Министерство образования Российской Федерации

Пензенский Государственный Университет

Медицинский Институт

Кафедра Токсикологии

Зав. кафедрой д.м.н., -------------------

Доклад

на тему:

«Отравление салицилатами»

Выполнила: студентка V курса ----------

----------------

Проверил: к.м.н., доцент -------------

Пенза

2008

# **План**

Введение

1. Патофизиология и клиническая картина

2. Токсические дозы и уровень салицилата

3. Острое хроническое отравление

4. Лечение

Литература

**ВВЕДЕНИЕ**

Салицилаты доступны (как по рецептам, так и в свободной продаже) во многих фармацевтических формах, чаще всего в виде ацетилсалициловой кислоты (аспирин). Крайне токсичной формой салицилатов является винтергриновое масло (метилсалицилат). Салицилат натрия используется как кератолитический препарат. Многие комбинированные анальгетики, например, соединение дарвон, перкодан и фиоринал, также содержат значительные количества салицилатов.

**1. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

**Общие и метаболические эффекты**

Острый пероральный прием салицилатов часто сопровождается гастроэнтеритом вследствие прямого раздражения желудочно-кишечного тракта. Изредка появляются сообщения о прободении желудка. Часто имеет место кровотечение в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, а тяжелую и упорную рвоту бывает трудно остановить. Почечная недостаточность как последствие острого отравления наблюдается редко.

При отравлении салицилатами обычно отмечается сочетание дыхательного алкалоза и метаболического ацидоза. Салицилат непосредственно стимулирует дыхательные центры в стволе мозга, что ведет к дыхательному алкалозу. Очень высокие концентрации салицилата угнетают дыхание.

Салицилат усиливает липолиз, разобщает окислительное фосфорилирование и ингибирует различные ферменты, участвующие в высвобождении энергии и метаболизме аминокислот. Таким образом, ацидоз при отравлении салицилатами является отчасти кетоацидозом из-за усиленного распада жирных кислот и отчасти молочно-кислым ацидозом, обусловленным переключением на анаэробный метаболизм при разобщении окислительного фосфорилирования. Развитию метаболического ацидоза, вероятно, способствует образование и других кислот, относящихся к промежуточным продуктам энергетического обмена.

**Действие на центральную нервную систему**

При тяжелом отравлении могут наблюдаться спутанность сознания, сонливость, конвульсии, остановка дыхания, кома и смерть мозга. Сокращение продукции АТФ вследствие разобщения окислительного фосфорилирования ведет к острой церебральной недостаточности и отеку мозга. Концентрация глюкозы в СМЖ по сравнению с ее сывороточным уровнем может быть очень низкой, что имитирует симптоматику бактериального менингита. Летальный исход при салицилатном отравлении, наступающий несмотря на интенсивную поддерживающую терапию, часто обусловлен именно смертью мозга.

**Сердечно-сосудистые эффекты**

Воздействие на сердце обусловлено подавлением продукции АТФ, ацидозом, электролитным дисбалансом и (иногда) значительной гипертермией. Может возникнуть сердечная недостаточность, но обычно она не является основным осложнением. Возможны сердечные аритмии, включая раннюю желудочковую экстрасистолию, желудочковую тахикардию и желудочковую фибрилляцию.

**Действие на легкие**

Одной из основных причин тяжелого состояния пациента, может быть, отек легких. В большинстве случаев имеет место некардиогенный отек (респираторный дистресс-синдром взрослых); РДСВ, осложняющий острую передозировку салицилатов, у взрослых наблюдается чаще, чем у детей. Излишне агрессивные попытки форсирования диуреза при лечении салицилатного отравления могут привести к гидростатическому отеку легких из-за перегрузки организма жидкостью, особенно у пожилых пациентов с крайне незначительным резервом сердечной деятельности. Дети с неадекватной секрецией антидиуретического гормона также предрасположены к перегрузке жидкостью и отеку легких. В отличие от острого отравления, при котором отек легких, возникает довольно редко, хроническое отравление салицилатами часто приводит к РДСВ.

**2. ТОКСИЧЕСКИЕ ДОЗЫ И УРОВЕНЬ САЛИЦИЛАТА**

Для правильной оценки сывороточного уровня салицилатов и, следовательно, обеспечения оптимального ведения пациента необходимо ясное понимание особенностей абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции этих препаратов.

После абсорбции ацетилсалициловая кислота превращается в салицилат в течение нескольких минут. При заглатывании большого количества ацетилсалициловой кислоты пик сывороточного уровня салицилата может не быть достигнут и через 18—24 часа, хотя его токсическая концентрация обычно наблюдается уже в первые 6 часов. В желудке иногда происходит отложение салицилата, что обусловливает его длительное всасывание. Метилсалицилат, будучи жидкостью, быстрее дает максимальную концентрацию в сыворотке крови. С другой стороны, при заглатывании ацетилсалициловой кислоты в капсулах ее токсический уровень иногда достигается лишь через несколько часов.

При терапевтических концентрациях выведение салицилата происходит в основном за счет печеночного метаболизма. Уже при максимальном терапевтическом уровне происходит насыщение печеночных ферментов, что обусловливает кинетику элиминации нулевого порядка, при которой за единицу времени метаболизируется определенное количество препарата независимо от его плазменной концентрации. Это обеспечивает накопление салицилата и его более длительное выведение из организма.

При токсических концентрациях салицилата основным путем его выведения становится почечная экскреция. Недиссоциированная салициловая кислота реабсорбируется в почечных канальцах, что замедляет ее выведение. Ощелачивание мочи способствует образованию ионизированного салицилата, который не реабсорбируется и выделяется с мочой. В связи с кинетикой нулевого порядка, дегидратацией и кислой реакцией мочи у нелеченых пациентов с отравлением для 50 % снижения уровня салицилата в организме может потребоваться несколько суток.

После всасывания салицилат распределяется по тканям. Чем выше концентрация препарата, тем меньше его часть, связывающаяся с белками. По мере развития метаболического ацидоза все больший процент свободного препарата оказывается недиссоциированным и способным перейти в ткани. Действительно, падение рН с 7,4 до 7,2 удваивает количество недиссоциированной салициловой кислоты, способной диффундировать из плазмы. Уменьшение связанной с белками фракции и увеличение доли недиссоциированного препарата при низких значениях рН изменяют объем распределения (Vd) салицилата. В зависимости от различных факторов Vd варьирует от 0,15 до 0,35 л/кг. При хронической интоксикации салицилатами объем распределения больше.

Именно изменения Vd затрудняют интерпретацию сывороточных уровней салицилата. Ввиду индивидуальных различий Vd пациенты могут иметь совершенно разные значения общего салицилата в организме (и его тканевые уровни) при одинаковой сывороточной концентрации. Снижение повышенного уровня салицилата в сыворотке может означать не только метаболизацию препарата и его почечное выведение, но и его переход из крови в ткани и повышение токсичности по мере роста Vd. Именно по этой причине лечение пациента ни в коем случае не должно ограничиваться коррекцией сывороточного уровня салицилатов. Это особенно важно при хронической интоксикации салицилатом, когда тяжелая интоксикация может наблюдаться при таких сывороточных уровнях препарата, которые при остром отравлении вызывали бы минимальные проявления.

Острый прием ацетилсалициловой кислоты в количестве, не превышающем 150 мг/кг, вряд ли вызовет значительную интоксикацию и какие-либо ее проявления, кроме, возможно, рвоты вследствие раздражения желудочно-кишечного тракта. Острый прием препарата в дозе 150—300 мг/кг вызывает слабую или умеренную интоксикацию с гиперпноэ, рвотой, профузным потоотделением, шумом в ушах и нарушением кислотно-щелочного баланса. Заглатывание более 300 мг/кг приводит к умеренному или тяжелому отравлению. Если препарат принят в последние 24 часа, то потенциальные последствия получения острой дозы значительно тяжелее.

Для помощи в прогнозировании степени интоксикации вследствие острого однократного приема ацетилсалициловой кислоты у пациента, не получавшего салицилат в последнее время, может использоваться номограмма Дона. Сывороточный уровень отмечается на ней не ранее чем через 6 часов после приема препарата. Нетоксичные концентрации, измеренные раньше этого срока, не исключают последующего развития симптоматической интоксикации. Лечение симптоматических пациентов проводится вне зависимости от данных, полученных с помощью номограммы. Номограмма Дона не может использоваться в следующих случаях:

* при остром приеме салицилата, если препарат принимался в предшествующие 24 часа;
* при острых передозировках, когда салицилат принимался в течение нескольких часов;
* при хроническом отравлении салицилатом;
* после приема капсулированных таблеток ацетилсалициловой кислоты.

Хроническая интоксикация салицилатами является результатом избыточного введения терапевтических доз в течение 12 часов или более. Определить дозы, обусловливающие хроническую интоксикацию, трудно. Например, если пациент обезвожен вследствие болезни и имеет сниженную почечную экскрецию салицилата, то препарат может накапливаться, приводя к хронической интоксикации даже при получении доз, которые в других обстоятельствах не вызывают осложнений. С другой стороны, хронический прием избыточных доз салицилата вызовет интоксикацию у любого здорового человека. Как будет рассмотрено ниже, хроническое отравление салицилатом лучше описывать как синдром, нежели как потребление определенной дозы за определенный период времени.

**3. ОСТРОЕ И ХРОНИЧЕСКОЕ ОТРАВЛЕНИЕ**

Острое и хроническое отравление салицилатами имеет ряд характерных особенностей. У взрослого пациента с острым отравлением обычно наблюдаются рвота (иногда кровавая), боль в животе, гипервентиляция, профузное потоотделение, дегидратация, алкалемия, кетонурия и дыхательный алкалоз с метаболическим ацидозом. По мере прогрессирования интоксикации появляются ацидемия, сонливость, сердечно-сосудистые аномалии, нарушения свертывания крови, гипертермия и серьезные нейротоксические эффекты. Может наблюдаться (но не часто) отек легких. Как уже указывалось, у детей часто имеет место ацидемия. При остром отравлении сывороточный уровень салицилата достаточно хорошо коррелирует с тяжестью интоксикации, что и легло в основу описанной выше номограммы Дона.

В отличие от острого отравления хроническая интоксикация салицилатами обычно не сопровождается серьезным гастроэнтеритом даже у пациентов с тяжелой дегидратацией. Такие пациенты, как правило, доставляются в ОНП кем-либо из родственников в связи с появлением изменений психического состояния, включая сонливость, дезориентацию и галлюцинации. Даже у взрослых при поступлении часто присутствует ацидемия. При хронической интоксикации часто (до 40 % случаев) наблюдается РДСВ. Поскольку Vd у пациентов с хронической интоксикацией повышен, у них наблюдается более серьезная интоксикация, чем у лиц с острым отравлением при том же уровне салицилата в сыворотке. Часто отмечается увеличение протромбинового времени. У некоторых пациентов, регулярно принимающих салицилаты, определяется повышенная активность печеночных ферментов даже в отсутствие хронической интоксикации.

Хроническая интоксикация салицилатами должна быть заподозрена у любого пациента с необъяснимой дисфункцией ЦНС, особенно при наличии кислотно-щелочного дисбаланса. Исследования показывают, что примерно у 50 % пациентов хронической интоксикацией салицилатами при их поступлении в больницу ставится ошибочный диагноз. У лиц, принимающих ингибиторы карбоангидразы, хроническая интоксикация

может развиться даже при относительно низких дозах салицилатов, поскольку эти ингибиторы ощелачивают СМЖ и подкисляют кровь, повышая, таким образом, Vd салицилата и концентрацию препарата. Не следует забывать, что в связи с повышенным Vd у пациентов с хронической интоксикацией сывороточная концентрация салицилата может оставаться в терапевтических пределах.

Проявления хронического и острого отравления не всегда имеют четкие различия. Чем больше времени прошло после острого приема салицилата, тем больше клиническая картина напоминает хроническую интоксикацию. У пациентов с тяжелым и острым отравлением через несколько часов после потребления ацетилсалициловой кислоты изменения ЦНС, ацидемия, увеличенное протромбиновое время и признаки значительной интоксикации на фоне пониженного или нормального уровня салицилата идентичны наблюдаемым при хроническом отравлении. В таких случаях усилия врача должны быть направлены скорее на лечение самого пациента, нежели на контроль сывороточного уровня салицилата или степени интоксикации, определяемой по номограмме Дона.

**4. ЛЕЧЕНИЕ**

**Очищение желудочно-кишечного тракта**

После приема ацетилсалициловой кислоты в количестве, превышающем 150 мг/кг, необходимо произвести опорожнение желудка либо путем его промывания через широкую трубку, либо с помощью сиропа рвотного корня. В желудок инсталлируется активированный уголь (1 г/кг). Как показывают полученные данные, повторные дозы угля увеличивают выведение салицилата из крови. Нередко наблюдаемая при остром отравлении упорная и тяжелая рвота ограничивает использование этого метода.

Если сывороточный уровень салицилата через 6 часов после его приема соответствует бессимптомной области номограммы Дона, а у самого пациента симптоматика не превышает минимальную, его можно выписывать. Пациенты с незначительными отклонениями сывороточного уровня салицилата и минимальными симптомами также могут быть выписаны, если у них нет тошноты и рвоты и обеспечено адекватное последующее наблюдение. Если тошнота и рвота сохраняются, то дегидратация может препятствовать адекватному выведению салицилата, что усилит интоксикацию. Все прочие пациенты должны госпитализироваться.

Острый прием капсулированного салицилата заслуживает особого рассмотрения. Оболочка, покрывающая таблетку, обеспечивает длительную и медленную абсорбцию ацетилсалициловой кислоты. Имеются сообщения о пациентах, принявших токсические количества капсулированной ацетилсалициловой кислоты и оставшихся бессимптомными с безопасными сывороточными уровнями салицилата через 6 часов после приема. Несколько часов спустя они были доставлены обратно в ОНП с тяжелой интоксикацией и высокой концентрацией салицилата. Ввиду частой неточности анамнестических данных, сообщаемых жертвами передозировки, любой пациент, принявший капсулированную ацетилсалициловую кислоту в количестве, превышающем 150 мг/кг, должен быть госпитализирован для наблюдения и серийного определения сывороточного уровня салицилата. После выписки из ОНП всем таким пациентам обеспечивается адекватное наблюдение.

**Лабораторный анализ**

У симптоматических пациентов следует немедленно взять кровь для измерения сывороточного уровня электролитов азота, мочевины, креатинина и салицилата, а также для определения протромбинового времени, гемоглобина и гематокрита. Проводится анализ газов артериальной крови для определения типа и степени нарушения кислотно-щелочного равновесия. Дифференциальная диагностика салицилатного отравления включает интоксикацию теофиллином, передозировку кофеина, острое отравление железом, синдром Рейе, диабетический кетоацидоз, сепсис и менингит. Для определения умеренных или высоких концентраций салицилата в моче используется "Фенистикс", мочевой щуп, позволяющий выявить фенилкетонурию.

**Внутривенное вливание жидкости и ощелачивание мочи**

Почти все пациенты с симптомами отравления салицилатами дегидратированы. Для восполнения внутрисосудистого объема жидкости и обеспечения адекватного диуреза необходимо быстрое вливание физиологического или коллоидного раствора. У всех пациентов с угнетением ЦНС или эпилептическими судорогами следует заподозрить гипогликемию; им назначается внутривенное введение 50 % раствора глюкозы. После адекватной гидратации внутривенные растворы должны включать достаточное количество натрия и калия для восполнения их истощенных запасов в организме. Детям ни в коем случае нельзя назначать в качестве внутривенной жидкости чистый 5 % водный раствор декстрозы.

Все усилия должны быть направлены на поддержание рН артериальной крови не ниже 7,4. Даже слабое падение рН приводит к повышению концентрации недиссоциированного салицилата, который может проникать в окружающие ткани, усиливая интоксикацию. Для стимуляции выведения салииилата с мочой проводится ее ощелачивание.

Прекрасное исследование Prescott и соавт. показало, что для ускорения экскреции салицилата щелочная реакция мочи имеет более важное значение, чем уровень диуреза. Однако у пациентов, хорошо переносящих нагрузку жидкостью, желателен диурез от 3 до 5 мл/кг в час. Если применяется только поддерживающее внутривенное вливание, то инфузионный раствор должен содержать 10 % глюкозу.

Для ощелачивания мочи необходимы и бикарбонат, и калий. Даже при артериальном рН 7,5 ощелачивания мочи не происходит, если, реабсорбируя натрий, почки секретируют в просвет канальцев в основном ионы водорода, а не калия. У тяжелых больных каждые 2—4 часа осуществляется контроль газов артериальной крови, сывороточных электролитов и рН мочи. Это особенно важно для предупреждения гиперкалиемии при введении больших количеств калия и для предотвращения падения рН артериальной крови.

Метод, используемый мною для ощелачивания мочи, заключается в гидратировании пациента изотоническим физиологическим раствором до достижения удовлетворительного диуреза. Бикарбонат натрия (1 мЭкв/кг) вводят внутривенными болюсами до тех пор, пока рН артериальной крови не достигнет минимум 7,5. Затем начинают непрерывную инфузию кристаллоидов со скоростью 3,5 мл/кг в час с поочередным введением сначала 1000 мл 5 % декстрозы в 0,45 % NaCl, к которым добавляют 40 мЭкв КС1, затем 1000 мл 5 % декстрозы в воде с добавлением 50—100 мЭкв NaHCO3 и 40 мЭкв КС1. Для тонкой корректировки инфузии, выявления гипер- или гипокалиемии, а также гипонатриемии каждые 2—4 часа осуществляется мониторинг рН мочи, сывороточного уровня электролитов и состава газов артериальной крови. Для ощелачивания мочи могут потребоваться огромные дозы калия одновременно с бикарбонатом. Если кровь щелочная, сывороточный уровень калия в норме, а моча остается кислой, то необходимо большее количество калия. В моей практике для поддержания щелочной реакции мочи у взрослых пациентов иногда требуется введение до ПО мЭкв калия каждые 4 часа. Для удержания артериального рН выше 7,4 вводятся болюсы бикарбоната натрия. Если появляются признаки перегрузки жидкостью или если диурез не приближается к скорости внутривенной инфузии несмотря на адекватную гидратацию, то можно дать фуросемид. Сывороточный уровень салицилата определяется каждые несколько часов, пока не станет ясно, что он устойчиво понижается.

Использование ингибиторов карбоангидразы (например, ацетазоламид) запрещено. Ацетазоламид ощелачивает не только мочу, но и СМЖ, что задерживает салицилат в ЦНС. В опытах на животных этот ингибитор резко повышает смертность при салицилатной интоксикации.

**Диализ**

Гемодиализ значительно ускоряет выведение салицилата из организма. Вместе с тем он полезен для коррекции жидкостного и электролитного дисбаланса. Гемодиализ показан в следующих случаях:

* при ухудшении состояния пациента, несмотря на поддерживающую терапию и щелочную реакцию мочи;
* у пациентов с ухудшением состояния и безуспешным ощелачиванием мочи (например, моча кислая, несмотря на алкалемию и гиперкалиемию);
* у пациентов с почечной недостаточностью;
* у пациентов в коматозном состоянии или с тяжелой кардиологической интоксикацией;
* у пациентов с РДСВ, у которых уровень салицилата снижается слишком медленно.

Перитонеальный диализ гораздо менее эффективен, чем гемодиализ, и не должен использоваться в случае доступности гемодиализа. При перитонеальном диализе диализат должен содержать 5 % альбумина для увеличения клиренса салииилата посредством его связывания с белком.

**Нейротоксичность**

За исключением очень тяжелых случаев, кома после острого приема салицилатов не развивается. При хронической интоксикации часто наблюдается угнетение ЦНС. Судороги лечат обычными антиконвульсантами. У пациентов, получающих интенсивную поддерживающую терапию при остром отравлении салицилатами, часто регистрируется смерть мозга. Как показывают исследования на животных, существует критическая концентрация салицилата в ЦНС, приводящая к злокачественному отеку мозга и его смерти. Таким образом, продолжающееся снижение уровня сознания, несмотря на поддерживающие мероприятия, является угрожающим признаком и служит показанием к немедленному диализу и лечению отека мозга. Это особенно справедливо в случае медленного снижения сывороточного уровня салицилата. Голову больного надо приподнять и зафиксировать по средней линии. Пока уровень салицилата не упал, для устранения тяжелого отека мозга может быть полезен внутривенный маннитол.

**Общая терапия**

Для увеличения протромбинового времени можно вводить парентерально витамин К. Для купирования кровотечения в верхних отделах желудочно-кишечного тракта вследствие передозировки могут потребоваться антациды. Для лечения желудочковых аритмий могут использоваться стандартные антиаритмики. Мною наблюдался больной, у которого в результате тяжелого дыхательного алкалоза (рН 7,68) развилась желудочковая бигеминия. Мягкое седативное воздействие и увеличение вентиляции мертвого пространства привели к падению рН и исчезновению желудочковых аритмий.

Значение частого контроля газов артериальной крови, сывороточных электролитов и рН мочи трудно переоценить. Кислотно-щелочной и электролитный статус у пациента с тяжелым салицилатным отравлением постоянно изменяется. Небольшие изменения сывороточной концентрации калия или рН артериальной крови могут существенно повлиять на степень интоксикации и клиренс салицилата. При тщательном мониторинге, агрессивном поддерживающем лечении и проведении гемодиализа (при наличии показаний) смерть от салицилатного отравления наблюдается редко.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Неотложная медицинская помощь: Пер. с англ./Под ред. Дж. Э. Тинтиналли, Р.Л. Кроума, Э. Руиза. — М.: Медицина, 2001.
2. Внутренние болезни Елисеев, 1999 год