

## ОСТРИ ОТРАВЯНИЯ С АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ И АНТИАРИТМИЧНИ МЕДИКАМЕНТИ

Р. Стоянова и Ю. Раденкова-Сяева

Клиника по токсикология, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ – София

## ACUTE POISONING WITH ANTIHYPERTENSIVE AND ANTIARRHYTHMIC MEDICINES

R. STOYANOVA AND J. RADENKOVA-SAEVA

Clinic of Toxicology, University Multiprofile Hospital of Active Treatment and Emergency Medicine „Pirogov“ – Sofia

**Резюме.** Пациентите с остри отравяния с антихипертензивни и антиаритмични медикаменти представляват голям дял от всички болни, постъпили с остри отравяния. За период от 2 години в Клиниката по токсикология на УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ са хоспитализирани 124 пациенти с остри отравяния с антихипертензивни и антиаритмични медикаменти. Пациентите са на възраст от 18 до 87 години. От тях 87 са жени и 37 – мъже. Случаите на отравяния са оценени по отношение на клиничното протичане, лечението и изхода. При 47 души отравянията са монотоксични. Те са приели само антихипертензивни или антиаритмични лекарства. При останалите 77 души интоксикациите са комбинирани. Пациентите са приели и други различни медикаменти или психоактивни вещества. Тежестта на отравянията варира от умерено изразена до изключително тежка. При 13 пациенти остро отравяне протича с картината на екзотоксичен шок. Четирима от тях завършват летално.

**Ключови думи:** остри отравяния, антихипертензивни, антиаритмични медикаменти

**Summary.** Patients with acute poisoning from antihypertensive and antiarrhythmic medicines represent a large proportion of all patients, received with acute poisoning. In the period of two years, in the Clinic of Toxicology to the University Hospital for Emergency Medicine „Pirogov“, 124 patients with antihypertensive or antiarrhythmic drugs poisoning were treated, including 87 women and 37 men, at the age from 18 to 87 years. The cases of poisonings were evaluated with respect to clinical course, therapy and outcome. In 47 patients, the intoxications were monotoxic. They were poisoned by either antihypertensive or antiarrhythmic drugs, in 77 remaining cases intoxications were mixed including other different medications or psychoactive substances. The severity of poisonings varied from moderate to extremely severe. In 13 patients poisoning occurs with the signs of exotoxic shock, in four of them – with fatal outcome.

**Key words:** acute poisoning, antihypertensive, antiarrhythmic medicines

### ВЪВЕДЕНИЕ

Медицинската практика разполага с необозримо множество от **антихипертензивни лекарствени средства**. Този широк избор позволява финес при комбинирането на антихипертензивните медикаменти с оглед получаване на оптимален антихипертензивен ефект. Създадени са препарати, респективно фармацевтични форми, с по-продължи-

телно действие, позволяващи еднократно прилагане в деня.

Широката палитра антихипертензивни медикаменти затруднява класификацията им. Отделните групи антихипертензивни средства най-обобщено могат да се класифицират като:

- Блокери на бета-адренергичните рецептори (бета-блокери).
- Блокери на алфа-адренергичните рецептори.

- Калциеви антагонисти.
- Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори, сартани).
- Централнодействащи симпатиколитични средства.
- Вазодилатиращи средства.
- Ганглиоблокиращи средства.
- Диуретици.

Може да се използва и друг класификационен подход:

- Моноsubстанцийни препарати.
- Комбинирани препарати.

**Лекарствените средства с антиаритмичен ефект** представляват нехомогенна група по отношение на химичната си структура и механизма на действие.

**Противоаритмичен медикамент** е общо наименование на лекарствено средство, използвано за екстрасистоли, тахикардия или мъждене.

Електрофизиологичната класификация на антиаритмичните медикаменти, сравнително опростена, но много популярна и почти общоприета, е следната:

- I – А Хинидинова група
- I – Б Лидокаинова група
- II Бета-блокери
- III Амiodарон
- IV Калциеви антагонисти.

Дигоксинът също е антиаритмик, макар да не е класифициран в тези групи медикаменти.

Бета-блокери действат основно върху бета-1 и бета-2 рецепторите и чрез блокирането им понижават сърдечната честота. Понижават кръвното налягане чрез дилатиране на кръвоносните съдове.

**Калциевите антагонисти** имат съдоразширяващ ефект в периферните съдове, а медикаментите верапамил и дилтиазем са с мощен вазодилатиращ ефект и удължават AV провеждането, което ги прави препарати на избор при суправентрикуларни аритмии (аритмии с произход от предсърдията или AV възела).

Описаните по-горе антихипертензивни и антиаритмични ефекти на тези лекарствени средства ги поставят и в двете групи – на антихипертензивните и на антиаритмичните медикаменти.

Повечето антихипертензивни и антиаритмични медикаменти са на приемливи

цени, широко използвани са в медицинската практика и са добре познати на пациентите. Сравнително лесният им достъп в аптечната мрежа – на обикновена рецепта, в някои аптеки дори и без рецепта, обяснява и честотата на отравянията с тези лекарствени препарати.

**Целта на проучването** е да се характеризират епидемиологичните и клиничните особености на острите отравяния с антихипертензивни и антиаритмични медикаменти.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Обхванати са всички пациенти с остри отравяния с антихипертензивни и антиаритмични медикаменти, хоспитализирани в Токсикологична клиника, Отделение – възрастни, УМБАЛСМ „Пирогов“ – София, за период от две години – от месец юли 2011 г. до месец юни 2013 г., като са анализирани регистрираните при тях клинични прояви.

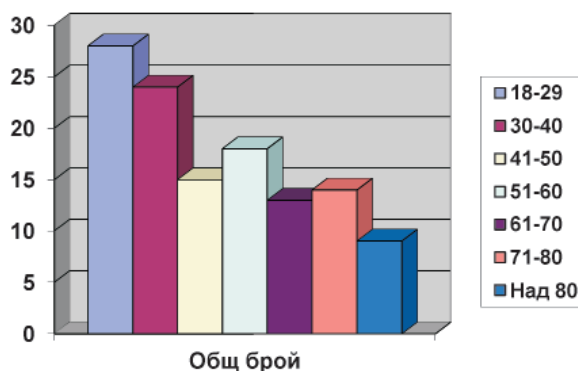
## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

За двугодишен период – от месец юли 2011 г. до месец юни 2013 г. в УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, гр. София – Токсикологична клиника, Отделение – възрастни, са лекувани 124 пациенти с остри отравяния с антихипертензивни и антиаритмични медикаменти.

Пациентите са на възраст от 18 до 87 години (фиг. 1).

От тях 87 са жени и 37 – мъже (табл. 1).

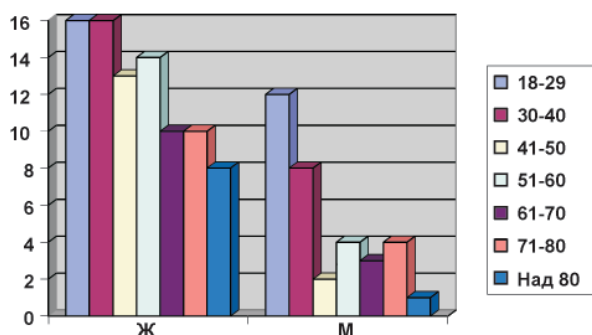
Разпределението по пол и възраст е представено на фигура 2.



Фиг. 1. Разпределение по възраст

**Таблица 1.** Разпределение по пол

Пол	Общо	Мъже	Жени
Брой	124	37	87



**Фиг. 2.** Разпределение по пол и възраст

Представените данни показват:

Голям е броят на пациентите в млада възраст с остри отравяния с антихипертензивни и антиаритмични медикаменти.

Най-голям е броят на лекуваните болни на възраст от 18 до 29 години – следвани от пациентите на възраст от 30 до 40 години – 24.

Броят на жените с остри отравяния е по-голям с 25% в сравнение с мъжете при пациентите на възраст от 18 до 29 години.

Пациентите във възрастовата група от 18 до 40 години са 52-ма, което е 43% от всички болни с остри отравяния, обект на проучването.

47 от постъпилите болни с остро отравяне са приели само един антихипертензивен или антиаритмичен медикамент. От тях най-честите отравяния са с хлофазолин – при 15 души, бета-блоккер – 14 души, калциев антагонист – 8 души, други медикаменти – 10 души. При останалите 77 пациенти отравянето с антихипертензивни и/или антиаритмични медикаменти е комбинирано и с медикаменти от други групи или психоактивни вещества (ПАВ) (табл. 2).

При 17 от пациентите антихипертензивните и/или антиаритмичните медикаменти са комбинирани с бензодиазепини (БД), при 10 – с алкохол, при 7 – с аспирин, при 15 – с невролептици, последвани от комбиниране с антидепресанти, НСПВС, небензодиазепинови хипнотици, аминофилин и др. (табл. 3).

**Таблица 2.** Разпределение според вида на интоксикацията

Вид на интоксикацията	Брой на пациентите	Медикамент
Моноксична	47	антихипертензивни (АХМ) и/или антиаритмични медикаменти (АРМ)
Комбинирана (общо)	77	антихипертензивни и/или антиаритмични медикаменти + медикаменти от други групи или ПАВ

**Таблица 3.** Разпределение според вида на медикаментите, комбинирани с АХМ и/или АРМ

Медикаменти	Брой на пациентите
АХМ и/или АРМ + БД	17
АХМ и/или АРМ + алкохол	10
АХМ и/или АРМ + аспирин	7
Антихипертензивни медикаменти от различни групи и др.	24
АХМ и/или АРМ + невролептици	15
Антихипертензивни медикаменти от различни групи	24
АХМ и/или АРМ + антидепресанти, НСПВС, небензодиазепинови хипнотици, аминофилин и др.	49

24-ма пациенти са комбинирали антихипертензивни медикаменти от различни групи.

Най-честите комбинации са от два антихипертензивни медикамента:

- централнодействащ симпатиколитичен медикамент с бета-блоккер,
- бета-блоккер с калциев антагонист,
- АСЕ инхибитор с бета-блоккер,

- централнодействащ медикамент с калциев антагонист,
- комбиниран препарат с централнодействащ медикамент и др.

При един от пациентите острото отравяне с антихипертензивни медикаменти е с препарати от три различни групи.

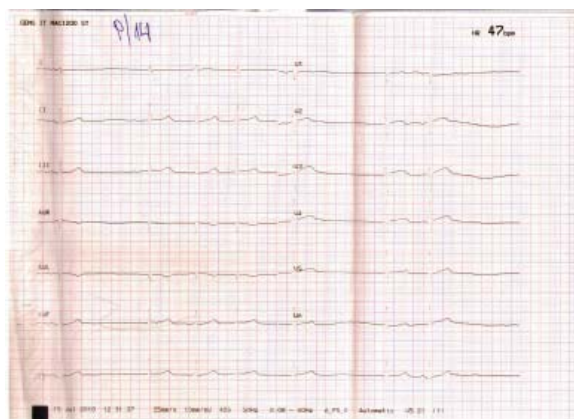
Двама пациенти са с остро отравяне с два бета-блокера с различни търговски наименования в комбинация с калциев антагонист.

Пациентите с отравяния с депо препарати или отравяне с комбиниране на антихипертензивни и антиаритмични медикаменти може да постъпят в задоволително общо

състояние – с нормални стойности на артериалното налягане, нормален пулс, нормална електрокардиограма (без ритъмни и проводни нарушения), и бързо – в рамките до 60 минути, да се влошат – да спадне рязко артериалното налягане, пулсът – под 50. На монитор и електрокардиограма се наблюдава брадикардия. На ЕКГ – най-често синусова брадикардия, брадиаритмия, ритъмни и проводни нарушения до идиовентрикуларен ритъм, камерни дисоциации (фиг. 3 и 4). При тях за много кратко време може да се наложи да се прилагат реанимационни мероприятия.



Фиг. 3. ЕКГ нарушения



Фиг. 4. ЕКГ нарушения

Динамичното проследяване и мониториране на основните хемодинамични показатели и параметри е задължително за благоприятния изход от интоксикацията.

Четирима пациенти с остри отравяния с антихипертензивни и антиаритмични медикаменти завършиха летално.

Двама от пациентите с остра интоксикация с комбинация от антихипертензивни медикаменти завършиха летално до 4 часа от настаняването им в “Пирогов”.

Третият летално завършил пациент е с голяма доза антиаритмичен медикамент – амиодарон. Постъпва в крайно тежко общо състояние и завършва летално три часа след приема в болницата.

Четвъртият починал пациент е жена на 86 години с множество преморбидни заболявания. Постъпва с комбинирана интоксикация с антихипертензивни медикаменти – калциев антагонист (верапамил), бета-блокер и бензо-

дiazepin. Въпреки адекватното антидотно и реанимационно лечение на деветия ден след настаняването ѝ в болницата завършва летално.

13 болни (10,83%) от анализиранияте 124 пациенти, лекувани в УМБАЛСМ “Пирогов” през изследвания двугодишен период, постъпват в **екзотоксичен шок**.

Десет от тях са с интоксикация с антихипертензивни медикаменти, трима – с антиаритмични препарати.

**В медикаментозния комплекс за лечение** се включва депурация на гастроинтестиналния тракт, инфузии в достатъчен обем (стриктно проследяване – внимание за белодробен оток!), кардиоинотропни симпатомиметици (допамин, добутамин), атропин, като оптимална терапия може да се използва и временен кардиостимулатор.

Успехът на лечението е възможен само в стадия на компенсиран шок и е много по-малък в началния стадий на декомпенсацията.

Сърдечен арест (камерно мъждене, камерна тахикардия без пулс, асистолия) са възможни при тези отравяния.

Огромната отговорност на лекаря токсиколог и трудностите при лечението на тези пациенти са илюстрирани със следния **клиничен случай**.

24-годишна жена със суицидни намерения изпила към 14 часа 20 таблетки верапамил от 80 mg, 20 таблетки лозап от 50 mg и по няколко таблетки деанксит и спазмалгон. Два часа след приема им се почувствала „много зле“ и близките ѝ извикали екип на Бърза помощ. Измерено артериално налягане 0/0. Даден медицински въглен, предизвикано повръщане и инфузирани водно-солеви разтвори и катехоламини до временно стабилизиране на артериалното налягане, позволяващо транспортиране до „Пирогов“, където постъпва в 16,20 часа. От статуса при постъпването: Увредено общо състояние. Астеничен хабитус, т.т. 50 kg. Сомнолентна, с тахипнея – ДЧ – 24 вд./min, с добра механика на дишането, без аускултаторна патология. С артериално налягане 110/70, пулс 68 уд./min на фона на допаминова поддръжка.

Няма данни за предшествващи заболявания.

От направените клинично-лабораторни изследвания при постъпването с отклонения от референтните стойности са следните: АКР – рН 7,32; BE – 5; при нормална Sat. O<sub>2</sub> 98%, биохимия: креатинин – 123 (норма до 97), албумин – 22, калий – 2,8 (норма от 3,6), кръвна захар – 7,5.

Рентгенография на бял дроб – минимален плеврален излив в левия к.д. синус, с усилена белодробна структура над него – най-вероятно от аспирационни промени.

В отделението е мониторирана, включен е кардиоинотропен симпатикомиметик – допамин на перфузор в максимална доза 20 µg/kg/min, инфузия на водно-солеви разтвори, непрекъснато подаване на кислород с маска 4 ml/min, натриев бикарбонат за компенсирание на метаболитната ацидоза.

Правят впечатление задържащите се ниски стойности на артериалното налягане – систола под 80 mm Hg при фреквенция над 60 уд./min, както и задържащата се анурия. Пет часа след настаняването в болницата при инфузирани 4000 ml водно-солеви разтвори и катехоламини в максимална за телесното тегло доза се задържа лабораторна-

та констелация – хиповолемия, олигоанурия (отделени 200 ml урина), компенсирана метаболитна ацидоза.

Хипотонията и хипоперфузията (продължили повече от 30 минути) са пряката причина за шока. Бързият опит на организма за адаптация става чрез активиране на симпатикуса и последващата „централизация“ на кръвообращението, при което по пътя на вагус-спазъма се „жертват“ някои от регионалните кръвообращения – бъбреци, далак, черва, мозък, кожа и т.н. Предизвиканата от това тежка вазомоторна хипоксия довежда до отделянето на много метаболити с дилатиращ ефект върху циркулацията (зад зоните на спазъма). Така се задълбочава хипотонията, съответно хипоперфузията, и се включва порочният кръг на шока. Бъбреците са едни от засегнатите органи от шока. Олигоурията е „огледало“ на общата хипоперфузия на организма при шок поради ранното „жертване“ на бъбреците в полза на „централизацията“ на кръвообращението.

В представения клиничен случай компенсаторните механизми поддържат кръвния ток към виталните органи – мозък и сърце, и терапевтичните възможности са значителни.

В 23 часа болната се консултира с реаниматор за преоценка на лечението. Разширява се терапията с HES 6% 500 ml и sol. KCl 15%, 40 ml/24 h. Предложено е инфузиране на прясно замразена плазма – 2 сака за превенция на белодробния оток. Взет е контролен АКР, показващ данни за хипоксемия (PaCO 56 mm Hg, Sat. O<sub>2</sub> 88%) в 23,30 ч. При повторната консултация с реаниматор болната е степенно подобрена. Започва отделяне на урина 80-100 ml/h. Все още с хипотония > 80 mm Hg при съпорт от катехоламинова инфузия. До 3 часа (11-ия час от настаняването в болницата) пациентката отделя 2000 ml урина. До сутринта (7 часа) са инфузирани 6000 ml при диуреза 4800 ml. Артериално налягане 100/60 с допаминова подкрепа (вероятно нормално за пациентката). Продължава допаминовата перфузия при намаляващи дози. На 22-рия час след постъпването в болницата пациентката е фебрилна – температура – 38,5° C. Включват се антипиретици и антибиотично лечение. Направена е контролна рентгенография на белия дроб – данни за нехомогенно и нерязко очертано слабо засенчване в левите средни и долни отдели в лявата бело-

дробна половина, сливащи се с хилуса – възпалителни (аспирационни) промени.

48 часа след постъпването в клиниката диурезата е изпреварваща инфузиите – отделената урина е 8600 ml при инфузирани 3500 ml. Стабилизира се хемодинамиката – на фона на допаминова перфузия. Нормализират се стойностите на креатинина и калия.

Перфузията на катехоламини продължава 7 дни, диурезата става адекватна на инфузиите. Болната поддържа фебрилитет в продължение на 4 дни, антибиотичното лечение продължава 7 дни.

Стабилизирана и раздвижена, пациентката се изписва в добро общо състояние на деветия ден от хоспитализацията.

### Изводи

1. Нараства броят на пациентите с остри отравяния с антиаритмични и антихипертензивни медикаменти в млада възраст. Пациентите във възрастовата група от 18 до 40 години са 43% от всички болни – обект на проучването.

2. 21% от пациентите са комбинирали медикаменти от различни групи, а при 38% от болните интоксикацията е с един антихипертензивен или антиаритмичен медикамент.

3. Около 11% от пациентите постъпват в екзотоксичен шок.

4. Смъртността е 3.23%.

5. Пациентите с остри отравяния с антихипертензивни и/или антиаритмични медикаменти трябва внимателно да бъдат проследявани. Да се мониторира основните им хемодинамични показатели и параметри.

6. Тактиката за лечение при тежките хипотонии и брадикардии се определя от хемодинамичния статус, който може много бързо и рязко да се влоши.

7. В медикаментозния комплекс за лечение се включва: депурация на гастроинтестиналния тракт, инфузии в достатъчен обем

(стриктно проследяване – внимание за белодробен оток!), кардиоинотропни симпатикомиметици (допамин, добутамин), атропин. Като оптимална терапия може да се използва временен кардиостимулатор.

8. Всяко изчакване за „стабилизиране“ на болен в шок може да бъде фатално.

9. Успехът на лечението е възможен само в стадия на компенсиран шок и е много по-малък в началния стадий на декомпенсация.

10. Сърдечният арест (камерно мъждене, камерна тахикардия без пулс) и асистолия са възможни при тези отравяния.

### Библиография

1. Вътрешна медицина. Под ред. на проф. д-р Захарий Кръстев, София „Тип – топ прес“ ООД, 2004.
2. Вътрешни болести. Под ред. на проф. д-р Константин Чернев, София, МИ „Арсо“, 2002.
3. Григоров, М. Кардиогенен шок. Патогенеза, клиника и инструментални изследвания. – Medinfo, № 1, 2009.
4. Канев, К. Токсикология на противоаритмичните медикаменти. – Медицина и фармация, 2002, № 9-10.
5. Кардиология – клиничен наръчник. Проф. д-р Урлих Щирле, д-р Франц Хартман, Любек, С., „Мед. и физк.“, 2010.
6. Кардиология. Под редакцията на академик д-р Илия Томов, „Знание“ ООД, 2003 г.
7. Клинична електрокардиография. Под редакцията на академик д-р Илия Томов, „Знание“ ООД, 2000.
8. Маринов, А. и Н. Мирчев. Групово отравяне с хлофазолин. – Спешна мед., 1999, № 2.
9. Спешна кардиология. Под ред. на проф. д-р Младен Григоров. С., МИ „Арсо“, 2002.
10. Учебник по фармакология. Под ред. на Ив. Ламбев и Н. Бояджиева. С., МИ „Арсо“, 2010.
11. Angeli, F. et al. Safety and efficacy of aliskiren in the treatment of hypertension: a systematic overview. – Expert Opin. Drug. Saf., 11, 2012, № 4, 659-670.
12. Basic & Clinical Pharmacology. 10th ed. 2007.
13. Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human poisoning. Willamss & Wikins, 1997.
14. Lüllmann, H., K. Mohr et L. Hein. Color Atlas of Pharmacology. 3rd edition 2005.
15. Mozayani, A. et L. Raymon. Handbook of Drug Interactions. 2004.

Постъпила – 15.04.2014 г.

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Р. Стоянова  
Клиника по токсикология  
УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов"  
бул. "Ген. Тотлебен" № 21  
1606 София

✉ Address for correspondence:

R. Stoyanova  
Toxicology Clinic  
UMHATEM "N. I. Pirogov"  
21 "General Tottleben" blv.  
Bg – 1606 Sofia