Глава 5

Основные токсические синдромы острых отравлений

5.1. ТОКСИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

5.1.1. Анатомо-физиологические особенности строения нервной системы у детей

Сложный процесс формирования головного мозга не заканчивается к моменту рождения ребенка. Головной мозг у новорожденных отличается относительно большой величиной, крупные борозды и извилины хорошо выражены, но имеют малую высоту и глубину. Мелких борозд относительно мало, и они появляются после рождения. Размеры лобной доли меньше, чем у взрослого человека, а затылочной, наоборот, больше. Мозжечок развит слабо, характеризуется малой толщиной, малыми размерами полушарий и поверхностными бороздами. Боковые желудочки велики и растянуты.

У новорожденных серое вещество плохо дифференцировано от белого. Это объясняется тем, что нервные клетки лежат не только близко друг от друга по поверхности, но и располагаются в значительном количестве в пределах белого вещества. Кроме этого, практически отсутствует миелиновая оболочка.

К рождению ребенка головной мозг относительно массы тела большой и значительно превышает таковой у взрослых. Так, показатели массы мозга на 1 кг массы тела: у новорожденных

$^1/_9$, у ребенка 1 года — $^1/_{11}$–$^1/_{12}$, к 5 годам это соотношение равно — $^1/_{13}$–$^1/_{14}$, у взрослых — $^1/_{40}$.

Дифференцировка нервных клеток достигается к 3 годам, а к 5 годам кора головного мозга по строению похожа на кору взрослого человека.

Развитие миелиновой оболочки завершается к 3–5 годам постнатального периода. Новорожденные, даже глубоко недоношенные, способны испытывать боль и реагируют на нее гипертензией, тахикардией, увеличением внутричерепного давления, выраженной нейроэндокринной реакцией. Болевой порог у новорожденного значительно ниже, чем у старших детей или взрослых. Маленький ребенок не может локализовать боль, и ответная реакция имеет более диффузный характер, быстро истощая компенсаторные возможности. При этом в первую очередь нарушается нормальное функционирование системы дыхания и кровообращения.

Кровоснабжение мозга у детей лучше, чем у взрослых. Это объясняется богатством кровеносной сети, которая продолжает развиваться и после рождения. Ауторегуляция мозгового кровотока у младенцев нарушается при воздействии неблагоприятных факторов, таких как гипоксия, операционный стресс, гипотермия и т.п.

Обильное кровоснабжение мозга обеспечивает потребность быстро растущей нервной ткани в кислороде, причем $^3/_4$–$^4/_5$ приходится на серое вещество.

Отток крови от головного мозга отличается от взрослых, так как диплоические вены образуются после закрытия родничков. Это создает условия, способствующие большему аккумулированию токсичных веществ и метаболитов при различных заболеваниях. Этому также способствует большая проницаемость гематоэнцефалического барьера. В то же время вещество головного мозга очень чувствительно к повышению внутричерепного давления.

Быстрое восполнение дефицита ОЦК коллоидными препаратами и струйное введение гиперосмолярных растворов, интубация, санация трахеи и бронхов, грубое выполнение лечебно-диагностических манипуляций вызывают резкое колебание систем-

ного АД и газового состава крови, провоцируя развитие перив трикулярных кровоизлияний.

По мере развития нервной системы существенно изменяе и химический состав головного мозга. Уменьшается количест воды, увеличивается количество белков, нуклеиновых кисл липопротеидов (при постепенном уменьшении нуклеопрот дов). С возрастом идет дальнейшее накопление в мозговой тка белковых веществ.

У детей раннего возраста недостаточно развиты ретикулярн формация и другие подкорковые отделы, а также гематоэнцеф лический барьер. Низкий порог устойчивости мозга к гипокс на фоне повышенной проницаемости сосудов головного мо га и неустойчивости водно-электролитного обмена, как след ствие — предрасположенность к отеку мозга.

Все известные психоневрологические расстройства, предста ленные при острых отравлениях химической этиологии у взро лых, имеют место в педиатрической практике. Однако в силу ан томо-физиологических особенностей у детей часто встречает судорожный синдром. Это может привести к трудностям дифф ренциальной диагностики.

5.1.2. Судорожный синдром

У детей часто судороги возникают при нарушениях обмена ве ществ [гипонатриемия, гипохлоремия, гипокальциемия, гипогл кемия, ацидоз, гиповолемии (рвота, понос)]. Судороги наблюда ются при развитии нейротоксикоза, осложняющего различны заболевания у детей раннего возраста, в частности такие как со четанные респираторно-вирусные инфекции: грипп, аденовирус ная, парагриппозная инфекция.

Клонические судороги представляют собой непроизвольные кратковременные быстрые мышечные сокращения, следующи друг за другом через короткий промежуток времени. Они бывают ритмическими и неритмическими и возникают в результате воз буждения коры головного мозга. Клонические судороги начина ются с подергивания мышц лица, затем переходят на конечности и становятся генерализованными; дыхание шумное, хрипящее,

появляется пена; кожа бледная; тахикардия. Такие су-
бывают разной продолжительности, иногда могут приве-
летальному исходу. Различают первично-генерализованные
ожные приступы, которые равномерно охватывают все ча-
тела и фокальные судороги и могут быть только очаговыми
начинаясь с очаговых, переходить во вторично-генерали-
ванные.

Тонические судороги представляют собой длительные мышеч-
сокращения, возникают медленно и длятся продолжительное
мя. Они могут быть первичными или возникают сразу после
нических судорог, бывают общими и локализованными. То-
ческое напряжение конечностей и всего тела часто сопрово-
ается нарушениями в виде остановки дыхания и сердечной
ятельности.

Клинический симптомокомплекс судорожного синдрома у
тей характеризуется внезапным началом, появлением двига-
льного возбуждения и блуждающего взгляда, запрокидывания
ловы, сгибания верхних конечностей в лучезапястных и лок-
вых суставах, выпрямлением нижних конечностей, смыканием
елостей. Может быть замедление пульса, нарастающий цианоз.
тем отмечается глубокий вдох и подергивание мимической му-
скулатуры, мышц конечностей. Дыхание шумное, храпящее. Циа-
з сменяется бледностью, отмечается остановка дыхания.

Проявления судорожного синдрома разнообразны и отли-
ются по длительности, времени возникновения, состоянию
знания, частоте, распространенности, форме проявления.
ольшое влияние на характер и вид судорог оказывает тип па-
логического процесса, который может быть непосредственной
ричиной их возникновения или играть провоцирующую роль.
ри полушарной локализации развивается повышенная судо-
жная готовность с двигательным беспокойством, тремором,
живлением сухожильных рефлексов, подергиванием отдель-
ых мышечных групп, очаговые судороги, или — развернутые
лонические или тонико-клонические судороги с преобладанием
лонического компонента. При вовлечении глубинных структур
озга развиваются генерализованные судороги тонико-клониче-
ого характера, а при поражении ствола мозга они становятся

Выход из коматозного состояния вновь сопровождается психомоторным возбуждением с последующим периодом сонливости.

Наиболее тяжелое клиническое проявление психоневрологических расстройств при острых отравлениях — развитие токсической комы или острого интоксикационного психоза. Они относятся к категории «критических» состояний и требуют незамедлительного интенсивного лечения.

5.1.4. Экзотоксическая кома

Экзотоксическая кома чаще всего развивается при отравлениях токсичными веществами наркотического действия и психофармакологическими средствами, угнетающими функцию ЦНС.

Результатом непосредственного воздействия наркотических веществ на структуры ЦНС является снижение потребления кислорода мозговой тканью, причем кора головного мозга особенно чувствительна, и потому пониженный расход кислорода быстро приводит к потере сознания. Продолговатый и спинной мозг менее чувствительны к недостатку кислорода. Это обеспечивает на определенное время достаточную функцию вегетативных центров нервной системы.

Наряду с токсической комой наркотического характера, с классической неврологической симптоматикой поверхностного или глубокого наркоза встречаются коматозные состояния с выраженной гиперрефлексией, гиперкинезами, судорожным синдромом или двигательным возбуждением. Судорожный синдром может быть результатом специфического воздействия токсичного вещества [изониазид (Изониазид (Тубазид)♦), стрихнин], но чаще развивается как результат тяжелых нарушений дыхания и глубокой гипоксии мозга.

Для общей неврологической картины токсической комы в ранней токсикогенной фазе острых отравлений характерны отсутствие стойкой очаговой симптоматики и быстрая динамика неврологических данных в ответ на экстренно проводимые лечебные мероприятия по ускоренному выведению токсичных веществ из организма и ликвидации гипоксии.

При токсической коме, вызванной действием определенной группы токсичных веществ (барбитураты, салицилаты, ФОИ и др.), наблюдается своя неврологическая симптоматика, связанная с особенностями действия данного вещества.

Наиболее заметными в неврологической картине острых отравлений часто являются соматовегетативные нарушения: симметричные изменения величины зрачков, расстройства потоотделения с нарушением секреции слюнных и бронхиальных желез. При отравлении веществами, обладающими М-холиномиметическим действием (ФОИ, барбитураты, алкоголь и др.), развивается выраженный «мускариноподобный синдром» (миоз, резкая потливость и явления бронхореи, гипотермия), который свидетельствует о преобладании тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Для отравления веществами холинолитического действия (алкалоиды белладонны, астматол℗, аэрон℗ и др.) характерно развитие «атропиноподобного синдрома»: мидриаз, гиперемия и сухость кожных покровов, сухость слизистых оболочек, гипертермия и психомоторное возбуждение. При этом обычно отмечаются нарушения функции дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Большую опасность при тяжелых отравлениях представляют нарушения нервно-мышечной проводимости, протекающие в виде парезов или параличей (при отравлении ФОИ, хлоридом калия, мышьяком, триортокрезилфосфатом, курареподобными препаратами и др.). Ранним проявлением этих осложнений являются миофибрилляции (при отравлении ФОИ, пахикарпином, бромистым метилом и др.), которые сопровождаются выраженной мышечной слабостью («токсическая миастения»).

С диагностической точки зрения важно знать о возможности острого нарушения зрения вплоть до слепоты вследствие токсического неврита зрительного нерва (отравления метиловым спиртом и хинином), появлении неясного зрения при выраженном миозе (отравления ФОИ) или мидриазе (атропин, пахикарпин, никотин), «цветного зрения» (салицилаты, сантонин℗), нарушениях слуха (отравления салицилатами, хинином и некоторыми антибиотиками — стрептомицином, канамицином, мономицином, неомицином) при токсическом неврите слухового нерва.

В соматогенной фазе острых отравлений в случаях вторичной (гипоксической) комы неврологическая симптоматика во многом предопределяется отеком головного мозга и нарушениями мозгового кровообращения.

Некоторые возникшие в токсикогенной стадии расстройства, например токсический неврит слухового и зрительного нервов, могут сохраняться в этой фазе заболевания. При отдельных видах острых отравлений (ФОИ, солями таллия, мышьяком, трикрезилфосфатом, снотворными средствами) развиваются токсические полиневриты, которые отсутствовали в раннем периоде болезни.

Ниже приводится список основных химических веществ, при отравлениях которыми возможно развитие указанных психоневрологических расстройств.

А. Психофармакологические средства.

1. Психолептики.
   - 1.1. Нейролептики (нейролептический синдром): хлорпромазин (Аминазин♠), галоперидол, клозапин (Азалептин♠, Лепонекс♠⊗), трифлуоперазин (Трифтазин♠) и пр.
   - 1.2. Снотворные (барбитураты): фенобарбитал, нембутал℘, барбамил℘ и пр.
   - 1.3. Транквилизаторы (анксиолитики): бензодиазепины [диазепам, оксазепам (Тазепам♠), бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам♠), диазепам (Седуксен♠⊗, Сибазон♠) и пр.].
   - 1.4. Седативно-снотворные: глутетимид℘, мепробамат, нитразепам и пр.
2. Психоаналептики.
   - 2.1. Антидепрессанты: амитриптилин, имипрамин, доксепин℘ и пр.
   - 2.2. Психоактиваторы: пирацетам (Ноотропил♠) и пр.
   - 2.3. Нормомиметики: соли лития, карбамазепин (Финлепсин♠) и пр.
3. Психодислептики.
   - 3.1. Наркотики (опиаты): морфин, тримеперидин (Промедол♠) и пр.
   - 3.2. Холинолитики: атропин, астмато, красавки листьев настойка и пр.
   - 3.3. Производные изониазида: фтивазид и пр.

Б. Другие химические соединения психотропного действия.

1. Этиловый алкоголь и его суррогаты; метанол, этиленгликоль, метилцеллозольв и пр.
2. Наркотики опиаты (героин, метадон и пр.), кокаин, марихуана, ЛСД, ингаляторы (ацетон, пропан, бутан, бензол, бензин и пр.).
3. Фосфорорганические инсектициды: хлорофос и пр.
4. Хлорированные углеводороды: (дихлорэтан, трихлорэтилен и пр.).
5. Угарный газ: (монооксид углерода).
6. Цианиды: (диизоцианат и пр.).
7. Соединения тяжелых металлов: (ртуть, таллий, мышьяк и пр.).

Для количественной оценки тяжести коматозного состояния и психоневрологических расстройств в токсикологической практике широко используется шкала комы Глазго (приложение 3).

Система оценки тяжести состояния по этой шкале включает три критерия:

- реакция открывания глаз (E);
- двигательная реакция (M);
- речевая реакция (V).

Анализ результатов делается в такой последовательности: 1) глазная реакция, речевая и двигательная; 2) записывается лучший ответ в каждой их трех ответных реакций.

Использование глазных и речевых реакций может быть ошибочным при следующих обстоятельствах:

- больной — глухонемой или слепой;
- при травме глаз или лица;
- больной интубирован.

5.1.5. *Интоксикационные психозы*

При тяжелых формах экзогенных отравлений часто наблюдаются острые интоксикационные психозы (первичные или вто-

Глава 6

Основные виды острых отравлений у детей

6.1. ОТРАВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Острые отравления обычно связаны с использованием легкодоступных лекарственных средств для самолечения и с суицидальной целью, они занимают в настоящее время ведущее место (более 60%) среди бытовых «химических болезней» в большинстве стран мира, без учета множества побочных и аллергических реакций.

Основными лекарствами, вызывающими наибольшее число отравлений, издавна являются различные препараты психотропного действия, в частности барбитураты, бензодиазепины, фенотиазины и др. В последние годы заметно увеличивается удельный вес отравлений новыми лекарственными препаратами этой группы — трициклическими антидепрессантами (амитриптилин), клозапином (Лепонексом♠⊗), карбамазепином (Финлепсином♠) и др. Большинство видов лекарственных отравлений представляет собой новую токсикологическую патологию, которая появилась при более широком их применении во внестационарной практике лечения различных хронических заболеваний. Кроме того, ежегодно расширяется производство и применение новых сердечно-сосудистых средств: гипотензивных (адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов кальциевых каналов), антиаритмических, кардиотонических, аналгетических и прочих, большинство из которых предна-

значено для длительного применения и, следовательно, постоянного пополнения ими «домашней аптечки», что всегда связано риском их передозировки и отравления.

6.1.1. Отравления психофармакологическими средствами

6.1.1.1. Отравления производными барбитуровой кислоты (барбитуратами)

Препараты: длительно действующие барбитураты (8–12 ч) — фенобарбитал [Фенобарбитал (Люминал)♠], барбитал [Барбитал (Веронал)♠], барбитал натрия [Барбитал-натрий (Мединал)♠]; барбитураты со средней продолжительностью действия (6–8 ч) — амитал-натрий℗ (барбамил℗), этаминал-натрий℗ (нембутал℗); барбитураты короткого действия (4–6 ч) — гексобарбитал, тиопентал натрия.

Кроме того, барбитураты содержатся в тардиле℗, Белласпоне♠⊗, порошках Серейского, веродоне℗, бромитале℗, бендазоле + метамизоле натрия + папаверине + фенобарбитале (Андипале♠), дипасалине℗, камфатале℗, фенобарбитале + этилбромизовалерианате (Валокордине♠) и пр.

Барбитураты малорастворимы в воде и хорошо растворимы в липидах, являются слабыми кислотами. Всасывание происходит в желудке и тонкой кишке путем пассивной диффузии. При комбинации с алкоголем этот процесс существенно ускоряется. Наивысшая концентрация в плазме крови достигается спустя 4–8 ч у барбитала, у фенобарбитала через 12–18 ч. При ослаблении перистальтики барбитураты могут задерживаться в кишечнике до нескольких суток. Выводятся барбитураты преимущественно с мочой. При этом щелочное состояние мочи повышает скорость элиминации.

6.1.1.2. Токсические эффекты

1. При высокой концентрации барбитураты блокируют дыхательные ферменты мозга, способствуя гипоксии, которая вызывает накопление молочной и пировиноградной кислот, приводящих к гибели клеток мозга.
2. Метаболические нарушения вызывают кому, течение которой через несколько часов осложняется отеком мозга.
3. Барбитураты нарушают обмен веществ и понижают температуру тела.
4. Угнетая центры регуляции в гипоталамусе, стволе и продолговатом мозге, они вызывают нарушение дыхания вплоть до его остановки.
5. Токсические дозы барбитуратов снижают сократительную способность миокарда, вызывая синдром «малого выброса», понижают тонус гладкой мускулатуры сосудов.

Смертельной дозой барбитуратов считается одномоментный прием внутрь около 10 разовых лечебных доз каждого из препаратов или их смеси с большими индивидуальными различиями (фенобарбитал — 2 г, этаминал-натрий℗ — 1 г). Смертельная концентрация в крови для барбитуратов длительного действия — около 50 мкг/мл, для короткого действия — около 20 мкг/мл (табл. 6.1).

Таблица 6.1. Концентрационные пороги производных барбитуровой кислоты *(Bulletin of TIAFT, 1996)*

Препарат	Концентрация мкг/мл		
	Терапевтическая	Токсическая	Летальная
Фенобарбитал (длительного действия)	4–26	40–60	100–150
Барбитал-натрия длительного действия)	5–40	20–80	>90
Барбамил℗ (средней продолжительности действия)	1–5	9–40	13–96
Этаминал-натрий℗ (средней продолжительности действия)	0,5–5	8–32	30–72
Циклобарбитал (средней продолжительности действия)	2–10	10–15	>20
Пентобарбитал (короткого действия)	1,8–10	7,6–19,6	15–100

Клиническая картина. Психоневрологические расстройства. Для коматозных состояний, вызванных угнетающим действием всех психотропных препаратов на ЦНС, характерна определенная стадийность. При этом последовательно развиваются оглушение и сопорозный глубокий сон (I стадия — легкие отравления), поверхностная кома с повышением или снижением сухожильных рефлексов и реакции зрачков на свет (II стадия — средней тяжести отравления) и, наконец, глубокая кома с арефлексией и отсутствием реакции на болевое раздражение (III стадия — тяжелые отравления), протекающая наиболее тяжело, с выраженными нарушениями функций дыхания и кровообращения. Заметная динамика неврологических симптомов отравления и отсутствие стойкой очаговой симптоматики помогают отличать эти коматозные состояния от ком, вызванных нарушением мозгового кровообращения или черепно-мозговой травмой.

Нарушения дыхания. Нарушения внешнего дыхания являются наиболее частыми и грозными осложнениями коматозных состояний и требуют незамедлительного проведения дыхательной реанимации.

Аспирационно-обтурационная форма нарушений дыхания вызвана явлениями механической асфиксии вследствие бронхореи и гиперсаливации, западения языка, ларингобронхоспазма или аспирации при неправильном проведении промывания желудка в коматозном состоянии. Центральная форма нарушений дыхания проявляется в виде центральной гиповентиляции при свободной или восстановленной проходимости дыхательных путей и вызвана прямым угнетающим действием токсической дозы барбитуратов и других снотворных средств на продолговатый мозг. Наиболее длительные и тяжелые расстройства дыхания отмечаются при сочетании обтурационных и центральных дыхательных нарушений.

Различные формы нарушения внешнего дыхания сопровождаются отчетливым нарушением КОС крови. При обтурационной и центральной формах развивается респираторный ацидоз, который купируется при восстановлении проходимости дыхательных путей и проведении искусственного аппаратного дыхания; при смешанной форме отмечаются комбинированный респираторный и метаболический ацидоз, что обусловливает более тяжелое состояние этой группы больных.

Нарушения функции сердечно-сосудистой системы. Основными клиническими симптомами нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы при данной патологии являются тахикардия и гипотония, сопровождающиеся приглушением тонов сердца, появлением функционального систолического шума и расширением левой границы относительной тупости сердца. Наиболее типичные изменения ЭКГ — синусовая тахикардия, увеличение электрической систолы, снижение *ST* ниже изолинии, негативация зубца *T*. Указанные изменения отражают дистрофические процессы в миокарде, наиболее часто отмечаются при глубоком коматозном состоянии, имеют динамический характер и полностью обратимы в случаях выздоровления больных.

6.1.3. Неотложная помощь

Для лечения острых отравлений снотворными и седативными средствами применяются следующие основные виды лечебных мероприятий.

1. Детоксикационные мероприятия, направленные на ускорение ликвидации угнетающего действия снотворных препаратов путем максимальной стимуляции диуреза или методов искусственной детоксикации. Последние используются только во II–III стадии отравлений.

При неотложной помощи необходимо зондовое промывание желудка (только после интубации трахеи) и энтеросорбция (назначение сорбента в возрастных дозировках через 3–4 ч повторно внутрь).

При отравлениях барбитуратами наиболее широко используется метод форсированного диуреза, применяемый по специальной методике с ощелачиванием мочи.

Значительной эффективностью, особенно при высокой концентрации в крови барбитуратов длительного действия и других водорастворимых препаратов, отличается метод гемодиализа аппаратом «искусственная почка».

Однако наивысшая скорость снижения концентрации барбитуратов в крови отмечается при использовании метода гемосорб-

ции, что сопровождается более быстрой положительной динамикой клинических данных. Кроме того, гемосорбция эффективна при «сочетанных» отравлениях с другими психотропными средствами небарбитурового ряда, которые плохо выводятся из организма при гемодиализе, например фенотиазины, бензодиазепины и т.д.

При выраженной гипотонии и экзотоксическом шоке более выгодным является кишечный лаваж.

2. Антидотов нет. Традиционный метод интенсивной стимулирующей терапии большими дозами аналептиков оказался неэффективным при глубокой осложненной коме в условиях длительного поступления снотворных препаратов из желудочно-кишечного тракта и, кроме того, опасным вследствие возможного развития судорожных состояний и осложнений со стороны дыхательной системы и ЦНС. Поэтому применение аналептиков [камфора, никетамид (Кордиамин♠), кофеин, эфедрин] возможно только в терапевтических дозах, обеспечивающих положительную динамику данных электроэнцефалографии при сопоре и поверхностной коме.

Для лечения токсикогипоксического повреждения ЦНС рекомендуется витаминотерапия (витамины B_1 и B_6 внутримышечно, витамин B_{12}, аскорбиновая кислота внутривенно), антигипоксанты и нейрометаболические стимуляторы (ноотропы) — пирацетам, гамма-аминомасляная кислота (Аминалон♠), омберацетам (Ноопепт♠), этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол♠) и пр.

3. Реанимационная помощь и симптоматическая терапия, направленные на восстановление и поддержание функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем, профилактику и лечение пневмонии и трофических расстройств. Эти мероприятия включают проведение интубации больных в коматозном состоянии или трахеостомии при длительности комы более $1^1/_2$ сут, искусственного аппаратного дыхания при центральной гиповентиляции, внутривенной инфузионной терапии растворами декстрозы (Глюкозы♠) и электролитов, применение сердечно-сосудистых средств [норэпинефрин (Норадреналин♠), допамин] и гормонов при гипотонии, антибиотикотерапии при пневмонии.

6.1.4. Острые отравления транквилизаторами бензодиазепинового ряда

Транквилизаторы являются малотоксичными препаратами, но отравления ими встречаются часто как у взрослых, так и детей в связи с их широким использованием.

Название «транквилизаторы» происходит от латинского tranquillo (are) — «делать спокойным, безмятежным». Это большая группа веществ, оказывающая успокаивающее действие на центральную нервную систему, многие из них вызывают мышечное расслабляющее и противосудорожное действие.

Острые отравления транквилизаторами возникают при приеме препаратов через рот и (или) внутримышечно. Хронические отравления практически не встречаются. В последние годы увеличилось количество отравлений бензодиазепинами среди подростков, которые используют их с целью получения медикаментозного опьянения. В связи с этим в некоторых странах решением правительства бензодиазепины классифицированы в качестве опасных препаратов (Dangerous Drugs), для получения которых необходим рецепт и детальные рекомендации пациенту.

Особенностью фармакокинетики бензодиазепинов является: крайне низкое выведение этих препаратов с мочой, очень медленный клиренс и высокая степень связи с белками плазмы; в результате биотрансформации многие бензодиазепины образуют активные метаболиты, оказывающие депримирующее действие на ЦНС.

Опыт показывает, что среди всей большой группы транквилизаторов в детской практике острые отравления чаще возникают следующими препаратами.

Хлордиазепоксид (Хлозепид♠) — либриум℗, хлордиазепоксид (Элениум♠) и др.

Белый или светло-желтый мелкокристаллический порошок почти нерастворим в воде.

Выпускается в таблетках по 0,005 г, драже по 0,005, 0,01 и 0,025 г и в ампулах, содержащих по 0,1 г препарата. Всасывается в желудочно-кишечном тракте (100%), биодоступность — до 80–90%, наивысшая концентрация в плазме наблюдается через 0,5–3 ч, связывается с белками плазмы на 86–98%, период

полувыведения из организма составляет от 5 до 30 ч. Почти не выделяется с мочой в неизмененном виде (< 1%). Метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов: нордиазепоксида и оксазепама.

Уровни хлордиазепоксида (Хлозепида♠) в сыворотке крови: терапевтический — 1–8 мкг/мл; токсический — 3–25 мкг/мл; летальный — 20 мкг/мл.

Диазепам — диазепам (Апаурин♠⊗), ватран℘, диазепам (Реланиум♠) и др.

Белое кристаллическое вещество, нерастворимое в воде.

По своим фармакологическим свойствам диазепам близок к хлордиазепоксиду, но более эффективен и действует в меньших дозах. Выпускается в виде таблеток по 0,005 г (5 м) и ампул по 2 мл 0,5% раствора (10 мг). Всасывается в желудочно-кишечном тракте полностью (100%), биодоступность достигает 90–99%. Наивысшая концентрация в плазме крови при пероральном и внутримышечном применении — через 0,5–1,5 ч. Связь с белками плазмы колеблется от 90 до 99%, период полувыведения — от 14 до 37 ч по данным некоторых авторов — до 90 ч. Выделяется в неизменном виде с мочой — от 1 до 9% от принятой дозы, остальная часть метаболизируется в печени с образованием биологически активных N-дезметилдиазепама, оксазепама и темазепама.

Уровни диазепама в плазме крови: терапевтический — 0,05–2,0 мкг/мл, токсический — 1,5–15 мкг/мл, летальный — более 5 мкг/мл.

Оксазепам — адумбран℘, оксазепам (Тазепам♠) и др.

Оксазепам вызывает менее токсичное действие по сравнению с диазепамом.

Выпускается в виде таблеток по 0,01 г. Всасывается из желудочно-кишечного тракта более чем на 90%, биодоступность достигает при этом 90–97%, наивысшая концентрация в плазме крови регистрируется через 2–4 ч, связь с белками плазмы — 90–97%, период полувыведения варьирует от 5 до 15 ч (по данным Селезнева Е.Ф., период полувыведения для оксазепама составляет 25–91 ч). Выделяется с мочой в неизмененном виде (<10% от принятой внутрь дозы), остальная часть метаболизируется в печени.

Уровень оксазепама в плазме крови: терапевтический — 0,5–3,0 мкг/мл, токсический — 2 мкг/мл, летальный — данных нет.

Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам♠) (Fenazepam).

Синтезирован в 1974 г. За пределами СНГ его не используют, так как препарат не проходил испытание на Западе в соответствии с действующими стандартами. Выпускается в таблетках по 0,0005; 0,001 и 0,0025 г, а также в ампулах в виде 0,1% и 3% раствора по 1 мл. Быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Время достижения Cmax 1–2 ч. Биодоступность составляет 81–89%. Период полувыведения — 10–18 ч. Метаболизируется в печени. Выводится почками. Снижение функции печени и почек замедляет клиренс и приводит к кумуляции.

Острое отравление бромдигидрохлорфенилбензодиазепином (Феназепамом♠) у детей характеризовалось специфическими признаками, отражающими его нейротоксическое действие. Психоневрологические расстройства сопровождались нарушением функции сердечно-сосудистой системы и изменениями вегетативной нервной системы. У детей раннего и старшего возраста выявленные изменения со стороны органов и систем носили однонаправленный характер, а степень их поражения зависела от тяжести интоксикации.

При отравлении средней степени тяжести психоневрологические расстройства проявлялись сомнолентностью (сонливостью, оглушением), атаксией, изменением величины зрачков. У этих больных преобладали умеренная гиперсимпатикотония без выраженного напряжения адаптационно-компенсаторных возможностей организма. Нарушения сердечно-сосудистой системы характеризовались в основном тахикардией, на фоне которой отмечалась тенденция к формированию гиперкинетического типа кровообращения. На ЭКГ регистрировались неотчетливые метаболические изменения в миокарде в сочетании с гипокалиемией.

При отравлении тяжелой степени нарастали психоневрологические расстройства. Это проявлялось угнетением сознания до сопора и комы, появлением слуховых и/или зрительных галлюцинаций. Одновременно с этим у пациентов наблюдалась мышечная гипотония. Исследование показателей вегетативной нервной системы и центральной гемодинамики показало усиление гипер-