

Острые отравления клофелином

Брусин К.М.

Общие сведения

- Острые отравления клофелином встречаются в практике врача токсиколога достаточно часто. Это связано с широкой распространенностью и доступностью этого препарата, а также с разнообразием причин острых отравлений клофелином. Хотя наиболее частой причиной является суицид, встречаются бытовые, криминальные и ятрогенные отравления, последние в настоящее время часто связаны с новыми аспектами применения клофелина, например в наркологической и анестезиологической практике.

Общая характеристика клофелина

- В 1962 году в Германии был синтезирован препарат ST-155, известный сейчас во всем мире под названием клонидин гидрохлорид. Он является дериватом имидазолина и представляет собой 2(2,6 -дихлорфениламино-2 имидазолин)-гидрохлорид. Препарат выпускается в различных странах под названиями: клофелин, гемитон, катапресан, хлофазалин, capresin, catepres, chlrophazolin, clonidine, clonidine, hemiton, haemiton, prescatan, normohresan, bapresan, clonidin hydrochlorid, hyposyn.
- Основными лекарственными формами клофелина являются таблетки по 0,075 и 0,15 мг, ампулы по 1 мл 0,01% раствора (0,1 мг) для внутримышечного и внутривенного введения, глазные капли, содержащие 0,125%; 0,25%; 0,5% клофелина.

Фармако- и токсикокинетика клофелина

- Клофелин быстро и почти на 100% всасывается из желудочно - кишечного тракта. Биодоступность препарата составляет 75%. При оральном назначении терапевтических дозировок (0,3 - 1,5 мг) пик концентрации клофелина в плазме достигается через 3-5 часов и колеблется от 0,5 до 1,5 мкг/л.
- Объем распределения составляет 2,1 л/кг, с белками плазмы связывается на 50 – 55%. Клофелин хорошо растворяется в жирах, поэтому проходит через гемато-энцефалический барьер и достаточно быстро достигает центральной нервной системы. Примерно половина орально принятой дозы препарата разрушается в печени. Около 62% принятой дозы экскретируется в виде метаболитов. Оставшаяся часть препарата выводится в неизменном виде с мочой. Метаболиты клофелина фармакологической активностью не обладают.
- Период полувыведения колеблется от 6,3 до 23,4 часов. Полное выведение осуществляется через 3 - 5 суток. У пациентов с дисфункцией почек период полужизни клофелина увеличивается, а биодоступность снижается.

Фармако- и токсикокинетика клофелина

- При назначении препарата внутрь длительность эффекта колеблется от 4-6 до 24 часов, а по данным некоторых авторов достигает 36 час. При внутривенном введении клофелина максимальный эффект регистрируется через 20 мин, а длительность терапевтического действия составляет несколько часов.
- Уровень клофелина в крови больше 1,5 мкг/л считается токсическим. В литературе описаны случаи отравления клофелином, когда его концентрация в плазме превышала терапевтическую более чем в 20 раз. Нормализация уровня препарата в плазме наступала только через 96 часов.

Механизмы действия клофелина на сердце

- Большинство авторов связывают эффекты клофелина с центральной и периферической стимуляцией α_2 -АР
- Клофелин угнетает бульбарные вазомоторные центры, вызывает понижение синтеза и замедляет высвобождение норадреналина в гипоталамусе и стволе мозга.
- В многочисленных исследованиях показано действие клофелина на структуры центральной нервной системы, опосредованное опиатными рецепторами. Однако, часть авторов указывает на тесное взаимодействие между α_2 - АР и опиатными рецепторами в центральной нервной системе.
- Имеются данные о вовлечении серотонин- и дофаминергических путей в механизм действия клофелина. Это возможно обусловлено его действием на пресинаптические α -АР в серотонин- и дофаминергических нервных окончаниях
- Есть данные о роли имидазолиновых рецепторов центральной нервной системы в сердечно - сосудистых эффектах клофелина.
- При передозировке клофелин может стимулировать и постсинаптические α -1-АР, но воздействие на пресинаптические рецепторы в 10 раз длительнее.
- В ряде экспериментальных работ обсуждается возможность прямого действия больших доз клофелина на ионные каналы клеточных мембран, в частности, мембран кардиомиоцитов.

Механизмы действия клофелина на сердце

- Кроме стимулирующего действия на α_2 -АР мозга, большие дозы клофелина влияют на периферические пресинаптические α_2 -АР в окончаниях адренергических нейронов, через которые осуществляется регуляция высвобождения норадреналина. В результате высвобождение норадреналина снижается. При активации клофелином альфа -2- адренорецепторов подходящих к сердцу нервных волокон подавляется выброс норадреналина в синаптическую щель, увеличивается продолжительность потенциала действия и эффективного рефрактерного периода кардиомиоцитов.
- В холинергических нервных волокнах сердца стимуляция α_2 -АР приводит к увеличению выделения ацетилхолина, что способствует повышению содержания цГМФ и снижению цАМФ в миокарде. В результате угнетаются медленные натриевые каналы пейсмекерных клеток, что снижает скорость спонтанной диастолической деполяризации, способствует гиперполяризации мембран. Роль водителя ритма переходит к структурам с меньшей частотой спонтанных деполяризаций, менее чувствительным к ацетилхолину. Клинико - электрофизиологическим проявлением такого действия может служить, например, миграция водителя ритма в области синусового узла, синоатриальной зоны, вплоть до синоатриальной и АВ блокады.
- Таким образом, появление брадикардии при передозировке клофелина обусловлено несколькими механизмами, следовательно, возможно существование нескольких способов фармакологической коррекции.

Клиника

Психоневрологические нарушения

- **Нарушения функции нервной системы проявляются прежде всего нарушениями психической активности. При легких отравлениях больные в сознании, достаточно хорошо ориентированы в месте и времени, однако при этом отсутствует интерес к окружающей обстановке. Характерно развитие незначительного миоза. Мышечный тонус, сухожильные рефлексy обычно в пределах нормы. При более тяжелых отравлениях отмечается заторможенность, сонливость, как правило, контакт с больными был сохранен. Практически у всех больных зрачок сужен с вялой реакцией на свет. Мышечный тонус у 23% больных снижен, сухожильные рефлексy в пределах нормы. Патологические рефлексy не вызываются. Коматозные состояния II – III стадии регистрируются у 12,4% больных. Сознание при этом отсутствует, но рефлекторная деятельность чаще сохранена. Корнеальный рефлекс сохраняется. Как правило, больные открывают глаза на звук или боль. Регистрируются мышечная гипотония, снижение сухожильных рефлексов.**

Клиника

Психоневрологические нарушения

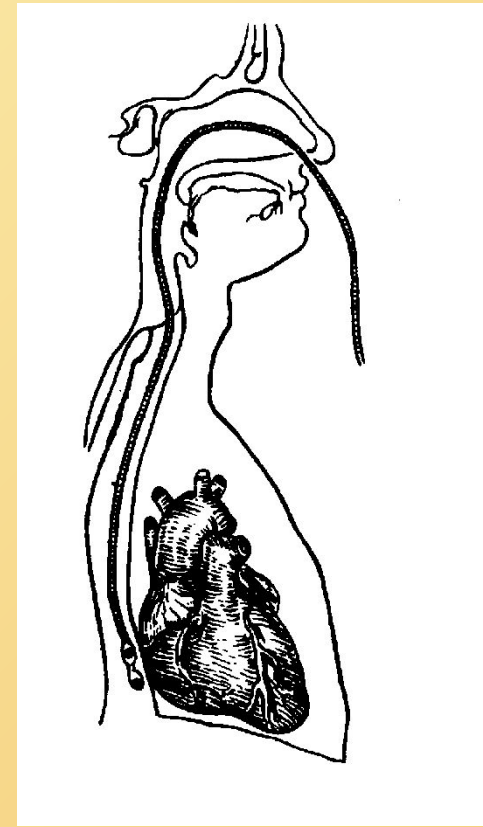
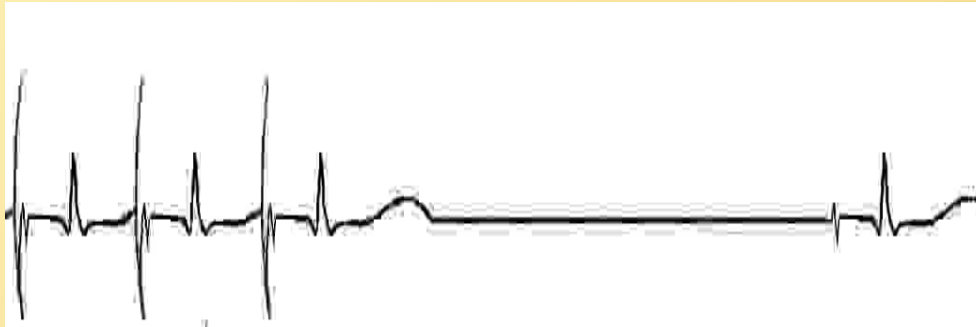
- В редких случаях у больных отмечается судорожный синдром. Судороги носят клонико - тонический характер и имеют склонность к рецидивированию.
- У 3,6% больных отмечается угнетение функции дыхательного центра с развитием апноэ. 28,9% больных амнезируют острый период отравления.
- При криминальных отравлениях достаточно часто сонливости предшествует короткий период ярких галлюцинаторных переживаний.
- Характерный симптом отравлений клофелином - развитие гипотермии со снижением температуры тела в среднем до 35,8 градуса. Гипотермия регистрируется у 36,1% пациентов.

Сердечно-сосудистые нарушения

- Нарушения функции сердечно-сосудистой системы проявляются развитием брадикардии, гипотензии, а в ряде случаев - гипертензии. Отражением нарушений в системе микроциркуляции является выраженная бледность кожных покровов.
- Брадикардия при поступлении регистрируется у 94,4% больных, у 12,2% - синоатриальная блокада II степени. Эпизоды миграции водителя ритма по предсердиям наблюдаются у 8,9% больных. В таком же проценте случаев встречается атриовентрикулярная (АВ) блокада I степени. Достаточно часто по ЭКГ диагностируется синдром ранней реполяризации желудочков (24,4%).
- Реже встречаются АВ блокады II (1,1%) и III (1,1%) степеней, АВ диссоциация (2,2%), блокады разветвлений пучка Гиса (6,7%). Практически все указанные нарушения исчезают на фоне комплексной терапии в течение 24 часов с момента поступления больного.
- Синусовая брадикардия сохраняется на вторые сутки у 66,7%, на третьи - у 40% больных.
- Редким осложнением является фибрилляция желудочков (1%), наблюдавшаяся нами у наиболее тяжёлых больных на 2 - 3 сутки.

Чреспищеводная электрокардиостимуляция

Функциональное состояние автоматической и проводящей функции сердца исследовалось электрокардиографическим методом и с помощью диагностической чреспищеводной электрокардиостимуляции.



Сердечно-сосудистые нарушения

- По уровню и степени выраженности нарушений пейсмекерной и проводящей функции, выявляемых при проведении чреспищеводной ЭКС можно выделить следующие группы больных:
- 1. Больные с брадикардией, но без признаков угнетения функции СУ и проводимости в СА зоне. Умеренное снижение пропускной способности АВ соединения (т. Венкебаха 120 – 140 в 1 мин). По нашим данным, таких больных 28%.
- 2. Больные с выраженным снижением пропускной способности АВ соединения (т. Венкебаха 70 – 80 в 1 мин) - 12%. Показатели функции СУ и проводимости в СА зоне в пределах нормы.
- 3. Больные с признаками токсикогенного угнетения функции СУ, блокадой входа и выхода СА зоны - 60%.
- а) сочетание угнетения функции СУ и проводимости в СА зоне (42,7% больных). У наиболее тяжёлых больных величина постстимуляционной паузы достигает 3 с, выявляется изолированная блокада выхода СА зоны.
- б) блокада входа и выхода СА зоны (17,3% больных).

Частота симптомов отравления клофелином у детей в зависимости от степени тяжести

Г.Н. Суходолова, Е.А. Лужников, М., Медпрактика, 2002. С. 41-42.

Симптомы	Степень тяжести	
	Тяжелая (n = 47)	Среднетяжелая (n = 36)
Сознание:		
Ясное	11%	94,5%
Сомнолентное	64%	5,5%
Кома I ст.	23%	-
Кома II ст.	2%	-
Активность:		
Вялость	64%	50%
Возбуждение периодически	11%	11%
Мышечный тонус:		
Гипотония	87%	70%
атаксия	-	56%
Сухожильные рефлексы:		
Норма	15%	80,5%
снижены	85%	19,5%
Зрачки:		
Миоз	83%	58%
мидриаз	4%	-

Частота симптомов отравления клофелином у детей в зависимости от степени тяжести

Г.Н. Суходолова, Е.А. Лужников, М., Медпрактика, 2002. С. 41-42.

Симптомы	Степень тяжести	
	Тяжелая (n = 47)	Среднетяжелая (n = 36)
Органы дыхания:		
ЧД не изменена	53%	94%
Брадикапноэ	47%	6%
Дыхание ослаблено	6,4%	-
Дыхание «всхлипывающее»	49%	-
Хрипы проводные	21%	5,5%
Сердечно-сосудистая система		
Гипотония	53%	33%
Гипертония	2%	17%
Брадикардия	66%	53%
Тахикардия	11%	5%
Аритмия	55,3%	42%
Кожные покровы:		
Бледные	100%	89%
Акроцианоз	11%	-
мраморность	21%	8%
Температура тела:		
35,0 – 36,0°	57,5%	22%
36,1 – 36,5°	34%	61%
36,6 – 37,0°	8,5%	17%

Изменение частоты сердечных сокращений и артериального давления у детей с отравлением клофелином

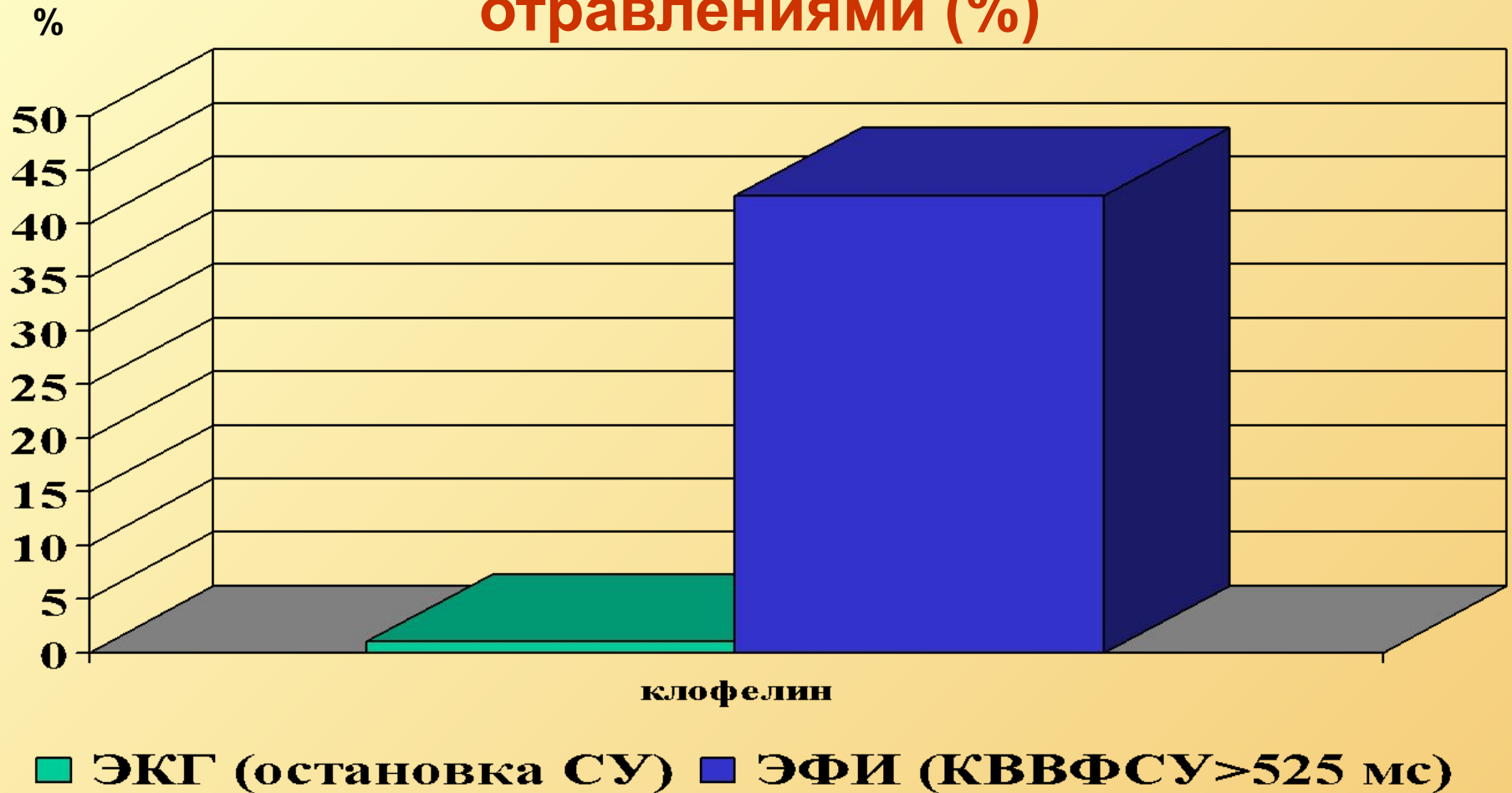
Г.Н. Суходолова, Е.А. Лужников, М., Медпрактика, 2002. С. 43.

Возраст/показатели	Норма	Тяжелая степень	Среднетяжелая степень
1 – 3 года ЧСС АД сист. АД диаст.	110 82 - 86 51 - 56	72 80 45	90 81 46
4 – 7 лет ЧСС АД сист. АД диаст.	92 88 – 94 54 – 57	66 79 45	66 82 50
8 – 15 лет ЧСС АД сист. АД диаст.	86 96 – 110 58 - 65	62 84 53	79 94 57

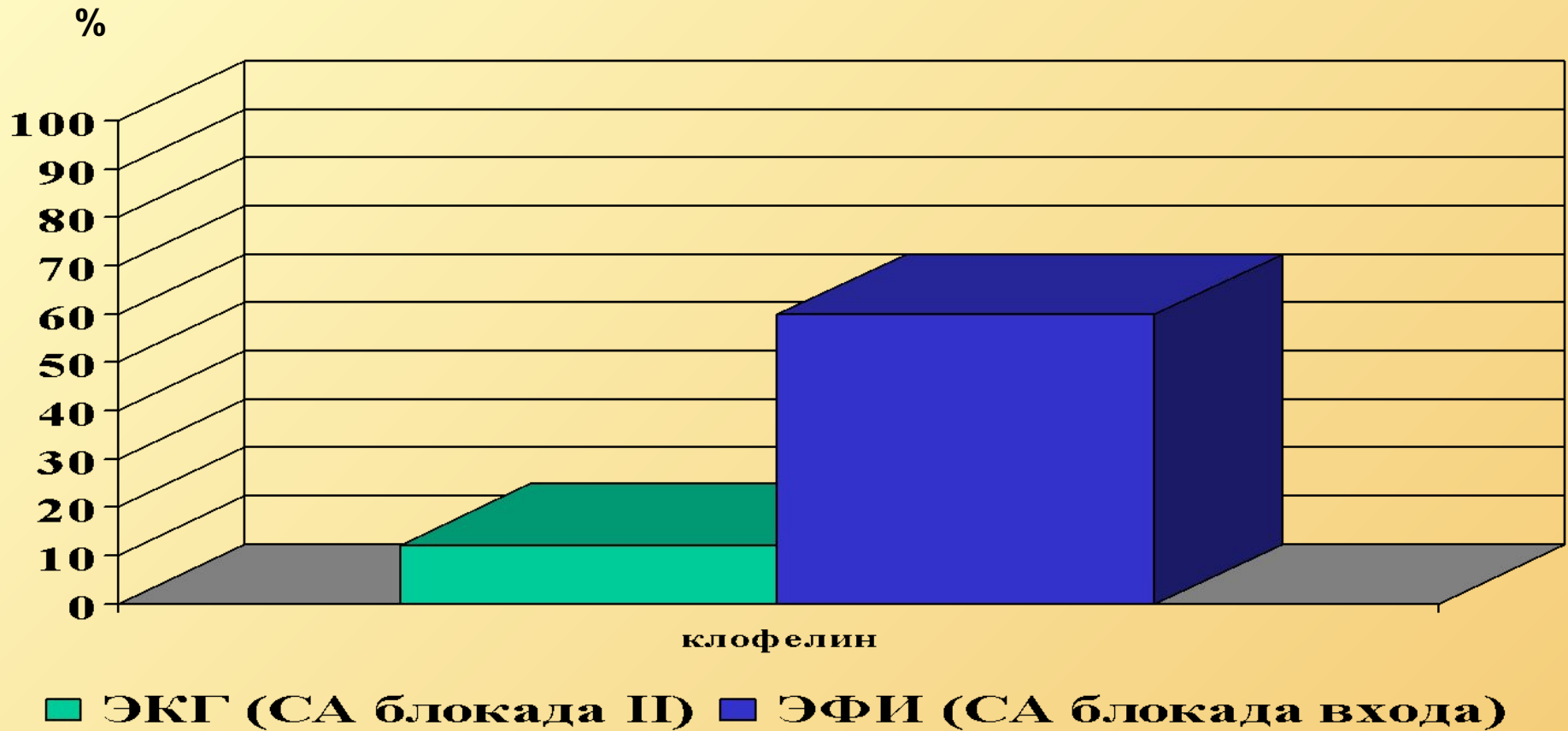
Особенности клиники острых отравлений клофелином у больных пожилого возраста

- У больных в возрасте старше 60 лет коматозное состояние развивается в 67% случаев, нарушения дыхания, требующие ИВЛ – в 19,6%, гипотермия наблюдается у 60% больных, гипертензивная фаза присутствует у 41,2%. Брадикардия наблюдается реже, в 54,9% случаев, у 23,2% больных развивается фибрилляция предсердий. Летальность 9,5%.

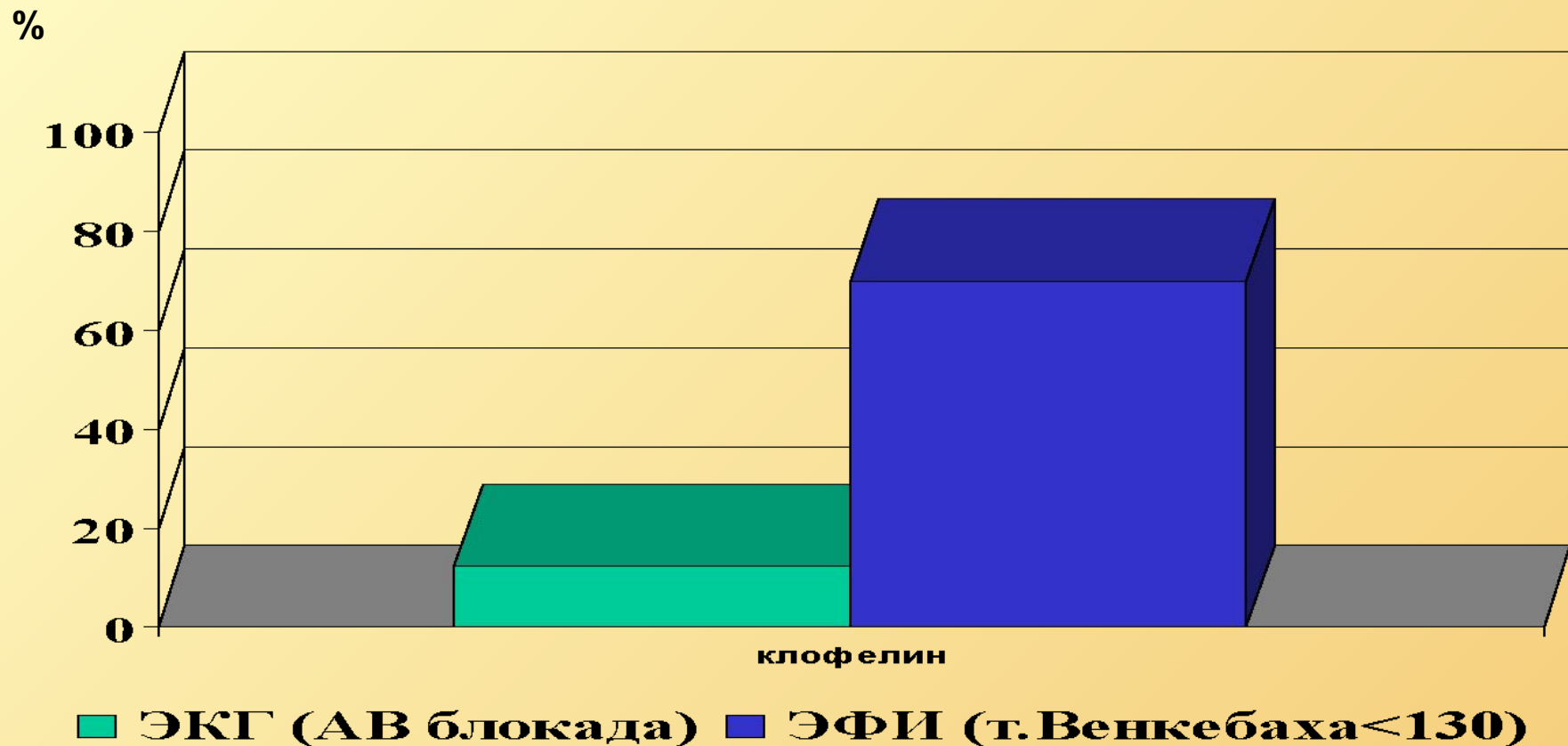
Токсикогенная депрессия синусового узла по данным ЭКГ и ЭФИ сердца у больных с острыми отравлениями (%)



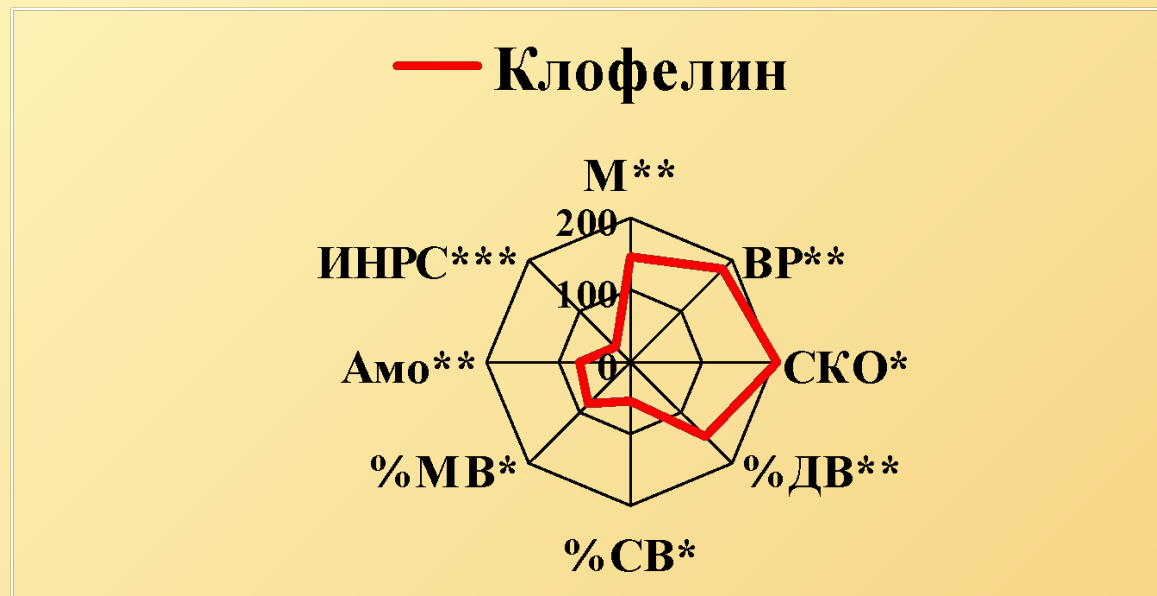
Нарушения синоатриальной проводимости по данным ЭКГ и ЭФИ сердца у больных с острыми отравлениями (%)



Нарушения атриовентрикулярной проводимости по данным ЭКГ и ЭФИ сердца у больных с острыми отравлениями (%)



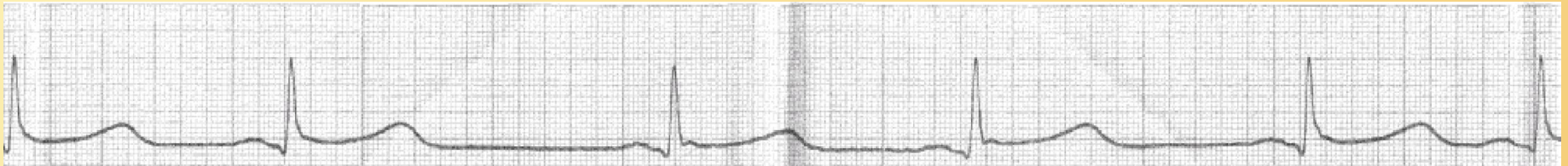
Регуляция сердечного ритма при острых отравлениях по данным математического анализа (% к контрольной группе)



- Рис. 1. ЭКГ больного Б., 5.11.98. Острое отравление клофелином. Синоатриальная блокада II степени, 1 тип



- Рис. 2. ЭКГ больной К., 2.11.98. Острое отравление клофелином. Синоатриальная блокада II степени, 2 тип.



Нарушения центральной гемодинамики

- Нарушения центральной гемодинамики, фазовой структуры систолы левого желудочка при отравлениях клофелином неоднозначны. Нами выделено три основных варианта нарушения гемо- и кардиодинамики при данной форме отравлений.

Нарушения центральной гемодинамики

- Первый вариант гемодинамических нарушений:
- развитие брадикардии (45 - 47 ударов в 1 минуту)
- ударный индекс увеличивается в среднем на 15 - 17 %.
- увеличение ударного объема полностью нивелирует эффект брадикардии и величина сердечного индекса не отличается от контрольных значений.
- Существенных изменений АД max, АД min, САД и УПС не происходит.
- ОЦК - на уровне контрольных значений
- характерен для больных с криминальными отравлениями клофелином и части лиц с наиболее легкими формами суицидальных отравлений при экспозиции до 10 - 12 часов.
- Показатели мозгового кровотока сохраняются на уровне контрольных значений.
- Подобные нарушения гемодинамики носят обычно вполне компенсированный характер и являются адекватным ответом на урежение частоты сердечных сокращений.

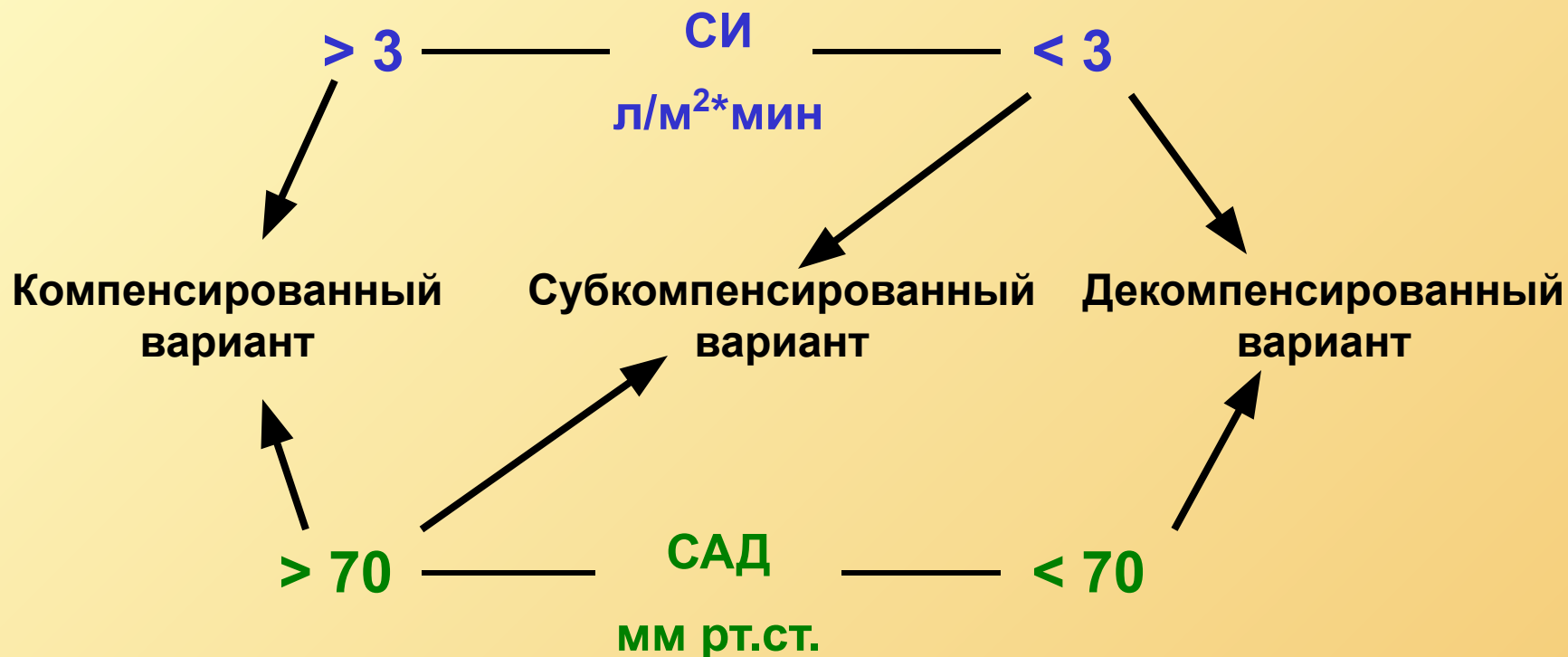
Нарушения центральной гемодинамики

- Второй вариант гемодинамических нарушений также характеризуется снижением частоты сердечных сокращений. В отличие от предыдущего варианта, отмечается не увеличение, а снижение ударного индекса в среднем до $33,5 \pm 1,3$ мл/м². Брадикардия и снижение ударного объема приводят к закономерному падению СИ.
- Удельное периферическое сопротивление (УПС) при этом повышается на 179,9% по отношению к значениям контрольной группы. Дефицит ОЦК отсутствует. Изменения в фазовой структуре сердечного цикла левого желудочка характеризуются развитием фазового синдрома высокого диастолического давления.
- Характерно снижение мозгового кровотока до 35 - 40%.
- Вторым вариантом нарушения гемодинамики отмечается у больных преимущественно с суицидальными отравлениями и экспозицией до 12 - 20 часов.
- В условиях выраженной ваготонии имеет место возбуждение периферических альфа-1-адренорецепторов сосудистой стенки.

Нарушения центральной гемодинамики

- Третий тип нарушений гемодинамики регистрируется у 0,85% пациентов. Отмечается снижение АД_{max}, АД_{min} и САД соответственно на 57,4%, 86,1%, 70,2%. На фоне выраженной брадикардии снижается ударный и сердечный индексы. Отличительной чертой этой группы является снижение удельного периферического сопротивления до $410,8 \pm 40,7$ дин*с*см⁻⁵/м². Развивается фазовый синдром гиподинамии миокарда.
- У пациентов этой группы отмечается снижение объема циркулирующей крови на 15,3%.
- Учитывая тот факт, что экспозиция у таких больных превышает 18 - 20 часов, можно предположить, что снижение удельного периферического сопротивления и падение артериального давления связано с уменьшением воздействия на альфа-1-адренорецепторы сосудов

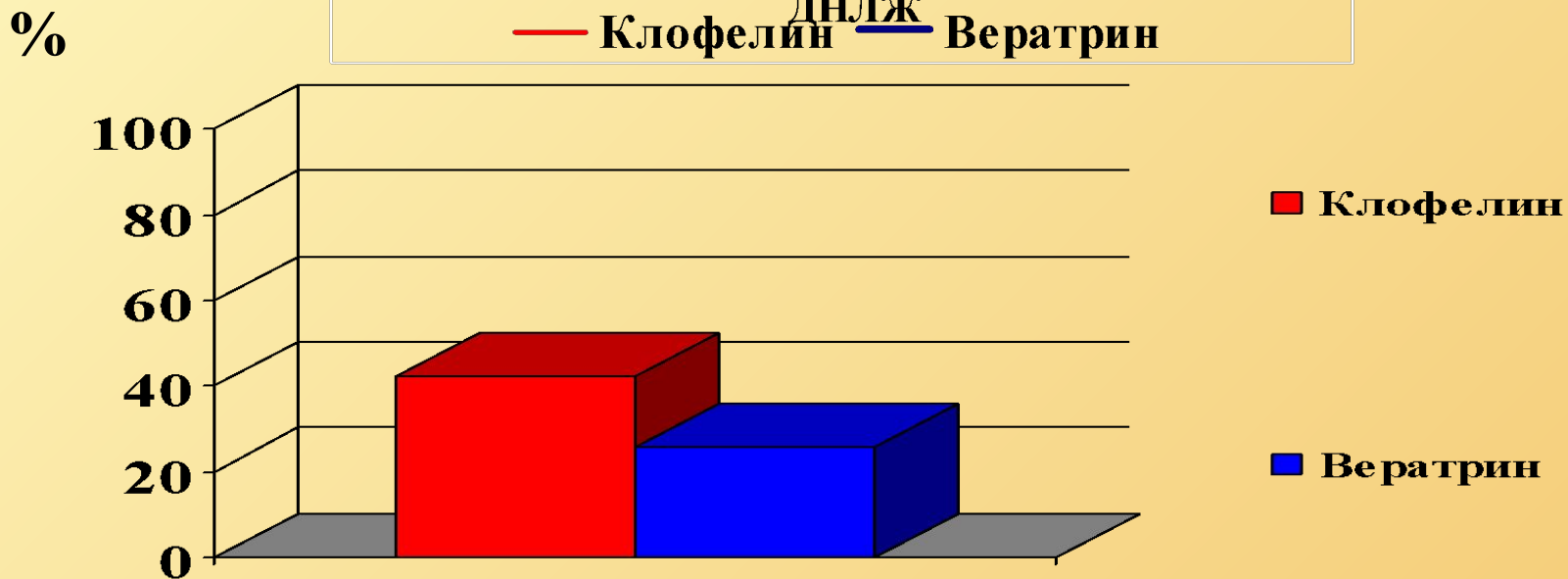
Варианты нарушений центральной гемодинамики при острых отравлениях



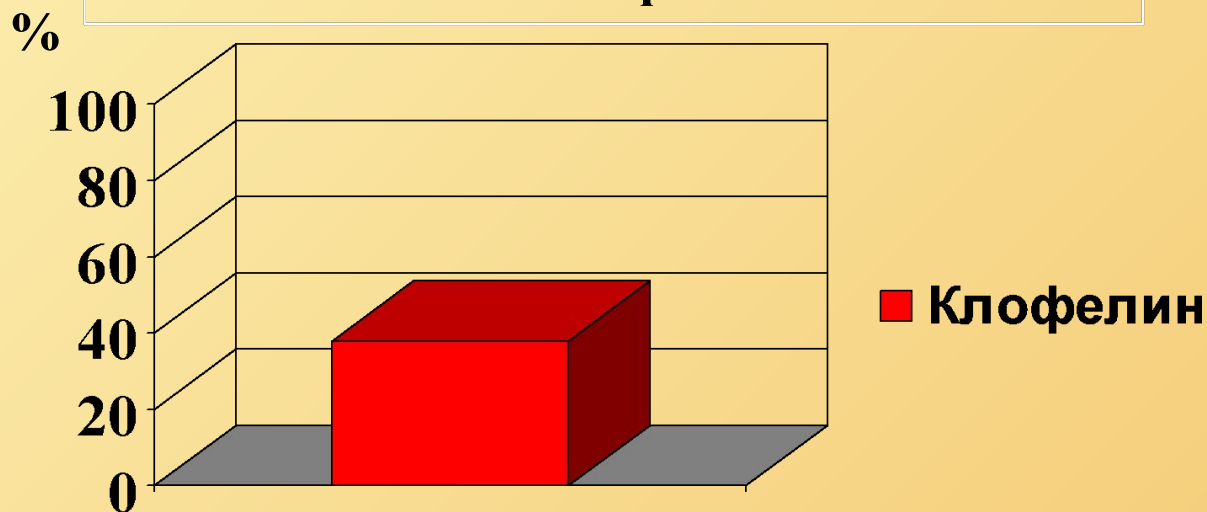
Нарушение функции внешнего дыхания и кислородтранспортной функции крови

- У больных с острыми отравлениями клофелином дыхательные нарушения могут проявляться различно. Наиболее часто (72,3%) отмечаются умеренно выраженные нарушения бронхиальной проходимости верхних дыхательных путей. При наиболее тяжелых отравлениях на фоне развития коматозного состояния, аспирационно - обтурационных нарушений, возможны центральные нарушения дыхания (3,6%). В большинстве случаев эти больные относятся к старшей возрастной группе (от 60 лет) и имеют достаточно большую экспозицию (18 ± 3 часа).
- При острых отравлениях клофелином имеет место нарушение кислородтранспортной функции крови и развитие циркуляторной гипоксии.

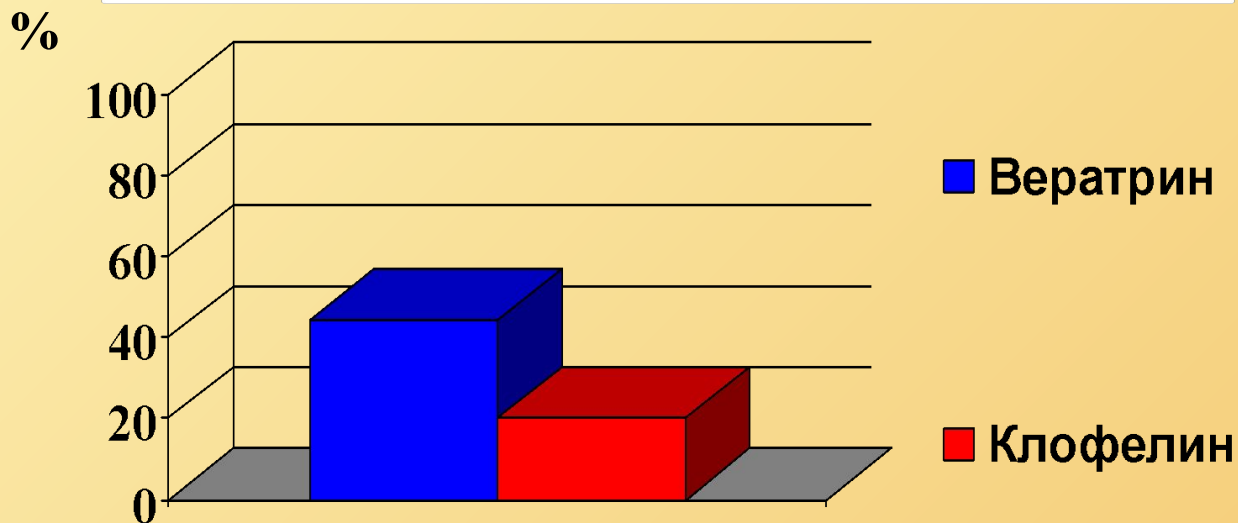
Первый вариант гемодинамических нарушений при острых отравлениях клофелином



Второй вариант гемодинамических нарушений при острых отравлениях клофелином



Третий вариант гемодинамических нарушений при острых отравлениях клофелином



Классификация острых отравлений клофелином

Степень тяжести	Центральная нервная система	ЧСС	Ритм и проводимость	Гемодинамика
Легкая (5 - 15 мкг/кг)	Сознание ясное, головокружение, головная боль	>50	I вариант электрофизиологических нарушений	I вариант
Средняя (15 – 25 мкг/кг)	Сонливость, заторможенность, у части больных – агитация с последующим сном. Сужение зрачков.	>40	Синоатриальные блокады I – II ст., АВ блокады I ст. II, III, IV вариант электрофизиологических нарушений	II вариант
Тяжелая (>30 мкг/кг)	Выраженная заторможенность или кома. Мышечная гипотония. Снижение сухожильных рефлексов.	<40	Синоатриальные блокады II – III ст., АВ блокады II - III ст. II, III, IV вариант электрофизиологических нарушений.	III вариант

Интенсивная терапия больных с острыми отравлениями клофелином

- Общие рекомендации:
- Лечение должно проводиться в палате интенсивной терапии. Комплекс диагностических мероприятий у больных с отравлениями клофелином должен включать электрокардиографию, мониторинг сердечного ритма и гемодинамики, исследование центральной гемодинамики, КОС, токсикохимическое исследование.
- Показания к диагностической чреспищеводной электрокардиостимуляции:
- ЧСС менее 40 в 1 мин.
- Отсутствие эффекта от атропина.
- Эпизоды остановки синусового узла при мониторинге ритма.

Детоксикация

- Зондовое промывание желудка наиболее эффективно в первые 12 ч после отравления. Необходима премедикация для профилактики нарушений сердечной деятельности из-за висцеро - кардиальных рефлексов, связанных с введением зонда в желудок (атропин 0,01 – 0,02 мг/кг),
- Энтеросорбция активированным углем в дозе 1 г/кг.
- Форсированный диурез.
- Хирургические методы детоксикации: метод выбора – гемосорбция.
- Показания к хирургическим методам детоксикации:
- Коматозное состояние II – III степени.
- Судорожный синдром.
- Жизнеопасные нарушения ритма и проводимости, а также стойкая длительно сохраняющаяся брадикардия, требующая введения больших доз фармакологических антагонистов.
- Невозможность проведения фармакологической антидотной терапии (аллергические или аритмические реакции) или её неэффективность.
- Невозможность проведения форсированного диуреза вследствие исходно сниженной насосной функции сердца или ХПН.

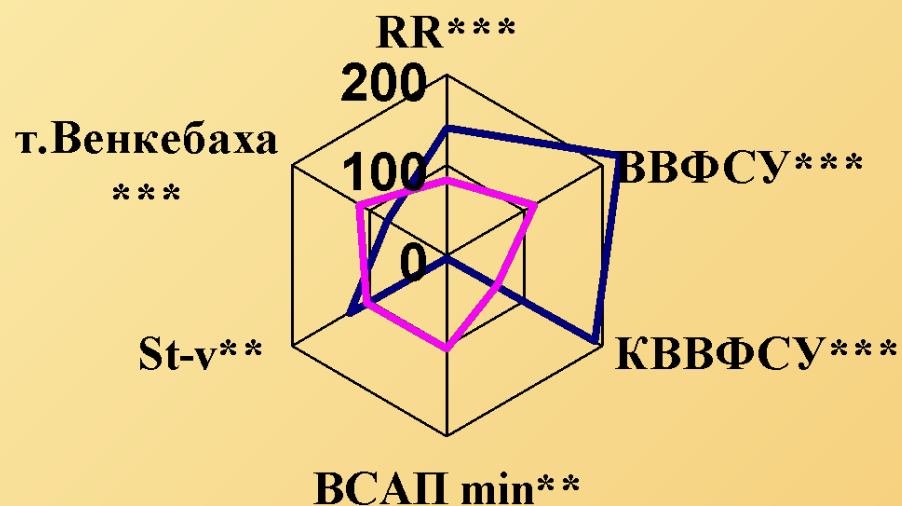
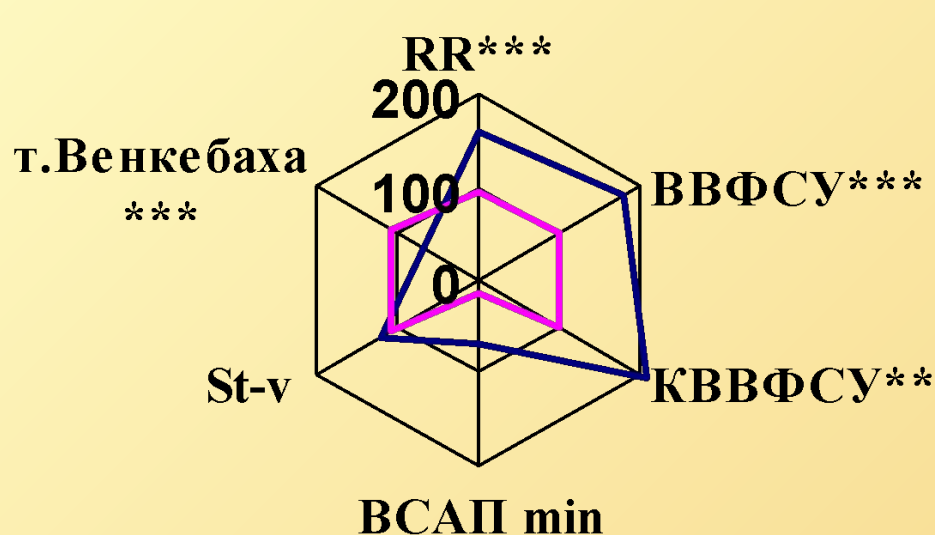
Фармакологическая коррекция нарушений сердечной деятельности

- Выбор средств фармакологической коррекции должен определяться с одной стороны исходными гемодинамическими нарушениями с другой способностью выбранных средств корригировать не только гемодинамические нарушения, но нормализовать вегетативный статус, функцию синусового узла, синоатриальной зоны и АВ проводимость. Используются следующие препараты:
 - **Холинолитики** – атропин 0,02 мг/кг внутривенно струйно.
 - Показания:
 - Брадикардия в сочетании с депрессией синусового узла и синоатриального проведения или без данного сочетания.
 - Компенсированный вариант гемодинамических нарушений.
 - Возможные осложнения:
 - Наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия.
 - Мерцательная аритмия.
 - Замедление атриовентрикулярной проводимости.

Фармакологическая коррекция нарушений сердечной деятельности

- **β-адреномиметики** – алупент 0,015 мг/кг внутривенно струйно или дофамин (добутамин) 5 – 15 мкг/кг в мин. внутривенно микроструйно.
- Показания:
- Неэффективность атропина в общей дозе 0,04 мг/кг для купирования брадикардии.
- Выраженное угнетение пропускной способности АВ соединения.
- Второй вариант гемодинамических нарушений (сочетание низкого СИ с высоким УПС) - Дофамин (добутамин) 5 – 7,5 мкг/кг/мин.
- Третий вариант гемодинамических нарушений (сочетание низкого СИ и низкого УПС) - Дофамин (добутамин) 12 – 15 мкг/кг/мин или сочетание алупента (5 мкг/мин) и ангиотензинамида (10 мкг/мин).
- Возможные осложнения:
- Нарушение синоатриальной проводимости, СА блокады II степени (16,7% больных).
- Желудочковая экстрасистолия.

Результаты коррекции брадикардии орципреналином и атропином у больных с острым отравлением клофелином (в % относительно контрольной группы)



— До орципреналина
 — После орципреналина

— До атропина
 — После атропина

* - достоверность отличий значений до и после лечения ($p < 0,05$)

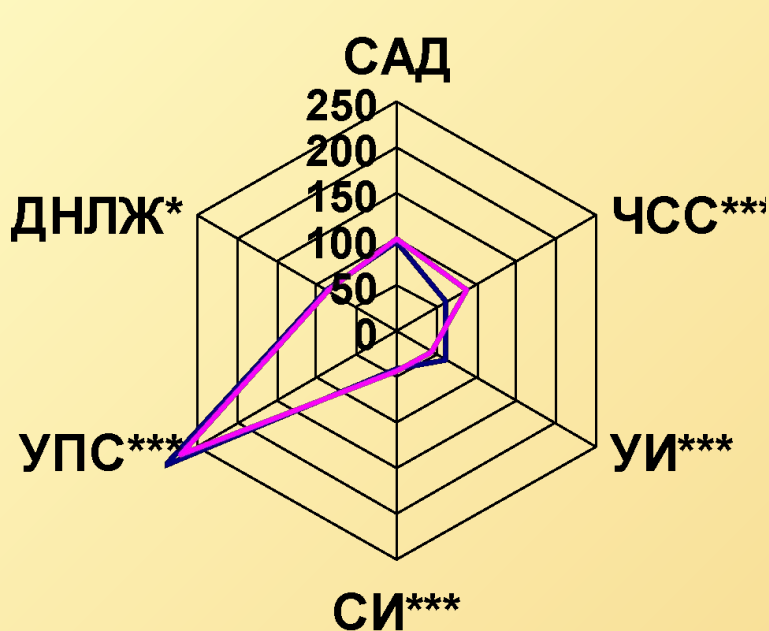
** - $p < 0,01$

*** $p < 0,001$

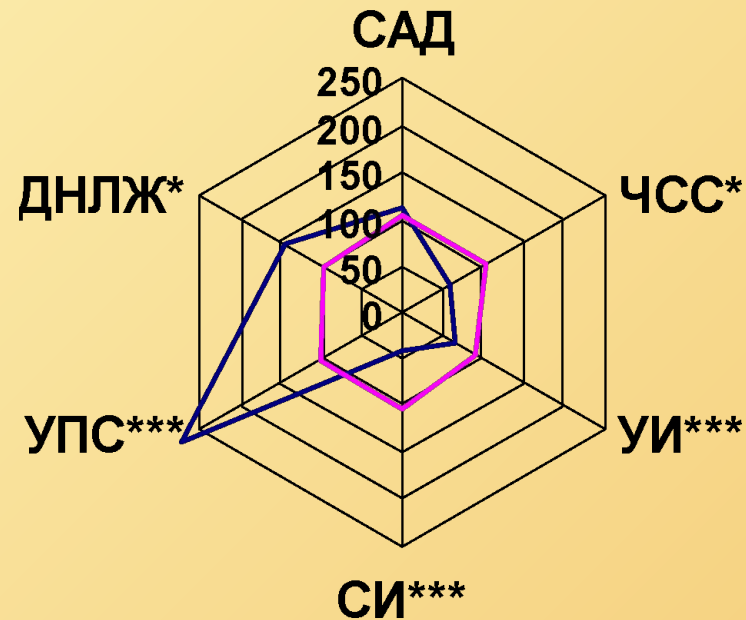
Фармакологическая коррекция нарушений сердечной деятельности

- **α -адреноблокаторы** - бутироксан 0,5 мг/кг внутривенно капельно в 100 мл раствора NaCl 0,9% за 15 – 20 мин.
- Показания:
- Брадикардия без депрессии синусового узла и синоатриального проведения.
- Компенсированный вариант гемодинамических нарушений.
- Необходимость оптимизации экстракардиальной регуляции ритма
- Возможные осложнения:
- Ишемия миокарда у больных пожилого возраста и с ИБС.

Результаты применения атропина и добутамина у больных с отравлением клофелином и субкомпенсированным вариантом гемодинамических нарушений (профиль №5, в % к контрольной группе)



— до атропина
— после атропина



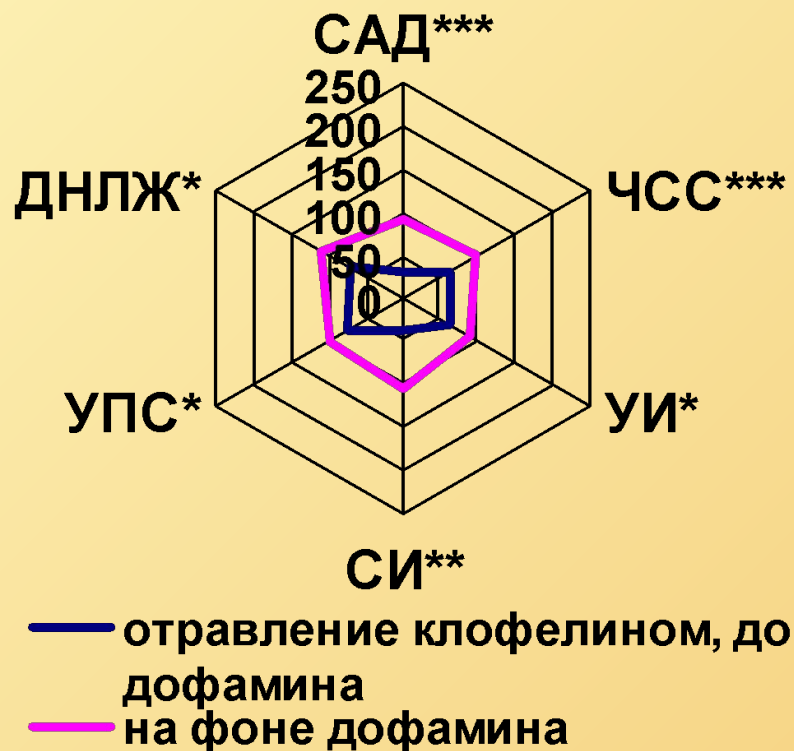
— до добутамина
— на фоне добутамина

* - достоверность отличий значений до и после лечения ($p < 0,05$)

** - $p < 0,01$

*** $p < 0,001$.

Результаты применения добутамина и дофамина у больных с декомпенсированным вариантом гемодинамических нарушений (в % к контрольной группе)



* - достоверность отличий значений до и после лечения ($p < 0,05$)

** - $p < 0,01$

*** $p < 0,001$.

Симптоматическая терапия

- Инфузионная терапия (для коррекции ОЦК)
- ИВЛ при коматозном состоянии IIБ – III стадии, дыхательных нарушениях.
- Коррекция ацидоза.
- Электрокардиостимуляция в чреспищеводном или эндокардиальном варианте.
- Показания к электрокардиостимуляции:
- остановка синусового узла.
- Синоатриальная блокада III степени.
- атриовентрикулярная блокада III (эндокардиальная ЭКС).
- ЧСС < 40 в 1 мин, при неэффективности средств фармакологической коррекции и снижении артериального давления. На фоне ЭКС возможно проведение гемосорбции.

Особенности ведения больных пожилого возраста

- У больных в возрасте 60 лет и старше больше вероятность аритмических реакций при введении фармакологических антагонистов, из-за снижения насосной функции сердца проведение достаточной водной нагрузки не всегда представляется возможным. Поэтому, у пожилых больных чаще приходится применять сорбционные методы детоксикации и коррекцию брадикардии с помощью электрокардиостимуляции. При развитии коматозного состояния рекомендуется ранний перевод на ИВЛ.
- В соматогенную стадию отравления (с третьих – пятых суток) рекомендуется подключать метаболическую терапию – калиево-магниевую смесь на 10% глюкозе, антиагрегантную терапию - пентоксифилин (ввиду снижения мозгового кровотока у части больных пожилого возраста развивается острый психоз на 2 – 3 сутки после отравления), продолжать при необходимости респираторную, антибактериальную терапию, искусственную нутритивную поддержку.