

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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор медицинских наук

Лейдерман Илья Наумович

Доктор медицинских наук

Брусин Константин Михайлович

Официальные оппоненты:

Ливанов Георгий Александрович доктор медицинских наук, профессор, НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе Минздравсоцразвития России, главный научный сотрудник

Медвинский Игорь Давидович доктор медицинских наук, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздравсоцразвития России, заместитель директора по научной работе

Ведущая организация: Научно-практический токсикологический центр Федерального медико-биологического агентства России

Защита диссертации состоится «23» мая 2012 г. в 12-00 часов на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.01, созданного на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н. Климова ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak2.ed.gov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2012 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 208.102.01
доктор медицинских наук, профессор

**Руднов
Владимир
Александрович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Nixon A.C. et al, 2009, Watson W.A. et al, 2004). В структуре острых медикаментозных отравлений по данным Свердловского областного центра острых отравлений карбамазепин занимает 6%.

Отравления тяжелой степени встречаются в 20 – 50% случаев (Суходолова Г.Н. и др., 1995), а летальность при тяжелых отравлениях карбамазепином колеблется по разным данным от 5 до 38% (Stremski E.S. et al, 1995). Высокая летальность и очевидная связь между тяжестью клинических проявлений и концентрацией карбамазепина в крови обуславливают значимость методов его выведения из организма. В то же время данные о токсикокинетике карбамазепина свидетельствуют о практической сложности выведения из организма – препарат связан с белками плазмы на 70-75%, имеет объем распределения в организме более 1 л/кг и депонируется в кишечнике. В результате высокая концентрация токсиканта в крови поддерживается в течение многих дней, обуславливая глубокую кому с выраженными нарушениями функций дыхания и сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время в литературе нет единого мнения о программе детоксикации при острых отравлениях карбамазепином (Eyer F., Zilker T., 2010), в частности дискуссионным остается вопрос о выборе сорбционных или диализных технологий для выведения карбамазепина из крови. Эффективность применения гемосорбции рассматривается как в многочисленных описаниях случаев, так и в когортных исследованиях, также накоплено большое количество данных по эффективности энтеросорбции и кишечного лаважа (Лужников Е.А., Костомарова Л.Г., 2000). Данные по применению диализных технологий ограничены только описанием единичных случаев, причем авторы использовали различные методы, включая не только стандартный протокол гемодиализа, но и низкопоточный гемодиализ, низкопоточный гемодиализ диализирующим раствором с

альбумином, высокоэффективный гемодиализ (Fertel B.S. et al, 2010, Koh K.H., Tan H.H., 2006). 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 2008 г.

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 ОГБУЗ «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.

Материал и методы исследования

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.

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.

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).

Дизайн исследования

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.

Исходно, уровень комы оценивался по классификации отравлений лекарствами психотропного действия по клиническим стадиям (Лужников Е.А., 2000). Для оценки нарушений сознания в динамике использована шкала Глазго. Центральная гемодинамика исследовалась методом импедансной кардиографии с помощью монитора Niccoto (производство - Германия). Эффективность методов детоксикации оценивалась по следующим параметрам:

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

Для обработки результатов использовали методы вариационной статистики и достоверности различий между средними и относительными величинами по критерию Стьюдента (t). Для оценки различий токсикокинетических параметров карбамазепина в группе больных в разных временных промежутках использована корреляция Пирсона с оценкой ее достоверности. 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.

Общие клинические сведения

Из 132 больных, включённых в исследование, у 39 (29,5%) при поступлении не выявлено нарушения сознания; у 46 больных (34,8%) зафиксирована кома I стадии; у 20 больных (15,2%) наблюдалась IIa стадия; ещё у 20 пациентов (15,2%) - IIб. Кома III стадии зафиксирована у 7 больных (5,3%).

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 – IIa стадии. В третью группу вошли 27 больных (8 мужчин и 19 женщин), находившиеся при поступлении в состоянии комы IIб – III стадии. Характеристика больных в выделенных группах представлена в таблице 1.

Восстановление сознания в среднем по группе происходило за $27,7 \pm 3,8$ ч (от 2 до 192 ч). 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 проведения ИВЛ. 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). 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%). Погибла 1 больная на 6-е сутки после отравления.

Клиническая характеристика больных по тяжести состояния

Показатель	Группа 1 (n=39)	Группа 2 (n=66)	Группа 3 (n=27)	P
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 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.

Особенности нарушений сердечной деятельности и транспорта кислорода

По данным электрокардиографии тахикардия (ЧСС более 90 в 1 мин.) выявлена у 41 больного (46,6%), брадикардия с ЧСС менее 60 в 1 мин зафиксирована 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%), 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%). В этой 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. Концентрация карбамазепина в крови в группе больных с выявленным увеличением систолического показателя выше, чем у остальных больных (соответственно $29,3 \pm 2,5$ мкг/мл и $21,4 \pm 2,5$ мкг/мл $p < 0,05$).

Результаты исследования центральной гемодинамики у 37 больных с острым отравлением карбамазепином приведены в табл. 2.

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.

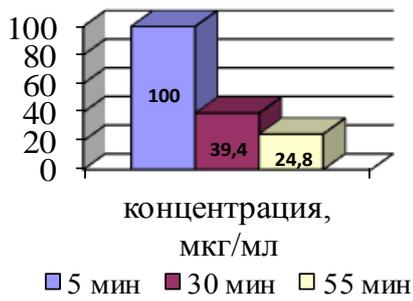
Исследование кислотно-основного состояния и газов крови проведено во второй и третьей группе, в среднем в группах выявлен компенсированный метаболический ацидоз. Оценка кислородтранспортной функции крови не выявила значимых различий между группами, но при значительном разбросе показателей потребления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

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.

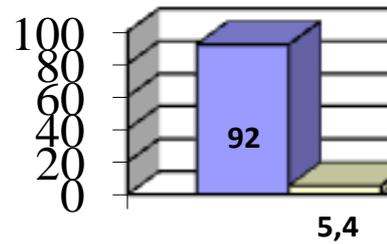
Оценка эффективности плазмосорбции и плазмодиализа в стендовом эксперименте

Проведено 6 стендовых опытов: во всех случаях в плазму крови, полученную при плазмаферезе, добавляли карбамазепин в дозе 1 г/л. Пробы плазмы забирали через 5, 30 и 55 мин от начала эксперимента. Сорбцию плазмы в течение 1 часа (3 опыта) проводили *in vitro* на гемосорбенте «ВНИИТУ» при скорости плазмотока 100 мл/мин. Диализ плазмы (3 опыта) проводили в течение часа 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.

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. 1а). Результаты отличий при сравнении концентраций карбамазепина в начале и в конце эксперимент достоверные, $p < 0,05$. Остаточная концентрация карбамазепина в плазме после эксперимента составила $33,4 \pm 26,8\%$ от начальной.



а.



б.

концентрация, м

Рис. 1. Динамика концентрации карбамазепина в процессе плазмосорбции *in vitro* (а) и плазмадиализа (б).

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 плазмадиализа составила $92,0 \pm 24,0$ мкг/мл, в в конце – $5,4 \pm 0,6$ мкг/мл (рис. 1б), 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.

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

Методы детоксикации организма при острых отравлениях карбамазепином

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 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 ч. соответственно.

Концентрация карбамазепина в крови к концу форсированного диуреза составляла 15,4±1,7 мкг/мл, через 3 ч. 15,7±3,2, и через 6 ч. 13,5±1,2 мкг/мл. Период полувыведения карбамазепина во время процедуры составил 15,7±2,5 ч., а в период после процедуры увеличился до 26,8±15,5 ч. Корреляция Пирсона между двумя значениями составила 0,48, но отличие не достоверно. Общий период полувыведения составил 33,3±11,6 ч.

После окончания процедуры по сравнению с исходными величинами повысился объем торакальной жидкости с 137,6±15,0 до 169,6±22,1% от нормы, на 25,8% увеличился индекс торакальной жидкости (ИТЖ), 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±0,3.

В течение и после процедуры не зафиксировано достоверных отличий электролитного состава крови от исходного. В среднем по группе исходно наблюдался незначительный компенсированный метаболический ацидоз, с дефицитом оснований 4,1±0,6 ммоль/л без явлений гипоксемии, через 3 ч. после процедуры в среднем по группе ацидоза не было, ВЕ -1,6±1,3.

После 6 часов проведения форсированного диуреза 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.

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 ($p=0,052$).

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. 3.

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.

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
Время достижения 15 баллов по шкале Глазго (ч)	36,4±9,7	28,8±6,3	>0,05

P – достоверность различий между группами.

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

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. 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 84,0±6,3%, а картриджем «ВНИИТУ» 85,6±2,7%,

$p > 0,05$. 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 $T_{1/2}$ $13,0 \pm 28,1$ ч., во время процедуры $T_{1/2}$ $3,3 \pm 1,7$ ч., после - $T_{1/2}$ $12,6 \pm 20,6$ 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 $T_{1/2}$ $106,3 \pm 60,0$ ч., во время процедуры $T_{1/2}$ $12,3 \pm 3,2$, после - $T_{1/2}$ $31,0 \pm 6,3$. 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. Ударный индекс незначительно снижался к середине процедуры и возвращался к исходным значениям после отключения больного. Обращает внимание высокие значения объема торакальной жидкости в течение процедуры и после ее завершения. 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 20% и 23,7% соответственно, отличия не достоверны.

Гемодиализ

Гемодиализ по выведению карбамазепина проведен у 21 больного, у 19 больных коматозное состояние ИБ и III стадии было осложнено нарушением дыхания, в связи с чем больным проводилась ИВЛ. У 13 больных с дозой принятого токсиканта $6,5 \pm 1,0$ г, концентрацией в крови $38,4 \pm 2,1$ мкг/мл гемодиализ был единственным методом экстракорпоральной детоксикации. В 8 случаях (доза карбамазепина $7,8 \pm 1,3$ г, концентрация $39,5 \pm 6,3$ мкг/мл) гемодиализ проводился после часового сеанса гемосорбции на сорбенте ВНИИТУ. Уровень сознания по шкале Глазго при поступлении составил соответственно $5,2 \pm 0,7$ и $4,9 \pm 0,9$ балла. Концентрации карбамазепина во время гемодиализа и клиренсовые характеристики диализаторов по карбамазепину представлены в табл. 4.

Таблица 4

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

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

* – достоверность отличий от показателей в начале процедуры, $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

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 парном сравнении периодов полувыведения карбамазепина в разных временных промежутках при гемодиализе выявлена следующая динамика: до процедуры $T_{1/2}$ $19,2 \pm 6,0$ ч., во время процедуры $T_{1/2}$ $11,3 \pm 1,3$, после - $T_{1/2}$ $39,7 \pm 12,8$ 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 $0,49$, $t=0,046$ ($p < 0,05$). $T_{1/2}$ за все время наблюдения составил $22,2 \pm 6,3$ 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. 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. Время достижения 15 баллов по шкале Глазго при проведении гемодиализа составило $45,9 \pm 6,6$ ч.

Сравнительная характеристика 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).

Таблица 5

Клиренсы выведения и остаточная концентрация в крови карбамазепина при проведении гемодиализа и гемосорбции

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

*-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 на гемодиализе. Но остаточная концентрация токсиканта в крови достоверно ниже в группе больных, которым проводился гемодиализ. Более высокая эффективность гемодиализа связана, вероятно, 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. 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. Затраты на расходный материал составили: при проведении гемосорбции на сорбенте ВНИИТУ – 2313 руб, 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 используется 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. Применение данных мероприятий при отравлениях легкой степени нецелесообразно.

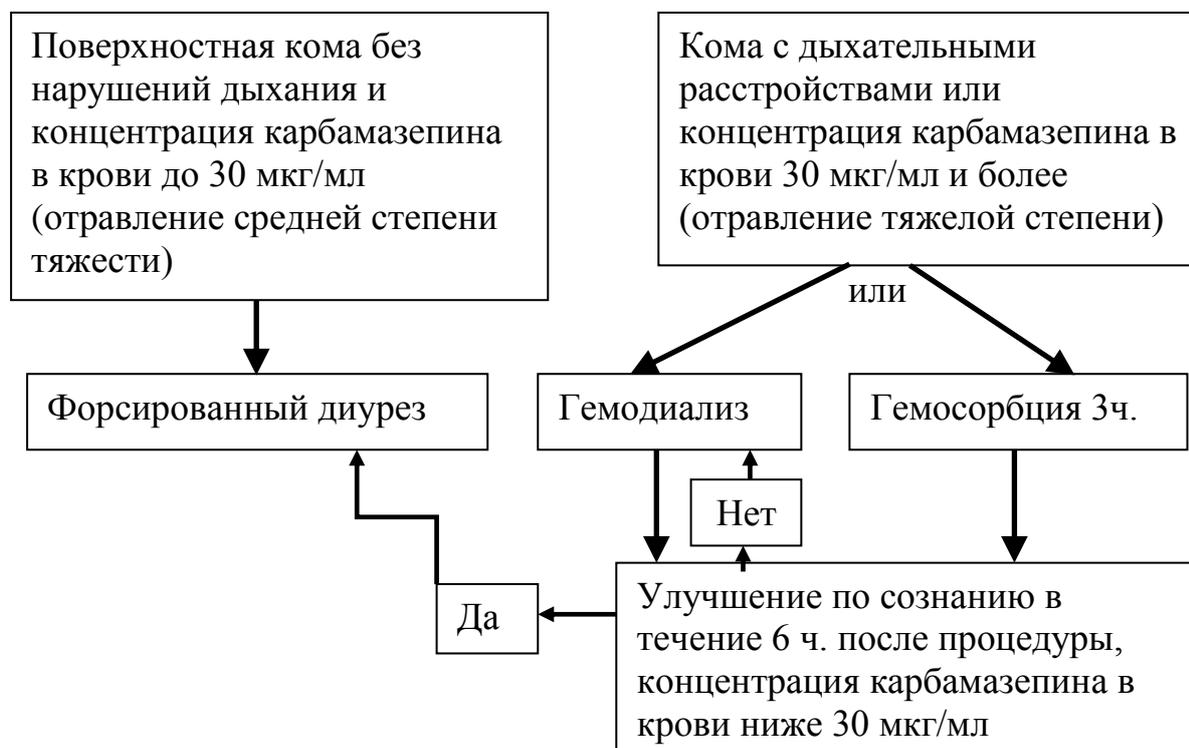


Рис. 2. Алгоритм выведения карбамазепина из крови.

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 картриджом 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 бальной

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.

ОПУБЛИКОВАННЫЕ РАБОТЫ

1. *Маслов О.Г.* Особенности клиники и интенсивной терапии при острых отравлениях карбамазепином / О.Г. Маслов, К.М. Брусин, О.В. Новикова // **Вестник Уральской медицинской академической науки** .- 2010 .- № 1(28) .- С. 31 – 33.
2. *Маслов О.Г.* Нарушения сердечной деятельности у больных с острым отравлением карбамазепином / О.Г. Маслов, К.М. Брусин // **Сибирский медицинский журнал** .- 2011 .- № 2 .- С. 72 – 74.
3. *Маслов О.Г.* Сравнительная оценка методов экстракорпоральной детоксикации при острых отравлениях карбамазепином / О.Г. Маслов, К.М. Брусин, В.Ф. Кочмашев, В.Г. Сенцов // <http://www.medline.ru> .- **Клиническая токсикология** .- 2011 .- Т.12 .- С. 1169 – 1179.
4. *Сенцов В.Г.* Роль диализных и фильтрационных методик в лечении больных с острыми отравлениями / В.Г. Сенцов, К.М. Брусин, Н.Н. Дьяконов, А.Н. Брусин, О.Г. Маслов // Тезисы Российской научной конференции 25-26 сентября 2008г. «Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий в практической токсикологической помощи пострадавшим от острых химических воздействий» - Екатеринбург : Издательство ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России .- 2008 .- С. 124 – 125.
5. *Брусин К.М.* Эффективность гемосорбции и гемодиализа при острых отравлениях карбамазепином / К.М. Брусин, О.Г. Маслов, Т.Х. Уразаев // Тезисы докладов Третьего съезда токсикологов России, 2 – 5 декабря 2008г. .- Москва : Издательство НИИ СП им. Н.В. Склифосовского .- 2008 .- С. 375 – 376.
6. *Маслов О.Г.* Эффективность гемосорбции при острых отравлениях психотропными препаратами. Сравнительная характеристика сорбентов / О.Г. Маслов, А.Н. Брусин, Т.Х. Уразаев, К.М. Брусин, В.Г. Сенцов // Сборник материалов Седьмой международной конференции 27-28 мая 2010 «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии» .- Москва : Издательство НЦ сердечно-сосудистой хирургии РАМН им. Бакулева .- С.88.
7. *Маслов О.Г.* Форсированный диурез в лечении острых отравлений карбамазепином / О.Г. Маслов, А.В. Чекмарев, К.М. Брусин, И.Н. Лейдерман // Сборник тезисов научной конференции Уральского федерального округа 13–15 октября 2011 г. «Роль токсикологических центров в обеспечении химической безопасности на региональном уровне» .- Екатеринбург : Издательство ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России .- С.98.
8. *Brusin K.M.* Hemodialysis for Carbamazepine Removal / K.M. Brusin, O.G. Maslov, O.V. Novikova, V.F. Kochmashev, V.G. Sentsov // **Clinical Toxicology** .- 2011.- № 49 .- P.268.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ	- атриовентрикулярный
АД	- артериальное давление
ГД	- гемодиализ
ГС	- гемосорбция
ИВЛ	- искусственная вентиляция лёгких
ИРЛЖ	- индекс работы левого желудочка
ИССС	- индекс системного сосудистого сопротивления
ИТЖ	- индекс торакальной жидкости
КЭО ₂	- коэффициент экстракции кислорода
ОТЖ	- объём торакальной жидкости
ОЦК	- объём циркулирующей крови
ПИТ	- палата интенсивной терапии
СИ	- сердечный индекс
T _{1/2}	- период полувыведения
УИ	- ударный индекс
ЦВД	- центральное венозное давление
ЦНС	- центральная нервная система
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ШГ	- шкала Глазго
ЭКГ	- электрокардиография
ВЕ	- буферная ёмкость
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
VO ₂	- индекс потребления кислорода

МАСЛОВ ОЛЕГ ГЕННАДЬЕВИЧ

ОБОСНОВАНИЕ ПРОГРАММЫ ДЕТОКСИКАЦИИ В ИНТЕНСИВНОЙ
ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ КАРБАМАЗЕПИНОМ

14.01.20 - Анестезиология и реаниматология

14.03.04 – токсикология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России от 28.03.2012 г.

