

# СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© ПРОВАДО И.П., ЗОБНИН Ю.В., ЛЮБИМОВ Б.М., МАЛЫХ А.Ф., ТРЕТЬЯКОВА Б.,  
БУХВАЛОВА Е.В., ЛЕЛЮХ Т.Д. — 2006

## РЕДКИЕ ФОРМЫ ОТРАВЛЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ ТЕОФИЛЛИНА

И.П. Провадо, Ю.В. Зобнин, Б.М. Любимов, А.Ф. Малых, А.Б. Третьяков, Е.В. Бухвалова, Т.Д. Лелюх

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра внутренних болезней с курсами ПП и ВПТ, зав. — к.м.н., доц. С.К. Седов; Иркутский токсикологический центр (отделение острых отравлений МУЗ г. Иркутска «МСЧ ИАПО»), зав. — И.П. Провадо; Бюро судебно-медицинской экспертизы Управления здравоохранения администрации Иркутской области, нач. — к.м.н., доц. В.Н. Проскурин)

**Резюме.** По данным Иркутского токсикологического центра острые отравления теофиллином занимали 1,2% в общей структуре отравлений лекарственными средствами с 1999 по 2005 гг. Большую часть больных составляли женщины (89,6%) в возрасте до 40 лет (74,4%). Факторами риска смертельных отравлений предполагаются: прием токсических доз пролонгированных форм теофиллина, наличие сопутствующих заболеваний сердца и других органов, сформировавшаяся зависимость к теофиллину, совместный прием с другими лекарственными препаратами, алкогольная интоксикация.

**Ключевые слова.** Теофиллин, отравление, факторы риска.

Теофиллин — 1,3-диметилксантин — и другие производные пурина (эуфиллин, аминофиллин, «Теопэк» и т.п.) — сравнительно широко используются в клинической практике в качестве бронхолитических, умеренно действующих кардиотонических и диуретических средств, а также входят в состав комбинированных спазмолитических и бронхолитических препаратов [3]. Несмотря на то, что в последние годы удельный вес ксантинов, применяемых в качестве средств для лечения бронхиальной астмы и бронхоконстрикторных заболеваний, существенно снизился, эти препараты по-прежнему имеют широкое применение в пульмонологии и являются, в соответствии с протоколами, средствами лечения хронической обструктивной болезни легких, а также средствами неотложной помощи при обострении бронхиальной астмы (теофиллины короткого действия) и профилактическими препаратами длительного применения (теофиллины пролонгированного действия), хотя и с указанием на необходимость мониторинга содержания действующего вещества в плазме [1].

Фармакокинетические и токсикокинетические характеристики производных пурина очень близки и могут изменяться в зависимости от многих факторов, обуславливая малую широту терапевтического действия и легкость возникновения побочных и токсических эффектов препаратов. Теофиллин сравнительно быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте (при приеме больших доз возможно образование конгломератов в тонком кишечнике). Пик концентрации в плазме крови наблюдается примерно через 2 часа после приема внутрь ( $1,4 \pm 0,4$  часа — для растворов и  $2,0 \pm 0,3$  — для таблетированных форм). Для пролонгированных форм этот показатель составляет, в среднем, 4–6 часов, достигая 18 часов, увеличиваясь при остром отравлении до 17–24 часов. Препараты обладают высокой биодоступностью, достигающей 95%, от 55 до 70% принятой дозы связываются с белками, распределяются во всех тканях, проходя через гематоэнцефалический барьер и плаценту, быстро достигая динамического равновесия, объем распределения от 0,3 до 0,7 л/кг, в концентрации близкой к плазматической, обнаруживаются в грудном молоке (молочно-плазменное отношение 0,67). Основной метаболизм теофиллина у человека осуществляется в

печени путем деметилирования и окисления с участием цитохрома P 450 (CYP1A2), насыщаемого характера путей метаболизма, с образованием метилксантина и метилмочевых кислот. У недоношенных детей и детей первых трех месяцев жизни теофиллин превращается в кофеин. Препараты ингибируют собственный метаболизм при повторных введениях. Существенно замедляется биотрансформация ксантинов при сердечной недостаточности, гипоксии, гипертермии. Концентрацию теофиллина в плазме увеличивает ацидоз и ряд препаратов (антиаритмические, антидепрессанты, противоэпилептические и др.). У взрослых в неизменном виде выводится с мочой примерно 10% его дозы, а у новорожденных — до 50%. Возможен билиарно-интестинальный цикл. Период полувыведения препарата из плазмы крови 3–13 часов. Время выведения выше у новорожденных (18–30 часов), у детей (особенно у девочек) и пожилых людей, а также при лихорадке, беременности, печеночной и почечной недостаточности. Пролонгированные формы препарата длительно выводятся из организма. Клиренс препаратов может существенно снижаться или повышаться (до 25–80%) при одновременном использовании других лекарственных средств [4,5,6].

Отравления теофиллином и его производными не редки в клинической практике, отмечается, что до 35% из них составляют тяжелые и даже смертельные формы. Выделяют различные варианты случайных (ятрогенная передозировка, гиперчувствительность) и преднамеренных (суицидальных) отравлений теофиллином; острые и хронические, острые на фоне хронической интоксикации (длительного приема, в дозах, не достигающих токсического уровня — более 0,010 г/кг). Терапевтическая доза теофиллина 0,01–0,4 г, токсическая доза для взрослых — 3 г, для детей — 0,015 г/кг. Терапевтическая концентрация в крови — 10–20 мг/л, токсическая — 20–25 мг/л. Факторами риска тяжелого течения отравления считаются: возраст меньше 6 месяцев и старше 60 лет, предшествующий прием препарата (развитие серьезных осложнений при более низких уровнях теофиллинемии), наличие сопутствующих заболеваний. Известно, что пролонгированные препараты вызывают поздние и тяжелые формы отравления. Кли-

нические проявления интоксикации имеют большие индивидуальные различия при близких уровнях концентрации теofilлина в плазме [5,6].

Теofilлин обладает психотропным, нейротоксическим (судорожным) и кардиотоксическим действием. Эти эффекты обусловлены его способностью ингибировать фосфодиэстеразу, приводя к накоплению циклического 3',5'-аденозинмонофосфата, нарушению сократимости гладкой мускулатуры, блокаде аденозиновых (пуриновых) рецепторов, развитию гиперadreнергического состояния с высвобождением норадреналина и стимуляцией  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов. Препарат снижает порог возбудимости кардиомиоцитов, облегчает механизм повторного входа, повышает потребность миокарда в кислороде, снижает кровоток в коронарных сосудах. Вызывает метаболические и электролитные нарушения: лактоацидоз, гипергликемию, гипокалиемию, гипофосфатемию [4].

Клинические признаки отравления теofilлином хорошо известны. Наиболее важными из них являются нарушения функции сердечно-сосудистой системы (синусовая тахикардия, артериальная гипотония, коллапс, нарушения ритма сердца — предсердные экстрасистолы, наджелудочковая и желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и асистолия, инфаркт миокарда) и психоневрологические нарушения (бессонница, возбуждение, галлюцинации, генерализованные судороги, приводящие к рабдомиолизу, реже угнетение сознания до сопора и комы). Возможными признаками отравления являются тошнота, рвота, порой неукротимая, боли в животе, полиурия, дегидратация, гипервентиляция. У новорожденных (при предродовом применении препарата) могут обнаруживаться признаки интоксикации: рвота, тахикардия, нарушения ритма сердца, транзиторная гипогликемия [2,6].

В Иркутском токсикологическом центре (отделении острых отравлений МУЗ г. Иркутска «МСЧ ИАПО») в 1999–2005 годах находились на лечении 48 пациентов с преднамеренными (суицидальными) отравлениями препаратами теofilлина и его производными (эуфиллин и др.). Большую часть составляли женщины (89,6%) в возрасте до 40 лет (74,4%). Ежегодно, относительная доля отравлений теofilлином и его производными была от 0,5 до 2,2% в общей структуре отравлений лекарственными препаратами. Клиническое течение отравления у большинства пациентов не отличалось от общих представлений об этой патологии и, в принципе, соответствовало принятой дозе препаратов короткого или длительного действия. В то же время, в этот период авторы наблюдали четырех пациентов, развитие клинических признаков интоксикации у которых можно отнести к числу редких и крайне тяжелых форм отравления обсуждаемыми лекарственными средствами.

Ц., 48 лет (ИБ № 8008), инвалид 2 группы по общему заболеванию, доставлен машиной скорой помощи из дома, без сопровождающих, с жалобами на кашель и рвоту неукротимого характера, слабость. Со слов врача скорой помощи, около часа назад принял какое-то количество эуфиллина, пытался выпрыгнуть из окна. Пять дней назад был выписан из кардиологического отделения, где проходил лечение по поводу сочетанного ревматического порока митрального клапана, состояния после протезирования клапана, мерцательной аритмии

(тахиформы), сердечной недостаточности. При осмотре: состояние тяжелое, сознание спутанное, хаотические движения руками и ногами, атаксия, рассеянные сухие хрипы над легкими, тахикардия с ЧСС до 110 уд. в мин. АД 120/80 мм рт.ст. Отсутствие диуреза. Через 25 минут с момента поступления, на фоне начатой детоксикационной терапии, возникла остановка дыхания и сердечной деятельности. Проведенные реанимационные мероприятия были неэффективны.

Т., 30 лет (ИБ № 127), доставлен машиной скорой помощи из дома, без сопровождающих, с жалобами на слабость, тошноту, позывы на рвоту. Из анамнеза выяснено, что около суток назад, на фоне алкогольного опьянения, с суицидальной целью принял до 150 таблеток «Теопэк», после чего появилась многократная рвота. При осмотре: состояние средней тяжести, сознание сохранено, адекватен, легкая атаксия, кожа бледная, сухая, дыхание свободное, в легких хрипов нет, ЧДД 18 в мин, тоны сердца ритмичные, приглушенные, ЧСС 110 в мин., АД 90/60 мм рт.ст. Живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии. Диурез сохранен. В крови: сахар 7,8 мм/л, алкоголь 1,1 г/л, калий 3,5 ммоль/л. Через 20 минут с момента поступления у больного развился приступ генерализованных клонико-тонических судорог с потерей сознания и падением АД. Проведенные реанимационные мероприятия были неэффективны.

Р., 31 год (ИБ № 4057), находилась на лечении в отделении острых отравлений в течение 42 часов, доставлена машиной скорой помощи в связи с тем, что сообщила мужу, что приняла с суицидальной целью 34 таблетки азалептина и 50 таблеток феназепама. При поступлении: состояние средней тяжести, сознание сохранено, оглушенность, передвигается при поддержке. Дыхание свободное, хрипов нет, ЧДД 20 в мин., тоны сердца ритмичные, приглушенные, ЧСС 102 в мин., АД 100/60 мм рт.ст. Со стороны органов брюшной полости без особенностей. Диурез сохранен. В крови: сахар 7,5 ммоль/л, калий 3,8 ммоль/л, азалептин 0,41 мкг/мл, феназепам 0,29 мкг/мл. На фоне проводимой детоксикационной терапии состояние по токсикологическому статусу с положительной динамикой, сохранялось снижение фона настроения. АД 120/80 мм рт.ст. ЧСС 94 в мин. По просьбе мужа вышла с ним из отделения на улицу, в течение 10–15 мин. сидела с ним на лавочке, затем пожаловалась на тошноту, поднялась, чтобы вернуться в отделение, в этот момент появилась рвота, большая потеряла сознание, посинела. Реанимационные мероприятия неэффективны. В тумбочке у больной обнаружены начатые упаковки из-под азалептина, феназепама и эуфиллина (отсутствовало пять таблеток). Со слов мужа больной выяснено, что в течение месяца больная жаловалась на приступы удушья, во время которых она часами лежала в постели и принимала одну за другой таблетки эуфиллина. Обращалась в Центр психологической помощи, где был назначен азалептин и феназепам. В отделение острых отравлений лекарственные препараты больной принес муж по ее требованию, не поставив в известность лечащего врача.

А., 77 лет, (ИБ 5177) доставлена в отделение острых отравлений машиной скорой помощи, в сопровождении дочери, с жалобами на боли в груди и во всем теле, сердцебиение, дрожь во всем теле, тошноту, резкую сла-

бость, потемнение в глазах. Из анамнеза выяснено, что около четырех часов назад, с суицидальной целью приняла не менее 16 таблеток «Теопэк, а также беротек, бекотид и еще какие-то препараты. Страдает бронхиальной астмой, ИБС, паркинсонизмом, были приступы возбуждения, ранее высказывала суицидальные мысли, в связи с чем, принимала коаксил. Врачом скорой помощи зарегистрировано АД 100/70 мм рт.ст., мерцательная аритмия, вводился верапамил, коргликон, преднизолон. При осмотре: состояние тяжелое. Психомоторное возбуждение, кричит, что все болит, не может лежать, сидеть, мечется в постели, просит сделать что-нибудь. Кожные покровы бледные. Выраженный тремор рук, головы. Дыхание свободное, в легких везикулярное, с жестким оттенком, единичные сухие хрипы. ЧДД 20 в мин. Тоны сердца аритмичные, приглушенные. ЧСС 130 в мин. АД 100/70 мм рт.ст. Тошнота, многократная рвота съеденной пищей. Диурез отсутствует. В крови сахар 13 ммоль/л, калий 3,6 ммоль/л.

На ЭКГ при поступлении: фибрилляция предсердий, тахиформа, с частотой импульсов 150-170 в мин., с одиночными синусовыми импульсами. Признаки гипертрофии левого желудочка. Выраженные изменения миокарда передней стенки (депрессия ST в  $V_3$ - $V_6$  до 8 мм). QT удлиннен на 20%. Электрическая альтернация зубцов желудочкового комплекса.

На ЭКГ, зарегистрированной через 1 час 30 минут: сохраняется фибрилляция предсердий, тахиформа, мелковолевая с частотой импульсов для желудочков 150-200 в мин. Углубление депрессии ST в  $V_3$ - $V_6$  с появлением двухфазного зубца T с преобладанием отрицательной фазы. Выраженная электрическая альтернация зубцов желудочкового комплекса.

На фоне проводимой детоксикационной, обезболивающей, седативной, антиаритмической терапии в условиях палаты реанимации состояние оставалось крайне тяжелым. Сохранялось психомоторное возбуждение, сохранялось нарушение ритма сердца, прогрессировали признаки сердечно-сосудистой недостаточности, отсутствовал диурез. Через 14 часов с момента отравле-

ния констатирована смерть.

При судебно-медицинском исследовании трупов погибших выявлено жидкое состояние темной крови, отек легких, отек головного мозга. В кардиомиоцитах отмечены тяжелые острые дистрофические повреждения: волнообразная (контрактурная) деформация единичных кардиомиоцитов, распространенные очаги фрагментации, зернистость саркоплазмы отдельных групп кардиомиоцитов, очаги слабого контурирования поперечной исчерченности, глыбчатый распад саркоплазмы в отдельных группах. В почках обнаружены минимальные признаки пигментного нефроза. У двух пациентов, страдавших хроническими заболеваниями сердца и легких, кроме того, выявлены признаки этих заболеваний. При судебно-химическом исследовании во внутренних органах и тканях обнаружено присутствие азотсодержащего вещества основного характера, каким может быть теофиллин.

Представленные наблюдения, иллюстрируют многообразие вариантов течения отравления препаратами теофиллина, в частности, возможность относительной малосимптомности начальных проявлений с развитием фатального приступа судорог, без признаков предшествующего психомоторного возбуждения, вероятность внезапной сердечной недостаточности в условиях приема малых доз препарата на фоне хронической интоксикации эуфиллином (зависимости?), а также развитие рефрактерных психомоторного возбуждения и нарушений ритма в сочетании с острой почечной недостаточностью, вероятно, преренального (шокового) и ренального (рабдомиолиз) генеза. Неблагоприятными факторами, способствовавшими крайне тяжелому течению отравления, явилось наличие преморбидного фона, совместный прием больших доз лекарственных препаратов, алкогольная интоксикация. Следовательно, употребление токсических доз теофиллина, особенно его пролонгированных форм, создает высокий риск труднопредсказуемого течения отравления и требует как можно более раннего применения эффективных методов детоксикации и симптоматической терапии.

## OCCASIONAL FORMS OF THE POISONING WITH PREPARATIONS OF THEOPHYLLINE

I.P.Provado, Yu.V.Zobnin, B.M.Ljubimov, A.F.Malyh, A.B.Tretjakov, T.D.Leljuh  
(Irkutsk State Medical University)

According to the data of Irkutsk Toxicological Center acute poisonings with theophylline amounted to 1,2 % in the general structure of poisonings with medical products from 1999 to 2005. The most part of patients were women (89,6%) in the age of till 40 years (74,4%). Risk factors of lethal poisonings are: reception of toxic doses of prolonged forms of theophylline, presence of accompanying diseases of heart and other organs, the generated dependence on theophylline, joint reception with other medicinal preparations, ethanol intoxication.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая токсикология детей и подростков / Под ред. И.В. Марковой, В.В.Афанасьева, Э.К.Цибулькина, М.В.Неженцева. — СПб., 1998. — С.262-268.
2. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Рук-во для врачей. — 2-е изд., пераб. и доп. — М.: Медицина, 2000. — С.273.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. Т.1. — 14-е изд. — М., 2000. — С.400-407.
4. Bauer P. Intoxication par la thйophylline // Intoxications Aiguës en Réanimation (2e édition) / V.Danel, P.Barriot. — Paris: Arnette, 1999. — P.507-515.
5. Goldgran-Toledano D., Baud F. Xanthines // Toxicologie Clinique, 5e édition / Ch.Bismuth. — Paris: Médecine-Science Flammarion, 2000. — P.217-223.
6. Weisman R.S. Theophylline // Goldfrank's Toxicologic Emergencies / Ed. L.R. Goldfrank et al. 6th ed. — NY, 1998. — P.661-669.