adsorba-300 при сорбции карбамазепина

Характеристики		ВНИИТУ (n=16)	Adsorba-300 (n=5)	P ₁	P ₂
начало	Забор крови, мкг/мл	21,3±3,4	20,9±1,2	>0,05	
	Возврат, мкг/мл	0,32±0,1	2,6±0,7	<0,05	
	Клиренс, мл/мин	98,1±0,8	107,9±6,0	>0,05	
30 мин	Забор крови, мкг/мл	18,3±2,3			
	Возврат, мкг/мл	0,39±0,2			
	Клиренс, мл/мин	97,5±1,2			
1 час	Забор крови, мкг/мл	18,1±2,3	18,0±1,3	>0,05	<0,01
	Возврат, мкг/мл	0,7±0,3	4,6±0,8	<0,05	<0,05
	Клиренс, мл/мин	94,5±2,3	91,2±4,8	>0,05	<0,05
2 часа	Забор крови, мкг/мл		19,1±1,1		>0,05
	Возврат, мкг/мл		6,7±1,5		<0,05
	Клиренс, мл/мин		74,5±7,0		<0,01
3 часа	Забор крови, мкг/мл		17,6±1,2		>0,05
	Возврат, мкг/мл		10,6±2,6		<0,05
	Клиренс, мл/мин		65,1±3,7		<0,001
Средняя концентрация на заборе крови, мкг/мл		18,4±1,4	18,7±0,6	>0,05	
Средняя концентрация на возврате крови, мкг/мл		0,65±0,2	6,6±1,0	<0,01	
Средний клиренс, мл/мин		95,6±1,9	81,4±5,3	<0,05	
Процент от исходной концентрации		85,6±2,7	84,0±6,3	>0,05	

P₁ – достоверность отличий между двумя группами больных.

P₂ – достоверность отличий от начального этапа в группе «Adsorba-300».

В течение первого часа процедуры на гемосорбенте «Adsorba-300» наблюдалась подобная динамика. Концентрация карбамазепина за 1 час снизилась в среднем с 20,9±1,2 до 18,0±1,3 мкг/мл, p<0,01, клиренс оказался в начале процедуры незначительно выше, а через час незначительно ниже, чем на гемосорбенте ВНИИТУ. Через 2 и 3 часа процедуры клиренс карбамазепина снижался значительно, до 74,5±7,0 и 65,1±3,7 соответственно.

Через 4 часа клиренс падал еще более значительно, составляя у двух больных 9,5 и 52 мл/мин соответственно, в связи с чем проведение четырехчасовых сеансов было признано нецелесообразным. Общая эффективность процедуры в течение 3 – 4 часов практически не отличалась от таковой при использовании гемосорбента ВНИИТУ. Так, остаточная концентрация карбамазепина после гемосорбции с картриджем Adsorba-300 составила $80,0 \pm 6,3\%$, а картриджем «ВНИИТУ» $86,6 \pm 3,1\%$, $p > 0,05$. Тем не менее при парном сравнении концентраций в начале и в конце процедуры на сорбенте Adsorba-300 корреляция Пирсона составила 0,346 с достоверностью отличий 0,025 ($p < 0,05$).

При парном сравнении периодов полувыведения карбамазепина в разных временных промежутках при гемосорбции на сорбенте ВНИИТУ выявлена следующая динамика: до процедуры $K_e 0,034 \pm 0,016$, $T_{1/2} 13,0 \pm 28,1$ ч., во время процедуры $K_e 0,09 \pm 0,06$, $T_{1/2} 3,3 \pm 1,7$ ч., после - $K_e 0,03 \pm 0,02$, $T_{1/2} 12,6 \pm 20,6$ ч. Корреляция Пирсона при парном сравнении до и во время процедуры 0,505, $t=0,4$ (не значимо), корреляция Пирсона при парном сравнении во время и после процедуры 0,736, $t=0,046$ ($p < 0,05$).

При парном сравнении периодов полувыведения карбамазепина в разных временных промежутках при гемосорбции на сорбенте Adsorba-300 наблюдалась подобная динамика изменений константы элиминации и периода полувыведения. До процедуры $K_e 0,05 \pm 0,02$, $T_{1/2} 106,3 \pm 60,0$ ч., во время процедуры $K_e 0,07 \pm 0,02$, $T_{1/2} 12,3 \pm 3,2$, после - $K_e 0,03 \pm 0,01$, $T_{1/2} 31,0 \pm 6,3$. Корреляция Пирсона при парном сравнении до и во время процедуры 0,599, $t=0,2$ (не значимо), корреляция Пирсона при парном сравнении во время и после процедуры 0,843, $t=0,027$ ($p < 0,05$).

Период полувыведения карбамазепина за все время наблюдения больных, в лечение которых использовалась гемосорбция на сорбенте ВНИИТУ, составил $26,5 \pm 4,6$ ч, а при использовании сорбента Adsorba-300 – $78,4 \pm 46,7$ ч., отличие не достоверно.

При исследовании центральной гемодинамики не выявлено достоверных отличий основных показателей на разных этапах процедуры (табл. 4.9). В первые 10 минут после подключения больного (начало процедуры) в среднем по группе отмечалось незначительное снижение артериального давления, сердечного индекса и индекса работы левого желудочка. Ударный индекс незначительно снижался к середине процедуры и возвращался к исходным значениям после отключения больного. Обращают на себя внимание высокие значения объема торакальной жидкости в течение процедуры и после ее завершения.

Таблица 4.9 – Параметры центральной гемодинамики в течение процедуры гемосорбции сорбентом Adsorba-300 (n=5)

Показатель	До процедуры	Начало процедуры	Середина процедуры	После процедуры
АД сист., мм рт.ст.	138,8±5,7	130,6±4,4	144,2±4,5	141,6±10,1
АД диаст., мм рт.ст.	95,5±3,5	91,0±5,8	100,0±4,1	96,2±7,0
АД средн., мм рт.ст.	105,5±3,8	101,4±6,1	111,2±4,2	107,2±7,1
ЧСС, мин ⁻¹	112,0±7,9	99,2±9,3	95,4±12,8	105,4±7,0
ИС, сек ⁻¹	48,0±8,6	47,2±10,0	46,6±7,1	49,0±6,79
УИ, мл/м ²	35,5±2,7	34,8±3,8	33,0±3,9	35,0±2,4
СИ, л/(мин/м ²)	3,9±0,3	3,3±0,2	3,5±0,5	3,6±0,2
УПС, дин·с·см ⁻⁵ /м ²	2066,3±153,8	2371,2±269,6	2711,8±563,0	2240,2±142,4
ИРЛЖ	5,4±0,5	4,3±0,2	5,0±0,7	5,1±0,5
ТЖ, %	169,3±24,7	181,7±13,6	161,0±20,1	148,8±16,8
ИСВЖ	28,7±4,1	28,1±3,1	27,8±3,3	27,8±3,6

*- достоверность отличий от показателей до процедуры, p<0,05.

Анализ показателей транспорта кислорода выявил снижение индекса доставки кислорода в среднем на 18,4% к середине гемосорбции и на 22,9% после завершения процедуры по сравнению с показателем до подключения экстракорпорального контура. Потребление кислорода также снижалось на 20% и 23,7% соответственно, отличия не достоверны.

Таблица 4.10 – Показатели транспорта кислорода при проведении гемосорбции сорбентом Adsorba-300 (n=5)

Показатель	До процедуры	Середина процедуры	После процедуры
S_aO_2 , %	98,0±0,6	96,8±1,4	94,7±2,3
S_vO_2 , %	73,3±3,6	72,4±6,0	72,0±3,4
C_aO_2 , мл/дл	183,6±5,4	164,6±12,0	162,5±10,2
C_vO_2 , мл/дл	137,7±9,8	124,4±17,8	123,3±8,8
DO_2 , мл/мин* m^2	750,1±69,9	611,8±73,781	577,7±60,4
VO_2 , мл/мин* m^2	189,5±33,0	151,6±45,0	144,6±27,1
$KЭO_2$, %	0,25±0,03	0,25±0,06	0,24±0,03

*- достоверность отличий от показателей до процедуры, $p < 0,05$.

Клинический пример: Пациентка С., 14 лет, с неизвестной целью выпила 20 таблеток карбамазепина (4 г) и спустя 9 часов после отравления была госпитализирована в районную больницу, где выполнено зондовое промывание желудка и проведена инфузионная терапия в объёме 5 000 мл. Диурез составил 3000 мл. Уровень сознания оценивался как оглушение, сменившееся через несколько часов сопором и комой. Больная была переведена на ИВЛ, и через 15 часов после отравления поступила в Областной центр острых отравлений. При поступлении уровень сознания – кома Пб (5 баллов по шкале Глазго). Зрачки средней величины, фотореакция сохранена. Кожные покровы гиперемированы. Дыхание жёсткое, резко ослабленное справа в нижних отделах по передней и боковой поверхности, хрипы не выслушивались. Сердечные тоны ясные, ритм правильный, АД

120/80 мм Нг, ЧСС 100 уд./мин, ЦВД 90 мм водн. ст. Живот мягкий во всех отделах. При лабораторном обследовании уровень карбамазепина сыворотки составлял 28,54 мкг/мл. Электролиты плазмы крови: натрий 142 ммоль/л, калий 2,94 ммоль/л, хлор 98,4 ммоль/л. Отклонений в биохимическом анализе крови не выявлено. Отмечалось увеличение АЧТВ более 120 с (при нормальных показателях 35-45 с). Через 2 часа после поступления пациентке было начато проведение четырёхчасовой процедуры гемосорбции. Гемодинамических нарушений во время процедуры отмечено не было. Во время процедуры гемосорбции проводился контроль сывороточной концентрации карбамазепина до прохождения крови колонки с гемосорбентом, и на выходе из неё. Интервал измерений составил 1 час. Полученные данные приведены в таблице 4.11.

Таблица 4.11 – Лабораторная динамика снижения уровня карбамазепина (больная С), мкг/мл

	при подключе- нии	через 1 час	через 2 часа	через 3 часа	при отключе- нии (4 ч)	через 3 часа после ГС	через 6 часов после ГС
ВХОД ГС	22,42	18,9	17,96	16,6	15,87	5,15	14,32
ВЫХОД ГС	0,68	4,78	8,36	7,68	7,59	-	-

Через 7 часов после окончания гемосорбции больная была экстубирована, через 3 суток переведена из палаты интенсивной терапии и выписана через 8 дней после поступления без осложнений.

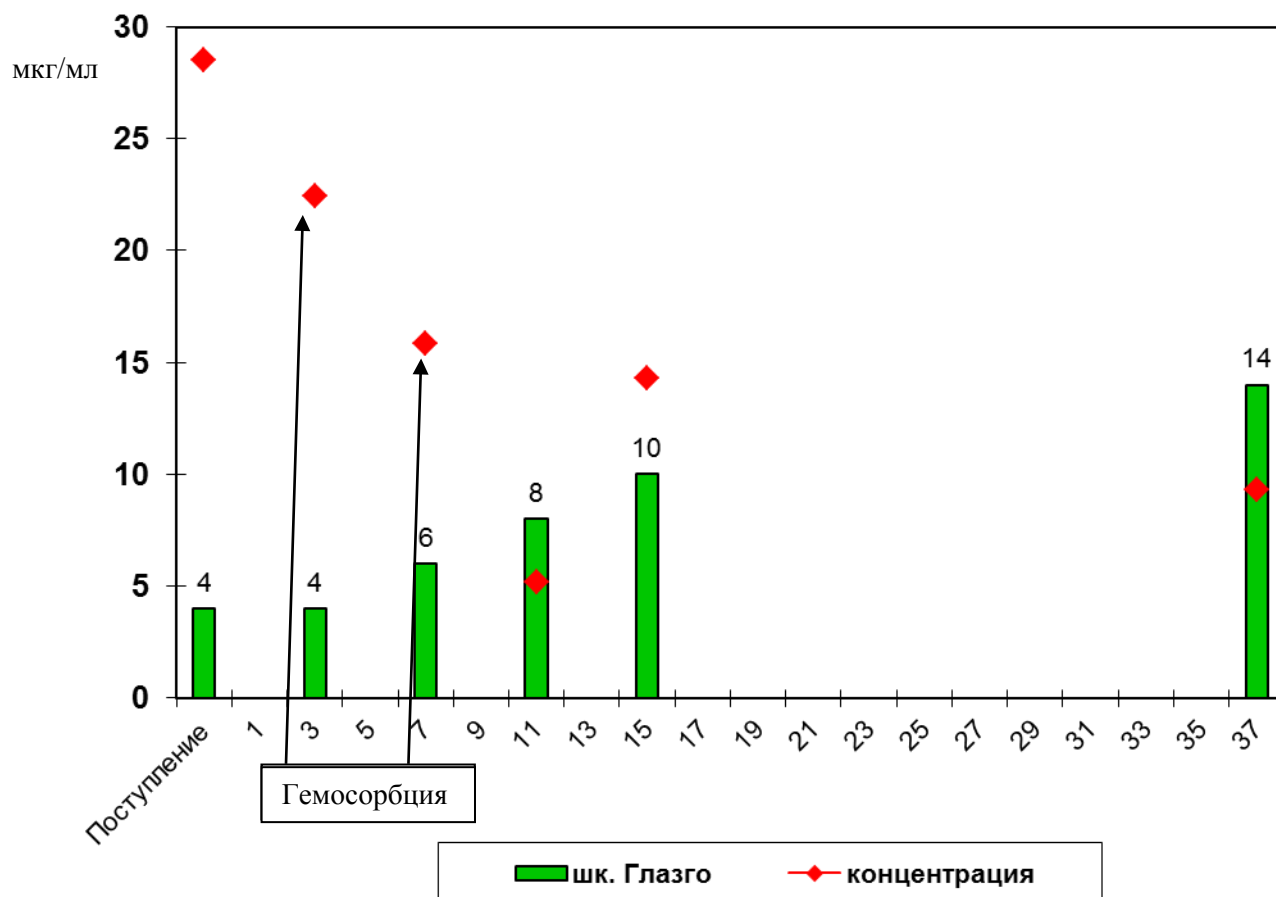


Рис. 4.1 – Динамика восстановления сознания и концентрация карбамазепина в крови у больной С.

4.3 Гемодиализ.

Гемодиализ по выведению карбамазепина проведен у 21 больного, из них у одной пациентки 2 сеанса, у остальных – 1 сеанс. Кома II А стадии по классификации Е.А. Лужникова [11] определена только у двух больных, у остальных 19 больных коматозное состояние IIБ и III стадии было осложнено нарушением дыхания, в связи с чем больным проводилась ИВЛ. У 13 больных (10 женщин и 3 мужчин) гемодиализ был единственным методом экстракорпоральной детоксикации. В 8 случаях (6 женщин и 2 мужчин) гемодиализ проводился после часового сеанса гемосорбции на сорбенте ВНИИТУ. Более подробные клинические и концентрационные данные в группах больных, получавших только гемодиализ и получавших гемодиализ после гемосорбции, представлены в табл. 4.12.

Таблица 4.12 – Клинико-лабораторные показатели у больных при проведении гемодиализа и гемосорбции + гемодиализ

Показатель	Гемодиализ (n=13)	Гемосорбция+ гемодиализ (n=8)	P
Возраст	26,1±2,7	17,3±1,4	>0,05
Доза токсиканта (г)	6,5±1,0	7,8±1,3	>0,05
Экспозиция (ч)	9,2±2,6	16,0±6,2	>0,05
Концентрация карбамазепина в крови (мкг/мл)	38,4±2,1	39,5±6,3	>0,05
Койко-день в ПИТ	3,1±0,3	5,6±1,0	<0,05
Койко-день в стационаре	7,2±0,7	11,6±1,4	<0,05
Длительность ИВЛ, ч.	53,3±7,8	99,9±26,9	>0,05
Время до начала гемодиализа, ч.	4,9±1,0	6,4±2,0	>0,05
Уровень сознания по шкале Глазго, поступление	5,2±0,7	4,9±0,9	>0,05
Уровень сознания по шкале Глазго, через 6 ч.	5,6±0,7	5,3±0,6	>0,05
Уровень сознания по шкале Глазго, через 12 ч.	7,5±1,1	6,7±1,0	>0,05
Уровень сознания по шкале Глазго, через 24 ч.	10,7±1,0	8,6±1,1	>0,05
Время достижения 15 баллов по шкале Глазго (ч)	45,9±6,6	62,3±26,1	>0,05

P – достоверность различий между группами.

Как видно из таблицы 4.9, у больных наблюдалось отравление тяжелой степени, обусловленное высокой дозой принятого карбамазепина, длительной экспозицией, а также высокой концентрацией яда в крови, в среднем по группам близкой к 40 мкг/мл, что считается критической

концентрацией, коррелирующей с высоким риском развития шока, судорог и летального исхода [11, 22]. При поступлении у 4 из 23 больных наблюдался экзотоксический шок и у 3 – явления отека головного мозга. Больным проводилась ИВЛ от 12 до 216 ч, у 6 больных развилась пневмония. Большинство больных находились в глубокой коме, в среднем около 5 баллов по шкале Глазго, от 3 до 11 баллов у разных больных. В группе больных, которым проводилась гемосорбция и гемодиализ, доза яда, его концентрация в крови и экспозиция оказались несколько выше, чем в группе больных, которым проводился только гемодиализ, но отличие не достоверно. Уровень сознания, оцененный по шкале Глазго при поступлении, через 6, 12 и 24 ч. также были недостоверно ниже, а длительность восстановления сознания больше в группе, пролеченной сочетанными методами детоксикации. Однако, длительность госпитализации больного и его нахождения в палате реанимации в среднем достоверно ниже в группе больных, которым проводился только гемодиализ.

Концентрации карбамазепина во время гемодиализа и клиренсовые характеристики диализаторов по карбамазепину представлены в табл. 4.13.

Таблица 4.13 – Концентрации и клиренсы карбамазепина при проведении гемодиализа (n=21)

Показатель	Начало	Середина	Конец
Концентрация до диализатора (мкг/мл)	28,2±2,1	23,9±2,9	20,6±2,4**
Концентрация после диализатора (мкг/мл)	20,0±1,6	18,8±2,1	13,6±1,3***
Клиренс (мл/мин)	58,3±5,4	53,1±6,3	62,4±8,7

* – достоверность отличий от показателей в начале процедуры, $p < 0,05$.

** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Концентрация карбамазепина в диализирующем растворе составила $3,4 \pm 0,3$ мкг/мл, всего выведено за 6-часовой сеанс гемодиализа в среднем 600 ± 58 мг. Концентрация карбамазепина в крови снизилась за 6 ч.

гемодиализа в среднем с 28,8 до 20,7 мкг/мл, составив $73,0 \pm 4,3\%$ от исходной, средний клиренс был $59,8 \pm 3,9$ мл/мин, оставаясь стабильным на протяжении 6 ч. процедуры. При сравнении парной выборки корреляция Пирсона составила 0,688 с достоверностью отличий 0,0003 ($p < 0,05$).

Динамика восстановления сознания во время и после гемодиализа и снижение концентрации карбамазепина в крови после процедуры представлены в таблице 4.14.

Таблица 4.14 – Данные шкалы Глазго и концентрация карбамазепина в крови у больных при проведении гемодиализа и гемосорбции + гемодиализ

Показатель	Гемодиализ (n=13)	Гемосорбция+ гемодиализ (n=8)	P
Уровень сознания по шкале Глазго до гемодиализа	$4,6 \pm 0,5$	$6,3 \pm 1,2$	$>0,05$
Уровень сознания по шкале Глазго в середине гемодиализа	$5,3 \pm 0,6$	$6,5 \pm 0,5$	$>0,05$
Уровень сознания по шкале Глазго в конце гемодиализа	$5,7 \pm 0,7$	$12,5 \pm 2,5$	$>0,05$
Уровень сознания по шкале Глазго через 6 ч. после гемодиализа	$9,2 \pm 1,4$	$9,5 \pm 1,5$	$>0,05$
Уровень сознания по шкале Глазго через 12 ч. после гемодиализа	$10,3 \pm 1,2$	$12,0 \pm 1,0$	$>0,05$
Уровень сознания по шкале Глазго через 24 ч. после гемодиализа	$11,8 \pm 1,2$	$13,0 \pm 1,2$	$>0,05$
Концентрация карбамазепина в крови через 6 ч. после гемодиализа (мкг/мл)	$21,1 \pm 3,8$	$25,9 \pm 7,9$	$>0,05$
Концентрация карбамазепина в крови через 12 ч. после гемодиализа (мкг/мл)	$19,4 \pm 3,3$	$9,9 \pm 5,2$	$>0,05$

P – достоверность различий между группами.

После проведенной гемосорбции больным назначали гемодиализ, если не восстанавливалось сознание и сохранялась высокая концентрация карбамазепина в крови. В среднем по группе при поступлении оценка по шкале Глазго была $4,9 \pm 0,9$, а перед гемодиализом $6,3 \pm 1,2$. Гемодиализ, как единственная методика экстракорпоральной детоксикации, назначалась больным, поступившим в состоянии глубокой комы (3 – 4 балла по шкале Глазго), а также, если у больного наблюдалась отрицательная динамика по сознанию – углубление комы через несколько часов после поступления. В среднем по группе при поступлении оценка по шкале Глазго была $5,2 \pm 0,7$, а перед гемодиализом $4,6 \pm 0,5$. Сознание восстанавливалось быстрее в группе с применением сочетанной экстракорпоральной детоксикации, но отличия не достоверны.

Концентрация карбамазепина в крови оценивалась через 6 и 12 ч. после гемодиализа, чтобы выявить синдром rebound (рикошет), связанный с поступлением яда из кишечника и тканевых депо в кровь. Выявлено, что после процедуры гемодиализа было достигнуто выраженное снижение концентрации карбамазепина в крови. На протяжении следующих 12 часов спонтанное снижение концентрации было незначительно, но не наблюдалось и нарастания. Только у одной больной концентрация токсиканта за время гемодиализа выросла, что было связано, по-видимому, с недостаточным очищением пищеварительного тракта и короткой экспозицией. Если гемодиализ проводился после гемосорбции, в среднем по группе наблюдалось незначительное повышение концентрации карбамазепина через 6 ч. с резким снижением до терапевтического через 12 ч.

При парном сравнении периодов полувыведения карбамазепина в разных временных промежутках при гемодиализе выявлена следующая динамика: в период, предшествующий процедуре $K_e 0,09 \pm 0,03$, $T_{1/2} 19,2 \pm 6,0$ ч., во время процедуры $K_e 0,07 \pm 0,01$, $T_{1/2} 11,3 \pm 1,3$, после - $K_e 0,03 \pm 0,01$, $T_{1/2} 39,7 \pm 12,8$ ч. Корреляция Пирсона при парном сравнении до и во время процедуры 0,065, $t=0,13$ (не значимо), корреляция Пирсона при парном

сравнении во время и после процедуры 0,49, $t=0,046$ ($p<0,05$). K_e за все время наблюдения составил $0,04\pm 0,01$, а $T_{1/2}$ $22,2\pm 6,3$ ч.

При исследовании центральной гемодинамики выявлено снижение артериального давления и ударного индекса в середине процедуры с восстановлением указанных параметров после отключения больного от аппарата гемодиализа (табл. 4.15).

Таблица 4.15 – Параметры центральной гемодинамики в течение процедуры гемодиализа (n=13)

Показатель	До процедуры	Середина	После процедуры
АД сист., мм рт.ст.	125,0±17,4	100,7±0,2	134,0±0,04
АД диаст., мм рт.ст.	87,3±10,4	67,7±0,1	90,7±0,1
АД средн., мм рт.ст.	97,7±11,8	76±0,1	101,0±0,1
ЧСС, мин ⁻¹	88,7±2,6	92,0±0,2	87,0±0,8
УИ, мл/м ²	44,0±2,1	35,3±0,1	45,3±0,5
СИ, л/(мин/м ²)	3,9±0,1	3,3±0,2	3,9±1,0*
УПС, дин·с·см ⁻⁵ /м ²	1880,3±214,8	1724,3±0,6	1960±0,3
ТЖ, %	141,0±17,5	157,3±0,1	119,0±0,05
ИСВЖ	38,0±4,3	33,1±0,3	32,0±0,5
ИС, сек ⁻¹	57,7±9,4	66,0±0,6	65,3±0,1

*- достоверность отличий от показателей до процедуры, $p<0,05$.

При оценке показателей транспорта кислорода выявлено снижение индекса потребления кислорода в середине процедуры, и, еще более значительное после завершения процедуры при стабильном индексе доставки кислорода (табл. 4.16). Такое снижение тканевой экстракции кислорода возможно связано с ухудшением органной перфузии.

Таблица 4.16 – Показатели транспорта кислорода при проведении гемодиализа (n=13)

Показатель	До процедуры	Середина процедуры	После процедуры
S _a O ₂ , %	96,8±1,4	98,6±0,8	89,2±10,2
S _v O ₂ , %	63,6±13,8	76,4±1,0	76,7±12,1
C _a O ₂ , мл/дл	157,1±3,5	160,9±2,1	146,6±12,2
C _v O ₂ , мл/дл	102,1±20,1	124,4±1,4	125,7±15,8
DO ₂ , мл/мин*м ²	545,3±32,9	521,2±52,8	606,5±28,5
VO ₂ , мл/мин*м ²	195,9±85,1	118,0±12,6	87,3±18,1
КЭО ₂ , %	0,34±0,15	0,23±0,01	0,15±0,04

*- достоверность отличий от показателей до процедуры, p<0,05.

Клинический пример: Больная Ч., 28 лет, поступила в районную больницу через 7 ч. после приёма 50 таблеток карбамазепина (10 г), уровень сознания при поступлении оценивался как кома IIБ, отмечалась острая дыхательная недостаточность, цианоз кожных покровов. Женщина была переведена на ИВЛ, проведено зондовое промывание желудка, установлен подключичный катетер, проводилась инфузионная терапия. Больная была переведена в Областной центр острых отравлений спустя 14 часов после приёма препарата. При поступлении сознание отсутствовало, на болевые раздражители не реагировала, периодами отмечалась нецеленаправленная двигательная активность. Уровень сознания был оценён как кома IIб (5 баллов по шкале Глазго). Зрачки одинаковые, диаметром около 2 мм, фотореакция сохранена. АД 110/80 мм Hg, ЧСС 100 уд/мин. Лабораторно концентрация карбамазепина сыворотки при поступлении составила 29,95 мкг/мл. Электролитных нарушений выявлено не было. Отмечалось снижение АЧТВ до 30 с. В связи с тяжестью состояния и высоким уровнем концентрации карбамазепина в сыворотке крови пациентки было принято решение о проведении гемодиализа, процедура начата через 3 часа после

поступления больной в центр острых отравлений. Во время начала процедуры и при её завершении проводился отбор проб на сывороточную концентрацию карбамазепина до входа в диализатор и на выходе из него. Данные по результатам лабораторных исследований проб приведены в таблице 4.17:

Таблица 4.17 – Лабораторная динамика снижения уровня карбамазепина (n=21), мкг/мл

	при подключении	при отключении (через 6 часов)	через 8 часа после завершения ГД
вход ГД	21,65	14,44	9,88
выход ГД	14,4	6,63	-

На третьи сутки после поступления больная была экстубирована, через 4 дня с момента поступления была переведена из палаты интенсивной терапии и выписана на 12-е сутки без осложнений.

Резюмируя данные, представленные в четвертой главе, следует отметить, что в дополнение к существующим представлениям о возможности выведения карбамазепина из крови [28, 91, 22, 71, 82], доказана возможность его выведения с помощью форсированного диуреза и гемодиализа. Учитывая, что объем распределения карбамазепина 1,4 – 1,7 л/кг, а связь с белком 70 – 80%, полученные данные доказывают эффективность указанных методов детоксикации при объеме распределения токсиканта, превышающем 1 л/кг, и значительной связи с белком [82]. Данные по эффективности гемосорбции при отравлениях карбамазепином в целом соответствуют аналогичным исследованиям [48, 82, 119]; при сравнении гемосорбентов ВНИИТУ и Adsorba-300 последний показал более высокую клиническую эффективность.

ГЛАВА 5

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ КАРБАМАЗЕПИНОМ

5.1. Оценка эффективности плазмосорбции и плазмодиализа в стендовом эксперименте.

Проведено 3 стендовых опыта: во всех случаях в плазму крови, полученную при плазмаферезе, добавляли карбамазепин в дозе 1 г/л. Сорбцию плазмы в течение 1 часа проводили *in vitro* на гемосорбенте «ВНИИТУ» при скорости плазмотока 100 мл/мин и постоянном механическом перемешивании плазмы в емкости. Пробы плазмы забирали через 5, 30 и 55 мин от начала эксперимента из магистрали забора, и, соответственно, через 4 мин после первых проб забирали пробы из магистрали возврата.

Средние значения концентрации карбамазепина до гемосорбента $50,6 \pm 12,2$ мкг/мл, после гемосорбента $22,2 \pm 7,1$ мкг/мл, средний клиренс $64,7 \pm 8,6$ мл/мин. Концентрация карбамазепина в начале плазмосорбции составила $100,0 \pm 11,8$ мкг/мл, в середине – $39,4 \pm 16,1$ мкг/мл, в конце – $24,8 \pm 18,0$ мкг/мл (рис. 5.1), получены достоверные результаты отличий, $p < 0,05$, при сравнении концентраций карбамазепина в начале и в конце эксперимента. Остаточная концентрация карбамазепина в плазме после эксперимента составила $33,4 \pm 26,8\%$ от начальной.

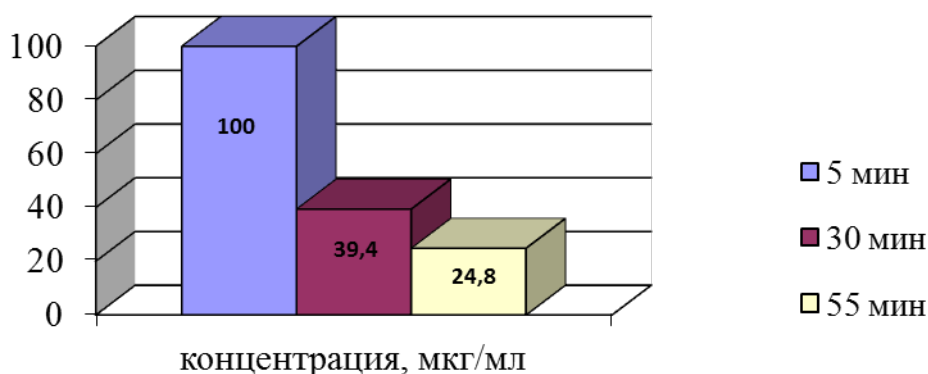


Рис. 5.1 – Динамика концентрации карбамазепина в процессе плазмосорбции *in vitro*.

Таким образом, гемосорбент ВНИИТУ обладает удовлетворительными сорбционными свойствами по карбамазепину.

В следующей серии опытов в плазму крови, полученную при плазмаферезе, добавляли карбамазепин в дозе 1 г/л и в течение часа проводили диализ плазмы на аппарате искусственная почка АК-10 на диализаторах с S 1,2 м² при скорости плазмотока 200 мл/мин и скорости движения диализирующего раствора 500 мл/мин. Использовался ацетатный концентрат, ультрафильтрация не проводилась. Также, проводилось постоянное механическое перемешивание плазмы в емкости. Пробы плазмы забирали через 5, 30 и 55 мин от начала эксперимента из магистрали забора, и, соответственно, через 4 мин после первых проб забирали пробы из магистрали возврата. Проведено 3 серии опытов.

Средние значения концентрации карбамазепина до диализатора $42,2 \pm 21,8$ мкг/мл, после диализатора $23,6 \pm 11,8$ мкг/мл, средний клиренс $79,8 \pm 7,5$ мл/мин. Концентрация карбамазепина в начале плазодиализа составила $92,0 \pm 24,0$ мкг/мл, в в конце – $5,4 \pm 0,6$ мкг/мл (рис. 5.2), получены достоверные результаты отличий, $p < 0,05$, при сравнении концентраций карбамазепина в начале и в конце эксперимента. Остаточная концентрация карбамазепина в плазме после эксперимента составила $6,1 \pm 0,9\%$ от начальной.

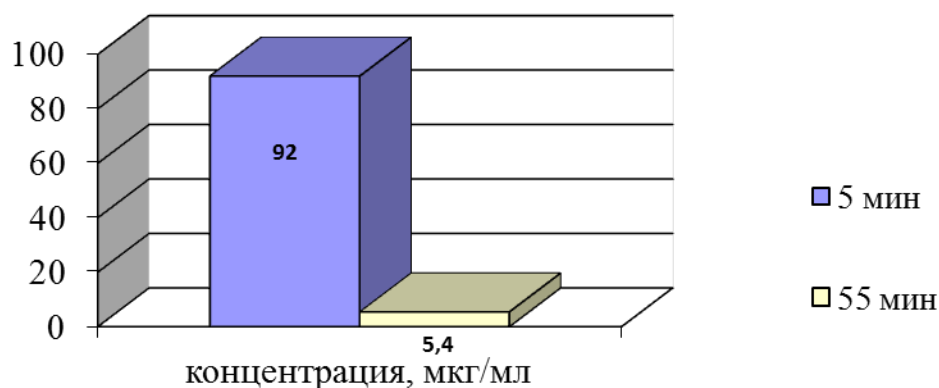


Рис. 5.2 – Динамика концентрации карбамазепина в процессе плазодиализа *in vitro*.

Остаточная концентрация карбамазепина в конце плазмодиализа существенно ниже, чем в конце плазмосорбции, однако отличия недостоверны из-за недостаточного количества наблюдений, $p > 0,05$.

Таким образом, проведенные стендовые опыты позволяют констатировать, что из плазмы крови карбамазепин эффективно удаляется как сорбцией, так и диализом, причем эффективность диализа выше.

5.2. Сравнение токсикокинетических параметров карбамазепина при проведении гемосорбции и гемодиализа.

Сравнение эффективности гемосорбции и гемодиализа проводилось в соответствии с остаточной концентрацией токсиканта после процедуры (C_2/C_1 в %) , средним клиренсом и периодами полувыведения карбамазепина в разные временные промежутки. Использовался t-тест для сравнения остаточной концентрации карбамазепина и тест Mann-Whitney для оценки достоверности различий периодов полувыведения (табл. 5.1).

Таблица 5.1 – Клиренсы выведения и остаточная концентрация в крови карбамазепина при проведении гемодиализа и гемосорбции на различных сорбентах

Показатель	Гемодиализ (n=15)	Гемосорбция «Adsorba-300» (n=5)	Гемосорбция «ВНИИТУ» (n=8)
Клиренс, мл/мин	59,8±3,9	81,4±5,3**	95,6±1,9***
C_2/C_1	73,0±4,3	84,0±6,3	85,6±3,1*
$T_{1/2}$ во время процедуры, ч.	11,3±1,1	12,3±3,2	3,3±1,7*
$T_{1/2}$ общий, ч.	22,2±6,3	26,5±4,6	78,5±40,2

*-достоверность отличий от группы «гемодиализ», $p < 0,05$,

** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

Из таблицы видно, что клиренс карбамазепина при гемосорбции на любом сорбенте достоверно выше, чем при гемодиализе. Но остаточная

концентрация токсиканта в крови достоверно ниже в группе больных, которым проводился гемодиализ, чем в группе больных, которым гемосорбция проводилась сорбентом ВНИИТУ и незначительно ниже, чем при гемосорбции сорбентом Adsorba-300. Более высокая эффективность гемодиализа связана с его продолжительностью, процедура проводилась 6 часов, причем клиренс оставался стабильным в течение всей процедуры, тогда как при гемосорбции на сорбенте Adsorba-300 клиренс значительно снижался через 3 ч. процедуры и становился незначительным через 4 ч. (табл. 4.8). При гемосорбции сорбентом ВНИИТУ для предотвращения тромбоза колонки требовалось значительное количество гепарина, от 10 до 15 тыс. ЕД на 1 час процедуры, что не позволяло проводить гемосорбцию более длительно.

При сравнении периодов полувыведения карбамазепина, тест Mann-Whitny обнаружил достоверно меньший период полувыведения во время гемосорбции сорбентом ВНИИТУ, чем сорбентом Adsorba-300 и чем период полувыведения во время гемодиализа. Однако, не выявлено достоверных отличий общего периода полувыведения карбамазепина за все время наблюдения в группах больных, получавших различные методы выведения яда. При этом наименьший период полувыведения оказался у больных, которым проводился гемодиализ.

5.3. Практические аспекты выбора метода выведения карбамазепина.

Гемодиализ у 8 больных проводился после гемосорбции ввиду её низкой клинической эффективности, у других 13 больных гемодиализ был единственной методикой экстракорпоральной детоксикации. Уровень сознания, оценённый по шкале Глазго, повысился с $6,3 \pm 1,2$ до $12,5 \pm 2,5$ во время гемодиализа, проведённого после гемосорбции и с $4,6 \pm 0,5$ до $5,7 \pm 0,7$ в течение гемодиализа, явившегося единственной методикой экстракорпоральной детоксикации. Ещё через 6 часов после процедуры

оценка сознания составила $9,5 \pm 1,5$ и $9,2 \pm 1,4$ бала соответственно. Хотя сознание восстанавливалось быстрее в группе сочетанной экстракорпоральной детоксикации, отличия были недостоверны.

Таким образом, у больных с поверхностной комой применение форсированного диуреза оказалось достаточно эффективным. Гемосорбция у больных с поверхностной комой была так же клинически эффективна, но целесообразность ее проведения сомнительна, учитывая эффективность форсированного диуреза. Однако у больных, находившихся в коме с дыхательными расстройствами, улучшений после часовой гемосорбции на сорбенте ВНИИТУ выявлено не было. Сокращение периода полувыведения и повышение балльной оценки по шкале Глазго выявлено после применения трёхчасовой гемосорбции с сорбентом Adsorba 300, но значимое снижение концентраций карбамазепина в крови выявлено только после шестичасового гемодиализа.

Затраты на расходный материал составили:

При проведении гемосорбции на сорбенте ВНИИТУ – 2313 руб,

При проведении гемосорбции на сорбенте Adsorba-300 – 9913 руб.

При проведении гемодиализа – 3036 руб.

Таким образом, наименьшая стоимость процедуры на сорбенте ВНИИТУ сопровождается ее низкой эффективностью, а выведение карбамазепина с помощью сорбента Adsorba-300 по эффективности приближается к гемодиализу, причем расходный материал для гемодиализа стоит в 3 раза дешевле и имеется в любой больнице, имеющей отделение хронического гемодиализа.

Учитывая проведённые исследования, представляется возможным рекомендовать алгоритм выведения карбамазепина из крови при отравлениях средней и тяжелой степени тяжести (рис. 5.3). Применение данных мероприятий при отравлениях легкой степени нецелесообразно.

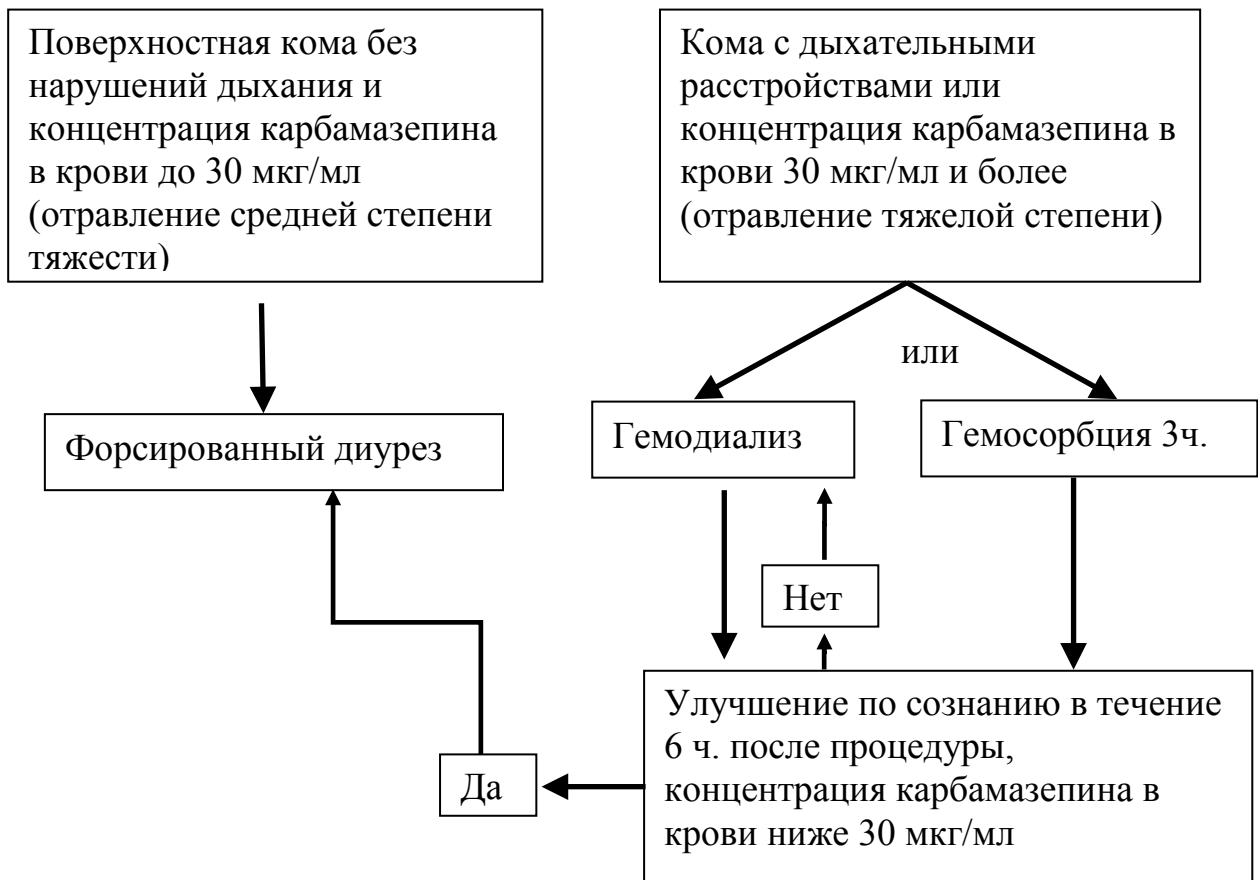


Рис. 5.3 – Алгоритм выведения карбамазепина из крови при отравлениях средней и тяжелой степени тяжести.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема выведения яда при острых отравлениях карбамазепином далека от решения. Учитывая токсикокинетические особенности, в частности медленное всасывание в кишечнике и высокий процент энтерогепатической циркуляции, выведение карбамазепина из кишечника имеет приоритетное значение. Однако многие авторы указывают на недостаточную эффективность очищения пищеварительного тракта без выведения карбамазепина из крови [107, 102, 48, 80, 82].

В настоящее время методом выбора при тяжёлых отравлениях карбамазепином является гемосорбция [48, 90, 119, 71], но нет единого мнения, при каких концентрациях карбамазепина в крови следует проводить гемосорбцию и каковы конкретные клинические показания для её применения. Е.А. Лужников и соавторы выделяют пороговую, критическую и смертельную концентрацию карбамазепина в крови [11]. Критический уровень определяется данным автором как $21,1 \pm 5,6$ мкг/мл, а смертельный $51,1 \pm 2,1$ мкг/мл. В других исследованиях концентрацию карбамазепина, вызывающую коматозное состояние указывают от 20 до 28 мкг/мл [146], а с риском летального исхода ассоциируется концентрация более 40 мкг/мл [98].

В проведенном нами исследовании выделено 3 категории больных в соответствии с классификацией Е.А. Лужникова. Данная классификация является общепринятой в отечественной токсикологии [11] для отравлений препаратами психотропного действия и удобной для использования в повседневной практике.

1. Отравление легкой степени. Больные без значимых нарушений сознания - 39 пациентов (29,5%), средняя доза принятого карбамазепина $2,2 \pm 0,2$ г.

2. Отравление средней степени тяжести. Больные в состоянии поверхностной комы без нарушений дыхания – 66 (50%), средняя доза $5,9 \pm 0,7$ г.
3. Отравление тяжелой степени. Больные в коме с дыхательными нарушениями – 27 пациентов (20,5%), средняя доза $7,1 \pm 0,6$ г.

Концентрация карбамазепина в крови при поступлении в группе больных, находившихся в состоянии поверхностной комы, была $22,0 \pm 1,6$ мкг/мл; а в группе больных, находившихся в коме с дыхательными нарушениями $33,3 \pm 2,8$ мкг/мл. Последнюю группу больных следует признать угрожаемой по риску смерти, учитывая глубину коматозного состояния ($4,6 \pm 0,4$ балла по шкале Глазго) и наличие серьёзных осложнений – таких, как отёк мозга (3 пациента) и экзотоксический шок (4 больных). Концентрация токсиканта в третьей группе больных варьировала в широких пределах: от 6,5 до 57,4 мкг/мл, что, вероятно, связано с различной экспозицией. В частности, в одном случае концентрация 6,5 мкг/мл была зафиксирована через один час после отравления, когда процесс всасывания не был закончен. Признаки отёка мозга выявлялись у больных с концентрацией карбамазепина в крови от 23,7 до 37,8 мкг/мл, а экзотоксический шок при концентрациях от 27,7 до 51 мкг/мл. Хотя глубина комы не всегда соответствует высокой концентрации карбамазепина в крови, корреляционная связь между концентрацией и балльной оценкой сознания по шкале Глазго оказалась высокая (-0,674). Причем, концентрация в крови лучше коррелировала с глубиной нарушений сознания именно при глубокой коме, тогда как при менее выраженных нарушениях сознания концентрация карбамазепина в крови могла не соответствовать ожидаемой по классификации Weaver [146].

При отравлениях карбамазепином выявлен синдром нарушений сердечной деятельности, включающий увеличение электрической систолы (28,4%), атрио-вентрикулярную блокаду I степени (22,7%), расширение комплекса QRS более 100 мс (8%) и экзотоксический шок (3%).

Концентрация карбамазепина в крови больных, у которых зафиксировано увеличение электрической систолы составила $29,3 \pm 2,5$ мкг/мл, что достоверно выше, чем у больных без указанного признака ($21,4 \pm 2,5$ мкг/мл), $p < 0,05$.

Таким образом, концентрация карбамазепина в крови, близкая к 30 мкг/мл и выше соответствует коматозному состоянию больных с дыхательными нарушениями и, в части случаев, с нарушениями сердечной деятельности. В литературе минимальная критическая концентрация определяется от $21,1 \pm 5,6$ [11] до 40 мкг/мл [98] и является показанием как к назначению повторных доз энтеросорбента, так и к экстракорпоральной детоксикации [98], а методом выбора считается гемосорбция [91].

В проведённых нами исследованиях выявлено недостаточное снижение концентрации яда в крови при проведении гемосорбции в течение одного часа. В среднем концентрация яда после одного часа гемосорбции составляла $85,6 \pm 2,7\%$ от исходной, а сознание у больных восстанавливалось в среднем через $36,4 \pm 9,7$ часа. Были исследованы возможности других методов выведения карбамазепина из крови – форсированный диурез и гемодиализ; а так же была исследована эффективность выведения карбамазепина гемосорбентом Adsorba-300.

При проведении форсированного диуреза в течение 6 часов (объём инфузии 100 мл/кг) концентрация карбамазепина снизилась с $17,5 \pm 1,7$ до $15,4 \pm 1,7$ мкг/мл, а период полувыведения во время процедуры составил $15,7 \pm 2,5$ часа с увеличением в период после процедуры до $26,8 \pm 15,5$ часа. В группе больных с поверхностной комой изменение концентрации было более значительное: с 25 ± 2 до $17,5 \pm 2$ мкг/мл при $p < 0,05$. Однако во время проведения форсированного диуреза отмечалось транзиторное увеличение содержания жидкости в организме, незначительное увеличение дефицита буферных оснований и гипомagneзиемия. При проведении форсированного диуреза удалось уменьшить время лечения больного в палате интенсивной терапии на 0,4 суток по сравнению с группой больных которым проводилась

только инфузионная терапия в объёме до 40 мл/кг ($p>0,05$), при этом исходно у больных, которым проводился форсированный диурез, регистрировалась большая доза принятого карбамазепина и более высокая его концентрация в крови, однако отличия недостоверны. А уровень сознания по шкале Глазго был одинаковый в среднем по группам больных, которым проводилась только симптоматическая терапия и у больных при проведении форсированного диуреза.

При оценке эффективности выведения карбамазепина из плазмы в стендовом опыте выявлено значительное снижение концентрации изучаемого токсиканта как при использовании гемосорбента, так и при проведении стенового диализа. При проведении плазмосорбции остаточная концентрация карбамазепина через час процедуры составила 25% от исходной, а при проведении плазмодиализа остаточная концентрация была существенно ниже и составила в среднем 6%.

Гемосорбция отечественным гемосорбентом ВНИИТУ проводилась у 16 больных, у 9 из которых состояние сознания оценивалась как поверхностная кома без нарушения дыхания, а у 7 – кома с дыхательными расстройствами. У 8 больных гемосорбция сопровождалась клиническим эффектом – уменьшением глубины комы, однако следует учитывать, что средняя концентрация карбамазепина в крови больных была относительно не высокая и составляла 22 ± 3 мкг/мл, а уровень сознания по шкале Глазго в среднем по группе был оценён при поступлении в $8,2\pm 1$ бал. Ещё у 8 больных не было достигнуто клинического эффекта, а средняя длительность ИВЛ была 53 ± 16 часов. Несмотря на высокий клиренс карбамазепина на гемосорбенте ВНИИТУ (96 ± 2 мл/мин) в течение часа гемосорбции не было достигнуто значимого снижения концентрации карбамазепина в крови больных. Так как наиболее частым осложнением при гемосорбции на данном сорбенте был тромбоз колонки, требовалась значительная доза антикоагулянта для стабилизации крови в экстракорпоральном контуре

(гепарин 180-200 ЕД/кг/час). Такая высокая доза антикоагулянта не позволяла проводить более длительные сеансы гемосорбции.

Проведение гемосорбции на картридже Adsorba-300 позволяло снижать концентрацию яда в крови до $84,0 \pm 6,3\%$ за 3-4 часа процедуры, клиренс карбамазепина оказался ниже, чем на сорбенте ВНИИТУ (81 ± 5 мл/мин, $p < 0,05$). Период полувыведения во время гемосорбции на сорбенте Adsorba-300 сокращался до $12,3 \pm 3,2$ часа при достоверной разнице с этапом после гемосорбции. Использование данного гемосорбента не требовало увеличения дозы гепарина выше 40 ЕД/кг/час, что позволяло проводить гемосорбцию до четырёх часов. Выраженное снижение клиренса карбамазепина после трёх часов гемосорбции делало нецелесообразным использование сеансов более 3 часов. Количество больных, которым проведена гемосорбция на этом сорбенте только 5 человек ввиду дороговизны процедуры (стоимость картриджа в 2008г. составляла 9000 рублей).

В настоящее время показания к гемосорбции в мировой практике сужены до проведения процедуры при острых тяжёлых отравлениях карбамазепином и теофилином [82]. Данное обстоятельство неизбежно приводит к частому отсутствию гемосорбента в отделениях токсикологии, диализа и реанимации ввиду редкой потребности. Хотя исследования в России по снабжению больниц гемосорбентом не проводились, по данным изучения этой проблемы в США, проведённого В.S. Fertel et al. в 2010 г. только 10 из 34 отделений гемодиализа Нью-Йорка имели в наличии картриджи для гемосорбции, причём в некоторых отделениях картриджи были с истёкшим сроком годности [82]. Учитывая данные по эффективности выведения карбамазепина, полученные при экспериментальном плазмодиализе *in vitro*, и единичные описания клинических случаев проведения гемодиализов для выведения карбамазепина в зарубежной литературе, была поставлена задача сравнить эффективность гемосорбции и гемодиализа в клинической практике. При анализе зарубежной литературы было выявлено использование для выведения карбамазепина различных

модификаций гемодиализа: высокопоточного гемодиализа, низкопоточных пролонгированных процедур, а так же модификации гемодиализа с добавлением в диализирующий раствор альбумина. Несмотря на такое разнообразие методик, мы предпочли проведение так называемого «рутинного» гемодиализа с усреднёнными скоростными показателями потоков (скорость кровотока 200 мл/мин, скорость диализата 500 мл/мин), доступного к проведению практически во всех отделениях диализа России.

Гемодиализ был проведён у 21 больного, причём у 19 из них кома осложнялась дыхательными нарушениями. При проведении гемодиализа средний клиренс составил 60 ± 4 мл/мин, а концентрация карбамазепина в крови снижалась достоверно, составляя $73,0 \pm 4,3\%$ исходной. Период полувыведения токсиканта во время процедуры сокращался до $11,3 \pm 1,3$ часа с достоверной разницей по сравнению с этапом после процедуры. Приблизительная оценка количества выведенного яда, произведённая методом определения карбамазепина в вытекающем диализате, показала, что в среднем в течение шестичасовой процедуры гемодиализа выводится 600 мг карбамазепина, что составляло 10-20% от принятой дозы. Учитывая медленное всасывание карбамазепина, биодоступность от 70 до 95% и проведение активных мероприятий по очищению пищеварительного тракта, не представляется возможным точно оценить общее содержание карбамазепина в тканях организма. Однако гемодиализ проводился при высоких концентрациях карбамазепина в крови ($38,4 \pm 2,1$ мкг/мл), снижение концентрации во время гемодиализа было достоверным и не сопровождалось рецидивом повышения концентрации в течение 12 часов после окончания гемодиализа. Данный факт свидетельствует о снижении концентрации карбамазепина не только в крови, но и в организме в целом.

Учитывая проведенное исследование и данные литературных источников, представляется возможным рекомендовать следующий алгоритм мероприятий по детоксикации организма при острых отравлениях карбамазепином (табл. 6.1):

Таблица 6.1 – Алгоритм детоксикации при острых отравлениях карбамазепином

Отравление легкой степени (нет комы)	Отравление средней степени тяжести (поверхностная кома)	Отравление тяжелой степени (кома с нарушением дыхания)	Отравление тяжелой степени, осложненное экзотоксическим шоком
Зондовое промывание желудка			
Энтеросорбция углеродным сорбентом			
-	Кишечный лаваж		
-	Форсированный диурез		
		Гемодиализ 6 часов или гемосорбция длительностью 3 часа	Перитонеальный диализ или низкопоточный продленный гемодиализ

ВЫВОДЫ

1. Кома при острых отравлениях карбамазепином, сопровождающаяся острой дыхательной недостаточностью, развивается при концентрации карбамазепина в крови $33,3 \pm 2,8$ мкг/мл и является критерием тяжести отравления, требующим проведения экстракорпоральной детоксикации. Дополнительным критерием тяжести является увеличение интервала QT, определяемое у 28,4% больных при достоверно более высокой концентрации карбамазепина в крови ($29,3 \pm 2,5$ мкг/мл).
2. Форсированный диурез достоверно снижает концентрацию карбамазепина в крови у больных со среднетяжелыми формами отравления (поверхностная кома) и не достоверно укорачивает период полувыведения из организма. В процессе проведения методики не выявлено достоверных изменений параметров центральной гемодинамики, электролитного и кислотно-основного состояния крови. Через 3 часа после окончания методики по сравнению с исходным этапом напряжение кислорода в артериальной крови снижается на 15% ($p > 0,05$), а индекс доставки кислорода на 23% ($p < 0,05$). Проведение форсированного диуреза показано при отравлениях карбамазепином средней степени тяжести.
3. При отравлениях карбамазепином тяжелой степени показано проведение гемосорбции. Гемосорбенты ВНИИТУ и Adsorba-300 на 14,6% и 16% соответственно снижали концентрацию карбамазепина у больных с острым отравлением. В обоих случаях достигнуто сокращение периода полувыведения карбамазепина во время гемосорбции, однако сознание восстанавливалось после гемосорбции картриджем Adsorba-300 быстрее, чем после аналогичной процедуры с колонкой ВНИИТУ. Гемосорбция не приводила к значимым изменениям показателей центральной гемодинамики.
4. Показания к проведению гемодиализа при отравлениях карбамазепином – отравление тяжелой степени и отсутствие положительной динамики в состоянии больного после окончания гемосорбции. При проведении гемодиализа у больных с отравлением тяжелой степени достигнуто достоверное снижение концентрации карбамазепина (на 27%), при достоверном сокращении периода полувыведения. Снижение концентрации токсиканта в крови сопровождалось повышением балльной оценки по шкале

Глазго, без значимых гемодинамических нарушений, но при снижении потребления кислорода к концу процедуры.

5. В стендовых экспериментах остаточная концентрация карбамазепина после плазмосорбции составила $33,4 \pm 26,8\%$, после плазмодиализа $6,1 \pm 0,9\%$, $p > 0,05$. При сравнении клинической эффективности гемосорбции и гемодиализа наименьшая остаточная концентрация карбамазепина в крови после процедуры и минимальное значение периода полувыведения зафиксированы после гемодиализа, отличие не достоверно. Таким образом, учитывая данные стендовых опытов, токсикометрической оценки и клинического применения, гемосорбция, проводимая для выведения карбамазепина из крови, может быть заменена гемодиализом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

(Алгоритм выведения карбамазепина из крови)

1. При отравлениях карбамазепином средней степени тяжести (поверхностная кома без дыхательных расстройств) показано применение форсированного диуреза.
2. Отсутствие сознания, наличие острой дыхательной недостаточности, признаков токсической дистрофии миокарда (расширение интервала QT) при концентрации карбамазепина в крови 30 мкг/мл и выше является показанием для проведения методов экстракорпоральной детоксикации.
3. В качестве методов экстракорпоральной детоксикации следует использовать гемосорбцию в течение 3 часов или гемодиализ в течение 6 часов. Гемосорбция в течение 1 часа не эффективна.
4. При недостаточной эффективности гемосорбции или при рецидиве нарастания концентрации карбамазепина в крови показано проведение гемодиализа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. *Белоусов Ю.Б.* Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю.Б. Белоусов, В.С. Моисеев, В.К. Лепахин .- М.: Универсум, 1993 .- 359с.
2. *Вейн А.М.* Оптимизация тактики терапии симптоматических парциальных эпилепсий с использованием ретардной формы карбамазепина / А.М. Вейн, О.В. Воробьева // Эпилепсия и клиническая нейрофизиология: материалы Восточноевропейской конференции .- Крым: Гурзуф, 2000 .- С.193-194.
3. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика / С. Гланц .- М.: Практика, 1999 .- 459с.
4. *Дагаев В.Н.* Клиническая токсикология острых отравлений / В.Н. Дагаев, Е.А. Лужников, В.И. Казачков .- Екатеринбург: Чароит, 2001 .- 182с.
5. *Ефимова Л.К.* Лекарственные отравления у детей / Л.К. Ефимова, В.М. Бора .- Киев: Здоровье, 1995 .- 237с.
6. *Зенков Л.Р.* Алгоритмы выбора препаратов в лечении фокальной эпилепсии / Л.Р. Зенков // РМЖ .- 2004 .- Том 12, № 5 .- С.481-487.
7. *Илларионова Т.С.* Карбамазепин: новые перспективы «золотого стандарта» / Т.С. Илларионова // Трудный пациент .- 2006 .- № 4 .- С.78-80.
8. *Коваленко Л.А.* Острые отравления карбамазепином в возрастном аспекте у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.А. Коваленко .- М., 2004 .- 29с.
9. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов / Е.И. Гусев, Ю.Б. Белоусов, А.Б. Гехт [и др] .- СПб.: Мергер, 2000 .- 200с.
10. *Лисовик Ж.А.* Об особенностях действия карбамазепина при острых отравлениях / Ж.А. Лисовик, М.В. Белова, Л.А. Коваленко // Токсикологический вестник .- 2003 .- № 3 .- С.24-28.

11. *Лужников Е.А.* Клиническая токсикология / Е.А. Лужников, Г.Н. Суходолова .- М.: МИА, 2008 .- 576с.
12. *Лужников Е.А.* Клиническая токсикология: учебное пособие для студентов высших учебных заведений / Е.А. Лужников .- М.: Медицина, 1999 .- 416с.
13. *Лужников Е.А.* Неотложная клиническая токсикология / Под ред. Е.А. Лужникова .- М.: Медпрактика М, 2007 .- 608с.
14. *Лужников Е.А.* Острые лекарственные отравления / Е.А. Лужников, В.Н. Дагаев, Ю.С. Гольдфарб // Фармакология и токсикология .- 1995 .- № 2 .- С.11-16.
15. *Лужников Е.А.* Острые отравления: руководство для врачей / Е.А. Лужников, Л.Г. Костомарова .- М.: Медицина, 2000 .- с.434.
16. *Маркова И.В.* Клиническая токсикология детей и подростков / И.В. Маркова, В.В. Афанасьева, Э.К. Цыбульский .- СПб.: Интермедика, 1998 .- 302с.
17. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства: пособие по фармакотерапии для врачей / М.Д. Машковский .- М.: Новая волна, 2010 .- 1216с.
18. *Михалёва Е.И.* Острые отравления финлепсином / Е.И. Михалёва, Н.М. Захаренкова // Острые отравления и эндогенные итоксикации: сб. науч.тр. .- Екатеринбург, 1998 .- С.56-58.
19. *Михеев С.М.* Финлепсин: мифы и реальность / С.М. Михеев // РМЖ .- 2001 .- Том 9, № 7-8 .- С.781-786.
20. *Могош Г.* Острые отравления / Г. Могош .- Бухарест, 1994 .- 579с.
21. *Онищенко Г.Г.* Третий съезд токсикологов России: тез. докл. Москва, 2-5 декабря, 2008г. / Под ред. Г.Г. Онищенко, Б.А. Курляндского .- М., 2008 .- 556с.
22. *Павлова Ж.Е.* Оптимизация диагностики и лечения острых отравлений карбамазепином у взрослых с позиций клинической токсикометрии: дис. ... канд. мед. наук / Ж.Е. Павлова .- М., 2005 .- 138с.

23. *Петров С.И.* Применение гипохлорида натрия в терапии острых отравлений карбамазепином / С.И. Петров, Е.А. Лужников, Ю.С. Гольдфарб // Токсикологический вестник .- 2004 .- № 2 .- С.2-5.
24. Секреты токсикологии / Л.Дж. Линг, Р.Ф. Кларк, Т.Б. Эриксон [и др.] .- СПб.: Бином – Диалект, 2006 .- 376с.
25. *Сенцов В.Г.* О мерах по совершенствованию оказания медицинской помощи больным с острыми отравлениями: тез. Российск. науч.-практ. конф. Екатеринбург, 18-21 сентября, 2002г. / Под ред. проф. В.Г. Сенцова .- Екатеринбург: Изд-во УрГУ, 2002 .- С.53-57.
26. Сравнительная оценка нарушений лабораторных показателей гомеостаза у больных при критических концентрациях в крови азалептина и финлепсина / Т.В. Ермохина, К.К. Ильяшенко, Е.А. Лужников [и др.] // Токсикологический вестник .- 2004 .- № 6 .- С.26-30.
27. *Суходолова Г.Н.* Острые отравления у детей: диагностика, неотложная помощь: справочное пособие / Г.Н. Суходолова, Е.А. Лужников, В.Н. Александровский .- М.: Изд-во НИИ СП им. Н.В. Склифософского, 1995 .- 69с.
28. Токсикометрическая оценка острых отравлений финлепсином / К.К. Ильяшенко, Е.А. Лужников, Л.А. Коваленко [и др.] // Токсикологический вестник .- 2002 .- № 6 .- С.23-27.
29. *Хальфин Р.А.* Эпидемиология острых отравлений и некоторые медико-демографические аспекты организации специализированной токсикологической помощи в Свердловской области / Р.А. Хальфин, В.Г. Сенцов .- Екатеринбург: Изд-во УрГУ, 1999 .- 154с.
30. Экстренная медицинская помощь при отравлениях / Р. Хоффман, Л. Нельсон, М.-Э. Хауланд [и др.] .- М.:Практика, 2010 .- 1440с.
31. A case of fatal drug intoxication showing a high-density duodenal content by postmortem computed tomography / R. Sano, K. Takahashi, Y. Kominato [et al.] // Legal medicine .- 2010 .- № 10 .- P.2-4.

32. Acute carbamazepine poisoning treated with resin hemoperfusion successfully / T.G. Li, Y. Yan, N.N. Wang [et al.] // American journal of emergency medicine .- 2010 .- № 59 .- P.1406-1409.
33. *Allredge B.K.* Placebo-controlled trial of intravenous diphenylhydantoin for short-term treatment of alcohol withdrawal seizures / B.K. Allredge, D.H. Lowenstein, R.P. Simon // American Journal of Medicine .- 1989 .- № 87 .- P.645-648.
34. An autopsy case of carbamazepine poisoning / H. Kinoshita, K. Morikawa, A. Kuze [et al.] // Soud Lek .- 2010 .- № 55 .- P.22-24.
35. Annual report 2001 of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System / T.L. Litovitz, W. Klein-Schwartz, G.C. Rodgers [et al.] // American journal emergency medicine .- 2002 .- № 20 .- P.391-452.
36. Annual report 2003 of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System / W.A. Watson, T.L. Litovitz, W. Klein-Schwartz [et al.] // American journal of emergency medicine .- 2004 .- № 22 .- P.335-404.
37. *Avery G.S.* Drug Treatment. Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics / Editor G.S. Avery .- 2nd ed. - Sydney: Adis Press, 1980 .- 1427p.
38. *Beerman B.* Advanced heart block aggravated by carbamazepine / B. Beerman, O. Edhag, H. Vallin // Britain Heart Journal .- 1975 .- № 37 .- P.668-671.
39. *Behnoush B.* Carbamazepine poisoning and effect of multiple-dose activated charcoal / B. Behnoush, E. Bazmi, F. Taghaddosinejad // Acta Medicine Iran .- 2009 .- № 47 .- P.9-14.
40. *Berry D.J.* A survey of non-barbiturate anticonvulsant drug overdose reported to the Poisons Information Service (UK) / D.J. Berry, H.M. Wiseman, G.N. Volans // Human Toxicology .- 1983 .- № 2 .- P.357-360.

41. *Bertilsson L.* Clinical pharmacokinetics and pharmacological effects of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide / L. Bertilsson, T. Tomson // *Clinical Pharmacokinetic* .- 1986 .- № 11 .- P.177-198.
42. *Blom S.* Tic douloureux treated with new anticonvulsant / S. Blom // *Archive of Neurology* .- 1963 .- № 9 .- P.285-290.
43. *Boehnert M.T.* Value of the QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants / M.T. Boehnert, F.H. Lovejoy // *New England Journal of Medicine* .- 1985 .- № 313 .- P.474-479.
44. *Bradberry S.M.* Multiple-dose activated charcoal: a review of relevant clinical studies / S.M. Bradberry, J.A. Vale // *Clinical Toxicology* .- 1995 .- № 33 .- P.407-416.
45. *Bradbury A.J.* Dystonia associated with carbamazepine toxicity / A.J. Bradbury, P.J. Todd, B. Bentick // *Postgraduate Medicine Journal* .- 1982 .- № 58 .- P.525-526.
46. *Bridge T.A.* Pediatric carbamazepine overdoses / T.A. Bridge, R.L. Norton, W.O. Robertson // *Pediatric Emergency Care* .- 1994 .- № 10 .- P.260-263.
47. Brugada electrocardiographic pattern elicited by cyclic antidepressants overdose / W.E. Monteban-Kooistra, M.P. Van Den Berg, J.E. Tulleken [et al.] // *Intensive Care Medicine* .- 2006 .- № 32 .- P.281-285.
48. *Cameron R.J.* Efficacy of charcoal hemoperfusion in massive poisoning / R.J. Cameron, P. Hungerford, A.H. Dawson // *Clinical Toxicology* .- 2002 .- № 40 .- P.507-512.
49. Carbamazepine and hyponatremia in patients with affective disorder / R. Yassa, H. Iskandar, C. Nastase [et al.] // *American journal of psychiatry* .- 1988 .- № 145(3) .- P.339-342.
50. Carbamazepine and serum sodium levels / R. Kalff, M.A. Houtkooper, J.W. Meyer [et al.] // *Epilepsia* .- 1984 .- № 25(3) .- P.390-397.
51. Carbamazepine and the active epoxide metabolite are effectively cleared by hemodialysis followed by continuous venovenous hemodialysis in an acute

- overdose // J.L. Harder, M. Heung, A.M. Vilay [et al.] // *Hemodialysis international* .- 2011 .- № 15 .- P.412-415.
52. Carbamazepine and valproate as adjuncts in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a retrospective cohort study / F. Eyer, M. Schreckenber, D. Hecht [et al.] // *Alcohol and alcoholism* .- 2011 .- № 46 .- P.177-184.
53. Carbamazepine associated severe left ventricular dysfunction / C. Faisy, E. Guerot, J.L. Diehl [et al.] // *Clinical Toxicology* .- 2000 .- № 38 .- P.339-342.
54. Carbamazepine clearance in hemodialysis and hemoperfusion / R.J. Kandrotas, K.S. Oles, P. Gal P. [et al.] // *DICP* .- 1989 .- № 23 .- P.137-140.
55. Carbamazepine intoxication in alcohol dependent epileptic patients / W. Piekoszewski, E. Florek, L. Kramer [et al.] // *Pharmacological reports* .- 2010 .- № 62 .- P.398-404.
56. Carbamazepine poisoning managed with haemodialysis and haemoperfusion in three adolescents / K. Bek, S. Kocak, O. Ozkaya [et al.] // *Nephrology* .- 2007 .- № 12(1) .- P.33-35.
57. Carbamazepine poisoning treatment with plasma exchanges / A. Duzova, E. Baskin, Y. Usta [et al.] // *Human Experimental Toxicology* .- 2001 .- № 20 .- P.175-177.
58. Carbamazepine poisoning: treatment with haemodialysis / M. Chetty, P. Sarkar, A. Aggarwal [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation* .- 2003 .- № 18 .- P.220-221.
59. Carbamazepine-induced cardiac dysfunction / E.J. Kasarskis, C.S. Kuo, R. Berger [et al.] // *Archive of International Medicine* .- 1992 .- № 152 .- P.186-191.
60. Cardiopulmonary bypass and severe drug intoxication / M. Massetti, P. Bruno, G. Babatasi [et al.] // *Journal Thoracal Cardiovascular Surgery* .- 2000 .- № 120 .- P.424-425.

61. Cardiovascular effects of carbamazepine toxicity / J.D. Alfelbaum, T.M. Caravati, W.P. Kerns [et al.] // *Annual Emergency Medicine* .- 1995 .- № 25 .- P.631-635.
62. Central nervous system manifestations of valproic acid overdose responsive to naloxone / G. Alberto, T. Erickson, R. Robiel [et al.] // *Annual Emergency Medicine* .- 1989 .- № 18 .- P.889-891.
63. Continuous venovenous hemodiafiltration to treat controlled-release carbamazepine overdose in a pediatric patient / T.S. Yildiz, D.G. Toprak, E.S. Arisoy [et al.] // *Paediatric anaesthesiology* .- 2006 .- № 16(11) .- P.1176-1178.
64. Correlation between carbamazepine serum level and clinical condition of acute poisoned patient / A. Staniszewska, P. Burda, W. Waldman [et al.] // *Przegl Lek* .- 2009 .- №66(6) .- P.279-281.
65. *Coutselinis A.* An unusual case of carbamazepine poisoning / A. Coutselinis, L. Poulus // *Clinical Toxicology* .- 1980 .- № 16 .- P.385-387.
66. *De Zeeuw R.A.* An unusual case of carbamazepine poisoning with a near-fatal relapse after two days / R.A. De Zeeuw, E.V. Van Der Klein, J.S.F. Gimbrere // *Clinical Toxicology* .- 1979 .- № 14 .- P.263-269.
67. *Degroot G.* Charcoal hemoperfusion in the treatment of two cases of acute carbamazepine poisoning / G. Degroot, A.N.P. Van Heijst, R.A.A. Maes // *Clinical Toxicology* .- 1984 .- № 22 .- P.349-369.
68. *Deng J.F.* Carbamazepine toxicity: comparison of measurement of drug levels by HPLC and EMIT and model of carbamazepine kinetics / J.F. Deng, J.R. Shipe, A.D. Rogol // *Clinical Toxicology* .- 1986 .- № 24 .- P.281-294.
69. *Denning D.W.* Death due to carbamazepine self-poisoning: remedies reviewed / D.W. Denning, L. Matheson, S.M. Bryson // *Human Toxicology* .- 1985 .- № 4 .- P.255-260.
70. *Deshpande G.* Repeat charcoal hemoperfusion treatments in life threatening carbamazepine overdose / G. Deshpande, K.L. Meert, R.P. Valentini // *Pediatric Nephrology* .- 1999 .- № 13 .- P.775-777.

71. Detoxication treatment for carbamazepine and lithium overdose / H. Unei, H. Ikeda, T. Murakami [et al.] // *Yakugaku Zasshi* .- 2008 .- № 128(1) .- P.165-170.
72. *Dogan M.* A case of carbamazepine intoxication in a young boy / M. Dogan, C. Yilmaz, H. Temel // *Emergency Medicine* .- 2010 .- № 39 .- P.655-656.
73. *Drenck N.E.* Carbamazepine poisoning, a suprisingly severe case / N.E. Drenck, A. Risbo // *Anaesthesiology International Care* .- 1980 .- № 8 .- P.203-205.
74. *Ellenhorn M.J.* Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning / M.J. Ellenhorn, D.G. Barceloux .- New York: Elsevier, 1988 .- 392p.
75. *Ellenhorn's medical toxicology: Diagnosis and treatment of human poisoning* / M.J. Ellenhorn, S. Schowald, G. Ordog [et al.] .- Second edition .- Baltimore, Philadelphia, London, Paris et al.: Williams & Wilkins, 1997 .- 2047p.
76. Enhanced clearance of highly protein-bound drugs by albumin-supplemented dialysate during modeled continuous hemodialysis / M.D. Churchwell, D.A. Pasko, W.E. Smoyer [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation* .- 2009 .- № 24(1) .- P.231-238.
77. Enhancement of valproic acid removal during CVVHD by the addition of albumin to dialysate / V. Chadha, A. Pattaragarn, J. Lowry [et al.] // *Pediatric Nephrology* .- 2002 .- № 17 .- P.149.
78. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / R.H. Weisler, P.E. Keck, A.C. Swann [et al.] // *Clinical Psychiatry* .- 2005 .- № 66(3) .- P.323-330.
79. Extracorporeal life support in a case of acute carbamazepine poisoning with life-threatening refractory myocardial failure / B. Megarbane, P. Leprince, N. Deye [et al.] // *Intensive Care Medicine* .- 2006 .- № 32 .- P.1409-1413.

80. *Eyer F.* What is the evidence for added benefit from hemoperfusion? / F. Eyer, T. Zilker // *Clinical Toxicology* .- 2010 .- № 3 .- P.242.
81. *Farrar H.C.* Enhanced drug clearance with oral-activated charcoal / H.C. Farrar, J.A. Gerald, M.D. Reed // *Critical Care Medicine* .- 1993 .- № 21 .- P.299-301.
82. *Fertel B.S.* Extracorporeal removal techniques for the poisoned patient: a review for the intensivist / B.S. Fertel, L.S. Nelson, D.S. Goldfarb // *Journal of intensive care medicine* .- 2010 .- № 25(3) .- P.139-148.
83. *Fisher R.S.* A fatal overdose of carbamazepine: case report and review of literature / Fisher R.S., Cysyk B. // *Clinical Toxicology* .- 1988 .- № 26 .- P.477-486.
84. *Frey H.H.* Handbook of Experimental Pharmacology // Editors H.H. Frey, D. Jans .- Berlin: Springer-Verlag, 1985 .- 738p.
85. *Gandelman M.S.* Review of carbamazepine-induced hyponatremia / M.S. Gandelman // *Prog neuropsychopharmacol boil psychiatry* .- 1994 .- № 18(2) .- P.211-233.
86. *Gary N.E.* Carbamazepine poisoning: treatment by hemoperfusion / N.E. Gary, W. M. Byra, R.P. Eisinger // *Nephron* .- 1981 .- № 27 .- P.202-203.
87. *Genuis S.J.* Elimination of persistent toxicants from the human body / S.J. Genuis // *Human and Experimental Toxicology* .- 2011 .- № 30(1) .- P.3-18.
88. *Gilman J.T.* Carbamazepine dosing for pediatric seizure disorders: The highs and the lows / J.T.Gilman // *DICP* .- 1991 .- № 25 .- P.1109-1112.
89. *Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* / A.G. Gilman, T.W. Rail, A.S. Nies [et al.] .- New York: Pergamon Press, 1990 .- 1236p.
90. *Goktas U.* Management of a severe carbamazepine overdose with continuous venovenous hemodiafiltration / U. Goktas, I. Kati, H.H. Yuce // *American journal of emergency medicine* .- 2010 .- № 28(2) .- P.260.
91. *Goldfrank L.R.* Toxicological emergencies – case studies / L.R. Goldfrank .- Norwalk: Appleton&Lange, 1996 .- P.589-598.

92. *Goldgran-Toledano D.* Overdose of cyclic antidepressants and the Brugada syndrome / D. Goldgran-Toledano, G. Sideris, J.P. Kevorkian // *New England Journal of Medicine* .- 2002 .- № 346 .- P.1591-1592.
93. *Gooden D.J.* Bullous skin eruption associated with carbamazepine overdose / D.J. Gooden, J.L. Phie // *Postgraduate Medical Journal* .- 1983 .- № 59 .- P.336-337.
94. *Graudins A.* Massive overdose with controlled-release carbamazepine resulting in delayed peak serum concentrations and life-threatening toxicity / A. Graudins, G. Peden, R.P. Dowsett // *Emergency Medicine* .- 2002 .- № 14 .- P.89-94.
95. *Hart R.G.* Carbamazepine and hematological monitoring / R.G. Hart, J.D. Easton // *Annual Neurology Report* .- 1987 .- № 11 .- P.309-312.
96. Hemodialysis is as effective as hemoperfusion for drug removal in carbamazepine poisoning / M. Tapolyai, M. Campbell, K. Dailey [et al.] // *Nephron* .- 2002 .- № 90 .- P.213-215.
97. High-efficiency dialysis for carbamazepine overdose / D. Schuerer, P.D. Brophy, N.J. Maxvold [et al.] // *Clinical Toxicology* .- 2000 .- № 38(3) .- P.321-323.
98. *Hojer J.* Clinical features in 28 consecutive cases of laboratory confirmed massive poisoning with carbamazepine alone / J. Hojer, H.O. Malmund, A. Berg // *Clinical Toxicology* .- 1993 .- № 31 .- P.449-458.
99. *Holland K.D.* Efficacy, pharmacology, and adverse effects of antiepileptic drugs / K.D. Holland // *Clinical Neurology* .- 2001 .- № 19 .- P.313-345.
100. *Hundt H.K.L.* Pharmacokinetic aspects of carbamazepine and its two major metabolites in plasma during overdosage / H.K.L. Hundt, A.K. Aucamp, O.F. Muller // *Human Toxicology* .- 1983 .- № 2 .- P.607-614.
101. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy / T. Van Amelsvoort, R. Bakshi, C.B. Devaux [et al.] // *Epilepsia* .- 1994 .- № 35(1) .- P.181-188.

102. Influence of activated charcoal on the pharmacokinetics and the clinical features of carbamazepine poisoning / N. Brahmi, N. Kouraichi, H. Thabet [et al.] // American journal of emergency medicine .- 2006 .- № 24(4) .- P.440-443.
103. *Koh K.H.* High-flux haemodialysis treatment as treatment for carbamazepine intoxication / K.H. Koh, H.H. Tan // Medicine journal of Malaysia .- 2006 .- № 61(1) .- P.109-111.
104. *Lahr M.B.* Hyponatremia during carbamazepine therapy / M.B. Lahr // Clinical pharmacology and therapy .- 1985 .- № 37(6) .- P.693-696.
105. *Lee C.S.* Haemodialysis clearance and total body elimination of carbamazepine during chronic hemodialysis / C.S. Lee, L.H. Wang // Clinical Toxicology .- 1980 .- № 17 .- P.429-438.
106. *Leslie P.J.* Cardiac complications of carbamazepine intoxication: Treatment by haemoperfusion / P.J. Leslie, R. Heyworth, L.F. Prescott // Britain Medicine Journal .- 1983 .- № 286 .- P.1018.
107. Limited efficacy of gastrointestinal decontamination in severe slow-release carbamazepine overdose / Y. Lurie, Y. Bentur, Y. Levy [et al.] // Pharmacotherapy .- 2007 .- № 41(9) .- P.1539-1543.
108. *Livingstone S.* Carbamazepine in epilepsy / S. Livingstone, L. Pauli, W. Berman // Disciplinary Nervous System .- 1974 .- № 35 .- P.103-107.
109. *MacDonald R.L.* Anticonvulsant drug actions on neurons in cell culture / R.L. MacDonald // Journal Neural Transm .- 1988 .- № 72 .- P.173-183.
110. Management of a severe carbamazepine overdose using albumin - enhanced continuous venovenous hemodialysis / D.J. Askenazi, S.L. Goldstein, I-F. Chang [et al.] // Pediatrics .- 2004 .- Vol. 113, № 2 .- P.406-409.
111. Management of carbamazepine overdose in pediatric intensive care unit / A.E. Koraichi, K. Mounir, M.E. Haddoury [et al.] // Archive of Pediatrics .- 2010 .- № 10 .- P.23-26.
112. *Morselli P.L.* Carbamazepine in metabolism and pharmacokinetics / P.L. Morselli, A. Frigerio // Drug Metabolism Review .- 1975 .- № 4 .- P.97-113.

113. *Neuvonen P.J.* Effect of activated charcoal on absorption and elimination of phenobarbitone and carbamazepine in men / P.J. Neuvonen, E. Elonen // *Europe Journal Clinical Pharmacology* .- 1980 .- № 17 .- P.51-57.
114. *Nulman I.* Carbamazepine in pregnancy / I. Nulman // *Britain Medicine Journal* .- 2010 .- № 341 .- P.1229.
115. *Pach J.* Comparison of the pharmacokinetics and toxicokinetics of carbamazepine / J. Pach, W. Piekoszewski // *EAPCCT congress abstracts book* .- 2000 .- Amsterdam, 25May .- 348p.
116. *Palmer B.F.* Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW / B.F. Palmer // *Trends of endocrinology and metabolism* .- 2003 .- № 14(4) .- P.182-187.
117. *Patsalos P. N.* Carbamazepine and carbamazepine 10-, 11-epoxide pharmacokinetics in an overdose / P.N. Patsalos, S. Krishna, A.A. Elyas // *Human Toxicology* .- 1987 .- № 6 .- P.241.
118. Patterns of antiepileptic drug overdose differ between men and women: admissions to the Edinburgh Poisons Unit, 2000 – 2007 / A.C. Nixon, M.W. Doak, H. Crozier [et al.] // *International journal of medicine* .- 2009 .- № 102(1) .- P.51-56.
119. *Peces R.* Extended hemoperfusion in the treatment of acute carbamazepine intoxication / R. Peces // *Nefrologia* .- 2010 .- №30(1) .- P.127-130.
120. Pediatric carbamazepine intoxication / E.S. Stremski, W.B. Brady, K. Prasad [et al.] // *Emergency Medicine* .- 1995 .- № 25 .- P.624-630.
121. *Pentel P.R.* Tricyclic antidepressant poisoning. Management of arrhythmias / P.R. Pentel, N.L. Benowitz // *Medical Toxicology* .- 1986 .- № 1 .- P.101-121.
122. *Pfister S.* Pharmacokinetic und biotransformation carbamazepine / S. Pfister, H.H. Borchert .- Berlin : Verlag Volk und Gesundheit, 1980 .- 250p.
123. Phenobarbitone, phenitoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomized comparative monotherapy trial / A.J.

- Heller, P. Chesterman, R.D.C. Elwes [et al.] // Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry .- 1995 .- V.58 .- P.44-50.
124. *Pilapil M.* Efficacy of hemodialysis and charcoal hemoperfusion in carbamazepine overdose / M. Pilapil, J. Petersen // Clinical toxicology .-2008 .- № 46(4) .- P.342-343.
125. *Proudfoot A.T.* Position paper on urine alkalinisation / A.T. Proudfoot, E.P. Krenzelok, J.A. Vale // Clinical Toxicology .- 2004 .- № 1 .- P.11-26.
126. *Pynnonen S.* Carbamazepine and 10, 11 epoxy carbamazepine levels in children / S. Pynnonen, M. Sillampaa, H. Frey // Proceedings of Europe Society of Toxicologists .- 1977 .- № 18 .- P.192-194.
127. Reassessing carbamazepine in the treatment of bipolar disorder: clinical implications of new data / H.S. Akiskal, M.A. Fuller, R.M. Hirschfeld [et al.] // Central nervous system .- 2005 .- № 10(6) .- P.14-15.
128. *Rockoff S.* Severe carbamazepine poisoning / S. Rockoff, R.C. Baselt // Clinical Toxicology .- 1981 .- № 18 .- P.935-939.
129. *Rush J.A.* Leukopenia as an adverse reaction to carbamazepine therapy / J.A. Rush, R.G. Beran // Medical Journal of Australia .- 1984 .- № 140 .- P.426-428.
130. *Schmidt S.* Carbamazepin in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen / S. Schmidt, W. Greil // Nervenarzt .- 1988 .- № 58 .- P.719.
131. *Schmidt S.* Signs and symptoms of carbamazepine overdose / S. Schmidt, M. Schmitz-Buhl // Journal of Neurology .- 1995 .- № 242 .- P.169-173.
132. *Seyffart G.* The Treatment of Acute Intoxication / G. Seyffart .- Riga : Riga, 1997 .- 267p.
133. *Seymour J.F.* Carbamazepine overdose. Features of 33 cases / J.F. Seymour // Drug Safety .- 1993 .- № 8 .- P.81-88.
134. *Sillanpaa M.* Carbamazepine in treatment of epilepsy: principles and practice / Edited by E. Wyllie .- New York : Willians & Wilkins, 1997 .- P.785-799.

135. *Spiller H.A.* Carbamazepine overdose: a prospective study of serum levels and toxicity / H.A. Spiller, E.P. Krenzelok, E. Cookson // *Clinical Toxicology* .- 1990 .- № 28 .- P.445-458.
136. *Spiller H.A.* Management of carbamazepine overdose / H.A. Spiller // *Pediatric Emergency Care* .- 2001 .- № 17 .- P.452-456.
137. Successful treatment of carbamazepine poisoning with hemodialysis: a case report and review of the literature / M. Ram Prabakar, K. Raja Karthik, M. Singh [et al.] // *Hemodialysis international* .- 2011 .- № 11 .- P.342-358.
138. Successful treatment of massive carbamazepine overdose / M. Sethna, G. Solomon, J. Cedarbaum [et al.] // *Epilepsia* .- 1989 .- № 30 .- P.71-73.
139. *Takayanagi K.* Carbamazepine-induced sinus node dysfunction and atrioventricular block in elderly women / K. Takayanagi, I. Hisauchi, J.I. Watanabe // *Japan Heart Journal* .- 1998 .- № 39 .- P.469-479.
140. Techniques for use of charcoal hemoperfusion in infants: Experience in two patients / B.M. Chavers, C.M. Kjellstrand, C. Wiegand [et al.] // *Kidney International* .- 1980 .- № 18 .- P.386-389.
141. *Terrence C.F.* Congestive heart failure during carbamazepine therapy / C.F. Terrence, G. Fromm // *Neurology* .- 1980 .- № 8 .- P.200-201.
142. *Tibballs J.* Acute toxic reaction to carbamazepine: Clinical effects and serum concentrations / J. Tibballs // *Journal of Pediatric* .- 1992 .- № 121 .- P.295-299.
143. Toxicology case of the month: carbamazepine overdose / J. Soderstrom, L. Murray, M. Little [et al.] // *Emergency medicine journal* .- 2006 .- № 23(11) .- P.869-871.
144. Treatment of carbamazepine poisoning by combined haemodialysis/haemoperfusion / E. Bock, F. Keller, J. Heitz [et al.] // *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapy Toxicology* .- 1989 .- № 27 .- P.490-492.

145. *Vuigniet B.I.* Fatal carbamazepine overdose with seizures: Role of charcoal hemoperfusion / B.I. Vuigniet, O.F. Woo, C.E. Becker // *Human Toxicology* .- 1986 .- № 28 .- P.304-305.
146. *Weaver D.F.* Massive carbamazepine overdose / D.F. Weaver, P. Camfield, A. Fraser // *Neurology* .- 1988 .- № 38 .- P.755-759.
147. *Willow M.* Inhibition of binding of Batrachotoxin to sodium channels by the anticonvulsant drugs diphenylhydantoin and carbamazepine / M. Willow, W. A. Catterall // *Molecular pharmacology* .- 1982 .- № 22 .- P.627-635.
148. *Willow M.* Voltage clamp analysis of the inhibitory actions of diphenylhydantoin and carbamazepine on voltage-sensitive sodium channels in neuroblastoma cells / M. Willow, R. Gonoï, W.A. Catterall // *Molecular pharmacology* .- 1985 .- № 27 .- P.549-558.
149. *Woodbury D.M.* *Antiepileptic Drugs.* / D.M. Woodbury, J.K. Penry, C.E. Pippenger - New York : Raven Press, 1982 .- p.266.