

УДК: 615.009

ТОКСИЧНОСТЬ БЕТА – БЛОКАТОРОВ, КЛИНИКО – ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ПРАКТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОТРАВЛЕНИЯ

Ковалёв Андрей Владимирович¹, Мухачева Светлана Юрьевна^{1,2}

¹Кафедра анестезиологии и реаниматологии

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

²ГБУЗ ТО "Областная клиническая больница № 2"

Тюмень, Россия

Аннотация

Введение. Токсическое действие бета – блокаторов сопряжено с высоким риском развития сердечно – сосудистых и неврологических осложнений в связи с быстротой начала действия и сильным терапевтическим эффектом. **Цель исследования** – провести анализ клиническо – эпидемиологических критериев отравления бета – блокаторами и тактики лечебных мероприятий. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни 29 пациентов с диагнозом отравление препаратами, действующими преимущественно на сердечно – сосудистую систему (по МКБ – 10 T46), в ПИТ АРО 3 ГБУЗ ТО ОКБ 2 г. Тюмени за 2022 – 2024 годы. **Результаты.** Положительный анамнез психических заболеваний чаще встречался среди пациентов, отравившихся комбинацией бета – адреноблокаторов ($p=0,03$). Не было выявлено значимой взаимосвязи между типом бета – блокатора и конечным исходом ($p=0,09$). Методы интенсивной терапии отравления бета – блокаторами включали традиционные методы лечения с использованием атропина и катехоламинов ($n = 18$; 62,1%), экстракорпоральное лечение (гемодиализ) у пациентов с нарушением функции почек ($n = 10$; 34,5%), высокодозную инсулинотерапию ($n = 1$; 3,4%). **Выводы.** Традиционные методы лечения улучшили гемодинамический статус у пациентов с тяжелым отравлением бета – блокаторами только в 25% случаев ($r=0,645$). Высокие дозы инсулина (2 – 10 Ед/кг/час) явились лучшим методом лечения, за счет повышения инотропности, с точки зрения безопасности и выживаемости как при отравлении бета – блокаторами, так и при комбинации бета – блокаторов с блокаторами кальциевых каналов.

Ключевые слова: бета – блокаторы, острые отравления, эпидемиология, лечебная тактика

TOXICITY OF BETA – BLOCKERS, CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL SIGNIFICANCE, PRACTICAL APPROACH TO THE TREATMENT OF POISONING

Kovalev Andrey Vladimirovich¹, Mukhacheva Svetlana Yuryevna^{1,2}

¹Department of Anesthesiology and Resuscitation

Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia

²Regional Clinical Hospital № 2

Tyumen, Russia

Abstract

Introduction. The toxic effect of beta – blockers is associated with a high risk of cardiovascular and neurological complications due to the rapid onset of action and a strong therapeutic effect. **The aim of the study** is to analyze the clinical and epidemiological criteria for beta – blocker poisoning and therapeutic tactics. **Material and methods.** A retrospective analysis of the disease history of 29 patients diagnosed with poisoning with drugs acting mainly on the neurovascular system (according to МКБ – 10 T46) was carried out in PIT ARO 3 GBUZ TO OKB 2 Tyumen for 2022 – 2024. **Results.** A positive history of mental illness was more common among patients poisoned with a combination of beta – blockers ($p = 0.03$). There was no significant relationship between beta – blocker type and final outcome ($p = 0.09$). Intensive therapy methods for beta – blocker poisoning included conventional treatments with atropine and catecholamines ($n = 18$; 62.1%), extracorporeal treatment (hemodialysis) in patients with renal impairment ($n = 10$; 34.5%), high – dose insulin therapy ($n = 1$; 3.4%). **Conclusions.** Conventional therapies improved hemodynamic status in patients with severe beta – blocker poisoning in only 25% of cases ($r = 0.645$). High doses of insulin (2 – 10 U/kg/hour) were the first – line treatment due to increased inotropy in terms of safety and survival in both beta – blocker poisoning and the combination of beta – blockers with calcium channel blockers.

Keywords: beta – blockers, acute toxicity, epidemiology, treatment policy.

ВВЕДЕНИЕ

Значимой причиной заболеваемости и летальности является отравление медикаментами [1]. Бета – адреноблокаторы (бета – блокаторы) одни из наиболее часто назначаемых лекарственных средств для лечения сердечно – сосудистых заболеваний. Основной механизм действия бета – блокаторов – влияние на бета – 1 рецепторы, расположенных артериях и сердечной мышце, токсическое действие сопряжено с высоким риском в связи с быстротой начала действия и сильным терапевтическим эффектом [2].

Отличительной чертой отравления бета – адреноблокаторами является угнетение миокарда и снижение сократимости, приводящее к брадикардии, гипотензии, а при больших приемах внутрь — к кардиогенному шоку. Бета – блокаторы с мембраностабилизирующей активностью, такие как пропранолол или ацебутолол, могут удлинять интервал QRS и предрасполагать пациентов к развитию аритмий. [3]. Высоколипофильные бета – блокаторы, такие как пропранолол, легко проникают через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, могут вызывать значительные эффекты со стороны центральной нервной системы (ЦНС), такие как судороги и кома. Важным фактором, предрасполагающим к развитию сердечно – сосудистых и неврологических осложнений, служит сопутствующий прием блокаторов кальциевых каналов, циклических антидепрессантов и нейролептиков [4]. Отравление этими препаратами имеет различные последствия в зависимости от токсичности, временного интервала до госпитализации и особенностей лечебных воздействий. Общие цели терапии направлены на улучшение инотропии и хронотропии. Управление токсичностью бета – блокаторов направлено на торможение процесса угнетения миокарда и тем самым улучшение гемодинамики. Традиционный подход к лечению токсичности бета – блокаторов включает применение вазопрессоров, поскольку они могут повышать кровяное давление и частоту сердечных сокращений. Тем не менее, они также увеличивают системное сосудистое сопротивление (УВО), что может привести к увеличению потребности миокарда в кислороде и снижению сердечного выброса (CO), что приводит к негативным последствиям на фоне снижения коронарной перфузии. Кроме того, катехоламины часто не способны преодолеть бета – блокаду даже при высоких дозах, действуя на заблокированные рецепторы. Неудачи лечения при тяжелых отравлениях бета – блокаторами заставили клиницистов рассмотреть альтернативные терапевтические вмешательства, включая терапию высокими дозами инсулина (HDI) и внутривенную терапию липидной эмульсией, как эффективное противоядие от передозировки блокаторов кальциевых каналов с более благоприятным влиянием на гемодинамику, чем стандартная терапия [5].

Цель исследования – провести анализ клиническо – эпидемиологических критериев отравления бета – блокаторами и тактики лечебных мероприятий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 29 пациентов с диагнозом отравление препаратами, действующими преимущественно на сердечно – сосудистую систему (по МКБ – 10 T46), находившихся на лечении в ПИТ АРО 3 ГБУЗ ТО ОКБ 2 г. Тюмени за период 2022 – 2024 годы. Средний возраст пациентов составил $38,94 \pm 11,08$ лет. Летальный исход у 1 пациента (3,4%). Полученные данные были внесены в статистический пакет SPSS Statistica версии 10. Статистический анализ состоял из двух частей: описательной (в виде процента (числа) среднего значения $M \pm m$) и аналитической (изучена взаимосвязь между частотой прогностических факторов и исходом терапии). Для сравнения данных использован независимый t – критерий Стьюдента. Статистически значимым считался $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ полученных данных показал, что большинство пациентов ($n = 24$; 82,8%) были женщинами, с психическими заболеваниями в анамнезе (36,5%), предшествующими самоубийствами (34,6%) и преднамеренным приемом внутрь (95,3%). Положительный анамнез психических заболеваний чаще встречался среди пациентов, отравившихся комбинацией бета – адреноблокаторов ($p=0,03$). Не было выявлено значимой взаимосвязи между типом бета – блокатора и конечным исходом ($p=0,09$). Согласно нашим результатам, пропранолол принимали 84,4% пациентов. Другими типами бета – блокаторов были следующие: метопролол (6,5%), атенолол (1,1%), бисопролол (0,8%), пропранолол и метопролол (1,9%), а также бисопролол и метопролол (0,8%). Имелись отличия гемодинамических показателей между выжившими и умершим пациентом, так среди выживших пациентов ЧСС была чаще в пределах нормальных значений и более значимым было отсутствие перевода на ИВЛ ($p=0,001$). Интервал времени между отравлением и госпитализацией составил $8,62 \pm 4,5$ часа ($p=0,14$). Эндотрахеальная интубация была

выполнена 6 пациентам (20,7%) в группе комбинированной токсичности бета – блокаторов ($p=0,25$). Методы интенсивной терапии отравления бета – блокаторами включали традиционные методы лечения с использованием атропина и катехоламинов ($n = 18$; 62,1%), экстракорпоральное лечение (гемодиализ) у пациентов с нарушением функции почек ($n = 10$; 34,5%), высокодозную инсулинотерапию ($n = 1$; 3,4%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Отравления бета – адреноблокаторами не являются распространенным явлением в нашем токсикологическом центре. В недавних исследованиях большое внимание уделялось лечению токсичности бета – блокаторов, в то время как в немногих исследованиях оценивалась ее эпидемиология и клинические проявления. В нашем исследовании не было статистически значимых различий по частоте и распределению симптомов после воздействия между группами по среднему возрасту и полу, что согласуется с данными других исследований [6]. Однако, было показано, что существуют значительные различия между частотой возникновения и тяжестью симптомов среди различных типов бета – адреноблокаторов. Что согласуется с исследованием, проведенным в Германии в 2019 году по 2967 случаям токсичности бета – адреноблокаторов [2]. В нашем исследовании в группе комбинированного приема бета – блокаторов было больше пациентов с брадикардией и комой, в связи наблюдалось больше переводов на ИВЛ и смертей. Только в двух случаях (6,9%) был летальный исход из – за токсичности при сочетании группы бета – адреноблокаторов. В исследовании 2015 года Menke et al. с коллегами оценили токсичность сердечно – сосудистых ксенобиотиков у 10577 пациентов с однократным приемом бета – блокаторов. Они показали, что у 9,6% пациентов исходы были от умеренных до тяжелых [7]. Высокий уровень выздоровления пациентов в упомянутом исследовании соответствовал нашему исследованию с точки зрения низкого уровня смертности и хороших результатов. Токсичность бета – блокаторов часто связывают с наличием мембраностабилизирующей активности (MSA), свойством пропранолола, лабеталола, метопролола. MSA был единственным фактором, связанным с сердечно – сосудистой токсичностью. В нашем исследовании гипергликемия наблюдалась при отравлении комбинацией β – блокаторов с блокаторами кальциевых каналов и была показана эффективность и целесообразность применения инсулинотерапии в высоких дозах при кардиогенном шоке, вызывая расширение сосудов, улучшение микроциркуляции и системной гемоперфузии, что отражено в других исследованиях.

ВЫВОДЫ

1. Традиционные методы лечения улучшили гемодинамический статус у пациентов с тяжелым отравлением бета – блокаторами только в 25% случаев ($r=0,645$).
2. Повышенная потребность миокарда в кислороде, возникающая в результате приема катехоламинов и вазопрессоров, может оказывать отрицательное воздействие на фоне артериальной гипотензии и снижения коронарной перфузии.
3. При почечной недостаточности, неподдающимся диализной терапии явились комбинации бета – блокаторов, включающих пропранолол ($r=0,562$). Высокие дозы инсулина (2 – 10 Ед/кг/час) явились лучшим методом лечения, за счет повышения инотропности, с точки зрения безопасности и выживаемости как при отравлении бета – блокаторами, так и при комбинации бета блокаторов с блокаторами кальциевых каналов ($r=0,789$).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Nepovimova, E. The history of poisoning: from ancient times until modern ERA / E. Nepovimova, K. Kuca // Archives of Toxicology. – 2019. – Vol. 93, № 1. – P. 11–24.
2. Lauterbach, M. Clinical toxicology of beta – blocker overdose in adults. Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology / M.Lauterbach // – 2019. – Vol. 125, № 2. – P. 178–186.
3. Rotella, J.A. Treatment for beta – blocker poisoning: a systematic review / J.A. Rotella, S.L. Greene, Z. Koutsogiannis // Clinical Toxicology. – 2020. – Vol. 58, № 10. –P. 943–983.
4. Орлов, Ю.П. Современная тактика оказания неотложной помощи и новые методы в интенсивной терапии при острых отравлениях. / Ю.П. Орлов // Вестник интенсивной терапии. – 2017. – №3. – С. 58–62.
5. Lyden, A.E. Beta – Blocker Overdose Treated with Extended Duration High Dose Insulin Therapy / A.E. Lyden, C. Cooper, E. Park // J Pharmacol Clin Toxicol. – 2014. –№ 2(1). – P. 10 – 15.
6. Ozcan, F. Clinical toxicology of propranolol and metoprolol overdose in adults /F.Ozcan, A.Mehmet, K.Celal// Journal of Experimental and Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 39, № 4. – P. 1241 – 1245.

Сведения об авторах

А.В. Ковалёв* – студент

С.Ю. Мухачева – кандидат медицинских наук, доцент

Information about the authors

A.V. Kovalev* – Students

S.Y. Mukhacheva – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

kenlarsan@gmail.com

УДК: 618.714 – 005.1

ИНФУЗИОННО – ТРАНСФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРЕ В АКУШЕРСТВЕ

Кузнецова Виктория Васильевна¹, Куликов Александр Вениаминович^{1,2}, Матковский Андрей Анатольевич^{1,2}, Матковский Игорь Андреевич³

¹Кафедра анестезиологии, реаниматологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница». Областной перинатальный центр Екатеринбург, Россия

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Москва, Россия

Аннотация

Введение. Проведено ретро – и проспективное исследование инфузионно – трансфузионной терапии у 65 пациенток с массивной кровопотерей (более 1500 мл) в Областном перинатальном центре г. Екатеринбурга. **Цель исследования** – оценка инфузионно – трансфузионной терапии при массивной кровопотере в акушерстве. **Материал и методы.** Проводилась оценка объема кровопотери, инфузии кристаллоидов, коллоидов и компонентов крови (эритроциты, СЗП, криопреципитат, концентрат тромбоцитов), параметров гемостаза (количество тромбоцитов, концентрация фибриногена, МНО, АЧТВ, ТЭГ), АД и ЧСС на этапах интенсивной терапии кровопотери. **Результаты.** Современный рациональный подход к инфузионно – трансфузионной терапии массивной кровопотери в акушерстве позволяет минимизировать инфузию кристаллоидов и коллоидов с ранней трансфузией компонентов крови в соответствии с «протоколом массивной трансфузии» – соотношение «эритроциты: СЗП» «1:1». При этом в целом в ОПЦ г. Екатеринбурга соотношение компонентов крови «эритроциты: СЗП» в 2024 г. составляет «10: 1» благодаря своевременному мониторингу параметров гемостаза и тщательному учету показаний к трансфузии СЗП. Общий объем инфузии плазмозаменителей практически равен объему кровопотери что позволяет избежать таких осложнений как дилуционная коагулопатия и анемия, а минимизация применения коллоидов исключает их отрицательный эффект на систему гемостаза. **Выводы.** Подобная тактика с реализацией принципов «контроля за реанимацией» и «протокола массивной трансфузии» позволяет эффективно проводить интенсивную терапию массивной кровопотери в акушерстве.

Ключевые слова: акушерство, массивная кровопотеря, инфузионная терапия, трансфузия

INFUSION – TRANSFUSION THERAPY FOR MASSIVE BLOOD LOSS IN OBSTETRICS

Kuznetsova Victoria Vasilyevna¹, Kulikov Alexander Veniaminovich^{1,2}, Matkovsky Andrey Anatolyevich^{1,2}, Matkovsky Igor Andreevich³

¹Department of Anesthesiology and Intensive Care Ural State Medical University

²GAU SB "Regional Children's Clinical Hospital". Regional Perinatal Center Yekaterinburg, Russia

³Sechenov First Moscow State Medical University Moscow, Russia

Abstract

Introduction. A retro – and prospective study of infusion – transfusion therapy was conducted in 65 patients with massive blood loss (more than 1500 ml) at the Regional Perinatal Center in Yekaterinburg. **The aim of the study** was to evaluate infusion – transfusion therapy for massive blood loss in obstetrics. **Material and methods.** The volume of blood loss, infusion of crystalloids, colloids and blood components (erythrocytes, FFP, cryoprecipitate, platelet concentrate), hemostasis parameters (platelet count, fibrinogen concentration, INR, APTT, TEG), blood pressure and heart rate at the