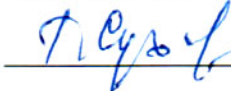


**Межрегиональная благотворительная общественная организация
«Ассоциация клинических токсикологов»**

г. Москва, 129090, Большая Сухаревская пл. д. 3, стр. 7
тел. 8(495) 628-4545; 8(495) 628 5496; тел/факс 8(495) 621-6885
e-mail: rusact2004fgi.vahoo.com

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

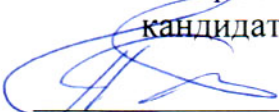
доктор мед. наук, профессор

 Г.Н. Суходолова

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
«Отравление психотропными средствами, не классифицированными в других
рубриках»**

СОГЛАСОВАНО

Заместитель председателя Ассоциации
кандидат мед. наук


М.М. Поцхверия



СОГЛАСОВАНО

Главный специалист-токсиколог МЗ РФ
кандидат мед. наук


Ю.Н. Остапенко

Москва 2018

РАЗРАБОТЧИКИ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Главный редактор **Остапенко Юрий Николаевич**, кандидат медицинских наук, доцент, директора ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр ФМБА России»

Ливанов Г.А.	Д.м.н., профессор, главный токсиколог при Правительстве Санкт-Петербурга, главный научный сотрудник отдела клинической токсикологии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».
Васильев С.А.	Д.м.н., руководитель отдела клинической токсикологии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».
Батоцыренов Б.В.	д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической токсикологии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».
Александров М.В.	Д.м.н., профессор, руководитель отделения функциональной диагностики ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».
Лодягин А.Н.	Д.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Кузнецов О.А.	Заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 3 (токсикология) ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».
Андрианова Л.Е.	Заведующая токсикологическим отделением ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».
Андрианов А.Ю.	Заведующий токсикологическим отделением № 1 ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».
Лукин В.А.	к.м.н, заведующий токсикологическим отделением № 2 ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».

ОГЛАВЛЕНИЕ

1	Методология создания и программа обеспечения качества клинических рекомендаций	4
2	Определение, эпидемиология, актуальность, классификация острых отравлений психотропными средствами, не классифицируемых в других рубриках (кроме Т43.6)	7
3	Клинико-токсикологическая характеристика основных психотропных препаратов группы Т43 (кроме Т43.6)	7
4	Диагностика	19
4.1	Клиническая диагностика	19
4.2	Лабораторная диагностика острых отравлений психотропными средствами, не классифицируемых в других рубриках (кроме Т 43.6)	19
4.3	Дифференциальная диагностика острых отравлений психотропными средствами, не классифицируемых в других рубриках (кроме Т 43.6)	20
5	Лечение острых отравлений психотропными средствами, не классифицируемых в других рубриках (кроме Т 43.6)	21
5.1	Общие принципы лечения	21
5.2	Лечение отравлений у детей	24
5.3	Лечение на этапе первичной медико-санитарной помощи (скорая медицинская помощь)	25
5.3	Лечение отдельных форм отравления препаратами подгрупп Т43.0–Т43.2, Т43.3-43.5, Т43.8-43.9	25
6	Литература	36

1. МЕТОДОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ И ПРОГРАММА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Информационные ресурсы, использованные для разработки клинических рекомендаций:

- электронные базы данных (MEDLINE, КИПТС “POISON”, версия 3.1, INCHEM IPCS WHO);
- консолидированный клинический опыт ведущих специализированных центров по лечению острых отравлений химической этиологии, клинических токсикологов Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга.
- тематические монографии, учебники, руководства, опубликованные в период 1977-2012 г.

Методы, использованные для оценки качества и достоверности клинических рекомендаций:

- консенсус экспертов (состав профильной комиссии Минздрава России по специальности «токсикология»);
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (таблица).

Рейтинговая схема для оценки достоверности рекомендаций

Уровень В	Умеренная достоверность	Основана на результатах нескольких независимых рандомизированных контролируемых клинических испытаний
Уровень С	Ограниченная достоверность	Основана на результатах когортных исследований и исследований «случай-контроль»
Уровень D	Неопределенная достоверность	Основана на мнениях экспертов или описании серии случаев

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points - GPPs):

- Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.
- Экономический анализ: не проводился

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка (члены профильной комиссии Минздрава России по специальности «токсикология»);
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

- рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми внешними экспертами, комментарии которых были учтены при подготовке настоящей редакции.

Открытое обсуждение клинических рекомендаций:

- первое открытое заслушивание было проведено во время научно-практической конференции «Эффективность состояния и организация токсикологической службы Уральского Федерального округа в совершенствовании оказания помощи больным с острыми отравлениями» Екатеринбург 19.09.2013 г.;

- в форме дискуссий, проведенных на круглом столе, посвященном обсуждению Федеральных клинических рекомендаций, было проведено обсуждение на секции «клиническая токсикология» во время 4-го Всероссийского съезда токсикологов 7.11.2013 (г. Москва);

- предварительная версия была размещена для широкого обсуждения на сайте русскоязычных клинических токсикологов для того, чтобы лица, не участвующие в съезде имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций;

Рабочая группа:

Окончательная редакция и контроль качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Содержание.

Рекомендации включают достаточно подробное описание последовательных действий врача-токсиколога, анестезиолога-реаниматолога в определенных клинических ситуациях, связанных с воздействием психотропных лекарственных препаратов при передозировке и отравлении. Углубленная информация об эпидемиологии, этиопатогенезе рассматриваемых процессов представлена в специальных руководствах.

Гарантии. Гарантируется актуальность клинических рекомендаций, их достоверность, обобщение на основе современных знаний и мирового опыта, применимость на практике, клиническую эффективность.

Обновление. По мере возникновения новых знаний о сути болезни в рекомендации будут внесены соответствующие изменения и дополнения. Настоящие клинические рекомендации основаны на результатах исследований, опубликованных в 2006-2013 годах.

Самодостаточность. Формат клинических рекомендаций включает определение заболеваний этой группы, эпидемиологию, классификацию, в т.ч., в соответствии с МКБ-10, клинические проявления в зависимости от вида психотропного препарата, диагностику, различные виды лечения в соответствии с тяжестью отравления, отсутствием или наличием осложнений, а также с выделением особенностей детского возраста. Выбор темы клинических рекомендаций мотивирован высокой частотой встречаемости рассматриваемого патологического состояния, его клинической и социальной значимостью.

Аудитория. Клинические рекомендации предназначены медицинским работникам со средним медицинским образованием, врачам скорой и неотложной медицинской помощи, врачам-терапевтам, врачам общей практики (семейным врачам), врачам-токсикологам, анестезиологам-реаниматологам, врачам – психиатрам-наркологам.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АЛАТ	-	Аланинтрансфераза
АСАТ	-	Аспаргаттрансфераза
ВЭЖХ	-	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ГБО	-	Гипербарическая оксигенация
ГГТП	-	Гамма-глутамилтранспептидаза
ГГТФ	-	Гамма-глутамилтрансфераза
ГЖХ	-	Газожидкостная хроматография
ГС	-	Гемосорбция
ГХ-МС	-	Газовая хроматография-массспектрометрия
ГХН	-	Гипохлорит натрия
ИВЛ	-	Искусственная вентиляция легких
иМАО	-	Ингибитор моноаминоксидазы
ИФА	-	Иммуноферментный анализ
ИХА	-	Иммуно-химический анализ
КТ	-	Компьютерная томография
КОС	-	Кислотно-основное состояние
КФК	-	Креатинфосфокиназа
ЛДГ	-	Лактатдегидрогеназа
ЛОК	-	Лазерное облучение крови
ЛФК	-	Лечебная физкультура
МКБ10	-	Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем 10 пересмотра
МОК	-	Магнитная обработка крови
МРТ	-	Магнито-резонансная томография
НЛС	-	Нейролептический синдром
ОПСС	-	Общее периферическое сопротивление сосудов
ОСН	-	Острая сердечная недостаточность
ОЦК	-	Объем циркулирующей крови
ПКЭ	-	Первичный кардиотоксический эффект
СМ	-	Средние молекулы
СОЭ	-	Скорость оседания эритроцитов
СФС	-	Сократительная функция сердца
ТАД	-	Трициклические антидепрессанты
ТСХ	-	Тонкослойная хроматография
УЗИ	-	Ультразвуковое исследование
УФОК	-	Ультрафиолетовое облучение крови
ФБС	-	Фибробронхоскопия
ХЛС	-	Холиолитический синдром
ЦВД	-	Центральное венозное давление
ЦНС	-	Центральная нервная система
ЩФ	-	Щелочная фосфатаза
ЭГДС	-	Эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	-	Электрокардиография (кардиограмма))
ЭТШ	-	Экзотоксический шок
ЭхоЭГ	-	Эхо Энцефалография
ЭЭГ	-	Электроэнцефалография

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, АКТУАЛЬНОСТЬ, КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ПСИХОТРОПНЫМИ СРЕДСТВАМИ, НЕ КЛАССИФИЦИРОВАННЫХ В ДРУГИХ РУБРИКАХ

Токсикологическая ситуация, сложившаяся во многих странах Мира, в том числе в России, характеризуется ростом употребления различных антидепрессивных, нейролептических, психостимулирующих средств и, соответственно, не снижающимся количеством острых отравлений этими препаратами, занимающими одно из ведущих мест в структуре госпитализированных больных отравлением. Это обстоятельство делает актуальной разработку клинических рекомендаций для обследования и лечения больных в группе отравлений психотропными средствами, не классифицированными в других рубриках, имеющими код по МКБ 10 Т43.

В группу Т43 «Отравление психотропными средствами, не классифицированное в других рубриках» включены следующие подгруппы:

Т43.0 – Отравления трициклическими и тетрациклическими антидепрессантами, 43.1 - антидепрессантами – ингибиторами монооксидазы, –43.2 - другими и неуточненными антидепрессантами.

Т43.3– антипсихотическими и нейролептическими препаратами, 43.4 – нейролептиками – производными фенотиазинового ряда, бутирофенона и тиоксантена, 43.5 – другими и неуточненными антипсихотическими и нейролептическими препаратами;

Т43.6 – психостимулирующими средствами, характеризующимся возможностью пристарстия к ним;

Т43.8– другими психотропными средствам, не классифицированными в других рубриках, 43.9 - психотропными средствами неуточненными.

Это различные по своей химической структуре психофармакологические, в том числе психостимулирующие средства, характеризующиеся возможностью пристарстия к ним. Основная масса препаратов – представителей данной группы используются в психиатрической практике как антипсихотические, нейролептические, антидепрессивные лекарства.

С токсикологической точки зрения наиболее значимыми являются трициклические антидепрессанты (Т43.0), нейролептики фенотиазинового ряда, производные бутирофенонов, тиоксантенов (Т43.3), некоторые другие нейролептики (клозапин) – Т43.5, а также производные амфетамина (Т43.6). Последние отличаются от основных представителей этой группы, как по фармакологическому действию, так и по токсическому эффекту, поэтому они будут рассматриваться отдельно, объединенными с препаратом из группы Т40, кокаином (Т40.5).

Обладая различным механизмом фармакологического действия, вещества группы Т43 (за исключением Т43.6) при отравлениях вызывают преимущественно расстройство со стороны центральной нервной системы, приводящее к ее угнетению вплоть до коматозного состояния, нейролептический синдром, а также токсическое поражение сердца, являющееся одной из ведущих причин его внезапной остановки.

3. КЛИНИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ Т43 (кроме Т 43.6)

3.1 Антидепрессанты

Т43.0–Т43.2 трициклические и тетрациклические антидепрессанты, антидепрессанты – ингибиторы моноаминоксидазы, другими и неуточненными антидепрессантами.

Антидепрессанты применяют главным образом при эндогенных депрессиях. Особенно эффективны при тревожно-депрессивных состояниях, уменьшают тревогу, ажитацию и собственно депрессивные проявления различной этиологии, особенно при астено-депрессивных состояниях, сопровождающихся моторной и идеаторной

заторможенностью, в том числе и при эндогенной депрессии, инволюционной климактерической депрессии, реактивной депрессии, депрессивных состояниях при психопатиях и неврозах, при алкогольных депрессиях, иногда при депрессии у больных шизофренией в комбинации с нейролептиками и т.д. Чаще всего отравления антидепрессантами происходят с суицидальной целью, реже – с целью самолечения. Кроме того, некоторые антидепрессанты употребляются с целью наркотического опьянения (тианептин – коаксил) часто в комбинациях с другими средствами, например, с амфетаминами. Основные представители антидепрессантов представлены ниже:

- трициклические антидепрессанты (ТАД): амитриптилин (триптизол), нортриптилин, имизин (имипрамин, мелипрамин, тофранил), анафранил, хлорпротиксен (труксал), азафен, тианептин (коаксил) и др.

- тетрациклические антидепрессанты: мапротилин (люддиомил) и миансерин; различные циклические: тразодон (дезирел, молипаксин), амоксапин, флюоксетин (прозак), номифензин, виллоксазин, пизотибен и др..

- антидепрессанты - избирательные ингибиторы моноаминоксидазы (иМАО): ниламид (ниамид, нуредаль), фенелзин, транилципрамин (трансамин), моклобемид, пиразидол.

- антидепрессанты - ингибиторы обратного захвата серотонина: флуоксетин, флувоксамин, циталопрам, сертралин, пароксетин

В отличие от ТАД остальные антидепрессанты обладают меньшей токсичностью при длительном применении, у них меньше выражено действие на сердце, вследствие чего реже встречаются нарушения внутрисердечной проводимости и аритмии. Однако при отравлении ими чаще возникают судороги (у детей). Избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина вызывают еще меньше побочных и токсических эффектов, главные из которых тошнота, реже рвота серотонинергического происхождения.

3.1.1 Механизмы токсического действия, токсические дозы и концентрация, токсикокинетика:

а) Органная токсичность ТАД – токсическое действие на ЦНС и сердце. Данных о преимущественной токсичности на другие органы не отмечается.

ТАД структурно сходны с фенотиазинами и карбамазепином. В основе их действия лежит блокада обратного захвата норадреналина, серотонина и частично дофамина. Антидепрессанты — блокаторы обратного захвата серотонина являются высокоселективными соединениями и в силу этого свойства проявляют умеренные токсические эффекты (тошноту, рвоту, нарушения поведения). Однако они представляют большую опасность при приеме в комбинациях с наркотическими анальгетиками, т. к. тогда вызывают «серотониновый» синдром, который характеризуется высокой летальностью.

Все препараты различаются по аффинности к центральным моноаминергическим нейронам. Так, кломипрамин (анафранил) более специфичен в отношении серотонинергических синапсов, дезипрамин более специфичен по отношению к норадренергическим структурам. ТАД блокируют центральные М-холинореактивные системы, вызывая центральный и периферический холинергический синдром, причем в токсических дозах наиболее выраженная продуктивная симптоматика развивается при отравлении амитриптилином, наименее выраженный психоз — при отравлении дезипрамином. Существенной особенностью препаратов этого класса является альфа-адренолитическое действие, клинически сопровождающееся ортостатической гипотензией. Оно более выражено у препаратов с четвертичным атомом азота (амитриптилин, доксефин, тримипрамин), по сравнению с соединениями, содержащими вторичный азот (дезипрамин, нортриптилин). Следует отметить, что альфа-адренолитический эффект и «альфа-адренолитический» синдром регистрируют практически у всех больных с отравлением ТАД при поздних сроках их поступления в стационар. ТАД также оказывают антигистаминное действие, которое усиливает седацию и понижает «судорожный порог», чем способствует возникновению судорог.

Ингибиторы МАО блокируют активность фермента, разрушающего норадреналин, дофамин и серотонин, в результате чего формируется избыток катехоламинов и гипертензионный синдром. Поскольку МАО локализована во многих органах, то отравление препаратами этой группы часто сопровождается развитием ишемических повреждений, таких как некрозы печени, инфаркты миокарда, инфаркты плаценты.

При комбинации иМАО с другими фармакологическими средствами (антигипертензивными, противоаритмическими, наркотическими анальгетиками, блокаторами обратного захвата серотонина) развиваются смертельные исходы, причиной которых считают развитие «серотонинового синдрома» (делирий, гипертермия, гипертензия, мышечная ригидность, рабдомиолиз) в результате фармакодинамического взаимодействия назначаемых препаратов с иМАО.

Ингибиторы МАО способны инактивировать пиридоксинзависимые ферментные системы (пиридоксин фосфокиназу, дофадекарбоксилазу, глутаматдекарбоксилазу) и тем самым провоцировать развитие судорожного синдрома, который обычно развивается на высоте делирия.

Антидепрессанты, проникая через биологические мембраны, связываются с белками плазмы, тканей, с элементами биологических мембран, проникают в митохондрии, оказывая мембранотоксическое действие на клетки миокарда и печени. В миокарде антидепрессанты вызывают блокаду входа натрия в волокна проводящей системы миокарда, особенно в волокна Пуркинью, подобно хинидину и новокаинамиду. В результате замедляется скорость развития О фазы потенциала действия, снижается проводимость в сердце и сила сердечных сокращений.

Одновременное усиление активности синусового узла (вследствие антихолинергического действия) на фоне снижения проводимости в А-V соединении и особенно в волокнах Пуркинью создает условия для развития эктопии, формирования идиовентрикулярных ритмов с широким комплексом QRS – по сути предтерминальных нарушений.

У препаратов различного химического строения выявлена различная аффинность к холинорецепторам, адренорецепторам и гистаминорецепторам мозга человека. Они позволяют оценить избирательную токсичность в ряду антидепрессантов и прогнозировать выраженность клинических синдромов (делирия, гипотензии, судорог).

Так, наиболее выраженный (и резистентный к лечению) делирий наблюдают при передозировках amitriptилина; наибольшим гипотензивным действием обладает доксепин; максимальная опасность судорожного синдрома существует тоже при отравлении доксепином и тримипрамином.

б) Смертельные дозы и концентрации.

Препарат	Концентрация в сыворотке крови (мкг/мл)			Концентрация в органах (летальная) мг%	Доза Токс./ летальная
	Терапевтическая	Токсическая	Летальная		
Амитриптилин	0,035-0,202	0,046-0,427	0,55-16,1	Печень 1,8-4,2 Почки 0,34-1,58	от 5 мг/кг с 5 мг/кг
Нортриптилин	0,046-0,253	0,5-1,3	10-26	Нет данных	>500 мг >1500 мг
Мапротилин	0,05-0,55	0,45-0,8	1-2	Нет данных	>500 мг >1500 мг
Амоксапин	0,01-0,2	Нет данных	3,0	Нет данных	
Доксепин	0,028-0,171	0,112-2,1	0,95-18,42	Нет данных	500 мг 2500 мг

3.1.2 Токсикокинетика антидепрессантов

Адсорбция. Являясь липофильными соединениями, антидепрессанты быстро адсорбируются в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность в ряду составляет: амитриптилин 30—60%, дезипрамин 33—51%, доксепин 13—45%, имипрамин 22—77%, нортриптилин 46—70%. В среднем время достижения максимальной концентрации в плазме составляет 1 ч.

Распределение. Соотношение распределения между кровью и тканями составляет 1:10, 1:30, с преимущественным накоплением препаратов в ткани мозга, печени и миокарда. Этот факт объясняет малую эффективность форсированного диуреза и гемодиализа при отравлении антидепрессантами.

Связь с белками плазмы составляет у амитриптилина – 95%, дезипрамина – 92%, имипрамина – 85%, нортриптилина – 93%.

Объем распределения для амитриптилина – 20 л/кг, кломипрамина от 7 до 20 л/кг, дезипрамина от 33 до 42 л/кг, доксепина – 20 л/кг, имипрамина – 15 л/кг, нортриптилина – 18 л/кг.

Биотрансформация осуществляется преимущественно в печени. При этом некоторые антидепрессанты образуют более токсичные метаболиты, по сравнению с исходной молекулой.

Элиминация. Главный способ элиминации — биотрансформация в печени. Амитриптилин выводится почками, в основном, в виде метаболитов, в неизменном виде выделяется 0,2-5% от введенной дозы. Дезипрамин, доксепин, имипрамин и нортриптилин выводятся почками в неизменном виде, составляющем за 24 часа 2,6%, 1%, 1,7% и 3% от общего количества принятого препарата соответственно.

Периоды полувыведения из плазмы крови составляют для амитриптилина – 17-40 ч., кломипрамина около 21 ч, доксепина – 8-25 часов. Для препаратов этой группы характерным является энтерогепатический цикл, что способствует длительному течению токсикогенной стадии.

3.1.3 Клиническая картина отравления антидепрессантами:

Симптомы отравления в основном возникают через 2—3 ч после приема. Степень выраженности клинических проявлений интоксикации зависит от механизма действия антидепрессанта, принятой дозы и экспозиции токсиканта от момента приема до госпитализации пострадавшего в стационар.

При приеме антидепрессантов могут наблюдаться сухость во рту, расширение зрачков, нарушение аккомодации, психомоторное возбуждение, ослабление перистальтики кишечника, задержка мочеиспускания, мышечные подергивания и гиперкинезы, а также сонливость, головокружение, тремор рук, парестезии, аллергические реакции, нарушение сердечного ритма.

3.1.3.1 При клиническом течении отравлений антидепрессантами наблюдаются следующие синдромы:

1. Синдром нарушения ЦНС, в том числе сопорозное состояние; поверхностная кома (потеря сознания со снижением рефлексов); глубокая кома (арефлексия).

2. Холинолитический (антихолинэргический) синдром периферического и центрального типа (ХЛС)

3. Синдром нарушения внешнего дыхания по аспирационно-обтурационному и центральному типу.

4. Синдром нарушения гемодинамики – экзотоксический шок.

5. Токсическое поражение сердца – первичный кардиотоксический эффект (ПКЭ).

6. Судорожный синдром.

Избирательное токсическое поражение сердца при отравлениях в клинической токсикологии принято обозначать как первичный специфический кардиотоксический эффект (ПКЭ), а токсиканты, вызывающие этот синдром, квалифицируют как кардиотоксические препараты.

ПКЭ – это комплекс остро возникающих расстройств ритма и проводимости сердца в токсикогенной стадии отравления на высоте определенной концентрации токсичного вещества в крови.

ПКЭ при отравлениях антидепрессантами указанных групп препаратов (преимущественно ТАД) возникает, как правило, при тяжелой степени отравления у 21,5% больных при концентрации препарата в крови свыше 4,5 мкг/мл.

Характерными ЭКГ-признаками ПКЭ является развитие полной блокады одной из ножек пучка Гиса; при этом в половине случаев в сочетании с АВ-блокадой 1 степени. Уширение комплекса QRS свыше 0,12 сек. и его деформация являются угрожающими признаками и в 11,5% приводят к развитию острой контрактильной недостаточности (ОКН). Клинически при этом отмечается бледность (мраморность) кожных покровов, глухие тоны сердца, слабое наполнение пульса в пределах 60-70 в минуту, низкое АД, снижение ударного и минутного объема крови, компенсаторного повышения ОПСС в 2,5-4,5 раза. Гиповолемия при этом имеет относительный характер и снижение массы циркулирующей крови отмечается не более чем на 12-25%. Указанные клинические признаки свидетельствуют о развитии экзотоксического шока по кардиогенному типу. При этом отмечается снижение на 40-60% сократительной функции сердца (СФС). Внезапная остановка сердца наблюдается при снижении СФС более чем на 50%.

Кроме изменений ЭКГ, характерных для ПКЭ у больных с отравлениями ТАД изредка (1-1,5%) наблюдаются пароксизмальные формы нарушения ритма: пароксизмальная тахикардия наджелудочкового и желудочкового типа. Эти формы аритмии наблюдаются при ХЛС и связаны с выраженным парасимпатолитическим действием ТАД.

Тяжесть отравления антидепрессантами определяется по степени расстройства сознания и нарушений сердечной деятельности (наличие и выраженность ПКЭ). Диагностика острой сердечной (контрактильной) недостаточности (ОСН) определяется наличием клинических признаков синдрома малого выброса сердца, снижением и нестабильностью АД - ниже 100/60 мм рт.ст.

Дифференциальный диагноз между ПКЭ у лиц пожилого возраста или наличия блокады, связанной с сопутствующим заболеванием сердца, проводится по ЭКГ в динамике в совокупности с остальными указанными признаками отравления.

Концентрация токсичного вещества в крови также может учитываться при определении тяжести отравления антидепрессантами, однако, ввиду весьма широкого диапазона концентраций решающего значения не имеет.

3.1.3.2 Клиническая картина по степени тяжести, осложнения

Легкая степень отравления характеризуется начальными симптомами расстройства сознания: сонливостью, оглушением, дезориентацией. У 30 % больных развивается ХЛС периферического типа (гиперемия кожи, сухость слизистых оболочек, мидриаз, тахикардия, умеренная артериальная гипертензия, зрительные галлюцинации).

Средняя степень тяжести отравления сопровождается поверхностным или глубоким сопором у всех больных. ХЛС периферического типа наблюдается у 40-45% больных. В 8-10 % при сопорозном состоянии возникает ХЛС центрального типа (двигательное возбуждение, слуховые галлюцинации) при сохранении характерных для ХЛС периферического типа тахикардии, артериальной гипертензии, мидриаза. Нарушение внешнего дыхания по аспирационно-обтурационному типу отмечается у 2,1%, судорожный синдром - у 0,8-1% больных.

Тяжелое отравление отличается глубоким расстройством сознания (кома). В 24,6% коматозное состояние приводит к нарушению внешнего дыхания смешанного типа (механическое и центральное нарушение). ХЛС наблюдается только после выхода из коматозного состояния и протекает вначале по центральному типу, переходя в периферический тип ХЛС. Судорожный синдром отмечается у 6% больных. Характерным является наличие ПКЭ с расширением комплекса QRS до 0,11-0,12 и более сек. вплоть до

полной поперечной блокады, сопровождающейся брадикардией, что является неблагоприятным прогностическим признаком. Отмечается также клиническая картина экзотоксического шока.

Осложнения следует рассматривать с двух позиций - токсикогенной и соматогенной стадий. Для первой характерны экзотоксический шок, ПКЭ, нарушение дыхания, судороги, которые можно охарактеризовать как клинические проявления тяжелого отравления антидепрессантами. В соматогенной стадии чаще всего наблюдаются трахеобронхит, пневмония, отек головного мозга, миоренальный синдром с острой почечной недостаточностью. Частота развития этих осложнений будет зависеть от того, насколько быстро пострадавший был госпитализирован, обследован, начато адекватное лечение.

Непосредственной причиной смерти являются: в токсикогенной стадии – ПКЭ с угрожающим жизни нарушением внутрисердечной проводимости, фибрилляция желудочков, экзотоксический декомпенсированный шок, эпилептический статус с гипертермией, нарушение дыхания (чаще по смешанному типу). Поэтому, при подозрении или установленном диагнозе отравления антидепрессантами больному обязательно необходимо провести ЭКГ исследование, в случае отравления средней и тяжелой степени обеспечить круглосуточным мониторингом сердечной деятельности, артериального давления и поместить в отделение/палату реанимации и интенсивной терапии до восстановления сознания, нормализации ЭКГ (комплекс QRS должен быть менее 0,1 сек.), при наличии самостоятельного адекватного дыхания.

В соматогенной стадии причиной смерти может быть сердечно-сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность на фоне тяжелых воспалительных изменений, сепсиса, отека головного мозга, острого эндотоксикоза, полиорганной недостаточности вследствие позиционной травмы, миоренального синдрома.

3.2 Антипсихотические и нейролептические препараты, другие психотропные средства, не классифицированные в других рубриках, неуточненные

T43.3-43.5, T43.8-43.9 – Антипсихотические и нейролептические препараты, нейролептики – производные фенотиазинового ряда, бутирофенона и тиоксантена, другие психотропные средства, не классифицированные в других рубриках, психотропные средства неуточненные назначают для лечения различных форм шизофрении, маниакальных состояний, при проведении профилактики суицидального поведения у лиц с пограничными расстройствами, используют в наркологии для лечения тяжелых форм «абстинентного» синдрома, в анестезиологии для потенцирования наркоза, анальгезии, профилактики послеоперационных психозов, в терапии, акушерстве, кардиологии и многих других областях.

Наиболее частыми причинами отравления являются попытки самоубийства, с целью одурманивания, с криминальной целью, самолечение.

T43.3 Антипсихотические и нейролептические препараты: клозапин (лепонекс, азалептин), пимозид, рисперидон, метоклопрамид (реглан) и др.

T43.4. Нейролептики - производные фенотиазинового ряда, бутирофенона и тиоксантена: хлорпромазин, тиоридазин (сонапакс, меллерил), левомепромазин (тизерцин), этаперазин, галоперидол, дроперидол, сульпирид (флуспирилен, эглонил), хлорпротиксен, трифлуперидол (триседил), тиоприд и др.

T43.2, 43.5, 43.8, 43.9 – Другие и неуточненные антидепрессанты, антипсихотические, нейролептические и психотропные средства: паксил (пароксетин), виллоксазин, циталопрам, гидроксизин, сультоприд, трифтазин (стелазин), тиопроперазин (мажептил), френолон (метофеназин), фторфеназин (модитен), препараты лития, и др.

С клинической точки зрения целесообразно выделить седативные нейролептики (хлорпромазин - аминазин, тизерцин, сординол, пропазин, труксал), успокаивающего-стимулирующего действия (этаперазин, меллерил, френолон, суксилеп, флуфеназин, флуспирилен), избирательного антипсихотического действия (сульпирид, пимозид,

галоперидол, трифтазин), общего (недифференцированного) антипсихотического действия (мажептил, лепонекс, триседил).

3.2.1 Механизм токсического действия антипсихотических нейролептиков

Основной механизм действия антипсихотических нейролептиков заключается в формировании блокады дофаминергических систем в мезолимбической области, на уровне базальных ганглиев и гипоталамуса. В зону действия антипсихотических нейролептиков первично вовлекается стриопаллидарная система ЦНС, в частности nigro-стриальные и nigro-каудальные проводящие пути, а также ядра гипоталамуса и триггерная зона. Изменения в других медиаторных системах являются вторичными, однако они весьма существенны по последствиям.

Считают, что чем более выражен дофаминолитический эффект препарата, тем выше его антипсихотический потенциал и тем в большей степени формируются экстрапирамидные нарушения.

При развернутом экстрапирамидном синдроме по типу серийных припадков в процесс вовлекаются глутаматергические, пуринергические и ГАМКергические структуры ЦНС. Изменяются взаимоотношения нейротрансмиссии и связанные с ней процессы переноса ионов, особенно кальция, с освобождением которого может произойти развитие контрактур и необратимых изменений в клетке по типу рабдомиолиза. Нарушается обусловленная дофамином гормональная регуляция организма.

Многообразие эффектов и их последствий приводит к многочисленным клиническим проявлениям при отравлении антипсихотическими нейролептиками, которые связаны не только с нарушением двигательной активности, но и с изменением уровня гормональных процессов (гиперпролактинемия), терморегуляции (злокачественный нейролептический синдром, "серотониновый синдром"), с нарушениями вегетативных функций (жизнеопасные изменения ритма, диэнцефальные расстройства, гепатиты, гемолитические анемии) и, наконец, с психическими нарушениями.

3.2.1.1 Клозапин (Азалептин; Алемоксан; Ипрокс; Клазарил; Клозарил; Лапенакс; Лепонекс; Лепотекс; Azaleptin; Azaleptinum; Alemoxan; Clozaril; Clazaril; Iprox; Lapenax; Lepotex; Leronex)

В отечественной фармацевтической промышленности данный препарат выпускается под торговым названием азалептин (лепонекс).

а) Фармакокинетика.

Азалептин быстро и достаточно полно всасывается в ЖКТ при пероральном и внутримышечном путях введения в организм. Максимальная концентрация в плазме крови определяется через 1-4 ч. Проникает через гематоэнцефалический барьер, однако накапливается в мозге в значительно меньших количествах, чем в печени, легких, почках. Наибольшее накопление препарата и его основного метаболита (норклозапина) отмечается в легких. Азалептин характеризуется высокой липофильностью, его связь с белками достигает 90-95%, абсолютная биодоступность – 50-60%. Объем его распределения достаточно высок – 2-5 г/кг, что обуславливает невысокое содержание препарата и его метаболитов в крови.

Метаболизм азалептина происходит, главным образом, в печени цитохромом P-4501A2 и P-4503A4 в процессе деметилирования, окисления ароматического кольца и конъюгации. Основными метаболитами печеночного окисления являются дезметилклозапин (норклозапин) и его глюкурониды, клозапин-NO (клозапин-N-оксид), 7-гидрокси-8-хлор-клозапин, Д-клозапин-сульфат и другие, которые обладают высокой связывающей способностью с белками сыворотки крови. Элиминация почками 50%; фекалиями 30%.

б) Терапевтическая, токсическая и летальная концентрации

Концентрации в сыворотке крови: терапевтическая 0,1-0,6 мкг/мл; токсическая 0,6-1,3 мкг/мл; летальная 3 мкг/мл. Летальная концентрация в цельной крови 4,5 мкг/мл; при этом концентрация в моче может достигать 11 мкг/мл.

в) Клиническая характеристика отравления по степени тяжести

Отравление легкой степени характеризуется начальными симптомами расстройства сознания: вялостью, сонливостью, адинамией в сочетании с умеренной тахикардией. Повышенная влажность кожных покровов отмечена лишь в 10% случаев, бледность – в 70% наблюдений. Зрачки средних размеров.

Отравление средней степени тяжести характеризуется развитием нейролептического синдрома (НЛС) и сопора – поверхностной комы (56,3%). НЛС, предшествующий переходу сопора в кому, по времени появления характеризуется как "ранний", отмечаемый при поступлении больных в стационар, и проявляется спутанностью сознания; зрительными галлюцинациями, которые чаще бывают однообразными, малодинамичными; психомоторным возбуждением, протекающим по типу центрального холинолитического (двигательное возбуждение не выражено, ограничено пределами постели); гиперсаливацией, бледностью кожных покровов, тахикардией, склонностью к гипотензии, тенденцией к сужению зрачков. Развиваются нарушение внешнего дыхания по аспирационно-обтурационному типу. Зрачки у большинства больных средних размеров. Отмечена склонность к гипотонии и тахикардии. Повышенная саливация была отмечена у 47,2% больных.

Отравление тяжелой степени отличается глубоким расстройством сознания (кома), которое в 46,6% приводит к нарушению внешнего дыхания, требующего проведения интубации трахеи и в 52% наблюдений – ИВЛ. Повышенная саливация была отмечена у 57% больных, тахикардия и гипотензия – у подавляющего числа пациентов.

После выхода больного из коматозного состояния развивается т.н. "поздний" НЛС, который отличается упорным течением, что связано с длительной задержкой токсиканта в организме. В отличие от "раннего", "поздний" НЛС характеризуется менее выраженной продуктивной психотической симптоматикой.

Психические расстройства и тахикардия, наблюдаемые при НЛС, вызванным отравлением клозапином, имеют определенное сходство с центральным ХЛС, развивающимся при отравлении ГАД, холинолитиками, антигистаминными и противопаркинсоническими препаратами. К дифференциально-диагностическим признакам следует отнести тенденцию к миозу, гиперсаливацию, бледность кожных покровов при действии клозапина и мидриаз, сухость кожи и слизистых при отравлении холинолитиками и другими препаратами антихолинэргического действия.

К типичным осложнениям отравления клозапином следует отнести пневмонию и отек головного мозга, вторичный соматогенный коллапс, развивающиеся на фоне пневмонии и длительно текущего НЛС вследствие характерной для клозапина длительной задержки в организме. Эти осложнения, как правило, являются ведущими причинами наступления смертельного исхода.

3.2.1.2 Производные фенотиазина, бутирофенона, тиоксанта, другие нейролептики и антипсихотические средства.

а) Механизм токсического действия

Все нейролептики являются конкурентными антагонистами ряда медиаторов: норадреналина, ацетилхолина, серотонина, гистамина, дофамина.

Антипсихотические средства способны подавлять энергетический обмен в тканях, угнетая ферменты дыхательной цепи, в т.ч. цитохромоксидазу, а также АТФазу, карбоангидразу, дегидрогеназы и пр. При приеме больших доз препаратов, помимо их основного седативного эффекта, проявляются также гипотензивный и гипотермический эффекты, возникают угнетение дыхательного центра, миорелаксация, нарушение рефлексов и судороги.

Совокупность всех вызываемых ими нарушений функций может быть представлена тремя основными группами:

— побочные и токсические эффекты, сопровождающиеся развитием чувства дискомфорта у больных: тахикардия, аритмия, поносы, запоры, нарушения зрения,

сухость во рту, головокружение, фотосенсибилизация и т. д.

— жизнеопасные побочные и токсические эффекты, которые требуют оказания экстренной медицинской помощи при острой передозировке препарата: нарушение сознания, синдром оглушения, сопор, кома, нарушение гемодинамики, экзотоксический шок, экстрапирамидные и другие неврологические расстройства (судорожный синдром), нарушения водно-электролитного баланса и КОС (гипертоническая гипергидратация, ацидоз), рабдомиолиз, агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

— побочные и токсические эффекты, субъективно не оцениваемые больными: эозинофилия, увеличение СОЭ, повышение трансаминазной активности,

б) Смертельные дозы и концентрации

Препарат	Концентрация в сыворотке крови (мкг/мл)			Концентрация в органах (летальная) мг%	Доза Токс./летальная
	Терапевтическая	Токсическая	Летальная		
Хлорпромазин	0,1-2,0	0,8- 3,0	>1,0	почки 0,07-2,1 печень 0,12-15,6, мозг 0,05-2,0	0,05 г/5-10 г
Левомепромазин	0,005-0,15	0,4	>0,4	Нет данных	Нет данных
Тиоридазин	0,05-0,5	1-5	> 2	Нет данных	Нет данных
Этаперазин	0,0004-0,03	0,05-0,1	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Галоперидол	0,005-0,04	0,05-0,5			
Хлорпротиксен	0,04-0,3	0,8			

в) Фармакокинетика

Нейролептики, в особенности производные фенотиазина хорошо растворяются в воде и липидах, он быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимум концентрации в крови достигается через 2—4 ч после приема. При использовании терапевтических доз часть препарата выводится с фекалиями, часть с мочой. Время полувыведения препарата равно 6—12 ч (в зависимости от состояния функции печени).

При приеме очень больших доз выведение растягивается до 6 дней. Следует учесть, что действие препарата может сохраняться даже после почти полного его выведения из организма.

Препараты этой группы циркулируют в составе энтерогепатического цикла, биотрансформация, в частности, фенотиазинов происходит в печени, метаболиты (и в незначительном количестве исходные продукты) выводятся печенью и почками. В результате длительность эффекта зависит от трех факторов: действия токсиканта, энтерогепатической циркуляции и активности метаболитов.

г) Клиническая картина отравления

Общими для клинической картины отравления нейролептиками и антипсихотическими препаратами являются, прежде всего, психоневрологические расстройства, имеющие свою специфику для каждого вида препаратов. В соответствии с их влиянием на различные медиаторы проявляются соматовегетативные расстройства.

Специфичность, отмечаемая при применении препаратов в терапевтических дозах, исчезает с нарастанием интоксикации: наблюдается течение, подобное отравлению снотворными средствами. Токсичность существенно повышается при одновременном воздействии алкоголя, опиатов, наркотических и снотворных препаратов, психофармакологических веществ, симпатомиметических средств (возможно парадоксальное действие) или вследствие предшествовавших заболеваний ЦНС, печени, почек и сердечно-сосудистой системы.

Очень типично появление в начале отравления чувства тяжести в подложечной

области, тошноты и рвоты. В дальнейшем рвотный рефлекс подавляется, и рвоту вызвать не удастся, даже при применении специальных средств.

Совокупность представленных нарушений проявляется в клинической картине отравления. Развитие интоксикации характеризуется синдромом оглушения, при котором происходит постепенная смена фаз процесса из-за воздействия нейролептиков на различные медиаторные системы. Так, при отравлениях производными фенотиазина, тиоксантена средней степени тяжести регистрируется «антихолинергический» синдром при дальнейшем развитии интоксикации формируется «альфа-адренолитический» синдром, который переходит в экзотоксический шок. Следует отметить, что фенотиазины вызывают глубокую блокаду альфа-адренорецепторов терминального отдела сосудистого русла, с чем связана его резистентность к проводимому лечению, в частности, нарушения гемодинамики (потеря чувствительности к вазопрессорам). Также необходимо помнить о возможности возникновения судорожного синдрома и элементов экстрапирамидных нарушений, поскольку фенотиазины присущи гистаминолитическое и дофаминолитическое действие.

При отравлении легкой степени основным симптомом является апатия и вялость. Больные жалуются на слабость, головокружение. В дальнейшем появляется сонливость, расслабление тонуса мышц и, наконец, длительный сон, из которого отравленные могут быть выведены лишь с трудом и на короткое время. В некоторых случаях регистрируют расширение зрачков с нарушением реакции на свет (хлорпротиксен), для отравления производными фенотиазина, галоперидолом, характерен миоз. Никаких расстройств функции дыхательной или сердечно-сосудистой систем обычно не наблюдают. Возможно лишь появление умеренно выраженной тахикардии.

Для отравления средней тяжести характерно угнетение нервной системы до состояния сопора, на фоне которого периодически появляются признаки ее возбуждения. Характерно сужение зрачков, но может быть и их расширение. Рефлексы могут быть ослабленными, но чаще наблюдают гиперрефлексию; возможно возникновение дистонии мышц. Отмечают ригидность мышц затылка, тризм с вынужденными гримасами, спастичность конечностей, кривошея, судороги типа атетоза, иногда появляются патологические рефлексы, каталептоидные состояния.

Возможно возникновение одышки. При длительном нарушении дыхания и гипотензии возможно появление цианоза. Обычно регистрируется снижение температуры тела, однако в некоторых случаях отравление средней тяжести протекает с гипертермией. Сравнительно часто возникает парез кишечника. Мочеотделение, как правило, задержано. В крови отмечена лейкопения, содержание сахара и калия в крови умеренно повышается; щелочные резервы и хлориды снижаются. В моче появляются белок, эритроциты, лейкоциты, сахар, ацетоновые тела.

Отравление тяжелой степени характеризуются развитием комы. Дыхание становится поверхностным, стонущим и хрипящим, а в дальнейшем приобретает характер периодического типа Чейн - Стокса. Кожа бледная, покрывается липким холодным потом.

Появляется цианоз. Рефлексы могут быть усилены, но потом утрачиваются. Исчезает и реакция зрачков на свет. Сердечная деятельность ослабевает, и артериальное давление падает. Пульс обычно учащен, слабого наполнения и напряжен. На этой стадии часто возникают судороги, которые могут быть и клоническими, и тоническими, типа опистотонуса, и типа карпопедального спазма. Обычно судороги бывают слабыми, но длительными и повторными.

По времени возникновения судороги могут и предшествовать угнетению дыхательного центра, и возникать уже на фоне развившейся комы или коллапса.

Смерть наступает в результате паралича дыхательного центра или падения артериального давления и сердечной недостаточности. Даже без лечения после приема большой дозы препарата смерть обычно не бывает мгновенной. Наиболее часто она наступает на 2-3-и сутки. Выздоровление в среднем наблюдается на 4-5-й день, однако

после исчезновения острых явлений возможны длительные головные боли и нарушение психики типа депрессии. После тяжелых отравлений может возникать ретроградная амнезия.

Осложнения способствуют наступлению летального исхода. Они могут возникнуть на разных стадиях и при разных степенях тяжести интоксикации. Типичным осложнением ведущим к смертельному исходу, является пневмония. На фоне восстановления функций ЦНС даже после исчезновения симптомов острого отравления, могут возникать *паркинсоидные явления* с тремором, спастичностью, что более типично для детей старшего возраста.

Экстрапирамидный синдром

Нарушения функции ЦНС, включающие экстрапирамидные синдромы, акатезию, хореоатетоз и злокачественный нейролептический синдром, характерны для отравления нейролептиками.

Клиническая картина экстрапирамидных расстройств идентична симптомам, возникающим при болезни Паркинсона. Выделяют следующие клинические варианты:

- акинето-гипертонический (повышение мышечного тонуса сгибателей и разгибателей, нарушение координированных движений, вегетативные дисфункции в виде саливации и гипергидроза);
- гиперкинетический синдром (наличие тремора, гиперкинезов, акатезии в виде склонности к изменению положения тела, тонус мышц повышен);
- гиперкинетический синдром (выраженная тахикинезия с непреодолимой потребностью двигаться, больные «елозят» в кровати, не находя удобного положения, наблюдаются суеживость, агитация, общее психомоторное возбуждение);
- дискинетический синдром в виде дистонии (пароксизмальные сокращения различных групп мышц).

Пароксизмы экстрапирамидного синдрома классифицируют как по времени их возникновения (при формировании комы или при выходе из нее — аналогично тому, как развивается психическая гиперпродукция при отравлении холиноблокаторами), так и по степени тяжести их проявлений (единичные или серийные разряды, острые или стертые формы).

В легких случаях возникает гипокинезия, ригидность мышц затылка, тризм, тремор, которые могут проходить самостоятельно.

При проявлениях средней степени тяжести может наблюдаться тортиколиз (кривошея), окулогирный криз (судорога взора), акинето-гипертонический синдром в целом.

Тяжелые формы экстрапирамидного синдрома включают в себя развитие серийных торсионных спазмов (тоническое сокращение мышц туловища с перекручиванием), серийных пароксизмов синдрома Куленкамфа-Тарнова (шейно-язычно-массеторовый синдром), а также любые двигательные кризы с дискинезиями и вегетативными нарушениями (экситомоторные кризы), проявляющиеся в форме серийных припадков. Они способны провоцировать развитие висцеро-висцеральных рефлексов (например, тонзилокардиальных), которые могут приводить к экстрасистолам, фибрилляции желудочков и так называемому синдрому «внезапной смерти».

Акатезии. Большинство авторов относят к одному из вариантов развития экстрапирамидных синдромов (синдром «беспокойных ног»).

Хореоатетоз. Представляет собой двигательные расстройства, обусловленные избыточной дофаминергической трансмиссией. Основной «токсикологической причиной» развития хореоатетоза является применение кустарно изготовленных амфетаминов с «необратимым нейролептическим действием» с целью получения наркотического действия. Хореоатетозы подобного типа являются злокачественными, часто приводят к смертельным исходам или глубокой инвалидизации больных, т. к. только что названный «препарат» избирательно разрушает нигральные дофаминергические нейроны,

увеличивает уровень моноаминоксидазы, что приводит к развитию хореоатетоза, психоза, инфаркта миокарда и аритмий.

Дифференциальная диагностика экстрапирамидного синдрома

Среди органических заболеваний, клинические проявления которых могут протекать с развитием экстрапирамидных нарушений, следует отметить: энцефалиты и менингиты, синдром Рея с судорожным компонентом, гепатоцеребральную дегенерацию, ригидные формы хореи Гентингтона, алкогольный делирий, истинные формы болезни Паркинсона, очаговые поражения сосудистой, опухолевой и травматической этиологии, тиреотоксикоз.

Иногда дифференциальная диагностика представляет большие трудности, особенно при брадикардических формах акатезии, однако следует помнить, что экстрапирамидные нарушения лекарственной природы характеризуются остротой, лабильностью клиники, обычно быстро и полно купируются препаратами-корректорами. Проведение люмбальной пункции позволяет отдифференцировать инфекционные и травматические поражения. «Антихолинергический» синдром приводит к выраженному снижению моторики кишечника, чего не наблюдают при тиреотоксикозе. Неоценимую помощь оказывает химико-токсикологическая диагностика биосред.

Злокачественный нейролептический синдром является редким и тяжелым осложнением, он характеризуется прогрессивно нарастающим повышением температуры тела и ригидностью мышц на фоне вегетативных нарушений. Летальность достигает 15%—22%. Точные причины развития этого синдрома неизвестны. Считают, что в основе его развития лежит блокада центральных дофаминергических рецепторов, интенсивная продукция тепла, неадекватная кожная вазоконстрикция; отмечена роль высокой температуры внешней среды, способствующей усилению выработки пролактина.

Развитие синдрома начинается с увеличения температуры тела, которая не купируется обычными средствами, нарастает ригидность мышц. Клиническая симптоматика нарастает в течение 24—72 ч, синдром протекает на фоне гипергидроза, что ведет к дополнительной потере жидкости. Обратное развитие симптомов происходит в течение 5—10 дней (при отравлении длительно действующими препаратами — 10—21 день).

Последствием злокачественного нейролептического синдрома являются:

- гипотензия, дегидратация, прямое (термическое) кардиотоксическое действие;
- повреждение ткани мозга за счет гипоксии, гипертермии, судорожной активности;
- развитие коагулопатии и рабдомиолиза;
- развитие почечной недостаточности за счет миоглобинурии;
- развитие аритмий за счет метаболического ацидоза;
- развитие гиперкалиемии за счет распада мышечной ткани.

Диагноз злокачественного нейролептического синдрома может быть поставлен после исключения инфекций ЦНС, ригидной формы хореи Гентингтона, тяжелых дистонических реакций, а также при тепловом «ударе» у лиц, получающих нейролептики в терапевтических дозах для лечения других заболеваний.

В большинстве случаев злокачественный нейролептический синдром развивается после приема галоперидола и флуфеназина, однако описаны случаи подобного осложнения после отравления фенотиазинами и тиоксантенами.

Водно-электролитный обмен — высокие (даже однократно вводимые дозы) аминазина способны увеличить секрецию антидиуретического гормона, задержать выведение Na^+ , тем самым увеличить экстрацеллюлярный объем, что, в конечном счете, сопровождается задержкой жидкости в организме и развитием гипертонической гипергидратации. Развитие дисгидрии сопровождается дальнейшими нарушениями ионного баланса и в первую очередь по K^+ , Cl^- , HCO_3^- и Ca^{++} .

4. ДИАГНОСТИКА

Диагностика проводится по общепринятому принципу при острых отравлениях. Тем не менее, имеются определенные особенности сбора токсикологического анамнеза, часто связанные с известными особенностями пациентов, страдающих психическими расстройствами и заболеваниями и принимающих психофармакологические препараты эпизодически или курсами по назначению психиатра. При этом, встречаются случаи, когда принимаются с суицидальной целью психофармакологические препараты, назначенные кому-то из родственников или знакомых пациента. Выяснение таких сведений позволяет уточнить наименование лекарственного препарата, по возможности дозу, время употребления. В ряде случаев пострадавший может сообщить о наименовании и дозе принятого препарата, но не исключена ситуация, когда пациент не сообщает эти сведения вследствие особенностей своего психического состояния. В этом случае необходимо постараться найти подтверждения очевидцев приема лекарственных препаратов из рассматриваемых подгрупп в дозе, превышающей максимальную терапевтическую. Следует при этом заметить, что собрать более или менее точный токсикологический анамнез удастся далеко не всегда, в особенности, если отравление комбинированное вследствие одномоментного приема лекарств разных групп. В таком случае определенную информацию можно получить после осмотра места происшествия (упаковки из-под таблеток, «прощальные записки»), а также при клинической диагностике

Поэтому, наиболее объективной и доступной для исследования будет клиническая картина отравления.

4.1 Клиническая диагностика

Клиническая диагностика основывается на наличии следующих признаков: а) нарушение сознания; б) клинические симптомы периферического, а также центрального холинолитического синдрома - при начальных расстройствах сознания; в) тенденция к артериальной гипотонии (при отравлении производными фенотиазина); г) нейролептический синдром при начальных расстройствах сознания и при выходе из комы. Наиболее сложно бывает диагностировать отравление антидепрессантами.

При этом отравлении имеет значение анамнез, указывающий на возможный или подтвержденный очевидцами прием лекарственных таблетированных препаратов в характерной упаковке (стеклянные пузырьки с таблетками по 0,25 мг, 50 штук в упаковке - 1250 мг). Следует обратить внимание на следующих признаков: а) нарушение сознания; б) клинические симптомы периферического, а также центрального ХЛС - при начальных расстройствах сознания или после выхода из комы; в) характерные нарушения ЭКГ в виде ПКЭ – с начальными проявлениями (AV-блокада 1 степени и замедление внутрижелудочковой проводимости с расширением комплекса QRS до 0,11 сек) и дальнейшим развитием полной внутрижелудочковой блокады ножек пучка Гиса;

4.2 Лабораторная диагностика отравления психотропными лекарственными препаратами, не классифицированными в других рубриках.

4.2.1 *Клинико-биохимическая диагностика* отравления препаратами этой группы специфики не имеет и отражает только общее состояние пострадавшего, в особенности в случае тяжелого течения и развития осложнений.

4.2.2 *Химико-токсикологическая диагностика отравления психотропными лекарственными препаратами, не классифицированными в других рубриках.*

Химико-токсикологическое исследование проводится с целью подтверждения клинического диагноза, а также для дальнейшего контроля эффективности лечения и представляет собой двухэтапный процесс – качественное обнаружение наличия препарата в организме и количественное его определение.

Наиболее доступным с технической и экономической точек зрения является качественное обнаружение *антидепрессантов, клозапина, производных фенотиазина, бутирофенона, тиоксантена, других нейролептиков, антипсихотических средств, амфетаминов и других психотропных средств* в моче методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), которая позволяет осуществить скрининг и выявить не только

исходные препараты, но и их метаболиты, в том числе более токсичные, например – метаболит амитриптилина нортриптилин, клозапина – дезметилклозапин (норклозапин), а также присутствие других лекарственных препаратов, которые могут оказывать влияние на клиническую картину отравления. По наличию и характеру метаболитов можно ориентировочно судить о давности наступления отравления (если пациент, конечно, ранее не получал эти препараты в виде курсового лечения). Предел обнаружения препаратов при ТСХ составляет 10 мкг/мл. *Амфетамины* можно также определить качественно с помощью тест-полосок методом иммуно-хроматографического анализа (ИХА), а также качественно и количественно методом поляризационно-флюоресцентного иммуноанализа (ПФИА) в моче, *амитриптилин* - в крови. Предел обнаружения при исследовании на приборе AxSYM (Abbot-США) – 0,02 мкг/мл. Количественное определение *антидепрессантов, клозапина, производных фенотиазина, других нейролептиков, антипсихотических средств, амфетаминов и других психотропных средств* проводят методами газовой жидкостной хроматографии (ГЖХ), высоко-эффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС) с использованием оборудования и материалов, рекомендованных приказом Минздравсоцразвития №40 от 27.01.2006 «Об организации проведения химико-токсикологических исследований при аналитической диагностике наличия в организме человека алкоголя, наркотических средств, психотропных и других токсических веществ» При выборе технологии исследования следует руководствоваться рекомендованным списком литературы, представленным в приказе №289 от 5.10.98г. «Об аналитической диагностике наркотических средств, психотропных и других одурманивающих веществ в организме человека», Методическим указаниям «Химико-токсикологический анализ веществ, вызывающих одурманивание» Утв.№103-91; Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических веществ. М, Мысль, 1993; Симонов Е.А., Найденова Л.Ф., Ворнаков С.А. Наркотические и психотропные вещества, контролируемые на территории Российской Федерации. Одобрено Постоянным комитетом по контролю наркотиков Протокол №2/85-2002 от 28.10.2002. М., 2003. Следует отметить, что ГЖХ, ВЭЖХ, ГХ-МС обладают селективностью, высокой точностью и поэтому относятся к подтверждающим методам.

Конкретные оборудование и метод (медицинская технология) для качественного обнаружения и уточнения концентрации в биожидкостях пациента определяются в каждом случае конкретной клинической ситуацией (в соответствии с техническими возможностями лаборатории). Предел определения, чувствительность и воспроизводимость исследования зависят от выбранной аналитической схемы и представлены в методиках и инструкциях к оборудованию.

Обязательным является исследование наличия и уровня этилового алкоголя в крови и в моче, поскольку это необходимо для дифференциальной диагностики состояния опьянения от прочих заболеваний ЦНС, помимо этого, выявление наличия этилового алкоголя имеет клиническое значение, поскольку его присутствие усиливает наркотическое действие психотропных препаратов.

Исследование крови и мочи на **этиловый алкоголь** проводится методом газожидкостной хроматографии, обеспечивающим высокую точность (чувствительность 0,005 г/л этанола) и специфичность исследования

4.3 Дифференциальная диагностика отравления психотропными лекарственными препаратами, не классифицированными в других рубриках (кроме Т43.6).

В типичных случаях диагностика отравлений психотропными лекарственными препаратами, не классифицированными в других рубриках (кроме Т43.6) не представляет значительных сложностей. Однако следует учитывать, что отравление этими лекарственными препаратами может, с одной стороны, маскировать, а с другой, само провоцировать развитие коматозных состояний. Обычно дифференциальная диагностика токсической комы проводится с закрытой травмой головного мозга, церебральными

сосудистыми катастрофами, соматическими комами (диабетической, гипогликемической), другими отравлениями психотропными веществами (например, лекарственными средствами снотворно-седативного действия). Наличие тяжелых повреждений, стойкой очаговой неврологической симптоматики, затяжное течение комы, отсутствие положительной динамики на проводимое лечение свидетельствует в пользу черепно-мозговой травмы и является основанием для углубленного обследования с использованием рентгенографии черепа, ЭхоЭГ, ЭЭГ, компьютерной томографии, люмбальной пункции.

Отравление антидепрессантами приходится дифференцировать с отравлением препаратами, вызывающими антихолинергический синдром и ПКЭ.

При отсутствии преморбидного фона антихолинергические вещества группы атропина, антигистаминные и противопаркинсонические препараты, хлорпротиксен, клозапин не вызывают специфических изменений на ЭКГ и не расширяют комплекс QRS. Помимо психических расстройств общим поводом для дифференциальной диагностики является наличие тахикардии, артериальной гипертензии.

Центральный «антихолинергический» синдром или ХЛС при отравлении антихолинергическими средствами оказывается менее резистентным к лечению по сравнению с антидепрессантами. При отравлении кокаином и амфетаминами (психомоторное возбуждение, тахикардия, артериальная гипертензия) определяется умеренный гипергидроз, отсутствует расширение комплекса QRS. При отравлении фенотиазинами гипертензивная фаза отсутствует, с самого начала отравления развивается гипотензия, кроме того, не характерен центральная антихолинергический эффект. Развитием нарушения психики и кардиотоксического эффекта может сопровождаться отравление хлорохином, однако, общая клиническая картина отравления значительно отличается, в том числе характер психических расстройств.

Особенно большие трудности возникают тогда, когда соматическая или лекарственная кома развивается на фоне алкогольного опьянения. Так, при сочетании острого отравления этанолом с гипогликемией может наблюдаться замедленное развитие картины последней, отсутствовать высокий мышечный тонус в начальных стадиях, профузная потливость. В подобных случаях для дифференциальной диагностики, особенно на догоспитальном этапе, целесообразно внутривенное введение 40 – 80 мл 40% раствора глюкозы, оказывающее быстрый «пробуждающий» эффект, если утрата сознания обусловлена преимущественно низким уровнем сахара в крови.

5. ЛЕЧЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ ПОДГРУПП Т43.0–Т43.2, Т43.3–43.5, Т43.8–43.9

5.1 Общие принципы лечения

Специфическая терапия. С целью купирования центрального антихолинергического синдрома используются препараты из группы ингибиторов холинэстеразы – аминостигмин 0,1% раствор, нивалин (галантамин) 0,25%-0,5% раствор для взрослых, 0,1% - р-р для детей младшего возраста, которые вводятся внутривенно струйно или капельно на физиологическом растворе, внутримышечно. При появлении экстрапирамидных расстройств показано введение корректоров (тригексифенидил – циклодолв таблетках) или акинетон (бипериден) парентерально. Доза и количество инъекций подбираются индивидуально.

Детоксикация. Учитывая, что отравления этими препаратами происходят преимущественно перорально, а также характерный для этих препаратов энтерогепатический цикл, одним из приоритетных методов удаления из организма является усиление естественной детоксикации:

- промывание желудка через зонд;
- гастроэнтеросорбция (активированный уголь, полисорб, энтеросорб и др.);
- фармакологическая стимуляция кишечника (сочетание активированного угля с слабительными средствами и препаратами, усиливающими перистальтику кишечника)

(например, серотонин);

При отравлениях легкой и средней степени тяжести эти мероприятия, как правило, быстро приводят к положительной клинической динамике. В случаях, соответствующих тяжелой степени отравления (кома, ПКЭ, экзотоксический шок) методом выбора является кишечный лаваж - введение в кишку через двухпросветный кишечный зонд солевого электролитного раствора в количестве до 30 литров с последующей диареей, ориентировочно в таком же количестве.

- Форсированный диурез, учитывая выраженную связь антидепрессантов и нейротропиков с белками плазмы, не обладает высокой эффективностью, и как самостоятельный метод детоксикации может применяться только при отравлениях легкой степени тяжести.

Экстракорпоральная детоксикация целесообразна при отравлении тяжелой степени (кома, ПКЭ). Из методов экстракорпоральной детоксикации предпочтение отдается гемосорбции (ГС) в сочетании с непрямым электрохимическим окислением, магнитной и ультрафиолетовой обработкой крови в определенной последовательности.

Алгоритм проведения экстракорпоральной детоксикации следующий:

а) первый шаг - внутривенное капельное введение 0,06% раствора натрия гипохлорита, способствующего ускорению процесса распада молекул антидепрессанта, клозапина до нетоксичных метаболитов, а также веществ средней молекулярной массы, определяющих наличие и тяжесть эндотоксикоза, 0,06% раствор натрия гипохлорита может использоваться как самостоятельный метод детоксикации при отравлении средней тяжести, а также одновременно с кишечным лаважом.

б) проведение магнитной обработки крови с целью улучшения её реологических свойств перед гемоперфузией. ГС способствует более быстрому восстановлению сознания, а также купированию ПКЭ.

в) Для профилактики и лечения воспалительных процессов в легких целесообразно использование методов физической гемотерапии – ультрафиолетовой и лазерной.

При тяжелых отравлениях наиболее выраженный терапевтический эффект возможен при сочетании ГС и кишечного лаважа, поскольку последний препятствует поступлению токсиканта из кишечника в кровь (учитывая энтеро-гепатический цикл), закрепляя таким образом детоксикационный эффект ГС. Наиболее показан этот комплекс при отравлении ТАД с выраженным ПКЭ с высоким риском внезапной остановки сердца..

Симптоматическая терапия. Одной из наиболее важных задач симптоматической терапии является профилактика и устранение ПКЭ (нарушение сердечного ритма и проводимости, снижение сократительной функции миокарда). С этой целью, начиная с отравлений средней степени тяжести, проводится терапия неспецифическими мембранопротекторами, включающая в/м введение 30% масляного раствора витамина Е до 300 мг в сутки, в/м 5% раствор унитиола до 2 г. в сутки, кортикостероидных гормонов (гидрокортизона до 500 мг, преднизолона до 120-300 мг в сутки).

С целью улучшения сократительной функции миокарда предпочтение отдается добутамину. Это кардиотоническое средство негликозидной природы. Положительное инотропное действие связано со стимуляцией бета1-адренорецепторов миокарда. Оказывает слабое стимулирующее действие на бета2- и альфа1-адренорецепторы. Вызывает умеренное положительное хронотропное действие. ЧСС существенно не увеличивается при назначении в обычных дозах. Добутамин увеличивает ударный (УОК) и минутный (МОК) объем крови, снижает конечное диастолическое давление левого желудочка, общее периферическое сопротивление сосудов и сосудистое сопротивление в "малом" круге кровообращения. Скорость инфузии, необходимая для повышения МОК - 2.5-10 мкг/кг/мин. Возможно увеличение скорости введения до 20 мкг/кг/мин. В редких случаях применяют скорость вливания до 40 мкг/кг/мин. Детям вводят в дозе 5-20 мкг/кг/мин (минимальная эффективная доза для детей оказывается часто более высокой, чем для взрослых, в то же время максимальная доза для детей ниже, чем для взрослых).

Прекращение введения добутамина проводится постепенным снижением скорости введения до 5 мг/кг в течение часа. Следует помнить, что при развитии ПКЭ сердечные гликозиды противопоказаны!

Для профилактики нарушений сердечного ритма и проводимости при отравлении амитриптилином используется 4% раствор бикарбоната натрия в/в капельно – 500 мл. При экстрасистолической аритмии, пароксизмальных нарушениях ритма рекомендуется введение блокаторов β -адренорецепторов, в частности, пропранолола (обзидан) в дозе 0,1-0,2 мг/кг в небольшом количестве физиологического раствора. Однако, следует помнить, что блокаторы β -адренорецепторов противопоказаны при выраженной гипотензии, брадикардии различного типа, бронхоспазме. В случае отсутствия эффекта проводимой кардиозащитной, противоаритмической терапии при синоатриальной или AV-блокаде III степени показана чреспищеводная или трансвенозная электрокардиостимуляция.

Наряду со специфическими механизмами действия ядов, тяжесть состояния больных также обусловлена формированием неспецифических механизмов поражений, связанной с нарушениями регулирующей функции ЦНС, в первую очередь, с нарушениями дыхания. В конечном счете, неспецифические механизмы реализуются в гипоксических повреждениях. С целью коррекции токсических и гипоксических поражений больным с острыми отравлениями психотропными препаратами рекомендуется назначение субстратных антигипоксантов, содержащих сукцинат – реамберина (Меглюмина натрия сукцинат) и цитофлавина (Инзозин+Никотинамид+Рибофлавин+Янтарная кислота).

Лечение ЭТШ также представляет серьезную задачу. Исходя из того, что при тяжелых отравлениях антидепрессантами, в частности ТАД, шок носит смешанный характер: гиповолемический, кардиогенный, аритмогенный, описанные выше мероприятия также направлены на лечение шока. Гиповолемия, как правило, носит характер относительной, поэтому коррекцию объема циркулирующей крови (ОЦК) необходимо проводить под тщательным контролем ЦВД, гематокрита. Для восполнения ОЦК используют кристаллоидные, коллоидные, плазмозамещающие растворы, сбалансированные растворы электролитов.

С целью улучшения деятельности сердца проводят также терапию препаратами, улучшающими метаболизм миокарда (витамины, кокарбоксилаза, препараты калия и др.), реологические свойства крови.

При развитии судорог вводятся противосудорожные средства, чаще всего – производные бензодизепина.

В случае нарушения дыхания лечение проводится по общепринятым в анестезиологии-реаниматологии принципам: ИВЛ, санационная бронхоскопия, инфузионная терапия с целью увеличения ОЦК, улучшения микроциркуляции, коррекции водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния, уменьшения проявлений экзо- и эндотоксикоза, коррекции метаболических расстройств (субстратные антигипоксанты – реамберин, цитофлавин).

Лечение пневмонии помимо антибактериальной терапии включает антикоагулянты, цитофлавин, иммуностимулирующие препараты, а также ультрафиолетовое облучение и лазерную обработку крови. Антибиотики следует назначать с учетом чувствительности микрофлоры мокроты к ним.

При формировании токсико-гипоксической энцефалопатии в ближайшие часы после поступления больного в стационар в комплекс лечебных мероприятий следует включать гипербарическую оксигенацию (ГБО), препараты янтарной кислоты – цитофлавин, реамберин, мексидол (Этилметилгидроксипиридина сукцинат).

Общий объем активного лечения синдрома позиционного сдавления мягких тканей при отравлении антидепрессантами устанавливают на основании данных осмотра (трофические расстройства в типичных местах), клинического обследования больных (объем диуреза) и показателей лабораторно-инструментального исследования

(определение миоглобина в моче и крови, анализы мочи, биохимические исследования функции почек). На ранних этапах заболевания (до 8–10-х суток), когда в крови определяется высокая концентрация миоглобина и СМ, обязательно проведение афферентных и сорбционных методов: плазмафереза, плазмасорбции, гемосорбции и лимфосорбции. Для снижения азотемии, коррекции водно-электролитного баланса и КОС показана гемодиализация. Для восстановления диуреза ежедневно следует проводить одну или несколько (по показаниям) процедур экстракорпоральной детоксикации организма. Из диализно-фильтрационных методов наибольшее влияние на состояние водных секторов оказывает гемодиализация.

Лечение экстрапиримидных расстройств будет определяться степенью тяжести и выраженностью клинических проявлений. В легких случаях – судорожное тоническое сокращение отдельных групп мышц, выражающееся в кривошее, запрокидывании назад головы будет достаточно назначения противосудорожных препаратов (реланиум) или противопаркинсонических (амантадин, акинетон), при более тяжелых проявлениях может возникнуть необходимость инфузионной терапии по типу форсированного диуреза, постоянный контроль функции дыхания, сердечно-сосудистой системы. Наиболее сложным с точки зрения лечения, прогноза представляется злокачественный нейрорелентический синдром. Лечение должно включать следующие мероприятия (по «IPCS INTOX Databank», Treatment Guides):

1. Внутривенное введение жидкостей для восполнения объема циркулирующей крови, который может быть снижен вследствие дегидратации, гипертермии, тремора, гиперкинезов, вазодилатации. Предпочтение следует отдавать кристаллоидам.

2. Борьба с гипертермией – жаропонижающие средства, внешнее охлаждение;

3. Использование миорелаксантов при выраженном мышечном гипертонусе (баклофен, дантролен*), в наиболее тяжелых случаях – панкурониум (павулон);

4. Имеются рекомендации по применению бромкриптина перорально или через зонд в дозе от 2,5 до 10 мг/сутки;

5. При выраженной тахикардии, гипертензии рекомендуется введение нифедипина (однако, механизм его положительного эффекта в данном случае не ясен).

Лабораторный и инструментальный контроль.

Клинико-биохимические лабораторные исследования включают общий анализ крови, мочи, уровень электролитов, глюкозы, остаточный азот, мочевины, креатинина, при позиционной травме, рабдомиолизе - КФК. Важным тестом является определение газов крови и КОС, рентгенография грудной клетки. Обязательным является исследование ЭКГ в динамике, мониторное наблюдение за деятельностью сердца, дыханием и частое измерение температуры тела. Химико-токсикологические исследования.

5.2 Лечение отравления у детей проводится по тем же принципам, что и взрослых с учетом возрастных требований и особенностей. Особенности сбора анамнеза у детей заключаются в том, он должен обязательно осуществляться со слов родителей, опекунов или ближайших родственников ребенка. При сборе анамнеза у детей старшего возраста, особенно у больных с преднамеренными отравлениями, желательное присутствие медицинского психолога, т.к. это позволяет осуществить это более корректно и полноценно, и позволит в дальнейшем проводить более эффективную социально-психологическую реабилитацию больного.

Физикальное обследование детей проводится по общепринятым в педиатрии схемам и каких-либо особенностей в детской токсикологической практике не имеют.

Промывание желудка у детей проводится водопроводной водой комнатной температуры с помощью резинового зонда диаметром соответственно возрасту с воронкой на свободном конце и является врачебной процедурой. Детей младшего возраста перед

*) в России не зарегистрирован.

промыванием пеленают. Детей старшего возраста, находящихся в состоянии возбуждения

фиксируют мягкими повязками. Объем однократного введения жидкости должен быть не более 200,0 - 250,0 мл, а у детей грудного возраста не должен превышать объема однократной порции кормления. Общий объем жидкости, используемый для промывания желудка, приблизительно составляет: 1 литр у детей в возрасте 1-3 лет; 1,5 литра у детей 3-5 лет; до 2 литров у детей 5-7 лет; и не более 2,5 – 3 литров у детей старшего возраста.

Детям активированный уголь дается из расчета 0,5 – 1 гр на 1 кг, однократно на прием. В качестве слабительных средств используется сернокислая магнезия 0,5 гр на 1 кг 33 % раствора, а при отравлении жирорастворимыми веществами – вазелиновое/касторовое масло 1 – 2 мл на 1 кг.

5.3 Лечение на этапе первичной медико-санитарной помощи (скорая медицинская помощь)

Принципы диагностики изложены в разделе 4 – сбор анамнеза, п. 4.1 – клиническая диагностика, при подозрении на отравление ТАД (нарушение сознания, ХЛС) обязательна ЭКГ, при неясной причине нарушения сознания – исследование сахара крови.

Лечение направлено на поддержание жизненно-важных функций в зависимости от их нарушения и проводится по общепринятым на догоспитальном этапе принципам. Необходимо помнить об экзотоксическом шоке и ПКЭ, характерных осложнениях этих отравлений и проводить соответствующую терапию (п. 5.1). Из средств антидотной терапии наиболее часто используется нивалин для купирования центрального ХЛС, при отравлении амитриптилином, в особенности при появлении ПКЭ показано в/венное введение натрия бикарбоната. Детоксикация направлена на удаление препаратов из желудка (промывание, энтеросорбенты), которое должно проводиться только при условии сохранения и поддержания жизненно-важных функций организма (дыхание, гемолдинамика).

5.4 Лечение отдельных форм отравления препаратами подгрупп Т43.0–Т43.2, Т43.3-43.5, Т43.8-43.9

- Категория возрастная: взрослые, дети
- Стадия: токсикогенная, соматогенная
- Осложнения: без осложнений, с осложнениями
- Условия оказания медицинской помощи – стационарная: центры (отделения)

острых отравлений; отделения реанимации и интенсивной терапии, терапевтические отделения, педиатрические отделения. Средняя продолжительность лечения неосложненных форм – 3 дня при легкой степени, 5 дней средней тяжести, до 7 дней при тяжелой неосложненной форме, осложненных форм – 24 дня. Лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии – до стабилизации нарушенных витальных функций и завершения детоксикационных мероприятий, в последующем проведение реабилитационных мероприятий в условиях общих палат отделения (центра) лечения острых отравлений, терапевтических и педиатрических отделений

Настоящие клинические рекомендации составлены с учетом характерных осложнений острого отравления. При неосложненных формах целесообразно использовать минимальный набор медицинских услуг, направленный на лечение токсикогенной стадии острого отравления и профилактику развития осложнений в соматогенной стадии.

5.4.1. Отравления ТАД (Т43.0), клозапином легкой степени (Т43.3)

Критерии, признаки, наименование диагностических и лечебных мероприятий	Содержание диагностических и лечебных мероприятий, необходимость проведения,
Анамнез	Прием препарата, психическое заболевание, при отсутствии анамнеза – характерные клинические симптомы,
Характерные клинические симптомы	Мидриаз (ТАД), миоз, гиперсаливация (клозапин), сонливость, заторможенность без потери сознания, ХЛС
Нарушения витальных функций, осложнения	Нет
Химико-токсикологическое обследование	Определение наличия амитриптилина, клозапина, других психотропных в моче (ИХА, ТСХ) качественное, алкоголя в крови и моче (ГЖХ)
Клинико-биохимическое обследование	Общий анализ крови, мочи
Инструментальное обследование	Обязательно - ЭКГ, рентгенография органов гр.клетки (по потребности)
Консультация и наблюдение специалистов	Обязательно – врач-токсиколог, (терапевт/педиатр), психиатр, дополнительно (по потребности) – врач-анестезиолог-реаниматолог
Введение антидота	По потребности: Нивалин при выраженном центральном ХЛС
Другие лекарственные средства	Обязательно: Препараты угля, слабительные По потребности: Натрия бикарбонат 4% при отравлении ТАД; 2,3-Димеркаптопропансульфонат натрия Гидрокортизон / преднизолон Витамин Е. Многокомпонентные солевые растворы Бензодиазепина производные при возбуждении Препараты натрия (натрий хлорид) Препараты калия Декстроза 5%, 10%, 20% растворы Фуросемид Прочие лекарственные средства
Методы детоксикации	Промывание желудка, энтеросорбция, форсированный диурез
Интенсивная терапия	Не требуется
Лечебно-охранительный режим	Наблюдение медицинского персонала
Диета	Общий стол
Длительность пребывания в стационаре	Не менее 48 часов
Исход заболевания	Выздоровление (относится только к отравлению)
Рекомендации пациенту или его родственникам	Обратиться к врачу психиатру по рекомендации лечащего врача

5.4.2. Отравления ТАД (Т43.0), клозапином (Т43.3), средней и тяжелой

степени не осложненные

Критерии, признаки, наименование диагностических и лечебных мероприятий	Содержание диагностических и лечебных мероприятий, необходимость проведения,
Анамнез	Прием препарата, психическое заболевание, при отсутствии анамнеза – характерные клинические симптомы
Характерные клинические симптомы	Мидриаз, ХЛС (ТАД), миоз, гиперсаливация с проявлением ХЛС(клозапин); глубокий сопор, поверхностная кома
Нарушения витальных функций	Возможен ПКЭ при отравлении ТАД, нарушение дыхания при гиперсаливации, компенсированный ЭТШ
Осложнения	Нет
Химико-токсикологическое обследование	Обязательно: определение наличия амитриптилина, клозапина (ИХА, ТСХ), алкоголя в крови и моче (ГЖХ). Дополнительно: количественное определение (ГХ-МС, ВЭЖХ, ГЖХ); индивидуальное определение других лекарственных препаратов (ИХА, ТСХ, ГХ-МС, ВЭЖХ, ГЖХ) – по потребности;
Клинико-биохимическое обследование	Обязательно: Общий анализ крови развернутый, общий анализ мочи; анализ крови биохимический общетерапевтический, КОС, гематокрит, калий, натрий, кальций сыворотки крови, глюкоза крови, мочевины, креатинин – повторно по мере необходимости; по потребности: миоглобин в моче, клинический анализ ликвора, АСАТ, АЛАТ
Анализ крови обязательные неспецифические	ВИЧ, гепатиты, группа крови, Rh-фактор
Инструментальное обследование	Обязательно: ЭКГ повторно в динамике, рентгенография органов грудной клетки, По потребности: рентгенография черепа, КТ, МРТ головы, ЭГДС, ФБС ЦВД, ОПСС, УОК, МОК
Консультация и наблюдение специалистов	Обязательно - врач-токсиколог, (терапевт/педиатр), анестезиолог-реаниматолог; психиатр; дополнительно по потребности - врач-нейрохирург, невролог, инфекционист, кардиолог
Введение антидота	По потребности: Нивалин при выраженном центральном ХЛС (<u>при выраженной внутрижелудочковой блокаде не вводить!</u>)

5.4.2. Продолжение

<p>Методы детоксикации</p>	<p>Обязательно: Промывание желудка, энтеросорбция, фармакологическая стимуляция кишечника, форсированный диурез; кишечный лаваж, ГХН; Дополнительно по потребности: гемосорбция, гемодиализация (при отсутствии быстрого эффекта консервативной терапии тенденции к углублению комы);</p>
<p>Интенсивная терапия</p>	<p>Обязательно: мониторинг ЭКГ, АД, пульса, катетеризация вен, в т.ч. магистральных, коррекция водно-электролитного баланса, КОС; По потребности: ИВЛ, УФОК, ЛОК</p>
<p>Другие лекарственные средства</p>	<p>Обязательно: Натрия бикарбонат 4% при отравлении ТАД; Препараты угля Натрия гипохлорит 0,06% 2,3-Димеркаптопропансульфонат натрия Гидрокортизон / преднизолон Витамин Е. По потребности: Многокомпонентные солевые растворы Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс (Меглюмина натрия сукцинат) Бензодиазепина производные при возбуждении, судорогах Препараты для лечения заболеваний нервной системы прочие (Этилметилгидроксипиридина сукцинат, цитофлавин) Препараты натрия (натрий хлорид) Препараты калия Декстроза 5%, 10%, 20% растворы Антикоагулянты прямые Диуретики Миорелаксанты Витамины Антибиотики Препараты плазмы крови и плазмозамещающие препараты (Гидроксиэтилкрахмал, Декстран) Витамины Пенициллины широкого спектра действия Препараты для лечения заболевания сердечно-сосудистой системы (по показаниям) Цефалоспорины и карбапенемы, другие антибиотики (по показаниям) Прочие лекарственные средства</p>

5.4.2. Продолжение

Лечебно-охранительный режим	Наблюдение медицинского персонала, палатный режим
Диета	Общий стол после восстановления сознания
Длительность пребывания в стационаре	5-7 дней
Исход заболевания	Отсутствие признаков отравления: - восстановление сознания. Выздоровление (относится только к отравлению)
Рекомендации пациенту или его родственникам	Обратиться к врачу психиатру (при обострения психического заболевания, суицидальной попытке)

5.4.3 Отравление антипсихотическими и нейролептическими препаратами, другими психотропными средствами, не классифицированными в других рубриках, неуточненными (Т43.1, Т43.2, Т43.4-Т43.9) легкой степени, не осложненное

Критерии, признаки, наименование диагностических и лечебных мероприятий	Содержание диагностических и лечебных мероприятий, необходимость проведения,
Анамнез	Прием препарата, психическое заболевание, при отсутствии анамнеза – характерные клинические симптомы, возможно наличие «прощальной записки»
Характерные клинические симптомы	Миоз, мидриаз (реже), сонливость, заторможенность без потери сознания, тахикардия, ХЛС и экстрапиримидный синдром – в ряде случаев
Нарушения витальных функций, осложнения	Нет
Химико-токсикологическое обследование	Определение наличия психотропных в моче (ТСХ) качественное, алкоголя в крови и моче (ГЖХ)
Клинико-биохимическое обследование	Общий анализ крови, мочи
Инструментальное обследование	Обязательно - ЭКГ, По потребности - рентгенография органов гр.клетки (по потребности)
Консультация и наблюдение специалистов	Обязательно – врач-токсиколог, (терапевт/педиатр), психиатр, дополнительно (по потребности) – врач-анестезиолог-реаниматолог
Введение антидота	По потребности: Нивалин при выраженном центральном ХЛС, тригексифенидил или бипериден при экстрапиримидных судорогах

5.4.3 Продолжение

Другие лекарственные средства	Обязательно: Препараты угля, слабительные По потребности: Многокомпонентные солевые растворы Бензодиазепина производные при возбуждении Препараты натрия (натрий хлорид) Препараты калия Декстроза 5%, 10%, 20% растворы Фуросемид Прочие лекарственные средства
Методы детоксикации	Промывание желудка, энтеросорбция, форсированный диурез
Интенсивная терапия	Не требуется
Лечебно-охранительный режим	Наблюдение медицинского персонала
Диета	Общий стол
Длительность пребывания в стационаре	Не менее 48 часов
Исход заболевания	Выздоровление (относится только к отравлению)
Рекомендации пациенту или его родственникам	Обратиться к врачу психиатру по рекомендации лечащего врача

5.4.3 Отравление Антипсихотическими и нейролептическими препаратами, другими психотропными средствами, не классифицированными в других рубриках, неуточненными (Т43.1, Т43.2, Т43.4-Т43.9) средней и тяжелой степени, не осложненное

Критерии, признаки, наименование диагностических и лечебных мероприятий	Содержание диагностических и лечебных мероприятий, необходимость проведения,
Анамнез	Прием препарата в большой дозе, психическое заболевание, при отсутствии анамнеза – характерные клинические симптомы, возможно наличие «прощальной записки»
Характерные клинические симптомы	Миоз (чаще), ХЛС (хлорпротиксен); глубокий сопор, поверхностная кома, артериальная гипотония (фенотиазины), экстрапирамидные судороги, гипотермия (хлорпромазин)
Нарушения витальных функций	Нарушение дыхания по обтурационно-аспирационному типу, компенсированный ЭТШ
Осложнения	Нет

5.4.3 Продолжение

Химико-токсикологическое обследование	Обязательно: определение наличия психофармакологических препаратов (ТСХ), алкоголя в крови и моче (ГЖХ). Дополнительно – по потребности: количественное определение (ГХ-МС, ВЭЖХ, ГЖХ); индивидуальное определение других лекарственных препаратов (ТСХ, ГХ-МС, ВЭЖХ, ГЖХ);
Клинико-биохимическое обследование	Обязательно: Общий анализ крови развернутый, общий анализ мочи; анализ крови биохимический общетерапевтический, КОС, гематокрит, калий, натрий, кальций сыворотки крови, глюкоза крови, мочевины, креатинин – повторно по мере необходимости; по потребности: миоглобин в моче, клинический анализ ликвора, АСАТ, АЛАТ, ЩФ, ЛДГ
Анализ крови обязательные неспецифические	ВИЧ, гепатиты, группа крови, Rh-фактор
Инструментальное обследование	Обязательно: ЭКГ повторно в динамике, рентгенография органов гр. клетки, По потребности: рентгенография черепа, КТ, МРТ головы, ЭГДС, ФБС, ЦВД, ОПСС, УОК, МОК, УЗИ печени
Консультация и наблюдение специалистов	Обязательно - врач-токсиколог, (терапевт/педиатр), анестезиолог-реаниматолог; психиатр; дополнительно по потребности - врач-нейрохирург, невролог, инфекционист
Введение антидота	По потребности: Нивалин при выраженном центральном ХЛС, Тригексифенидил или Бипериден при экстрапирамидных судорогах
Методы детоксикации	Обязательно: Промывание желудка, энтеросорбция, фармакологическая стимуляция кишечника; форсированный диурез; кишечный лаваж; Дополнительно по потребности: гемосорбция, гемодиафильтрация (при отсутствии быстрого эффекта консервативной терапии тенденции к углублению комы);
Интенсивная терапия	Обязательно: мониторинг ЭКГ, АД, пульса, катетеризация вен, в т.ч. магистральных, коррекция водно-электролитного баланса, КОС; По потребности: ИВЛ, лечение ЭТШ, УФОК, ЛОК в соматогенной стадии

5.4.3 Продолжение

Другие лекарственные средства	<p>Обязательно: Препараты угля Многокомпонентные солевые растворы Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс (Меглюмина натрия сукцинат) Препараты натрия (натрий хлорид) Препараты калия Декстроза 5%, 10%, 20% растворы Антикоагулянты прямые Диуретики</p> <p>По потребности: Бензодиазепина производные при возбуждении, судорогах Препараты для лечения заболеваний нервной системы прочие (Этилметилгидроксипиридина сукцинат, цитофлавин) Миорелаксанты Витамины Препараты плазмы крови и плазмозамещающие препараты (Гидроксиэтилкрахмал, Декстран) Препараты для лечения заболевания сердечно-сосудистой системы (по показаниям) Антибиотики: Пенициллины широкого спектра действия Цефалоспорины и карбапенемы, другие антибиотики (по показаниям) Прочие лекарственные средства</p>
Лечебно-охранительный режим	Наблюдение медицинского персонала, палатный режим
Диета	Общий стол после восстановления сознания
Длительность пребывания в стационаре	5-7 дней
Исход заболевания	Отсутствие признаков отравления: - восстановление сознания. Выздоровление (относится только к отравлению)
Рекомендации пациенту или его родственникам	Обратиться к врачу психиатру (при обострения психического заболевания, суицидальной попытке)

5.4.4 Отравление психотропными средствами, не классифицированное в других рубриках Т43 (кроме Т43.6) тяжелой степени с осложнениями (пневмония, токсико-гипоксическая энцефалопатия, позиционная травма, токсическая нефро-гепатопатия, острая почечная недостаточность, полиорганная недостаточность, сепсис)

Критерии, признаки, наименование диагностических и лечебных мероприятий	Содержание диагностических и лечебных мероприятий, необходимость проведения,
Анамнез	Прием психофармакологического препарата в большой дозе, психическое заболевание, при отсутствии анамнеза – характерные клинические симптомы, возможно наличие «прощальной записки»
Характерные клинические симптомы	Миоз (чаще), ХЛС (хлорпротиксен); глубокая кома, артериальная гипотония (фенотиазины), экстрапирамидные судороги, гипотермия (хлорпромазин)
Нарушения витальных функций	Нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы; при длительной гипоксии нарушение ритма сердца, тахикардия, артериальная гипотония, коллапс, асистолия, нарушение дыхания по центральному или смешанному типу, ЭТШ
Осложнения	пневмония, токсико-гипоксическая энцефалопатия, позиционная травма, токсическая нефро-гепатопатия, острая почечная недостаточность, полиорганная недостаточность, сепсис
Химико-токсикологическое обследование	Обязательно: определение наличия психофармакологических препаратов (ТСХ), алкоголя в крови и моче (ГЖХ). Дополнительно – по потребности: количественное определение (ГХ-МС, ВЭЖХ, ГЖХ); индивидуальное определение других лекарственных препаратов (ТСХ, ГХ-МС, ВЭЖХ, ГЖХ);
Клинико-биохимическое обследование	Обязательно: Общий анализ крови развернутый, общий анализ мочи; анализ крови биохимический общетерапевтический, КОС, гематокрит, калий, натрий, кальций сыворотки крови, глюкоза крови, мочевины, креатинин, билирубин, АСАТ, АЛАТ, ЛДГ, ЩФ – повторно, Дополнительно – по потребности: миоглобин в моче, КФК, клинический анализ ликвора (по показаниям), плевральной жидкости ГТП, ГТФ, по показаниям - иммунологические, микробиологические исследования крови, мокроты, плевральной жидкости, исследования крови на токсичность, СМ

5.4.4 Продолжение

Анализы крови обязательные неспецифические	ВИЧ, гепатиты, группа крови, Rh-фактор
Инструментальное обследование	Обязательно: ЭКГ - повторно, рентгенография органов гр.клетки, рентгенография черепа, УЗИ печени, почек, Дополнительно по потребности: КТ, МРТ головы, ЭГДС, ФБС, УЗИ головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости, ЭхоЭГ, ЭЭГ
Консультация и наблюдение специалистов	Обязательно – врач-токсиколог, (терапевт/педиатр), анестезиолог-реаниматолог психиатр, дополнительно по потребности -, врач-нейрохирург, невролог, инфекционист, кардиолог, иммунолог, трансфузиолог, физиотерапевт, врач-ЛФК, хирург
Методы детоксикации	Обязательно: Промывание желудка, энтеросорбция, фармакологическая стимуляция кишечника, форсированный диурез; кишечный лаваж, гемосорбция, дополнительно по потребности: гемодиализ (при отсутствии быстрого эффекта консервативной терапии тенденции к углублению комы); ГХН, при полиорганной недостаточности – гемодиализ, гемо-ультрафильтрация, плазмаферез,
Введение антидота	По потребности: Нивалин при выраженном центральном ХЛС, Тригексифенидил или Бипериден при экстрапирамидных судорогах
Другие лекарственные средства	Обязательно: Солевые растворы (Натрия бикарбонат) Многокомпонентные солевые растворы Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс (Меглюмина натрия сукцинат) Препараты для лечения заболеваний нервной системы прочие (Этилметилгидроксипиридина сукцинат, цитофлавин) Препараты натрия (натрий хлорид) Препараты калия Декстроза 5%, 10%, 20% растворы Антикоагулянты прямые Диуретики Миорелаксанты Препараты плазмы крови и плазмозамещающие препараты (Гидроксиэтилкрахмал, Декстран, Гелофузин)

5.4.4 Продолжение	
Другие лекарственные средства (продолжение)	<p>Витамины</p> <p>Препараты угля, слабительные средства, серотонин</p> <p>Пенициллины широкого спектра действия</p> <p>Цефалоспорины и карбапенемы, др. антибиотики (по показаниям)</p> <p>Сульфаниамидные препараты, Метрогил</p> <p>Противогрибковые препараты</p> <p>Препараты для лечения заболевания сердечно-сосудистой системы (симпатомиметики, добутамин, антиаритмические средства)</p> <p>Растворы для энтерального и парэнтерального питания (по показаниям)</p> <p>При отравлении ТАД:</p> <p>Натрия бикарбонат 4%</p> <p>2,3-Димеркаптопропансульфонат натрия</p> <p>Гидрокортизон / преднизолон</p> <p>Витамин Е.</p> <p>Дополнительно:</p> <p>Бензодиазепина производные</p> <p>Антипсихотические препараты (нейролептики, антидепрессанты)</p> <p>Психостимуляторы и ноотропные препараты</p> <p>Кровь и ее препараты – по показаниям</p> <p>Натрия гипохлорит 0,06%</p> <p>Ремаксол</p> <p>Прочие лекарственные средства</p>
Интенсивная терапия	<p>Обязательно: ИВЛ, суточное мониторирование ЭКГ, АД, пульса, катетеризация вен, в т.ч. магистральных, коррекция водно-электролитного баланса, КОС, Дополнительно: по потребности электрокардиостимуляция, нижняя трахеостомия, ГБО, УФОК, ЛОК, ЛФК, физиотерапия</p>
Лечебно-охранительный режим	Наблюдение медицинского персонала, строгий постельный, палатный режим
Диета	Энтеральное, парэнтеральное питание, общий стол после восстановления сознания
Длительность пребывания в стационаре	28 дней (в т.ч. 14 в ОРИТ, 14 – отделении острых отравлений, терапевтическом, детском)
Исход заболевания	Восстановление здоровья – 95-97%, Выздоровление с частичным нарушением физиологического процесса, функции или потери части органа – 0,5%, в частности: развитие неврита с частичным нарушением функции конечности в результате позиционной травмы

5.4.4 Продолжение

Преимственность и этапность оказания медицинской помощи	Выписка домой под наблюдение районной поликлиники, либо перевод в специализированное отделение (по профилю осложнения)
Рекомендации пациенту или его родственникам	Обратиться к врачу психиатру, медицинскому психологу, обеспечить контроль приема психофармакологических препаратов

6. ЛИТЕРАТУРА

1. база данных компьютерной информационно-поисковой токсикологической системы «POISON» - версия 3;
2. база данных Регистра потенциально опасных химических веществ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФГУЗ РПОХБВ Роспотребнадзора);
3. база данных «IPCS INTOX Databank» Международной программы химической безопасности ЮНЕП/МОТ/ВОЗ;
4. Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2 Edition. - USA, 1997. - pp. 615-840;
5. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 8 Edition. - New York, 2006. - pp. 590-614, 731-746, 1083-1098, 1118-1147, 1202-1281;
6. Handbook on Hyperbaric Medicine. Edited by Daniel Mathieu. – Springer, The Netherlands, 2006. – p. 495-508;
7. Ю.С. Гольдфарб, Е.А. Лужников, А.Н. Ельков, К.К. Ильяшенко, А.М. Марупов. Патогенез эндотоксикоза в токсикогенной стадии острых отравлений психофармакологическими препаратами и интегральная оценка его выраженности. - 2-й съезд токсикологов России. - М., 2003. - С. 329-330.
8. Диагностика и лечение острых отравлений лекарственными препаратами психотропного действия. Материалы городской научно-практической конференции. – М.: НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 2002. – 32 с.
9. Диагностика и лечение токсико-гипоксической энцефалопатии при

- отравлениях веществами психотропного действия. Методические рекомендации. - Е.А.Лужников, Ю.С.Гольдфарб, Н.Ф.Леженина, К.К.Ильяшенко. - Москва. 2006. – 16 с.
10. С.Ю.Евграфов. Особенности диагностики, клиники и лечения пневмоний при острых отравлениях психофармакологическими препаратами. Дисс.канд.мед.наук, 2006. – 25 с.;
11. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических веществ. М, Мысль, 1993;
12. Клиническая токсикология детей и подростков, том 1 под редакцией И.В. Марковой, В.В. Афанасьева, Э.К. Цыбулькина, М.В. Неженцева. - СПб.: Интермедика, 1998. - сс. 123-183, 195-236.
13. Клиническая токсикология детей и подростков, том 2 под редакцией И.В. Марковой, В.В. Афанасьева, Э.К. Цыбулькина. - СПб.: Интермедика, 1999. - сс. 334-392.
14. Е.А. Лужников, Л.Г. Костомарова. Острые отравления: руководство для врачей. - М.: Медицина, 1989. - с. 254-278.
15. Е.А. Лужников, Л.Г. Костомарова Острые отравления. – М.: Медицина, 2000. – с. 269-278.
16. Е.А. Лужников, В.Г. Сенцов, Г.Н. Суходолова, В.Ю. Меледин. Острые отравления амитриптилином. – Екатеринбург: Издательство Уральского университета. –2000. - 159 с.
17. Е.А. Лужников Ю.С.Гольдфарб. Физиогемотерапия острых отравлений. – М.: Медпрактика, 2002. – 199 с.
18. Е.А. Лужников, Ю.Н.Остапенко, Г.Н.Суходолова. Неотложные состояния при острых отравлениях.- М.: Медпрактика, 2001. – 151-153.
19. Неотложная терапия острых отравлений и эндотоксикозов под редакцией Е.А.Лужникова. – М.: Медицина, 2001. – 304 с.
20. А.М. Марупов. Эндотоксикоз при острых экзогенных отравлениях. Дисс. докт. мед. наук, 2004. - 265 с.
21. В.И. Петров. Наркомания: избавление от зависимости, лечение, профилактика. - Минск: Современный литератор, 1999. - сс. 119-132, 161-168, 174-182, 193-206.

22. С.И. Петров. Применение гипохлорита натрия в клинической токсикологии. Дисс. докт. мед. наук, 2005. - 205 с.
- Применение гипохлорита натрия в комплексном лечении острых отравлений амитриптилином и лепонексом. Методические рекомендации. Е.А.Лужников, 23. С.И.Петров, Ю.С.Гольдфарб, К.К.Ильяшенко с соавт. – Москва: 1999. – 8 с.
24. Л.С. Фридман, Н.Ф. Флеминг, Д.Х. Робертс, С.Е. Хайман. Наркология. - М.: Издательство "БИНОМ", СПб.: Издательство "Невский диалект", 1998. - сс. 160-255.
25. Г.А. Ливанов, Б.В. Батоцыренов, С.А. Васильев, А.Ю. Андрианов, Д.В. Баранов, И.В. Неженцева. Окислительный дистресс и его коррекция реамберином у больных с острым отравлением смесью психотропных веществ. Общая реаниматология. - 2013. – Том IX. - № 5. - С. 18 – 23.
26. Г.А. Ливанов, М.В. Александров, А.Н. Лодягин, Х.В. Батоцыренова. Пути предупреждения и лечения токсикогипоксической энцефалопатии у больных с острыми тяжелыми отравлениями. Клиническая медицина. – 2011. - № 6. – С. 56 – 59.
27. М.В. Александров, С.А. Васильев, О.А. Кузнецов, А.Ю. Андрианов, И.А. Шикалова, А.Т. Лоладзе. Использование цитофлавина в комплексе нейрометаболической терапии острой церебральной недостаточности при острых отравлениях нейротропными ядами. Клиническая медицина. – 2010. - № 2 (Том 88). – С. 58 – 61
28. Г.А. Ливанов, Б.В. Батоцыренов, А.Н. Лодягин, М.В. Александров, Х.В. Батоцыренова, В.Н. Мирошниченко. Коррекция транспорта кислорода и метаболических нарушений при острых отравлениях веществами нейротропного действия. Общая реаниматология. - 2007. – Том III. - № 5 - 6. - С. 55 – 60