



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009
УДК 615.2.099.036

Клиника, диагностика и лечение острых отравлений баклофеном

ГРЕБЕНЮК А.Н., профессор, полковник медицинской службы¹
МАНУЙЛОВ В.М., профессор, полковник медицинской службы²
БУТИКОВ В.П., кандидат медицинских наук, полковник медицинской службы²
ГЕРАСИМОВ Г.Л., кандидат медицинских наук, полковник медицинской службы¹
ВАСИЛЮК В.Б., кандидат медицинских наук, подполковник медицинской службы¹
БАГРОВ А.В., полковник медицинской службы²
КУЗНЕЦОВ П.В., майор медицинской службы²

¹Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург; ²1469-й Военно-морской клинический госпиталь Северного флота, г. Североморск

For last few years in Russia and in the Armed Forces of RF is marked a growth of number of acute intoxications by GABA-agonists and by muscle relaxants, particularly by baclofen. Manifestations of intoxication by this specimen include cerebral and somatic-vegetal disorders, in grave cases of illness could evolve psychic excitement, delusions and coma. Treatment of baclofen intoxication compares of gastric lavage using a thick pathfinder, accompanied by insertion of adsorbent and apocathartic means, maintaining of impaired vital functions of body. Hereafter these injured patients should be hospitalized in a treatment institute, where exists a possibility of effectuating of reanimation and intensive care as well as extracorporeal detoxication (hemisorption, hemodialysis).

К л ю ч е в ы е с л о в а: baclofen intoxication, GABA-agonists, detoxication, gastric lavage.

В последние годы в России отмечается не только рост количества, но и изменение структуры острых отравлений. Традиционные отравления фосфорорганическими соединениями, антифризами и другими ядовитыми техническими жидкостями, суррогатами алкоголя уступили место различным лекарственным препаратам. И если раньше причинами данного вида токсикологической патологии были самолечение и суицидные попытки, то в настоящее время наблюдается рост количества отравлений лекарственными средствами среди лиц молодого возраста, эпизодически употребляющих данные медикаменты в заведомо высоких дозировках, зачастую в сочетании с этанолом, с целью получения эффекта опьянения и расслабления. В связи с этим проблема неправильного употребления лекарственных препаратов становится актуальной и для Вооруженных Сил Российской Федерации, что обуславливает необхо-

димось качественной подготовки всех звеньев медицинской службы по вопросам профилактики и оказания неотложной помощи при острых отравлениях [4].

В настоящее время наибольшее распространение как в стране, так и в Вооруженных Силах имеют отравления холинолитиками, обладающими галлюциногенными свойствами (атропин, азалаптин, циклодол и др.), транквилизаторами, особенно часто из группы барбитуратов (феназепам и др.), диссоциантами (гликодин, кетамин и др.), опиоидсодержащими препаратами (коделак, кодеин и др.), психостимуляторами (кофеинбензоат натрия и др.) и антидепрессантами (амитриптилин и др.) [4, 8]. Наряду с вышеперечисленными препаратами в последние годы отмечается существенный рост числа острых отравлений ГАМК-агонистами (оксибутират натрия, оксибутират лития, фенибут) и миорелаксантами, в частности баклофеном.



Особенностью этих интоксикаций является тяжелое течение с угнетением дыхания и формированием холинолитического синдрома [2].

Баклофен (Baclofen, Baclon, Gabalon, Lioresal, Spastin, Лиоресал) представляет собой натриевую соль гамма-амино-бета-(4-хлорфенил) бутановой кислоты. Препарат выпускается в таблетках белого цвета с делительной риской по 10 и 25 мг в упаковке по 50 штук. Таблетки 25 мг ранее выпускались с характерной маркировкой «B25».

По химической структуре баклофен сходен с производными гамма-аминомасляной кислоты аминалоном и фенибутом (от последнего отличается наличием атома хлора в пара-положении фенильного ядра). Однако фармакологические свойства баклофена иные: он является агонистом ГАМК_B-рецепторов, а основное проявление его фармакологической активности — антиспастическое действие (миорелаксант центрального действия). Снижая возбудимость концевых отделов афферентных чувствительных волокон и подавляя промежуточные нейроны, он угнетает моно- и полисинаптическую передачу нервных импульсов, уменьшая предварительное напряжение мышечных веретен и не оказывая влияния на нервно-мышечную передачу.

Угнетение моно- и полисинаптических рефлексов обусловлено уменьшением выделения возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата) из везикул, что происходит в результате стимуляции пресинаптических ГАМК-рецепторов. За счет этого баклофен уменьшает мышечное напряжение (снижает тонус скелетных мышц) и клонус, угнетает спинальные и висцеральные рефлексы, оказывает также умеренное анальгезирующее действие. Некоторое угнетающее действие препарата, наступающее спустя несколько часов после его приема, может быть объяснено высвобождением аккумулярованного чрезмерного потенциала ГАМК-ергических тормозных систем. Следует также отметить, что фармакологическое действие баклофена проявляется не только влиянием на ГАМК-ергические структуры, но и центральными холинолитическими эффектами.

Применяют баклофен для уменьшения спастичности и повышения тонуса мышц при рассеянном склерозе и других видах спастичности (главным образом спинального происхождения): инсульте, детском церебральном параличе, менингите, заболеваниях спинного мозга инфекционного, дегенеративного и травматического генеза, например, при опухолях, сирингомиелии, болезнях двигательных нейронов, черепно-мозговых травмах. На фоне применения препарата повышается двигательная и функциональная активность больных, облегчается проведение пассивной и активной кинезитерапии (физические упражнения, массаж, мануальная терапия). Возможно использование препарата для купирования абстинентного синдрома и других аффективных расстройств при алкоголизме и наркоманиях.

Препарат взрослым людям назначают (внутрь во время еды), начиная с 5 мг 3 раза в день, затем дозу повышают (через каждые 3 дня на 5 мг) до развития оптимального терапевтического эффекта (обычно до 30–75 мг/сут). Суточная доза препарата не должна превышать 100 мг, а отменять его следует постепенно. После приема внутрь баклофен быстро и практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, его абсорбция составляет 90–95%, а биодоступность — около 50–60%. Максимальная концентрация в плазме крови (80–395 нг/мл) достигается спустя 2–3 ч, затем она поддерживается на уровне 200 нг/мл в течение 8–10 ч. Попавший в кровь препарат связывается с белками плазмы приблизительно на 30%, около 15% метаболизируется в печени посредством дезаминирования. Баклофен проникает во многие ткани, но лишь незначительная его часть проходит сквозь гематоэнцефалический барьер. Период его полувыведения составляет 2,5–4 ч, при этом от 70 до 80% препарата выводится с мочой в неизмененном виде или в виде метаболитов, а остальное — с калом. Полное выведение баклофена из организма происходит в течение 72 ч после приема.

При приеме баклофена могут развиваться побочные эффекты, которые наиболее ярко проявляются со сторо-



ны центральной и периферической нервной системы: сонливость, повышенная утомляемость, спутанность сознания, апатия, эйфория или, реже, депрессия [9]. Иногда отмечаются парестезии, атаксия, головокружения, тремор, нистагм, парез аккомодации. Подобно другим миорелаксантам, баклофен может нарушать способность к нормальной ходьбе, вызывать миалгии, мышечную слабость, артериальную гипотензию. Наиболее грозными проявлениями побочного действия препарата являются снижение судорожного порога (вплоть до развития судорог) и галлюцинации. При этом в основе наркотического действия баклофена лежат его центральные холинолитические эффекты, приводящие к формированию холинолитического делирия.

К побочным проявлениям со стороны пищеварительной системы относятся тошнота, рвота, сухость во рту, запоры или, напротив, диарея. Кроме того, при приеме баклофена могут развиваться задержка мочи, дизурия, энурез, а при длительном применении — нарушение функции почек. Побочные явления часто имеют транзиторный характер, могут исчезать или уменьшаться при снижении дозы. Следует также отметить, что при одновременном применении баклофена с препаратами, влияющими на центральную нервную систему, и особенно с алкоголем, его седативное действие резко усиливается [10].

Клинические проявления интоксикации баклофеном многообразны и включают, прежде всего, церебральные и соматовегетативные расстройства [5]. При передозировке препарата у пациентов отмечается резкая слабость, спутанность сознания, мышечная гипотония, угнетение дыхательного центра, могут развиваться психическое возбуждение, галлюцинации в виде кошмарных сновидений и кома. К соматовегетативным расстройствам относятся сухость во рту, мидриаз, нарушения аккомодации, тахикардия, артериальная гипотензия, тошнота, рвота, боль в животе, непроизвольное мочеиспускание. Примечательно, что некоторые клинические проявления носят разнонаправленный характер (например, тахикардия или брадикардия), что объяс-

няется различной степенью вовлечения ГАМК- и холинергической медиаторных систем на разных стадиях интоксикации. Так, в начальных стадиях интоксикации баклофеном преобладают его холинолитические эффекты, что сопровождается тахикардией, а на стадии глубокого сна превалирует ГАМК-ергическое действие данного препарата, что проявляется брадикардией. При отравлениях средней и тяжелой степени указанные выше расстройства более выражены, и в первую очередь это относится к состоянию центральной нервной системы: появляются эпизоды делирия, сомноленция, развиваются сопор, поверхностная кома, в крайне тяжелых случаях — нарушения витальных функций.

Для клинической картины интоксикации баклофеном характерна фазность течения [9].

Первая фаза — фаза «беспричинного веселья», патофизиологической основой которой является центральное холинолитическое действие препарата. У больного появляется острое желание двигаться, действовать, что-то предпринимать. При этом движения его беспорядочны, качество осмысления и суждений резко падает, внимание крайне отвлекаемо, предмет действий и тема речи постоянно меняются. Эмоциональный фон неустойчив, формируются зрительные и слуховые галлюцинации. Данная фаза отравления развивается в течение первых двух часов с момента приема препарата и длится до 4–8 ч.

Вторая фаза — «глубокий сон», формируется вследствие воздействия препарата на ГАМК-ергические структуры. Для нее характерны бледность, брадикардия и гипотензия, угнетение дыхания. Мышцы вялые, конечности расслаблены. В неосложненных случаях фаза сна длится до 8–12 ч.

Третья фаза — «пробуждение» — характеризуется вялостью, чувством разбитости, неспособностью сосредоточиться, падением сообразительности. При неврологическом обследовании обнаруживаются горизонтальный нистагм в крайних отведениях, снижение сухожильных рефлексов, нарушение точности движений. Мышечная гипотония после возвраще-



ния сознания может сохраняться до трех суток.

Диагностика при отравлениях баклофеном основывается на данных анамнеза, характерной клинической симптоматике и, при возможности, определении лекарственного препарата в биологических средах методами газожидкостной хроматографии или масс-спектрального анализа [7]. В соответствии с Международной классификацией болезней X пересмотра (МКБ-10) острое отравление баклофеном имеет код T42.7.

Лечение острой интоксикации баклофеном строится в соответствии с общими принципами лечения отравлений [3, 6]: немедленное прекращение поступления токсиканта в организм, ускоренное выведение токсичных веществ из организма, обезвреживание ядов с помощью антидотов, восстановление и поддержание нарушенных жизненно важных функций организма, устранение отдельных наиболее значимых (ведущих) синдромов интоксикации, профилактика и лечение осложнений.

Сразу после поступления пациентов в лечебное учреждение с целью предотвращения всасывания препарата проводят беззондовое или зондовое промывание желудка, а также введение энтеросорбентов (например, активированного угля). Перед промыванием желудка устраняются угрожающие жизни состояния (острая дыхательная недостаточность, судороги и др.), обеспечиваются адекватная вентиляция легких, санация ротоглотки. Пострадавшим, находящимся в коматозном состоянии, желудок промывается в положении лежа на левом боку с помощью толстого желудочного зонда или после интубации трахеи [1].

Зондовое промывание желудка осуществляется не менее 10–15 л воды комнатной температуры порциями по 0,5 л с помощью системы, состоящей из воронки объемом не менее 0,5 л, соединительной трубки, тройника с грушей и толстого желудочного зонда. Показателем правильного введения зонда является выделение желудочного содержимого из воронки, опущенной ниже уровня желудка. Используется принцип сифона: в момент заполнения водой воронка находится на

уровне желудка, затем поднимается на 30–50 см выше, потом опускается, промывные воды сливаются. Эта процедура повторяется несколько раз до появления «чистых промывных вод». После окончания промывания через зонд вводятся адсорбент (30–50 г измельченного активированного угля в 200 мл воды) и солевое слабительное (20–30 г сульфата магния в 100 мл воды).

Удаление всосавшегося яда осуществляют путем проведения форсированного диуреза, включающего предварительную водную нагрузку, введение диуретиков и заместительную инфузию электролитных растворов [1]. Предварительная водная нагрузка достигается инфузией 1,5–2 л кровезаменителя (0,9% раствора натрия хлорида, 5% раствора глюкозы и др.). Затем внутривенно струйно вводится 40–80 мг фуросемида (4–8 мл 1% раствора) или раствор маннитола (1–1,5 г на кг массы тела) в течение 10–15 мин, после чего продолжается инфузия раствора глюкозы с электролитами в объеме, соответствующем почасовому диурезу. На фоне форсирования диуреза выполняются процедуры экстракорпоральной детоксикации: плазмаферез, гемосорбция и, при возможности, гемодиализ [11].

Несмотря на отсутствие специфического противоядия против ГАМК-агонистов, при интоксикации баклофеном в качестве антидота можно использовать аминостигмин или другие антихолинэстеразные препараты, позволяющие купировать проявления холинолитического синдрома [2]. Патогенетическая и симптоматическая терапия включает купирование ведущих синдромов и симптомов отравления: дыхательной недостаточности, токсической энцефалопатии, судорожного синдрома и др. [1]. В тяжелых случаях лечение носит реанимационный характер и направлено на поддержание функций жизненно важных органов и систем организма: дыхательной, центральной нервной и сердечно-сосудистой.

В качестве примера представляем описание случая группового отравления баклофеном, произошедшего в августе – сентябре 2008 г.



В период с 21 ч 10 мин 31 августа по 4 ч 20 мин 1 сентября в приемное отделение 1469 Военно-морского клинического госпиталя Северного Флота дежурным врачом по гарнизону были доставлены 7 матросов контрактной службы с диагнозом направления «Острое пероральное отравление неизвестными лекарственными средствами». При сборе анамнеза, расспросе сопровождающих и находящихся в сознании пациентов было установлено, что с целью достижения опьянения и наркотического эффекта матросы приняли от 6 до 30 таблеток баклофена и по 100–200 мл водки каждый. В связи с тяжелым состоянием пострадавшие госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии центра анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, где у всех пациентов были взяты пробы крови, мочи и желудочного содержимого для проведения токсикологического исследования.

При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии в клинической картине интоксикации у пострадавших отмечались различные степени нарушения сознания от sopora до комы III степени с эпизодами психомоторного возбуждения, миоз с отсутствием фотореакции, нарушения дыхания при относительно стабильной гемодинамике. Несмотря на положительную пробу на алкоголь, клиническая картина интоксикации определялась в основном проявлениями действия баклофена с развитием выраженного холинолитического синдрома. Проводилась дифференциальная диагностика с отравлением опиоидами, однако экспресс-анализы мочи на содержание опиоидов дали отрицательный результат, а реакция на введение налоксона отсутствовала. На основании данных анамнеза, оценки объективного статуса и результатов дополнительных методов исследования установлен предварительный диагноз: «Острое пероральное отравление баклофеном тяжелой степени. Токсическая энцефалопатия. Холинолитический синдром. Алкогольное опьянение».

Всем пострадавшим были проведены мероприятия неотложной помощи, направленные на поддержание виталь-

ных функций, удаление невсосавшегося яда, ускорение выведения всосавшегося яда. Практически все пациенты по тяжести состояния потребовали проведения интубации трахеи, длительной (от 14 до 34 ч) искусственной вентиляции легких с инсуфляцией увлажненного кислорода, массивной инфузионной терапии кристаллоидными и глюкозо-солевыми растворами с добавлением субстратного антигипоксанта реамберина. Активированный уголь вводился через желудочный зонд дважды: сразу после зондового промывания желудка и через 3 ч после этой процедуры. С целью скорейшей элиминации препарата, кроме форсированного диуреза, на высоте интоксикации выполнялся дискретный плазмаферез. Выраженная синусовая брадикардия купировалась атропином, а психомоторное возбуждение — дробным введением симбазона и недеполяризующих миорелаксантов (апериомида).

На фоне проводимой терапии признаки интоксикации у всех пострадавших купированы, после чего они были переведены в общесоматическое отделение для продолжения лечения и проведения военно-врачебной комиссии.

Клиническое наблюдение. Пациент Н. в 21 ч 20 мин поступил в приемное отделение 1469 ВМКГ СФ в крайне тяжелом состоянии. Немедленно госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии с диагнозом: «Острое пероральное отравление баклофеном крайне тяжелой степени. Алкогольное опьянение». По данным беседы с сопровождающими, принял около 25 таблеток баклофена (625 мг) и 200–250 мл водки.

При поступлении: сознание угнетено до комы III степени (6 баллов по шкале Глазго). Зрачки D=S, узкие, без фотореакции. Диффузная гипорефлексия, патологических рефлексов нет. Менингеальных симптомов нет. Кожный покров чистый, бледный, прохладный. Выраженный акроцианоз. Слизистые оболочки чистые, обычной влажности. Пульс 76 уд./мин, ритмичный, слабого наполнения. Тоны сердца приглушены. АД 115/70 мм рт. ст. Отеков нет. Дыхание поверхностное, с частотой 6–8 в мин, с периодами апноэ до 15 с, хрипов нет. Живот мягкий, перистальтические шумы не выслушиваются.

С учетом нарушений функции внешнего дыхания и угнетения сознания выполнена оротрахеальная интубация, начата искусственная вентиляция легких аппаратом «Фаза-5»



с FiO_2 50% в режиме гипервентиляции, продолжавшаяся 34 ч до полного восстановления сознания и мышечного тонуса. С целью обеспечения венозного доступа для проведения инфузионной терапии и контроля центрального венозного давления катетеризирована верхняя полая вена (через подключичную вену). С помощью желудочного зонда выполнено промывание желудка, после чего через зонд дважды вводилось по 25 г активированного угля. Проводилась массивная инфузионная терапия со стимуляцией диуреза путем двукратного введения фуросемида по 20 мг: инфузия за первые 12 ч составила 4700 мл, диурез — 5300 мл. В дальнейшем продолжалась базовая инфузионная терапия с витаминами (тиамин 600 мг/сут, пиридоксин 400 мг/сут, аскорбиновая кислота 1000 мг/сут) и седативная терапия (сибазон 50 мг/сут). При проведении лабораторных исследований обнаружен метаболический ацидоз (pH_a 7,30; p_aCO_2 41,5; BE 6,3; HCO_3^- 19,7; Na^+ 146,2; K^+ 3,27; Cl^- 99), купированный в течение 8 ч, и выраженный лейкоцитоз (до $24 \times 10^9/\text{л}$) без сдвига формулы; остальные анализы — без значимых отклонений.

Через 32 ч с момента поступления пострадавшего в стационар у него восстановилось сознание, однако сохранялась мышечная гипотония. Через 34 ч восстановился мышечный тонус, пациент был экстубирован. На протяжении следующих 2 сут сохранялся умеренно выраженный астенический синдром. Через 3 сут пациент в удовлетворительном состоянии переведен в общесоматическое отделение.

Таким образом, неправильное применение лекарственных средств, в частности баклофена, может привести к тяжелым отравлениям, что требует своевременного оказания неотложной помощи. Обязательный объем медицинской помощи на догоспитальном этапе включает мероприятия по удалению невсосавшегося яда (промывание желудка через толстый зонд с последующим введением адсорбента и слабительного) и поддержания нарушенных жизненно важных функций организма. В дальнейшем такие пострадавшие должны быть госпитализированы в лечебно-профилактическое учреждение, в котором есть возможность выполнения мероприятий реанимации и интенсивной терапии, а также экстракорпоральной детоксикации (гемосорбция, гемодиализ).

Успех лечения отравленных баклофеном и другими ГАМК-агонистами зависит, в первую очередь, от грамотного и своевременного проведения лечебно-эвакуационных мероприятий на всех этапах медицинской эвакуации. При этом эффективность лечебных мероприятий существенно повышается при сокращении многоэтапности оказания медицинской помощи отравленным и их скорейшей доставке в специализированный стационар, располагающий возможностями выполнения мероприятий реанимации и интенсивной терапии, специализированной токсикологической помощи.

Литература

1. Инструкция по оказанию неотложной помощи при острых заболеваниях, травмах и отравлениях / Министерство обороны РФ, Главное военно-медицинское управление. — М., 2007. — 260 с.
2. Крылов С.С., Ливанов Г.А., Петров А.Н. и др. Клиническая токсикология лекарственных средств. Холинолитические препараты. — СПб: Лань, 1999. — 160 с.
3. Куценко С.А. Основы токсикологии. — СПб: Фолиант, 2004. — 720 с.
4. Куценко С.А., Муринов М.Б., Гребенюк А.Н. Проблемы медицинского обеспечения радиационной и химической безопасности Вооруженных Сил в современных условиях // Воен. мед. журн. — 2001. — Т. 322, № 1. — С. 4–10.
5. Линг Л.Дж., Кларк Р.Ф., Эрикссон Т.Б., Трестрейл Д.Х. Секреты токсикологии / Пер. с англ. — М.; СПб: Бином—Диалект, 2006. — 376 с.

6. Лужников Е.А. Неотложная клиническая токсикология. — М.: Медпрактика-М, 2007. — 608 с.

7. Мусийчук Ю.И., Куценко С.А., Бушуев Е.С., Рыбалко В.М. Врачебная экспертиза при отравлениях химическими веществами. — СПб: Фолиант, 2007. — 208 с.

8. Шилов В.В. Анализ динамики и структуры острых отравлений в мегаполисе // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. — 2008. — № 3 (23). — Приложение 1. — С. 66–67.

9. Chong C.F., Wang T.L. An unusual presentation of baclofen overdose // Emerg. Med. J. — 2005. — Vol. 22, N 4. — P. 673–674.

10. Van Dierendonck D.R., Dire D.J. Baclofen and ethanol ingestion: a case report // Emerg. Med. J. — 1999. — Vol. 17, N 6. — P. 989–993.

11. Wu V.C., Lin S.L., Lin S.M., Fang C.C. Treatment of baclofen overdose by haemodialysis: a pharmacokinetic study // Nephrol. Dial. Transplant. — 2005. — Vol. 20, N 4. — P. 441–443.