

Трициклические антидепрессанты

классификация

- Ингибиторы МАО: ниаламид, пиразидол, инказан, моклобемид.
- Ингибиторы нейронального захвата
- А) неизбирательные: имипрамин (имизин, мелипрамин), дезипрамин, кломипрамин (анафранил), прамолон, амитриптилин (триптизол, amuzol), азафен, фторацизин, мапротилин.
- Б) избирательные: тразодон, флуоксетин (прозак), флувоксамин.
- Антидепрессанты разных групп: сиднофен, цефедрин.
- Из всех этих препаратов более 90% отравлений вызвано трициклическим антидепрессантом амитриптилином.

Токсичность:

- У взрослых клиника передозировки выражена при приеме 250 мг amitriptyline и более,
- Токсическая концентрация в крови – 0,2 мкг/мл
- Концентрация в плазме, соответствующая тяжелым отравлениям – более 1 мкг/мл.

Токсические дозы amitriptyline

Доза	Токсичность
5 мг/кг	Токсическая доза, вызывающая выраженную клинику отравления, но без летальных исходов
10 мг/кг	Минимальная летальная доза (редкие летальные исходы)
35 мг/кг	ЛД-50 (возможен летальный исход у половины отравившихся)
50 мг/кг	Потенциально летальная доза (частые летальные исходы)

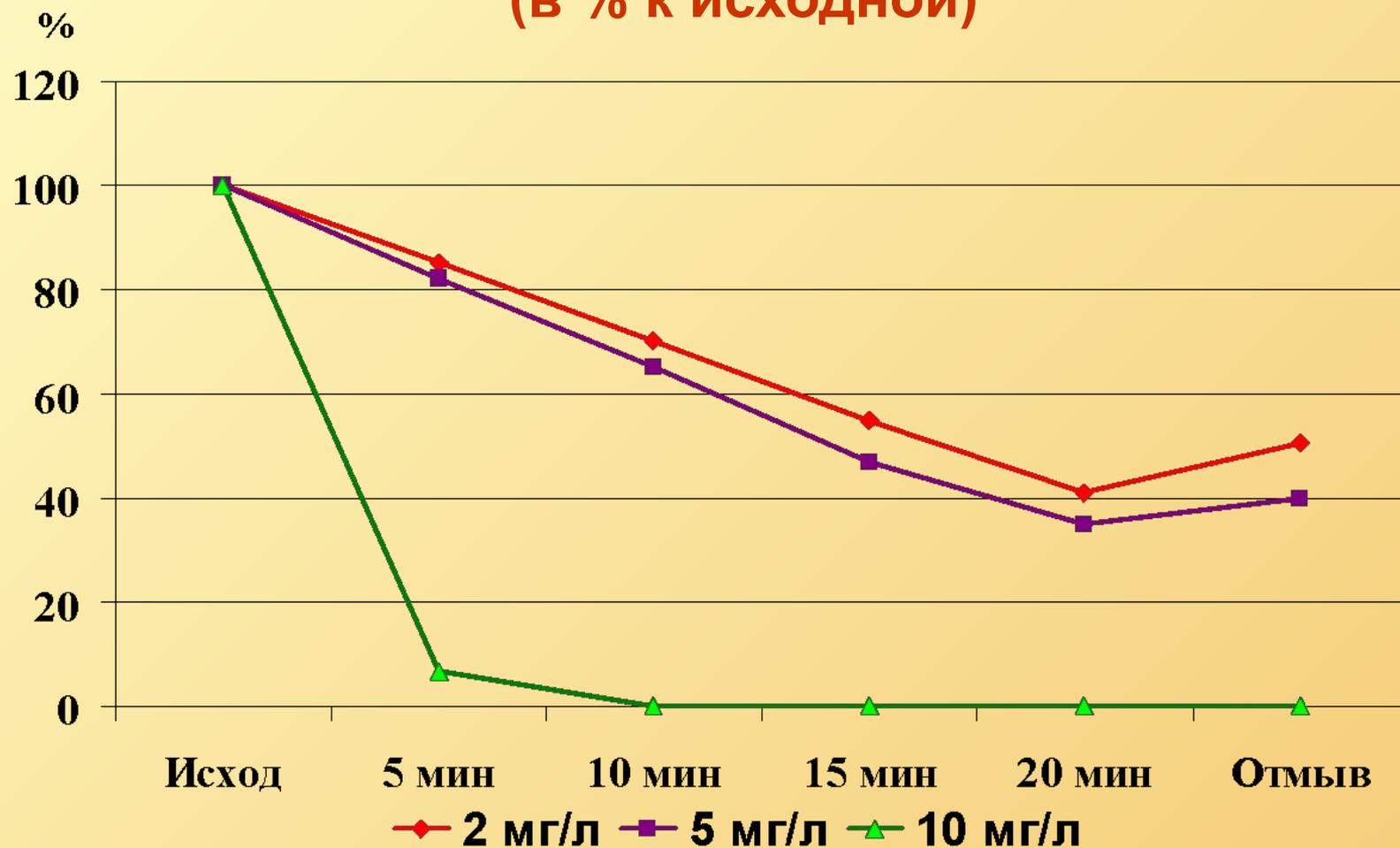
Токсикокинетика:

- Хотя терапевтические дозы всасываются хорошо, при передозировке всасывание значительно замедляется (до 12 ч. и более) из-за подавления перистальтики и ионизации яда в желудке. За счет этого, а также из-за значительной энтерогепатической циркуляции в кишечнике создается депо яда. В крови 85 – 98% препарата связывается с белком. Благодаря липофильности (объем распределения 20 л/кг) амитриптилин быстро распределяется в тканях. Метаболизируется в печени, основным метаболит – нортриптилин – фармакологически активен. Период полувыведения при передозировках от 25 до 81 ч. Выводится через почки, 5% в неизменном виде, 95% - в виде неактивных метаболитов.

Механизм кардиотоксического действия:

- Блокада альфа₂-адренорецепторов и моноаминооксидазы приводит к накоплению норадреналина в синаптической щели и сенсibilизации миокарда к катехоламинам
- Блокада М-холинорецепторов приводит к тахикардии, сокращению периода наполнения сердца и к расширению сосудов
- Снижается синтез транспортных АТФаз
- Блокада быстрых натриевых каналов мембран (хинидино-подобный эффект)

Изменение максимальной силы сокращений папиллярной мышцы крысы при воздействии амитриптилина в концентрации 2, 5 и 10 мг/л (в % к исходной)



Клиника

- **Нарушение сознания**
- **Холинолитический синдром (периферический, центральный)**
- **Судорожный синдром**
- **Нарушение дыхания**
- **Нарушение функций сердечно-сосудистой системы**

Классификация отравлений по степеням тяжести

(А.С. Савина, Е.А. Лужников, И.Е. Галанкина, 1986):

- Легкая степень. Сонливость, оглушение, дезориентация, холинолитический синдром периферического типа.
- Средняя степень. Сопор, холинолитический синдром периферического типа, возможен холинолитический синдром центрального типа. Расстройства дыхания по аспирационно-обтурационному типу. Возможны клонико-тонические судороги. Отмечаются нарушения сердечного ритма.
- Тяжелая степень. Коматозное состояние, дыхательные расстройства по аспирационно-обтурационному или центральному типу. Клонико-тонические судороги. Характерны нарушения проводимости и гипотензия.

Синдром психо-неврологических расстройств:

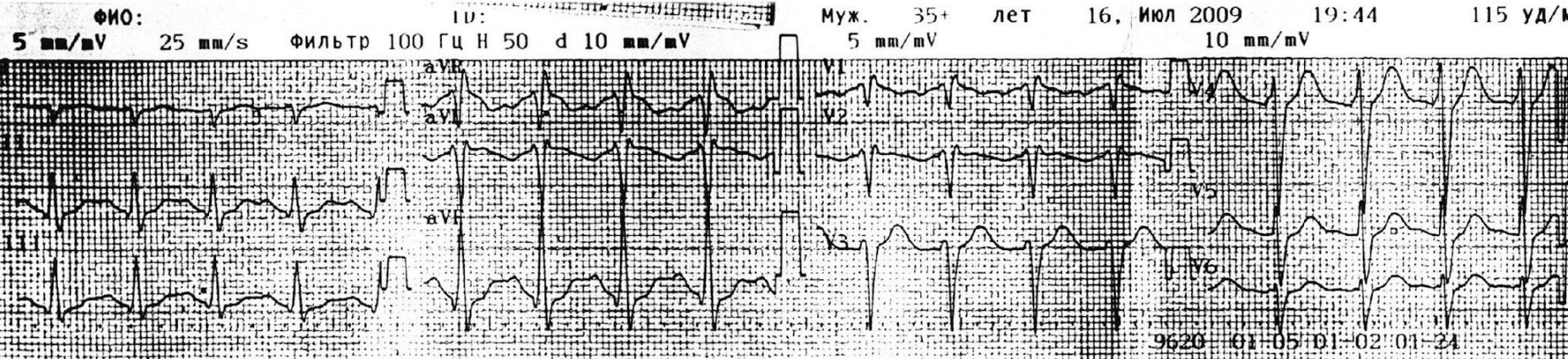
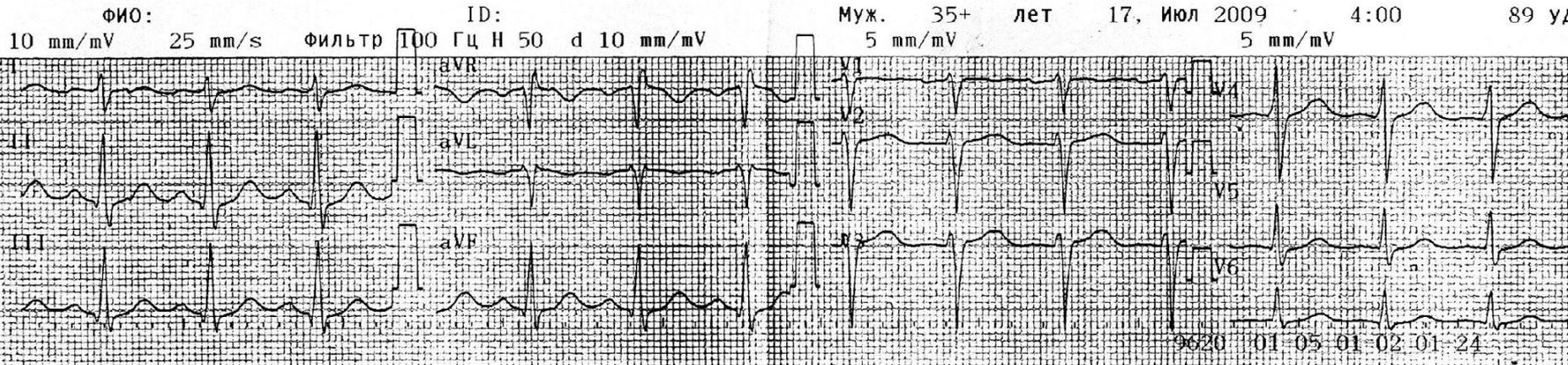
- Передозировка amitriptyline 250 мг и более
- В течение 30 – 40 мин – головокружение, атаксия, возможно возбуждение и галлюцинации. Углубление нарушений сознания.
- Коматозное состояние, обычно с повышением сухожильных рефлексов, возможен судорожный синдром. Зрачки расширены, снижение фотореакции при сохраненном корнеальном рефлексе
- Неблагоприятное течение: развитие гипоксической комы – снижение сухожильных рефлексов, сохраняется мидриаз с отсутствием фотореакции и корнеальных рефлексов
- Благоприятное течение: переход в стадию оглушения. Сохраняется мидриаз, снижение фотореакции при сохраненном корнеальном рефлексе, снижаются сухожильные рефлексы
- 1/3 больных: галлюцинации, возбуждение, гипертермия
- Восстановление сознания и развитие астенического синдрома

Нарушения сердечного ритма и проводимости.

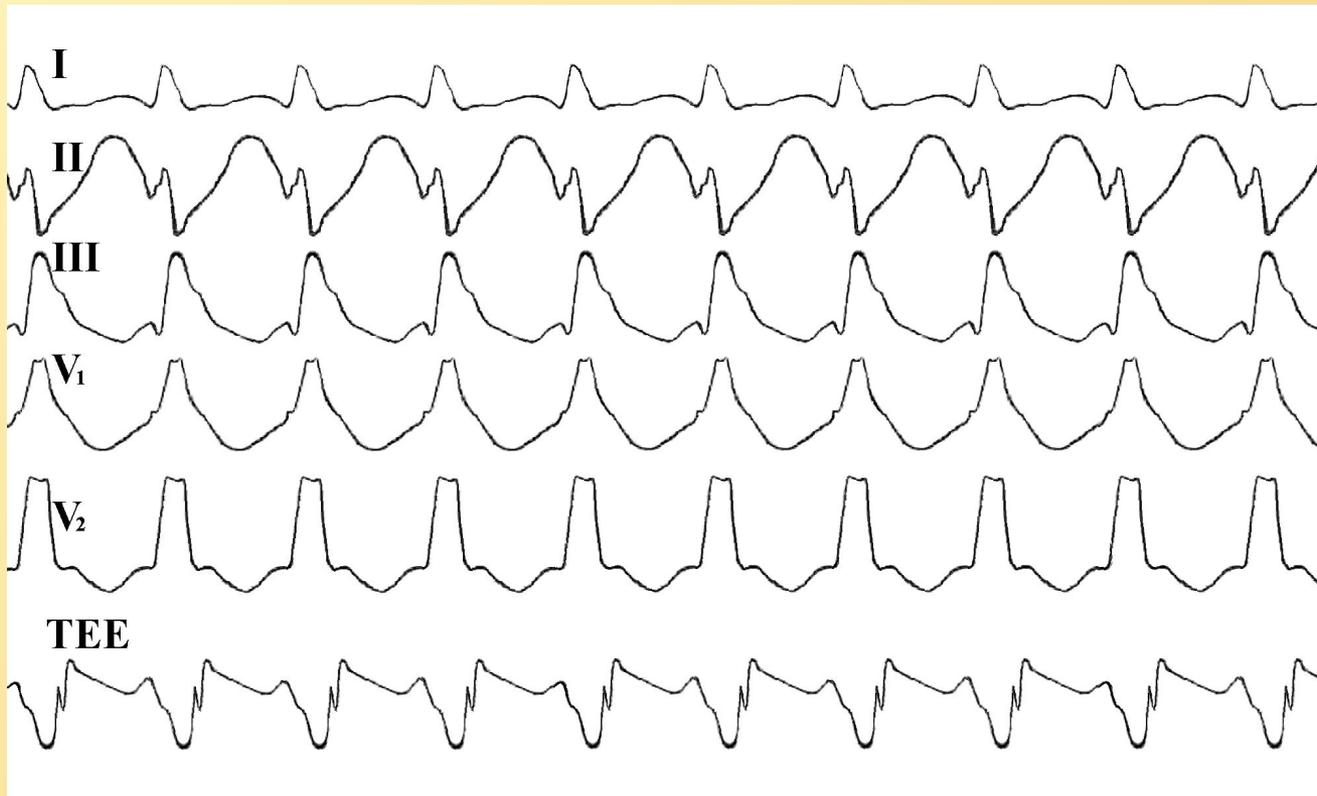
- **Наджелудочковые:** синусовая тахикардия (78,9%), брадикардия (1,1%), суправентрикулярная экстрасистолия (17,8%), пароксизмальная АВ узловая тахикардия (28,9%), фибрилляция предсердий (1,1%).
- **Желудочковые:** электрокардиографические предвестники - QRS>100 мс (26,7%), блокады ножек п. Гиса (15,5%), удлинение электрической систолы
- Желудочковая экстрасистолия (13,3%), желудочковая тахикардия (4,4%), фибрилляция желудочков (2,2%).
- **Блокады:** АВ блокада I степени (21,1%), АВ блокада II степени (3,3%), блокады правой ножки п. Гиса (12,2%), блокады левой ножки п. Гиса (2,2%), двухпучковая блокада (1,1%). Блокада входа синоatriальной зоны (14,3%).

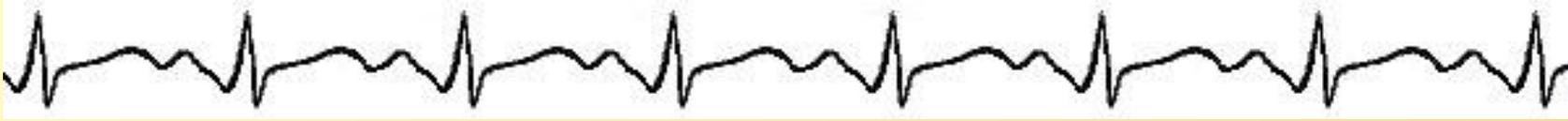
Больной Ш. 32 г.

Острое отравление амитриптилином 2,5 гр.



Наличие отчетливых предсердных спайков на пищеводной электрограмме (ТЭЕ) позволяет дифференцировать АВ узловую реципрокную тахикардию с широкими комплексами QRS от пароксизмальной желудочковой тахикардии.





Синусовая тахикардия (ЧСС=148 мин-1) у больного с отравлением амитриптилином.

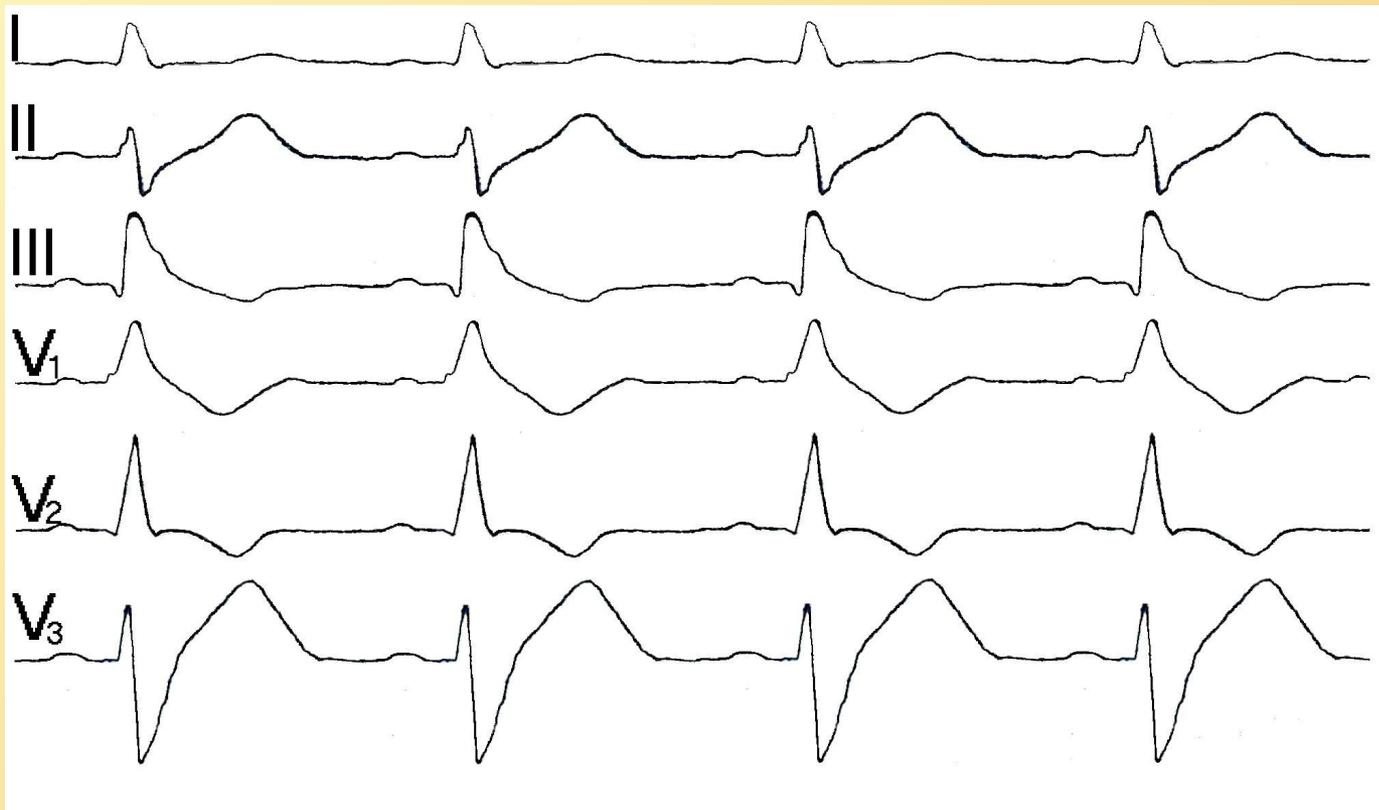


Пароксизм АВ узловой тахикардии (ЧСС=154 мин-1). Восстановление синусового ритма.



Синусовая брадикардия (ЧСС=50 мин-1) у больного с отравлением амитриптилином.

Внутрижелудочковая блокада у больного с отравлением амитриптилином

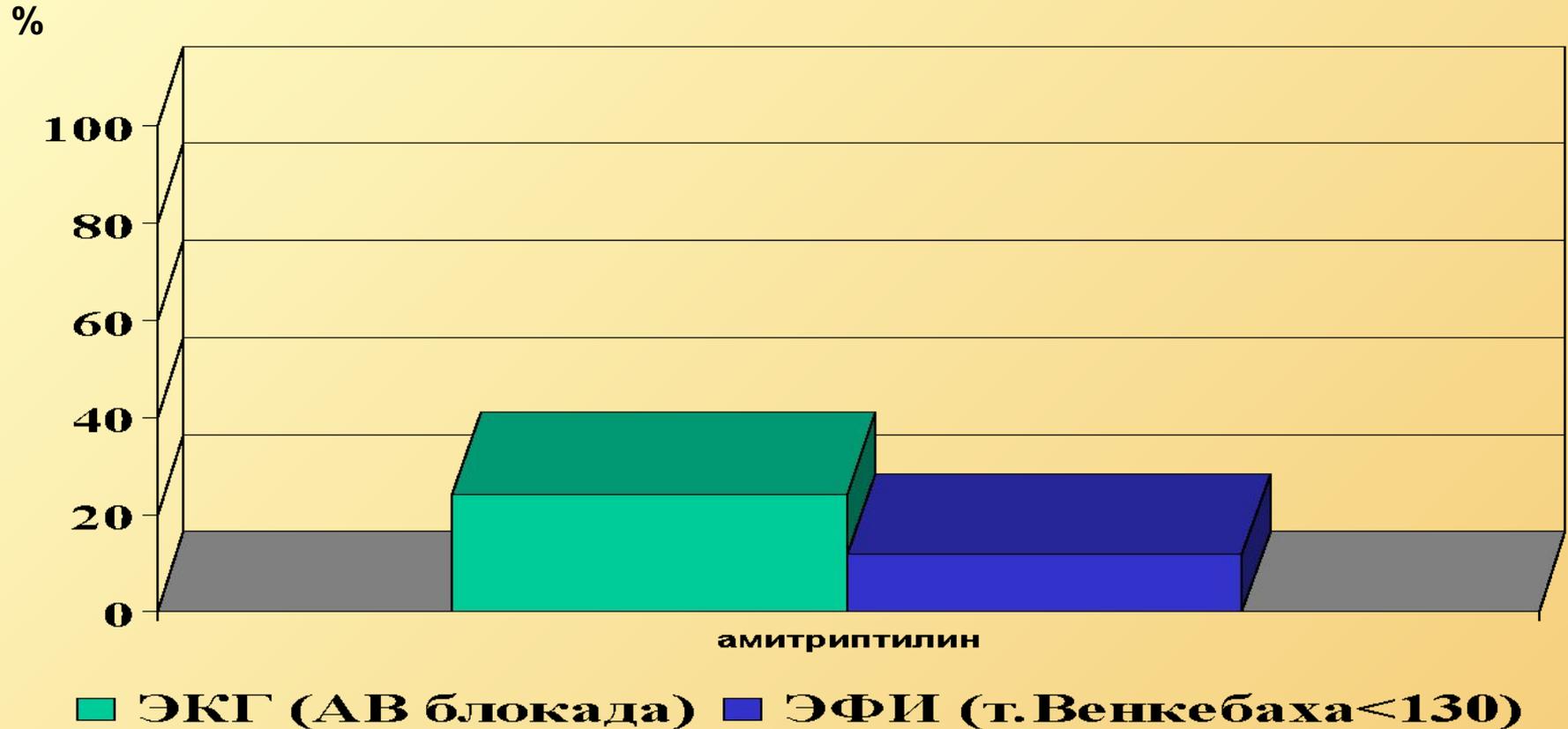


Токсикогенная депрессия синусового узла по данным ЭКГ и ЭФИ сердца у больных с острыми отравлениями (%)

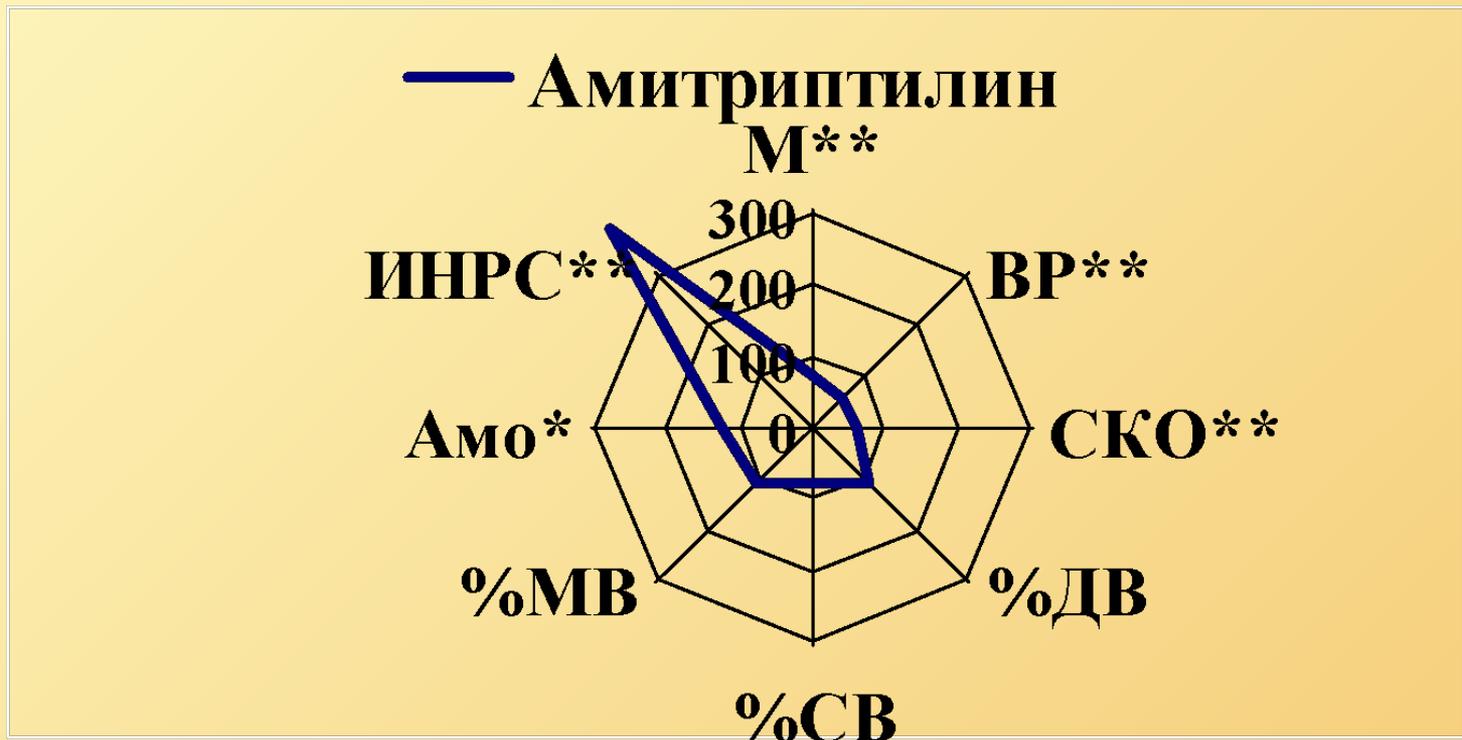


■ ЭКГ (остановка СУ) ■ ЭФИ (КВВФСУ > 525 мс)

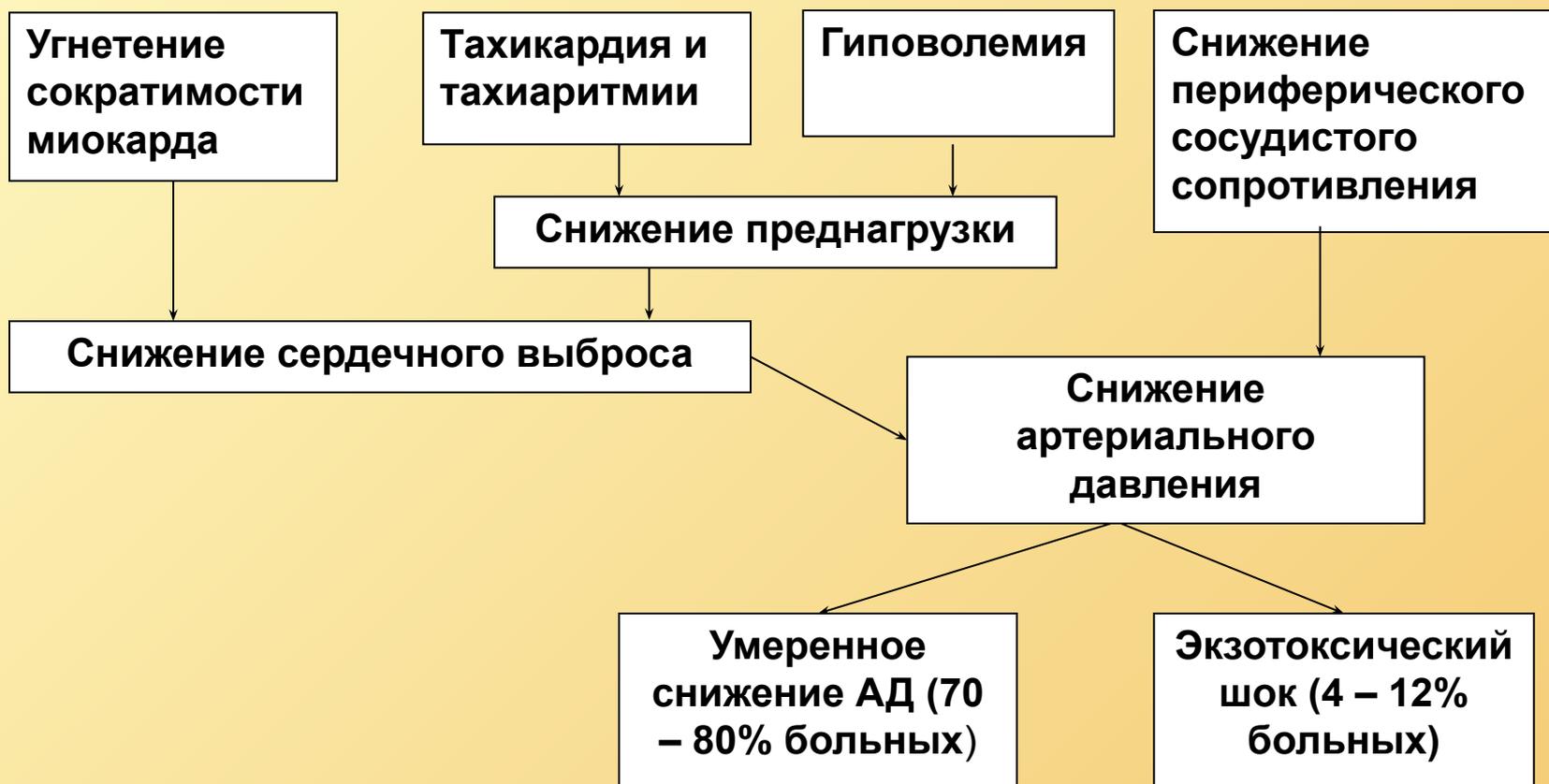
Нарушения атриовентрикулярной проводимости по данным ЭКГ и ЭФИ сердца у больных с острыми отравлениями (%)



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



Нарушения гемодинамики



Основные гемодинамические показатели и концентрация яда при отравлениях амитриптилином



* - достоверность отличий от контрольной группы ($p < 0,05$), ** - $p < 0,01$, *** $p < 0,001$



Лечение

- Госпитализация в ОРИТ, мониторинг ритма, гемодинамики, ЭКГ
- Мероприятия по выведению яда
- Симптоматическая интенсивная терапия

Антидотная терапия.

- Специфические антитела к трициклическим антидепрессантам (в Российской практике не используются)
- Физостигмин или нивалин 2 мг внутримышечно или внутривенно
- Показания:
- психомоторное возбуждение, судороги
- синусовая тахикардия более 100 в 1 мин, без аритмий и блокад
- Противопоказания:
- кома
- расширение QRS > 100 мс, аритмии, блокады
- экзотоксический шок

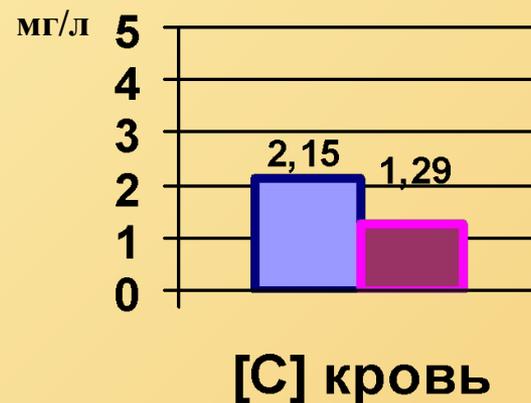
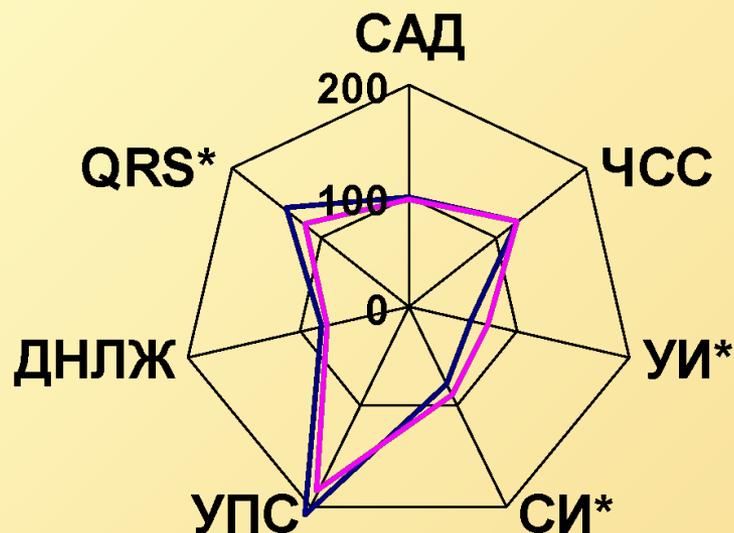
Выведение яда.

- **Форсированный диурез, диализно-фильтрационные методы неэффективны.**
- **Зондовое промывание желудка, повторные промывания в течение 1 – 2 сут.**
- **Введение углеродного энтеросорбента 1 – 2 г/кг.**
- **Промывания кишечника, кишечный лаваж.**
- **Непрямое электрохимическое окисления яда в пищеварительном тракте – промывание желудка и кишечника раствором гипохлорита натрия с концентрацией 1200 – 1500 мг/л.**

Хирургические методы детоксикации

- **Показания:**
- отравления средней или тяжелой степени
- отравления, сопровождающиеся развитием первичного кардиотоксического эффекта (аритмии, кардиографические предвестники желудочковых нарушений ритма)
- нарушение детоксикационной функции печени и экскреторной функции почек.
- **Метод выбора** – гемосорбция. При тяжелых отравлениях – повторный сеанс гемосорбции через 2 – 3 часа. Клиренс амитриптилина 40 – 60 мл/мин. Стабилизация крови в экстракорпоральном контуре – дозированная гепаринизация (10 – 15 тыс. ед. гепарина в час) или введение в магистраль забора крови 4%-цитрата натрия со скоростью 5% от скорости гемоперфузии.
- **Противопоказания:** декомпенсированный экзотоксический шок.
- **Подготовка к гемосорбции:** восполнение ОЦК, выведение из шока.
- **Проблемы:**
- Не достаточно высокая эффективность.
- Возможность кровотечений.

Результаты проведения гемосорбции у больных с острым отравлением амитриптилином



— до гемосорбции

— после гемосорбции

■ до гемосорбции

■ после гемосорбции

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

Интенсивная терапия

- **Коррекция нарушений дыхания.**
- **Коррекция гиповолемии – инфузионная терапия.**
- **Профилактика и неспецифическое лечение проявлений первичного кардиотоксического эффекта.**
- **А) Введение неспецифических мембранопротекторов, метаболическая терапия – унитиол до 2 г/сут. внутривенно, аскорбиновая кислота 5% - 0,5 – 1 г/сут. внутривенно, вит. Е 300 мг/сут. внутримышечно. Рибоксин, КСl, витамины группы «В».**
- **Б) Ощелачивание плазмы до рН 7,5 – внутривенное введение гидрокарбоната натрия.**

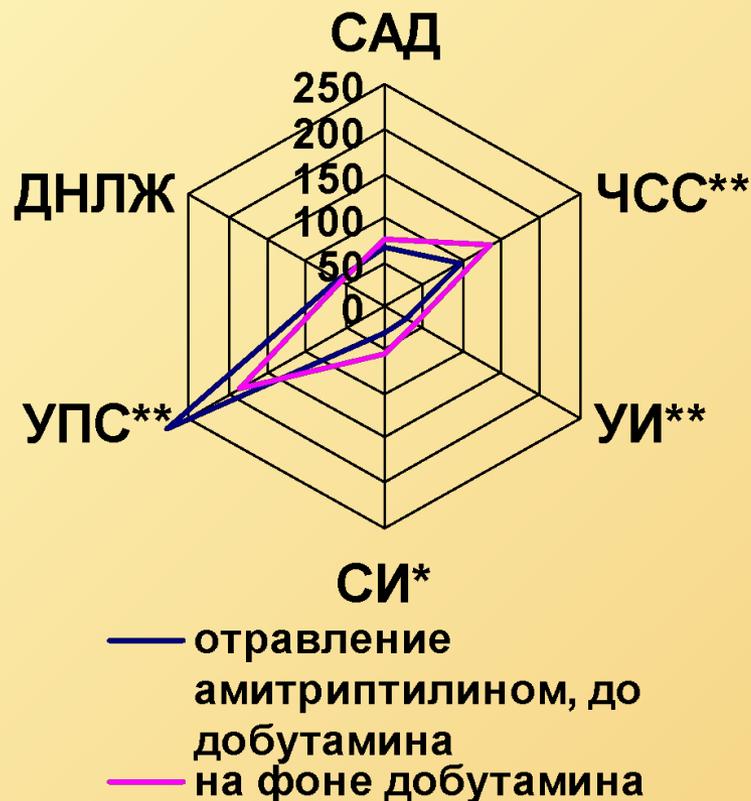
Купирование нарушений ритма и проводимости

- **Противопоказаны:** Антиаритмические препараты Ia, Ic, III, IV классов, атропин, изопротеренол (астмопент), малые дозы дофамина.
- **А) Купирование наджелудочковых реципрокных тахикардий** – сверхчастая чреспищеводная электрокардиостимуляция, сода 4%, с осторожностью – бета-блокаторы (обзидан не более 0,2 мг/кг внутривенно капельно под контролем АД, ритма)
- **Б) Купирование желудочковых тахикардий** – ЭДС, с осторожностью – лидокаин 1мг/кг внутривенно струйно (снижает сократимость миокарда).
- **В) Купирование блокад** – сода 4%, при АВ блокаде III степени – трансвенозная электрокардиостимуляция. При выраженной брадикардии, связанной с депрессией или остановкой синусового узла – заместительная чреспищеводная или трансвенозная электрокардиостимуляция.

Лечение экзотоксического шока

- **Противопоказаны:** сердечные гликозиды, изопротеренол (астмопент), малые дозы дофамина.
- **Инотропная поддержка миокарда** большими дозами дофамина или добутамином в дозе 7,5 – 10 мкг/кг в мин. Нордреналин. Коррекция гиповолемии, нарушений ритма и проводимости.

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



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

** - $p < 0,01$ *** $p < 0,001$.

Лечение с помощью жировой эмульсии при массивном отравлении имипрамином.

Al-Duaij N, George M, O'Donnell K, Burns Ewald M. Boston, US
XXIX International congress of EAPCCT abstracts book, 12-15 May
2009, Stockholm, Sweden. 98

- Описание случая: 52-летняя женщина с суицидальной целью приняла 120 таблеток имипрамина (6000 мг), после чего развилась выраженная кардиотоксичность. Ее нашли без сознания с агональным дыханием и после эндотрахеальной интубации доставили в приемное отделение. При поступлении интервал QRS был 140 мс. Больная получала инфузию бикарбоната натрия, ее рН быстро возросло до 7,55, но появилась гипотензия и желудочковая тахикардия. В дополнение к обычному протоколу и вазопрессорам больной ввели 200 мл гипертонического 3% раствора NaCl, ее состояние стабилизировалось. Однако в реанимационном отделении у больной развились судороги, рецидив ЖТ, купированный только дефибрилляцией, и быстро прогрессирующая блокада сердца. На сыворотки поднялся до 166 ммоль/л. Было рекомендовано ввести в терапию 20% жировую эмульсию для коррекции нестабильной гемодинамики. Больной ввели две болюсные дозы интралипида по 100 мл, затем наладили инфузию интралипида 0,25 мл/кг/мин за 30 мин. Больная стабилизировалась по сердечному ритму, вазопрессоры были отменены, эпизоды желудочковых дизритмий стали реже и полностью прекратились в течение следующих 4 – 6 часов. Больная была переведена в психиатрическое отделение на 17-ый день без неврологических последствий.

Лечение с помощью жировой эмульсии при массивном отравлении имипрамином.

Al-Duaij N, George M, O'Donnell K, Burns Ewald M. Boston, US
XXIX International congress of EAPCCT abstracts book, 12-15 May
2009, Stockholm, Sweden. 98

- Заключение: При отравлениях жирорастворимыми кардиотоксическими препаратами применение жировых эмульсий при реанимации способствует внутрисосудистой секвестрации токсина. Недавние исследования на животных и описания случаев у человека свидетельствуют, что показания для применения такой терапии могут быть распространены на отравления местными анестетиками, блокаторами кальциевых каналов и, возможно, трициклическими антидепрессантами.

Основные ошибки при оказании неотложной помощи

- Использование противопоказанных препаратов, например новокаинамида при пароксизмальной тахикардии, атропина при брадикардии.
- Ошибочная интерпритация предсердных тахикардий с широкими комплексами вследствие аберрантного проведения как желудочковых нарушений ритма.