

Государственное бюджетное учреждение
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи
им. И.И. Джанелидзе»

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

Отравления производными 1,4-бензодиазепина

Учебно-методическое пособие

Санкт-Петербург
2024

Авторы:

д.м.н. Р.А. Нарзикулов, д.м.н. А.Н. Лодягин, к.м.н. Х.В. Батоцыренова,
к.м.н. О.Л. Балабанова, к.м.н. А.Г. Синенченко, к.м.н. И.А. Шикалова.

Редакторы:

В.А. Мануковский – д.м.н., профессор, директор Санкт-Петербургского
НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, заслуженный врач РФ;
И.П. Миннуллин – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой скорой медицинской
помощи и хирургии повреждений ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Минздрава России, заслуженный врач РФ

Рецензенты:

П.Г. Толкач – д.м.н., заместитель начальника кафедры военной токсикологии и
медицинской защиты ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия
им. С.М. Кирова» Минобороны России;
В.Н. Лапшин – д.м.н., профессор, руководитель отдела анестезиологии-
реаниматологии Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе,
заслуженный врач РФ

Отравления производными 1,4-бензодиазефина: Учебно-методическое пособие. –
СПб.: СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. – 2024. – 48 с.

В учебно-методическом пособии рассматриваются эпидемиология, механизм токсического действия, диагностика и лечение острых отравлений из рубрики МКБ-10 T42.4: Отравления производными 1,4-бензодиазефина. Пособие предназначено для последипломной переподготовки фельдшеров скорой медицинской помощи, студентов старших курсов медицинских вузов, клинических ординаторов, врачей скорой помощи, врачей токсикологов, врачей анестезиологов-реаниматологов, врачей психиатров-наркологов, врачей лабораторной клинической диагностики.

*Утверждено в качестве учебно-методического пособия проблемной комиссией № 5
ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе от 20.06.2024, выписка из протокола № 6*

ISBN 978–5–907834–14–9

© Авторы, 2024
©ГБУ СПб НИИ скорой помощи
им. И.И. Джанелидзе, 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Сокращения	4
Введение	6
1. Термины и определения	6
2. Эпидемиология	7
3. Токсикологическая характеристика отравлений производными 1,4-бензодиазепина	8
4. Классификация отравлений производными 1,4-бензодиазепина	13
5. Клинические проявления отравлений производными 1,4-бензодиазепина	14
6. Методы обследования	14
6.1. Жалобы и анамнез	14
6.2. Физикальное обследование	17
6.3. Лабораторная диагностика	19
6.3.1. Химико-токсикологическое исследование	19
6.3.2. Клинико-лабораторная диагностика	20
6.4. Инструментальная диагностика	21
6.5. Иные диагностические исследования	23
7. Лечение отравлений производными 1,4-бензодиазепина	24
7.1. Общие подходы к терапии	24
7.2. Оказание скорой медицинской помощи вне медицинской организации	24
7.3. Лечение на этапе специализированной медицинской помощи	26
7.3.1. Лечение нарушений дыхания	26
7.3.2. Лечение нарушений гемодинамики	28
7.3.3. Коррекция нарушений гомеостаза	29
7.3.4. Детоксикация	30
7.3.5. Антидотная терапия	30
7.3.6. Иное лечение	31
8. Реабилитация	31
9. Профилактика	32
Список рекомендуемой литературы	33
Вопросы для тестового контроля	36
Приложение 1	45
Приложение 2	47

СОКРАЩЕНИЯ

ВІРАР	–	Biphasic positive airway pressure (двухфазное положительное давление в дыхательных путях)
СМRO	–	Cerebral metabolic rate of oxygen (скорость церебрального метаболизма кислорода)
СМV	–	Continuous mandatory ventilation (непрерывная принудительная вентиляция)
СРАР	–	Continuous positive airway pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях)
ЕРАР	–	Expiratory positive airway pressure (положительное давление в дыхательных путях на выдохе)
ІРАР	–	Inspiratory positive airway pressure (положительное давление в дыхательных путях на вдохе)
ММV	–	Mandatory minute ventilation (заданная минутная вентиляция)
РСV	–	Pressure control ventilation (вентиляция по давлению)
РЕЕР	–	Positive end expiratory pressure (положительное давление в дыхательных путях в конце выдоха)
РІР	–	Peak inspiratory pressure (пиковое давление на вдохе)
АД	–	Артериальное давление
АЛАТ	–	Аланинаминотрансфераза
АСАТ	–	Аспартатаминотрансфераза
ВЭЖХ	–	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ВЭЖХ-МС	–	Высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
ГАМК	–	γ -аминоасляная кислота
ГБО	–	Гипербарическая оксигенация
ГЖХ	–	Газожидкостная хроматография
ГХ-МС	–	Газовая хроматография с масс-спектрометрией
ЖКТ	–	Желудочно-кишечный тракт
ЗПЖ	–	Зондовое промывание желудка
ІВЛ	–	Искусственная вентиляция легких
ІФА	–	Иммуноферментный анализ
ІХА	–	Иммунохроматографический анализ
КОС	–	Кислотно-основное состояние
КТ	–	Компьютерная томография
КФК	–	Креатинфосфокиназа

ЛФК	–	Лечебная физкультура
МКБ-10	–	Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10 пересмотра
МОК	–	Магнитная обработка крови
МРТ	–	Магнитно-резонансная томография
ОДН	–	Острая дыхательная недостаточность
ОРИТ	–	Отделение реанимации и интенсивной терапии
ОСН	–	Острая сердечная недостаточность
ОЦК	–	Объем циркулирующей крови
ПФС	–	Психофармакологические средства
СОЭ	–	Скорость оседания эритроцитов
ТГЭ	–	Токсико-гипоксическая энцефалопатия
ТСХ	–	Тонкослойная хроматография
УЗИ	–	Ультразвуковое исследование
ФБС	–	Фибробронхоскопия
ЦВД	–	Центральное венозное давление
ЦНС	–	Центральная нервная система
ЩФ	–	Щелочная фосфатаза
ЭГДС	–	Эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	–	Электрокардиография
ЭС	–	Энтеросорбции
ЭТШ	–	Экзотоксический шок
ЭхоЭГ	–	Эхоэнцефалография
ЭЭГ	–	Электроэнцефалография

ВВЕДЕНИЕ

Отравление производными 1,4-бензодиазепина – это расстройство здоровья, вызванное употреблением внутрь одного или нескольких представителей этой группы в дозировке, превышающей терапевтическую.

Бензодиазепины оказывают анксиолитическое, седативное, снотворное, противосудорожное и миорелаксирующее действие [1, 12].

По данным отчетов отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» ежегодно госпитализируются в среднем 140 пациентов с этой патологией. Среди них в большинстве случаев (90 %) зарегистрирован прием феназепама. Феназепам – первый отечественный анксиолитик, превосходящий по силе транквилизирующего, снотворного и противосудорожного действия. С 22 марта 2021 г. феназепам в РФ относится к сильнодействующим веществам, его можно приобрести только по рецепторному бланку № 148 [8]. Все остальные лекарственные препараты этой группы (лоразепам, диазепам, клоназепам) давно числятся в списке сильнодействующих веществ, а также психотропных, оборот которых ограничен и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля, в связи с чем их отпуск и назначение ограничены и сложны.

Во многих европейских странах и США феназепам не одобрен FDA и ЕМА для продажи [33, 38]. В зарубежной литературе представлены клинические случаи отравления феназепамом, закончившиеся летальным исходом [39]. Это вызывает обеспокоенность ряда стран, где феназепам стал широко применяться с целью наркотического опьянения. В настоящее время феназепам и другие препараты группы бензодиазепинов широко используются совместно с наркотическими и психоактивными веществами, а также в качестве дизайнерских наркотиков [32, 33].

Отравления бензодиазепинами у лиц пожилого и старческого возраста отличаются более тяжелым течением, развитием осложнений в токсикогенной и соматогенной стадиях отравления, которые обуславливают продолжительное лечение и высокий уровень летальности по сравнению с лицами молодого и среднего возраста [27].

1. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Заболевание – возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности

адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма.

Отравление – это заболевание, развивающееся вследствие внешнего воздействия на организм человека или животного химических соединений в количествах, вызывающих нарушения физиологических функций и создающих опасность для жизни [12].

Токсикогенная стадия отравления – период течения острой химической травмы, начинающийся с момента попадания токсичного вещества в организм в концентрации, способной вызвать специфическое действие, и продолжающийся до момента его удаления. Характеризуется специфичностью клинических проявлений, отражающих химико-токсикологические свойства токсичного вещества, его воздействия на органы-мишени. Тяжесть течения этого периода заболевания имеет прямую зависимость от дозы принятого токсиканта, его концентрации в крови.

Соматогенная стадия отравления – период течения острой химической травмы, начинающийся после удаления или разрушения токсиканта в виде следового поражения структуры и функции различных органов и систем организма [12].

Детоксикация – процесс обезвреживания и удаления поступившего извне токсичного вещества из организма [13].

Ускоренная детоксикация – с целью более интенсивного удаления токсиканта из организма используются различные методы ускоренной детоксикации, такие как форсированный диурез (медикаментозное усиление мочеотделения), очищение желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, введение слабительных средств, энтеросорбентов, кишечный лаваж), экстракорпоральные методы внепочечного очищения организма (гемодиализ и его модификации, гемосорбция, перитонеальный диализ, плазмаферез и др.) [6, 13, 15].

Инструментальная диагностика – диагностика с использованием для обследования больного различных приборов, аппаратов и инструментов.

Лабораторная химико-токсикологическая диагностика – качественное и количественное определение токсикантов в биологических средах организма (крови, моче, церебральной жидкости и т. д.) [2].

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Данные, полученные при изучении отчетов Центра лечения острых отравлений г. Санкт-Петербурга за 2021–2023 гг., а также материалов, полу-

ченных из Центров острых отравлений РФ, показывают, что этиологическим фактором в структуре острых отравлений около 4 % являются острые отравления бензодиазепинами, как правило, с суицидальной целью или с целью самолечения [11, 22, 23, 24].

По данным отчетов токсикологического центра ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе пациенты с отравлением производными 1,4-бензодиазепина составили 90 поступивших (из которых скончались 4 пациента) в 2021 г.; 81 пациент с острым отравлением производными 1,4-бензодиазепина (2 умерли) в 2022 г.; в 2023 г. из 48 поступивших с острым отравлением этой патологии смертей не было [22, 23, 24].

Все поступившие пациенты находились в критическом состоянии с выраженными нарушениями жизненно важных органов [7, 10].

3. ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОТРАВЛЕНИЙ ПРОИЗВОДНЫМИ 1,4-БЕНЗОДИАЗЕПИНА

Спектр использования производных 1,4-бензодиазепина имеет большую широту: невротические и неврозоподобные расстройства, сопровождаемые страхом, тревогой, паникой; бессонница; в анестезиологической практике; эпилепсия; спастические состояния [12].

Производные 1,4-бензодиазепина – алзоллам (алпразолам), антелепсин (клоназепам), апаурин, бентазепам, бромазепам, валиум, галоксазолам, диазепам, дикам, дикалия, клоразепат, камазепам, клобазам, клоксазолам, клотиазепам, либриум, лопразолам, лоразепам, лорметазепам, медазепам, мидазолам, нитразепам, нозепам, оксазепам, перлапин, пиназепам, празепам, радедорм, седуксен, сибазон, сигнопам, тазепам, темазепам, транксен, триазолам (сомнетон, хальцион), феназепам, флудиазепам, флузепам, флуни-тразепам (рогипнол), флуразепам, флуразолам, флутопразепам, хлордиазепоксид, элениум, эстазолам, этизолам, зуноктин [16].

Бензодиазепины легко всасываются из ЖКТ, преимущественно в кишечнике, путем диффузии. Максимальная концентрация в крови при приеме терапевтических доз достигается спустя 1–3 ч и поддерживается около 2 ч на этом уровне, затем снижается. Связывание с белками плазмы высокое (80–95 %, до 98 % у диазепам). Распределение и перераспределение в органы и ткани зависит от липофильности каждого индивидуального вещества, но для большинства характерно накопление в тканях, богатых липидами, с последующим постепенным высвобождением в кровь. В связи с этим они имеют довольно долгий период полувыведения – от 8 до 40 ч, у диазепам до 98 ч. Продолжительность действия и элиминация зависят от степени липофиль-

ности, процента связывания с белками плазмы крови и характера метаболизма. Например, диазепам (липофильный) быстро проходит ГЭБ (действие начинается быстро), далее идет распределение в ткани, жировую клетчатку, где может происходить накопление. До 95–98 % введенной дозы связывается с белками плазмы крови. При этом выраженность действия несколько снижается и пролонгируется, поскольку по мере выведения свободной формы вещества из крови диазепам постепенно высвобождается из депо и связи с белком, продолжая оказывать действие. Такое же поведение свойственно и активному метаболиту N-дезметилдиазепаму.

Более гидрофильный оксазепам медленнее всасывается, меньше проходит в ткани, но дольше находится в крови, легче выводится, т. к. более полярнен сам и может вступать в реакции конъюгации, образуя водорастворимые метаболиты II фазы.

Время полувыведения ($T_{1/2}$) зависит от многих причин, в том числе от принятой дозы, и различается при приеме терапевтических и токсических доз, что влияет на фармакологическое и токсическое действие. В зависимости от продолжительности действия производные 1,4-бензодиазепина делятся на 3 группы: короткого действия ($T_{1/2}$ менее 10 ч), средней продолжительности (10–24 ч) и длительного действия (более 24 ч). Длительное проявление эффекта связано также с наличием активных метаболитов, которые сами имеют значительные показатели времени полувыведения и также могут кумулироваться в организме. С возрастом больных и при патологии печени $T_{1/2}$ бензодиазепинов может вырастать в 2 и более раза, что приводит к кумулятивному эффекту, передозировке и более медленной детоксикации. Фармакокинетические параметры препаратов производных 1,4-бензодиазепина приведены в таблице 1.

Таблица 1. Фармакокинетические параметры некоторых бензодиазепинов

Бензодиазепины	pKa	$T_{1/2}$, ч	Выведение в неизменном виде, %	Vd, мг/кг	Связывание с белками плазмы крови, %
Оксазепам (нозепам)	1,7; 11,6	4–15	менее 10	0,5 – 2	95
Диазепам (сибазон)	3,4	20–96	менее 10	0,7	98
Нитразепам	3,2; 10,5	21–28	5	2,1	85
Хлордиазепоксид (хлозепид)	4,6	5–30	менее 1	0,3–0,6	96
Феназепам	2,7; 10,0	6–18	5	4,7–6,0	90

В организме бензодиазепины подвергаются активному метаболизму. Биотрансформации бензодиазепинов включают деметилирование метиламиногрупп, окисление по углероду и образование конъюгатов с глюкуроновой кислотой по гидроксильной группе у C_3 . Нитрогруппа в нитразепаме восстанавливается до аминогруппы, по которой далее образуется амид с уксусной кислотой. Гидазепам в процессе метаболических превращений теряет заместитель при атоме азота в положении 1 и превращается в бром-содержащий аналог хлорзепада. Одновременно может протекать окисление при атоме C_3 с последующим образованием глюкуронида по гидроксильной группе [12, 28].

Бензодиазепины по продолжительности действия подразделяются на 3 группы:

1) короткого действия ($T_{1/2}$ 1–12 ч) – триазолам; мидазолам (дормикум, фулсед);

2) средней продолжительности действия ($T_{1/2}$ 12–40 ч) – темазепам (Сигнопам), нитразепам (Радедорм, Триоксазин, Эуноктин, Нитрам), лоразепам, алпразолам (Ксанакс, Алзолам, Хелекс), феназепам, оксазепам (Тазепам, Нозепам);

3) длительного действия ($T_{1/2}$ 40–250 ч) – диазепам (Седуксен, Реланиум, Релиум, Сибазон, Валиум), флуразепам, хлордiazепоксид (Элениум, Хлорзепад, Либриум), клоназепам.

Темазепам и триазолам назначают для достижения снотворного эффекта, клоназепам используют как противосудорожное средство [16, 28].

Механизм анксиолитического действия связан с активацией ГАМК-ергического торможения в ЦНС (лимбическая система, гипоталамус, таламус, гиппокамп, восходящая активирующая неспецифическая система – ретикулярная формация).

Бензодиазепины действуют как на ГАМК-рецепторы в ЦНС, так и на отдельные виды периферических бензодиазепиновых рецепторов, которые, несмотря на название, находятся в различных тканях. Точная роль этих рецепторов не установлена, но считается, что бензодиазепины могут влиять на основные клеточные функции (регуляцию дыхательной цепи, рост и дифференцировку клеток). Периферические бензодиазепиновые рецепторы, вероятно, участвуют в патогенезе печеночной энцефалопатии, тревожных расстройств и нарушений иммунитета [12, 30].

Еще одно уникальное свойство бензодиазепинов – относительная безопасность даже при приеме больших доз. Смертельные отравления бензодиазепинами наблюдаются крайне редко; в основном смерть наступает при одновременном приеме бензодиазепинов с алкоголем или другими транквилизаторами и снотворными.

Резкое прекращение приема бензодиазепинов после длительного лечения может вызвать абстинентный синдром, для которого характерны расстройства сознания (делирий), чувство тревоги, страха, вегетативная нестабильность,

нарушения восприятия, парестезия, головная боль, диарея, тремор и эпилептические припадки. Синдром отмены максимально нарастает к 3–4 дню и постепенно нивелируется в течение 3–4 недель. Особенно тяжело протекает после прекращения приема бензодиазепина короткого действия. Во избежание указанных явлений отмену бензодиазепина необходимо проводить путем постепенного снижения доз и увеличения промежутков между приемами [12].

Необходимо указать на проникновение бензодиазепинов через плаценту и в грудное молоко. В первом триместре беременности бензодиазепины могут вызывать тератогенный (расщелины верхней губы и неба у новорожденных), а в третьем триместре – фетотоксический эффекты (аритмии, гипотермия, мышечная гипотония, угнетение ЦНС, в частности, угнетение дыхания, сохраняющееся несколько дней и способное привести к дыхательному, а затем и к метаболическому ацидозу).

У новорожденных от матерей, длительно принимавших бензодиазепины, нередко отмечается синдром отмены: повышенная возбудимость, тремор, гиперрефлексия, мышечный гипертонус. Эти явления могут сохраняться 2–6 недель и для купирования иногда назначается фенобарбитал по 5–10 мг/кг в сутки [1, 16].

Противосудорожный эффект бензодиазепинов связан с подавлением эпилептогенной активности, что объясняется усилением тормозных ГАМК-ергических процессов в ЦНС.

Механизм миорелаксирующего действия бензодиазепинов точно не установлен; отмечается важная роль угнетения спинальных полисинаптических рефлексов и нарушение их супраспинальной регуляции (центральное миорелаксирующее действие).

В зависимости от дозы, агонисты бензодиазепиновых рецепторов вызывают различные эффекты: в небольших дозах оказывают седативное, при увеличении доз – снотворное действие, потенцируют угнетающее действие на ЦНС средств для наркоза, наркотических анальгетиков, алкоголя; в больших дозах могут вызывать антероградную амнезию [9, 14].

Скорость начала действия бензодиазепинов определяется их способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер. Относительно липофильный бензодиазепин (например, диазепам) обычно имеет более быстрое начало действия, чем относительно водорастворимый бензодиазепин (например, лоразепам). Эффекты бензодиазепинов могут быть усилены, если этанол присутствует в качестве сопутствующего вещества.

Пиковые концентрации большинства веществ в крови наступают в течение 1–3 ч. После однократного приема липофильные агенты вещества имеют более короткую продолжительность действия (меньший эффект на ЦНС), чем водорастворимые агенты, поскольку они быстро перераспределяются из ЦНС в периферические участки (например, жировая ткань); таким образом, у лоразепама более продолжительное действие на ЦНС, чем у диазепама. Однако,

последний метаболизируется до активных промежуточных продуктов с увеличенным периодом полураспада, что продлевает его терапевтические эффекты.

Бензодиазепины метаболизируются преимущественно в печени путем окисления или конъюгации. Большинство бензодиазепинов расщепляются на фармакологически активные метаболиты, которые могут иметь более длительный период полураспада, чем исходные соединения. Преимущественно у триазолама изредка отмечается гепатотоксическое действие бензодиазепина и нарушение ими кровотока.

При длительном приеме для производных 1,4-бензодиазепина характерно развитие толерантности. В большей степени это характерно для липофильных представителей этой группы.

Выводятся бензодиазепины в основном почками, преимущественно, в виде метаболитов. Примерно до 60 % дозы бензодиазепинов выделяется из организма с мочой, часто в форме конъюгатов с глюкуроновой кислотой, а остальное через пищеварительный тракт. Наличие активных метаболитов снижает скорость элиминации.

Смертельная доза производных 1,4-бензодиазепина составляет 1–2 г, хотя для этой группы характерны большие индивидуальные различия. В среднем, токсическая концентрация в крови 5–10 мкг/мл, смертельная – более 20 мкг/мл.

Подробные сведения по концентрациям бензодиазепина в крови приводятся в таблице 2.

Таблица 2. Терапевтические, токсические и летальные концентрации в крови производных 1,4 – бензодиазепина

Тип действия	Название вещества	T ½, ч	Активные метаболиты, их T ½, ч	Концентрации, мкг/мл		
				терапевтическая	токсическая	летальная
длительного действия	хлордиазепоксид	9–28	дезметилхлордиазепоксид, 10–24 демоксепам, 35–50	0,72–3,0	3,5–10	20
	диазепам	33–53	N-дезметил-диазепам, 50–99 оксазепам, 5–12	0,125–0,75	1,5–5	10
	медазепам	1–2	диазепам	0,01–0,5	0,6	
	клобазепам	18	N-дезметил-диазепам, 50–99	0,1–0,4	–	–
	бромазепам	12–24		0,08–0,17	0,25–0,50	
	нитразепам	28–31		0,03–0,12	0,2–0,5	
	флуни- тразепам	15–23	7-аминофлуни- тразепам, 23 N-дезметилфлу- нитразепам, 31	0,005–0,015	0,05	

Тип действия	Название вещества	T ½, ч	Активные метаболиты, их T ½, ч	Концентрации, мкг/мл		
				терапевтическая	токсическая	летальная
	клоназепам	40		0,03–0,06	0,1–0,12	
	феназепам	18	3-оксифеназепам, до 60	0,02–0,06	2,50–4,0	>4
среднего действия	оксазепам	5–12		0,15–1–2	3–5	
	темазепам	8–16	оксазепам, 5–12	0,3–0,9	1	
	лоразепам	10–16		0,02–0,25	0,3–0,6	
короткого действия	мидозалам	2	гидроксимидозалам, малое	0,08–0,25	1–1,5	
	триазолам	2–3	7-гидрокситриазолам 4–8	0,002–0,02	–	

У пациентов с обструктивными эпизодами апноэ во время сна вследствие снижения тонуса гладкой мускулатуры верхних дыхательных путей бензодиазепины могут увеличивать тяжесть апноэ и усугублять альвеолярную гипоксемию, легочную гипертензию, изменения в наполнении желудочков сердца. Поэтому наличие у больных обструктивных апноэ во время сна рассматривают как противопоказание к применению бензодиазепинов. Осторожность необходима и в отношении детей, постоянно храпящих во время сна, так как имеющаяся частичная обструкция дыхательных путей (вызывающая храп) под влиянием бензодиазепинов может перейти в обструкцию с апноэ [12].

Высокие дозы бензодиазепинов, применяемые для устранения судорог, могут вызывать снижение артериального давления различными механизмами. Например, мидозолам – путем снижения периферического сопротивления сосудов, а сибазон – путем уменьшения силы сокращения левого желудочка и сердечного выброса. Этот отрицательный инотропный эффект сибазона обусловлен его влиянием на повышение интерстициальной концентрации аденозина, увеличивающего коронарный кровоток и вызывающего брадикардию [14, 27].

4. КЛАССИФИКАЦИЯ ОТРАВЛЕНИЙ ПРОИЗВОДНЫМИ 1,4-БЕНЗОДИАЗЕПИНА

По степени тяжести отравления производными 1,4-бензодиазепина классифицируются как:

- Отравление легкой степени тяжести – не сопровождается потерей сознания.

- Отравление средней степени тяжести – с расстройством сознания в виде сопора, токсической энцефалопатии, но без осложнений.
- Отравления тяжелой степени – характеризуется полной потерей сознания (комой), которая может сопровождаться различными осложнениями [12].

5. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОТРАВЛЕНИЙ ПРОИЗВОДНЫМИ 1,4-БЕНЗОДИАЗЕПИНА

Симптомы выраженной передозировки бензодиазепинами напоминают отравление этанолом: невнятная речь, атаксия, нарушения координации. При среднетяжелых отравлениях возможны оглушение и сопор, при тяжелых – кома с полной утратой реакции на внешние раздражители. Как правило, чем глубже торможение ЦНС, тем тяжелее угнетение дыхания. Гиповентиляция приводит к респираторному ацидозу, усугубляющему сердечно-сосудистые нарушения [12].

6. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

При диагностике острого отравления бензодиазепинами следует опираться на следующие диагностические критерии: очевидность недавнего употребления производных 1,4-бензодиазепина в токсических дозах; наличие симптомов и признаков отравления, соответствующих действию производных 1,4-бензодиазепина, проявляющемуся в развитии нарушений сознания различной степени тяжести и отличающемуся достаточной выраженностью, чтобы привести к клинически значимым нарушениям сознания и систем жизнеобеспечения (дыхания, сердечно-сосудистой системы), опасным для здоровья и жизни больного; имеющиеся симптомы или признаки не могут быть объяснены заболеванием, не связанным с употреблением производных 1,4-бензодиазепина, а также другим психическим или поведенческим расстройством [2, 6, 12, 30].

Для клинической диагностики крайне важна является оценка степени возбуждения или седации пациента. Очень удобным диагностическим инструментом для этого является клиническая шкала определения уровня сознания – шкала комы Глазго (Приложение Г-1) [1, 12, 28].

6.1. Жалобы и анамнез

Диагностика острого отравления проводится комплексно, учитывая ведущие синдромы и симптомы, отмеченные у пациента.

Пациенты могут предъявлять жалобы на: головокружение; сонливость; атаксию; дезориентацию; нечеткость зрения; заторможенность; беспокорство; невнятную («смазанную») речь.

В отдельных случаях возможны парадоксальные реакции (психомоторное возбуждение, страх, агрессивные вспышки, суицидальные мысли, ночные кошмары, делирии, психозы, преходящая полная амнезия). Особенно это выражено у пожилых пациентов и больных алкоголизмом вследствие снижения количества ГАМК [12, 20, 27].

Рекомендовано всем пациентам с острым отравлением производными 1,4-бензодиазепина оказание скорой медицинской помощи вне медицинской организации выездной бригадой скорой медицинской помощи, включая либо осмотр врачом скорой медицинской помощи (врачом-специалистом) при оказании скорой медицинской помощи, либо осмотр фельдшером скорой медицинской помощи (специалистом со средним медицинским образованием) при оказании скорой медицинской помощи. Указанные медицинские работники осуществляют подробный сбор анамнеза у пациентов с подозрением на употребление производных 1,4-бензодиазепина.

Диагностику отравлений необходимо проводить на основе токсикологической обстановки (обнаружение упаковок из-под психотропных препаратов, суицидальных записок и пр.), токсикологического анамнеза, направленного на выявление сведений об употреблении, употреблении психотропных препаратов, зависимости к определенным веществам, а также клинической картине отравления [34]. Помимо этого, целесообразно выяснить некоторые данные анамнеза жизни: перенесенные заболевания, травмы, вредные привычки, психиатрический анамнез, состоит ли пациент на учете в психоневрологическом диспансере.

Выездная бригада скорой медицинской помощи имеет больше возможностей: непосредственно на месте происшествия ознакомиться с обстоятельствами отравления и первыми клиническими проявлениями, получить необходимую информацию не только от пострадавшего, но и от окружающих его людей, в том числе от тех, кто вызвал скорую помощь.

При сборе анамнеза необходимо выявить характер токсического агента, дозу, экспозицию, путь поступления в организм, причину отравления. Все это в сочетании с жалобами больного и данными объективного обследования поможет поставить точный или ориентировочный диагноз, предвидеть ожидаемую клиническую картину и тяжесть отравления, определить тактику лечения.

Зачастую сбор анамнеза возможен только после восстановления сознания пациента, поскольку отравление бензодиазепинами может вызывать амнезию или спутанность сознания, однако и в таком случае пришедший в сознание пациент далеко не всегда может вспомнить и сообщить необходимые анамнестические сведения.

Наиболее частые причины острого отравления бензодиазепинами – суицид или намеренное превышение терапевтической дозы при отсутствии желаемого эффекта. При сборе анамнеза у пациентов с предполагаемым отравлением бензодиазепинами необходимо уделить особое внимание психиатрическому анамнезу [1, 12].

Рекомендована при поступлении в стационар всем пациентам с острым отравлением производными 1,4-бензодиазепина консультация врача токсиколога или врача анестезиолога-реаниматолога не позднее 10 минут от момента поступления в стационар [20, 21].

В случае отравления производными 1,4-бензодиазепина принципы сбора токсикологического анамнеза далеко не всегда возможно применить. Это касается выяснения таких сведений как: вид или название токсичного вещества, принятого пострадавшим; время приема токсического вещества (экспозиция яда в организме), позволяющее с определенной точностью предположить в какой фазе отравления (токсикогенной или соматогенной) находится пациент; доза принятого токсичного вещества, определяющая возможность развития и тяжесть течения отравления; способ введения токсичного вещества в организм; выяснение обстоятельств, сопутствующих развитию отравления (случайное или преднамеренное).

Практически все перечисленное не удастся выяснить, особенно когда отсутствуют сопровождающие родственники или знакомые пострадавшего, а сам он не может или не хочет сообщать необходимые сведения о себе. В таких случаях диагноз ставят по ведущему клиническому синдрому.

Особенностью отравлений психотропными веществами является отсутствие в большинстве случаев субъективных жалоб со стороны пациента – обычно за медицинской помощью обращаются родственники или знакомые, заметившие нарушения его сознания, поведения, внешнего вида [12, 20, 27].

Рекомендовано при поступлении в стационар всем пациентам с острым отравлением производными 1,4-бензодиазепина проводить диагностику по данным анамнеза и изучения клинической картины заболевания [12, 20, 21].

Диагностика отравления производными 1,4-бензодиазепина основывается на данных анамнеза и преимущественно на характерных симптомах: угнетение сознания, дыхания и нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Основным клиническим проявлением является развитие токсической или токсикогипоксической энцефалопатии, клинически проявляющейся, как правило, в развитии дефицитарных нарушений сознания. Это является одним из факторов трудности диагностического поиска, который проводится по диагностическому алгоритму коматозных состояний [9, 14].

6.2. Физикальное обследование

Рекомендуется всем пациентам с острым отравлением производными 1,4-бензодиазебина на этапе оказания медицинской помощи вне медицинской организации и при оказании помощи в стационарных условиях с целью подтверждения диагноза проведение и оценки степени тяжести состояния общего осмотра по системам и органам последовательно [12, 20, 21].

Внешний вид кожного покрова – специфическая окраска отсутствует, при нарушении дыхания отмечается цианоз губ, лица, акроцианоз, кожные покровы – холодные, при глубокой коме может отмечаться повышенная влажность. Необходимо выявить наличие/отсутствие сыпи, местных изменений, т. н. «пролежней» вследствие позиционной травмы, вызванной давлением массы собственного тела, так называемого позиционного давления на отдельные участки мягких тканей, ведущего к появлению участков гиперемии кожи, которые нередко расцениваются как ушибы, гематомы, ожоги, флебиты, аллергические отеки и т. д. и выявляются обычно в ранние сроки (1–3 сутки) [12, 28].

С целью диагностики и оценки тяжести острого отравления, поражений головного мозга всем больным с острыми отравлениями производными 1,4-бензодиазебина оценить состояние психоневрологического статуса [6, 9, 12].

Оценить уровень сознания – ясное, оглушение, сопор, кома, психомоторное возбуждение, галлюцинации. При наличии комы – оценить ее глубину по шкале комы Глазго, наличие или отсутствие рефлексов, ширину зрачков, их реакцию на свет, наличие (отсутствие) анизокории, состояние мышечного тонуса. При выявлении анизокории, патологических рефлексов обратить внимание на их постоянство («игра зрачков»). В соматогенной стадии может отмечаться негативная психопатологическая симптоматика: астеническая спутанность сознания, психоорганический и астенический симптомокомплекс, также абстинентный, эпилептический, делириозный синдромы и синдром отмены токсических веществ [6, 9, 12].

Рекомендуется всем больным с острыми отравлениями производными 1,4-бензодиазебина с целью диагностики (выявления или исключения осложнений со стороны системы дыхания) оценить состояние дыхания – адекватность, частоту, глубину, равномерность участия в акте дыхания всех отделов грудной клетки, аускультативную картину.

Дыхательная недостаточность может возникнуть при альвеолярной гиповентиляции, возможном аспирационном пневмоните или некардиогенном отеке легких. У любого пациента обязательно должна быть выполнена пульсоксиметрия [7, 14].

Рекомендуется более тщательное исследование системы дыхания (аускультативная картина, перкуссия грудной клетки) больным с острыми

отравлениями производными 1,4-бензодиазефина с длительным коматозным состоянием с целью ранней диагностики развившихся осложнений (ателектазы, пневмонии), оценки степени тяжести острого отравления и прогнозирования течения острого отравления [12, 29].

Помимо возникновения центральных расстройств регуляции дыхания и функций дыхательных мышц, могут возникать аспирационно-обтурационные расстройства, связанные с механической асфиксией, и также причиной гипоксии являются патологические процессы в легких – ателектазы и пневмония. В патогенезе пневмонии, которая служит одной из частых причин гибели больных в соматогенной стадии, имеют значение два основных фактора – длительное коматозное состояние, осложненное аспирационно-обтурационными расстройствами. Эти расстройства не имеют диагностического значения, а лишь позволяют оценить тяжесть отравления, прогнозировать исход [12, 21].

Рекомендуется исследование состояния сердечно-сосудистой системы у всех пациентов с острыми отравлениями производными 1,4-бензодиазефина с целью ранней диагностики развившихся осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (например, экзотоксического шока) и степени тяжести отравления [12, 30].

Поражение сердечно-сосудистой системы проявляется в циркуляторных нарушениях (аритмии сердца, первичный токсикогенный коллапс, экзотоксический шок) и обусловлено поражениями механизмов регуляции кровообращения и сердечно-сосудистой системы (например, вследствие прогрессирования гипоксических поражений). Наиболее тяжелой формой осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы является развитие экзотоксического шока, требующего немедленного проведения комплекса реанимационных мероприятий [12, 31].

Обратить особое внимание на наличие или отсутствие повреждений, особенно в области лица, головы, живота, поясницы с целью подтверждения или исключения травматической патологии у всех больных с острыми отравлениями производными 1,4-бензодиазефина с целью выявления или исключения травматических повреждений [12, 20].

Рекомендуется с целью выявления или исключения микстовой формы острого отравления обратить внимание на наличие или отсутствие от выдыхаемого воздуха запаха, характерного для этанола, у всех больных с отравлениями производными 1,4-бензодиазефина с целью подтверждения или исключения микстового характера отравления. В ряде случаев у пациентов с острыми отравлениями, сопровождающимися развитием коматозного состояния, имеет значение запах, исходящий от пациента, так как он может помочь идентифицировать психоактивное вещество, вызвавшее интоксикацию [1, 12]. Клиника острого отравления производными 1,4-бензоди-

азепина может сильно отличаться как у разных субъектов, так и у одного и того же субъекта в зависимости от множества факторов. Так, она может зависеть от дозы принятого вещества, динамики приема (времени, в течение которого было принято его суммарное количество), индивидуальных характеристик субъекта (возраста, этнической принадлежности, пола, психического и физического состояния), характеристик токсического вещества, температуры окружающей среды. Наконец, важное значение имеет степень толерантности к производным 1,4-бензодиазепамина у зависимых лиц. Также при постановке диагноза острого отравления производными 1,4-бензодиазепамина необходимо учитывать, что ее симптомы не всегда отражают первичное действие вещества, например, у лиц, злоупотребляющих производными 1,4-бензодиазепамина, могут развиваться симптомы психомоторного возбуждения [19, 25].

Проводить клиническую диагностику с учетом стадии отравления – токсикогенной и соматогенной. Ведущими являются, прежде всего, признаки токсического поражения ЦНС, в частности – оглушение, сопор, кома [12].

Рекомендуется у пациентов с высокой толерантностью к производным 1,4-бензодиазепамина (например, вследствие длительного токсикологического стажа), а также вследствие «микстовых» отравлений, например, в сочетании с психостимулирующими веществами, в период токсикогенной стадии при легких формах отравлений учитывать, что могут отмечаться продуктивные психопатологические расстройства [7, 12, 29].

6.3. Лабораторная диагностика

6.3.1. Химико-токсикологическое исследование

Рекомендуется с целью подтверждения или исключения острого отравления производными 1,4-бензодиазепамина всем пациентам выполнение химико-токсикологического исследования качественно и количественно в крови и моче. Качественное определение бензодиазепинов проводится методом иммунохимического анализа (ИХА) и методом газовой хромато-масс-спектрометрии [3, 18, 37], количественная оценка проводится спектрофотометрическим методом [17].

Выбор метода лабораторной диагностики зависит, прежде всего, от обстоятельств (первичная медико-санитарная помощь в поликлинике или приемном отделении неспециализированного стационара, специализированная стационарная медицинская помощь) и оснащенности химико-токсикологической лаборатории, в которой выполняется это исследование, а также от задачи исследования:

1. Определение факта употребления бензодиазепинов или других психотропных средств.

2. Идентификация конкретного вещества или веществ в биосредах пациента. В первом случае достаточно выполнения качественного ИХА исследования. При использовании ИХА следует учитывать, что отрицательный результат всегда будет свидетельствовать об отсутствии исследуемого токсического вещества в объекте, положительный ответ ввиду возможного ложного результата (перекрестная чувствительность) может повлечь диагностическую ошибку, вследствие чего потребуются верификация более точным методом ГХ-МС [3, 12, 17, 18].

Необходимо проводить дополнительную химико-токсикологическую диагностику при подозрении на сочетание отравления производных 1,4-бензодиазепина с психоактивными веществами (этанолом, психотропные препараты, барбитураты), другими спиртами, хлорированными и ароматическими углеводородами. Методы исследования будут зависеть от определяемого токсиканта [3, 12, 25].

Рекомендуется пациентам при подозрении на острое отравление в случаях, когда данные анамнеза, клинические данные не позволяют исключить факт острого отравления производными 1,4-бензодиазепина, а экспресс-тесты показывают отрицательный или сомнительный результат или при отсутствии соответствующих экспресс-тестов, выполнение химико-токсикологического исследования биологических сред (слюны, крови, мочи, желудочного содержимого) с использованием методов газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС) или высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) с целью подтверждения диагноза [12, 30].

ГХ-МС является точным методом качественного и количественного определения психоактивных веществ в биологических средах. Позволяет проводить в том числе ненаправленный анализ, т. е. одновременно определять большое количество различных психоактивных веществ. Метод ВЭЖХ-МС/МС менее доступен из-за высокой стоимости, но обладает существенным преимуществом – позволяет обнаруживать распадающиеся при нагревании психоактивные вещества.

6.3.2. Клинико-лабораторная диагностика

На госпитальном этапе оказания медицинской помощи необходимо проведение комплексного исследования, которое включает в себя широкий спектр методов клинико-лабораторного исследования с целью оценки тяжести острого отравления производными 1,4-бензодиазепина и, при необходимости, выявления развившихся осложнений.

Рекомендуется пациентам с острыми отравлениями производными 1,4-бензодиазепина с целью ранней диагностики возможных осложнений со стороны внутренних органов выполнение развернутого (клинического)

анализа крови, анализа крови биохимического общетерапевтического (общий билирубин, гамма-глутамилтрансфераза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, общий белок, мочевины, креатинин, глюкоза) и общего анализа мочи [7, 12, 20].

Рекомендуется всем пациентам с острыми отравлениями производными 1,4-бензодиазепамина с целью своевременной диагностики возможных осложнений и предотвращения декомпенсации состояния при наличии признаков дыхательной и сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца выполнение анализа крови биохимического на содержание калия, натрия [1, 12, 19], проведение исследования кислотно-щелочного состояния крови: pH, pCO₂, pO₂, HCO₃⁻, BE [12, 19].

При острых отравлениях производными 1,4-бензодиазепамина тяжелой степени часто развиваются нарушения водно-электролитного баланса и КОС. Они проявляются в виде грубых нарушений, чаще всего в виде развития декомпенсированного смешанного респираторного и метаболического ацидоза, а также гиперкалиемии.

Рекомендуется с целью подтверждения или исключения развития осложнения в виде синдрома длительного сдавления или системного рабдомиолиза исследование уровня миоглобина [19, 54]. Для дифференциальной диагностики и оценки степени тяжести отравлений производными 1,4-бензодиазепамина и другими токсикантами, вызывающими нарушение сознания, рекомендовано определение уровня глюкозы в крови, определение КОС с целью оценки состояния гомеостаза и опосредованного выявления отравления, сопровождающихся длительной экспозицией, для которых характерно развитие декомпенсированного смешанного респираторного и метаболического ацидоза. Кратность проведения этих исследований будет зависеть от тяжести отравления и длительности пребывания пациента в стационаре [12, 19].

6.4. Инструментальная диагностика

Выполнение данных диагностических процедур необходимо для ранней диагностики имеющихся осложнений при отравлениях производными 1,4-бензодиазепамина средней и тяжелой степени, которые могут значительно повлиять на исход острого отравления.

Рекомендуется всем пациентам с острыми отравлениями производными 1,4-бензодиазепамина с целью ранней диагностики сердечной патологии электрокардиографическое (ЭКГ) исследование с расшифровкой, описанием, интерпретацией данных как при оказании скорой медицинской помощи вне медицинской организации выездной бригадой скорой медицинской помощи, так и при оказании помощи в стационарных условиях не позднее 2 ч от момента поступления в стационар.

ЭКГ-исследование проводится с целью исключения или подтверждения наличия кардиомиопатии, хронической сердечной патологии (тем более, что анамнез жизни таких пациентов при поступлении в стационар практически не известен), ЭКГ должна быть обязательно выполнена у лиц, в анамнезе которых (либо при наличии подозрений) имеются данные об употреблении кардиотоксичных препаратов [1, 12, 30].

Рекомендуется у пациентов с острыми отравлениями производными 1,4-бензодиазефина тяжелой степени (глубина нарушений сознания при ШКГ <13) с целью своевременной диагностики возможных осложнений и предотвращения декомпенсации состояния проведение мониторинга ЧСС, АД, пульсоксиметрии как при оказании скорой медицинской помощи вне медицинской организации выездной бригадой скорой медицинской помощи, так и при оказании помощи в стационарных условиях.

Мониторирование жизненно важных функций, по возможности, следует проводить аппаратным методом (с использованием реанимационного монитора). При отсутствии монитора периодический контроль жизненно важных показателей проводится вручную. Частоту повторных измерений определяет лечащий врач в зависимости от тяжести состояния больного [8, 14, 29].

Инструментальные методы исследования являются неотъемлемой частью диагностического процесса и осуществляются в плане контроля за состоянием пациента.

Рекомендовано выполнение рентгенографии органов грудной клетки или спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки всем пациентам с острыми отравлениями производными 1,4-бензодиазефина с целью выявления или исключения легочной патологии [1, 12, 21].

Рекомендовано выполнение рентгенографии черепа в двух проекциях или спиральной компьютерной томографии (СКТ) головного мозга всем пациентам, доставленным с улицы, общественных мест, при наличии следов травм всем пациентам с острыми отравлениями производными 1,4-бензодиазефина с целью подтверждения или исключения травматической, неврологической и другой патологии, способной вызвать нарушения сознания [1, 21, 29].

Рекомендовано выполнение фибробронхоскопии диагностической и санационной (ФБС) всем пациентам с острыми отравлениями производными 1,4-бензодиазефина при наличии подозрений на аспирацию желудочного содержимого с целью выявления или исключения аспирации желудочного содержимого [12, 27].

Рекомендовано выполнение СКТ или магниторезонансной томографии (МРТ) головного мозга и органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, почек, поджелудочной железы пациентам с острыми отравлениями

производными 1,4-бензодиазефина с целью исключения или выявления травмы, сопутствующей патологии или развившихся осложнений [20, 21].

Рекомендовано мониторинговое наблюдение за деятельностью сердца, дыханием и температурой тела всем пациентам с острыми отравлениями производными 1,4-бензодиазефина крайне тяжелой степени, находящихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии с целью оценки динамики степени тяжести состояния и контроля эффективности проводимой интенсивной терапии [1, 12, 37].

6.5. Иные диагностические исследования

Поскольку острые отравления производными 1,4-бензодиазефина сопровождаются нарушениями сознания и их отличает высокая вариабельность клинических проявлений, высокая вероятность развития жизненно опасных состояний и осложнений, часто возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики.

Рекомендуется использование комплекса диагностических исследований у пациентов с острыми отравлениями производными 1,4-бензодиазефина с целью исключения или подтверждения нижеперечисленных заболеваний или состояний, вызвавших кому на фоне острого отравления, в частности: черепно-мозговая травма; острое нарушение мозгового кровообращения; гипогликемическая кома; инфекционное заболевание (менингит, энцефалит и др.); печеночная и уремиическая кома; комы при эндокринологических заболеваниях; тяжелые энцефалопатии при водно-электролитных и метаболических нарушениях и прочие эндогенные интоксикации при различных соматических состояниях [7, 9, 12, 19].

Рекомендуется в стационаре при поступлении пациента также исключить перечисленные выше заболевания или состояния, а при отсутствии положительной динамики рекомендовано более углубленное исследование, в том числе химико-токсикологическое, с целью исключения сочетанного приема каких-либо психотропных средств или другого соматического, или инфекционного заболевания [12, 20, 21].

Необходимо при наличии тяжелых повреждений, стойкой очаговой неврологической симптоматики, затяжного течения комы, отсутствия положительной динамики на проводимое лечение, свидетельствующего в пользу черепно-мозговой травмы или наличия неврологической патологии, провести углубленное обследование с использованием рентгенографии черепа, ЭхоЭГ, ЭЭГ, СКТ, люмбальной пункции и привлечь следующих специалистов для решения вопросов диагностики и лечения: врач-нейрохирург, врач-невролог, врач-инфекционист, ЛОР-врач, врач-хирург, врач-терапевт [12, 20, 21].

7. ЛЕЧЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЙ ПРОИЗВОДНЫМИ 1,4-БЕНЗОДИАЗЕПИНА

7.1. Общие подходы к терапии

Острые отравления производными 1,4-бензодиазепина легкой степени тяжести могут проявляться расстройствами поведения, которые могут потребовать назначения психофармакотерапии и дальнейшего динамического наблюдения.

Острые отравления производными 1,4-бензодиазепина средней и тяжелой степени требуют оказания неотложной медицинской помощи. Тяжесть острых отравлений производными 1,4-бензодиазепина не всегда коррелирует с концентрацией бензодиазепина в крови пациента. Возможность немедленного количественного определения концентрации бензодиазепина в средах организма технически не всегда возможна, поэтому при выборе лечебной тактики врач часто вынужден придерживаться симптоматического подхода [12, 28, 30].

7.2. Оказание скорой медицинской помощи вне медицинской организации

Рекомендовано всем пациентам с острыми отравлениями производными 1,4-бензодиазепина при оказании скорой медицинской помощи нормализовать функцию внешнего дыхания и восстановить или поддержать адекватную гемодинамику [12, 20, 30].

Следует начинать лечение всем пациентам с восстановления адекватной легочной вентиляции в зависимости от вида нарушения дыхания. В случаях аспирационно-обтурационных расстройств дыхания необходимо проведение туалета полости рта, проведение аспирации содержимого верхних дыхательных путей, обеспечение проходимости верхних дыхательных путей, в том числе с помощью воздуховодов, ларингеальной трубки, комбитьюба, ларингеальной маски, интубации трахеи методом прямой ларингоскопии, при развитии острой дыхательной недостаточности (ОДН) начать проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с использованием аппаратов ИВЛ различных типов, комплектов дыхательных для ручной ИВЛ. При расстройствах гемодинамики, а также с целью проведения детоксикационной терапии показана внутривенная инфузия растворов, влияющих на водно-электролитный баланс, растворов декстрозы. Поэтому при оказании скорой медицинской помощи важным является обеспечение венозного доступа [8, 12, 37].

Рекомендуется всем пациентам с острыми отравлениями производными 1,4-бензодиазепина с целью удаления яда из желудка в ранние сроки проведение зондового промывания желудка (ЗПЖ) [13, 20].

ЗПЖ должно проводиться, начиная с этапа скорой медицинской помощи, как можно раньше после приема токсикантов, а также в случаях развития комы и при предположении приема большой дозы токсиканта.

Деконтаминация ЖКТ путем ЗПЖ вряд ли будет эффективной, поскольку производные 1,4-бензодиазепаина быстро абсорбируются, а большинство пациентов не обращаются за помощью до появления клинических признаков отравления. В случаях острых тяжелых отравлений производными 1,4-бензодиазепаина и развития глубокой комы перед проведением ЗПЖ следует провести интубацию трахеи с целью профилактики аспирации желудочного содержимого.

Проведение ЗПЖ является требованием приказа МЗ РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» [25].

Рекомендуется проведение энтеросорбции с применением активированного угля всем пациентам с целью снижения уровня экзотоксикоза. Активированный уголь эффективно сорбирует производные 1,4-бензодиазепаина [1, 9, 20].

Рекомендуется медицинская эвакуация пациента в стационар, специализирующийся на лечении острых отравлений, при невозможности – в стационар, имеющий в своем составе отделение экстракорпоральных методов лечения [5, 21].

Рекомендуется проведение туалета полости рта у пациентов с острыми отравлениями производными 1,4-бензодиазепаина, осложненными развитием аспирационно-обтурационных расстройств с целью восстановления адекватной легочной вентиляции в зависимости от форм нарушения дыхания [7, 12]: при поверхностной коме – проводят санацию содержимого верхних дыхательных путей с использованием воздуховода; при глубокой коме – проводят интубацию трахеи с переводом на ИВЛ; при нарушении дыхания по центральному типу необходимо проведение ИВЛ после предварительной интубации трахеи [34]; при смешанной форме нарушений сначала устраняют аспирационно-обтурационные расстройства дыхания, а затем подключают ИВЛ [9, 20].

Рекомендовано проведение оксигенотерапии у пациентов с острыми отравлениями производными 1,4-бензодиазепаина путем ингаляции увлажненного кислорода с целью повышения оксигенации крови [21, 37].

Рекомендовано проведение коррекции нарушения дыхания и сердечной деятельности перед ЗПЖ у пациентов с острыми тяжелыми отравлениями производными 1,4-бензодиазепаина тяжелой степени (глубина комы по ШКГ менее 11) [12, 20, 21].

Рекомендовано проведение постурального дренажа и перкуссии грудной клетки у пациентов с острыми тяжелыми отравлениями производными 1,4-бензодиазепаина с целью разрешения дыхательных расстройств (ателектазов и др.) [8, 29].

7.3. Лечение на этапе специализированной медицинской помощи

7.3.1. Лечение нарушений дыхания

Рекомендуется у пациентов с острыми отравлениями производными 1,4-бензодиазепина при развитии ОДН проведение терапии, направленной на адекватное лечение основного и сопутствующего заболеваний, приведших к возникновению ОДН; восстановление и поддержание проходимости дыхательных путей (санация верхних дыхательных путей (ВДП), трахеобронхиального дерева (ТБД), введение воздухопроводов, интубация трахеи и т. п.); обеспечение адекватного газообмена (различные варианты респираторной поддержки); коррекция внутрисердечной гипертензии (при наличии показаний); поддержание центральной и периферической гемодинамики (инфузионная терапия, кардиотонические средства, кроме сердечных гликозидов); профилактика вторичного бактериального инфицирования (при наличии показаний назначение антибактериальной терапии) [12, 28, 37].

Основной целью респираторной поддержки при вентиляционной ОДН является замещение утраченного или резко ослабленного собственного дыхания, вследствие нарушения функции дыхательного центра или расстройства деятельности дыхательной мускулатуры (параличи, парезы). Нарушение функции дыхательного центра приводит к угнетению или ослаблению чувствительности центральных хеморецепторов, что вызывает гиповентиляцию, которая сопровождается опасными для жизни гиперкапнией, гипоксемией.

Рекомендуется проводить ИВЛ при вентиляционной ОДН при наличии апноэ или патологических ритмов дыхания; «гипервентиляционном» синдроме ($\text{PaCO}_2 \leq 25$ мм рт. ст. при спонтанном дыхании); «гиповентиляционном» синдроме ($\text{PaCO}_2 \geq 50\text{--}55$ мм рт. ст. при спонтанном дыхании); нарушениях сознания, начиная с комы, при оценке по шкале комы Глазго (при тяжелом отравлении оценка по шкале Глазго ≤ 8 баллов) у больных с острыми тяжелыми отравлениями производными 1,4-бензодиазепина, осложненными острой дыхательной недостаточностью с целью коррекции гипоксии [7, 20].

У пациентов с острыми отравлениями производными 1,4-бензодиазепина при развитии ОДН при проведении ИВЛ (в отсутствие повреждения легких) в качестве начальных (стартовых) режимов вентиляции использовать CMV (VC) либо PCV (PC) по следующему алгоритму (на фоне седации и/или миорелаксации):

1. При CMV установить дыхательный объем (V_t), равный 6–8 мл/кг должной массы тела (в режиме PC – пиковое давление вдоха 18–20 см H_2O); $F = 8\text{--}12$ дых/мин; отношение I/E = 1:2; скорость инспираторного потока 20–25 л/мин (форма волны потока постоянная или синусоидальная), РЕЕР = 3–5 см H_2O , $\text{FiO}_2 = 0,6$.

2. Если на фоне параметров, указанных в п. 1, экскурсия грудной клетки удовлетворительная, при аускультации легких дыхательные шумы слышны и проводятся с обеих сторон, а оксигенация достаточная ($PaO_2 \geq 80$ мм рт. ст., $SaO_2 > 95$ %), то концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси снижается до минимального уровня, при котором $SaO_2 = 96-98$ %.

3. Если движения грудной клетки ограничены, а дыхательные шумы плохо проводятся, то ступенчато увеличивается V_t на 30–50 мл (либо PiP по 2–3 см H_2O) до достижения «нормального» уровня экскурсии грудной клетки и проведения дыхательных шумов с обеих сторон при аускультации легких. После этого снижается FiO_2 , как указано в п. 2.

4. При необходимости создания гипервентиляции необходимо изменить число аппаратных дыхательных циклов до достижения легкой гипервентиляции ($PaCO_2 = 32-35$ мм рт. ст.), либо – умеренной ($PaCO_2 = 25-30$ мм рт. ст.).

5. При возрастании отношения I/E до величины 1:1 необходимо увеличить скорость инспираторного потока до снижения I/E хотя бы до 1:1,5.

6. Провести «оптимизацию» V_t с помощью анализа кривой V_t/Paw .

7. Оценить петлю $Flow/V_t$ и кривую $Flow/Time$. При отсутствии замкнутости петли $Flow/V_t$ или недостижении экспираторной частью кривой $Flow/Time$ изолинии к началу следующего вдоха необходимо уменьшить время вдоха (параллельно возможно будет необходимо увеличить скорость инспираторного потока) до получения полностью замкнутой петли $Flow/V_t$ и достижения экспираторного потока к концу выдоха изолинии кривой $Flow/Time$.

8. Если необходимо, надо изменить концентрацию кислорода во вдыхаемой газовой смеси (для поддержания оксигенации на достаточном уровне) и установить автоматический «вздох» (обычно 3 раза в час, $1,5 \times V_t$).

С учетом выше приведенного алгоритма, наиболее часто используемые параметры респираторной поддержки при вентиляционной ОДН представлены в таблице 3.

Таблица 3. Наиболее часто используемые параметры респираторной поддержки при вентиляционной острой дыхательной недостаточности

Параметры	Значения
Режим вентиляции	CMV (VC), PCV (PC)
F , дых/мин	10–20
V_t , мл/кг ДМТ	7–10
PIP , см H_2O	18–28
PEEP, см H_2O	4–5
I/E , отношение	1:1,3–1:2,5
T_i , сек	1,0–2,0
$Flow$, л/мин	0,8–1,5 л/кг/мин ДМТ или CMV в 2–4,5 раза
FiO_2 , (0,21–1,0)	0,3–0,5

У пациентов с острыми отравлениями производными 1,4-бензодиазепина, осложненными развитием ОДН, для принятия решения об отмене респираторной поддержки использовать следующие основные критерии: «нормализация» неврологического статуса; способность пациента инициировать спонтанное дыхание. В процессе отмены респираторной поддержки необходимо постоянно поддерживать достаточную оксигенацию ($PaO_2 = 85-100$ мм рт. ст., $SaO_2 = 96-98$ % при $FiO_2 < 0,4$), величину $PaCO_2 =$ в пределах $35-40$ мм рт. ст.), а также осуществлять постоянный контроль за уровнем сознания пациента. После полной отмены аппаратных дыхательных циклов респиратор перевести в режим СРАР с уровнем положительного давления $3-4$ см H_2O .

Особые трудности на данном этапе респираторной поддержки могут возникать в двух следующих случаях: 1) длительность ИВЛ составляла 8 и более суток; 2) у пациента имеет место апаллический синдром (вегетативная кома). В таких ситуациях наиболее оптимальным вариантом адаптации больных к самостоятельному дыханию является применение протокола ViPAP+MMV по следующей методике:

1) величина нижнего уровня положительного давления (EPAP) устанавливается в пределах $3-4$ см H_2O , а верхнего (IPAP) – $6-8$ см H_2O ;

2) контрольный уровень минутной вентиляции легких (MMV) определяется из расчета $150-200$ мл/кг/мин должной массы тела;

3) уровень IPAP постепенно снижается (на 1 см H_2O каждые $4-5$ ч) до величины EPAP;

4) перевести респиратор в режим СРАР с уровнем положительного давления $2-4$ см H_2O . При необходимости режим MMV можно продолжить.

В среднем, продолжительность выполнения протокола ViPAP+MMV равняется $18-24$ ч.

При стабильном состоянии (отсутствие нарастания симптомов дыхательной недостаточности или неврологического дефицита) пациента можно экстубировать и полностью перевести на самостоятельное дыхание с подачей увлажненного кислорода ($FiO_2 = 0,3-0,35$) в течение $3-4$ ч [7, 12, 26, 30].

7.3.2. Лечение нарушений гемодинамики

Рекомендуется при тяжелых гемодинамических расстройствах проведение противошоковой терапии: кровезаменители и препараты плазмы крови и ирригационные растворы внутривенно, растворы, влияющие на водно-электролитный баланс** [7, 26].

Рекомендуется при острых отравлениях производными 1,4-бензодиазепина, сопровождающихся нарушениями водно-электролитного баланса, коррекцию нарушений проводить растворами, влияющими на водно-электролитный баланс, кровезаменителями и препаратами плазмы крови и ирригационными растворами** под контролем пульса, частоты сердечных

сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) и центрального венозного давления (ЦВД), сердечного индекса, общего периферического сосудистого сопротивления, гематокрита, концентрации гемоглобина и электролитов, а также диуреза [1, 31].

Подход к инфузионной терапии должен быть индивидуальным. Объем и состав инфузионной программы зависит от возраста, состояния пациента, наличия сопутствующей патологии и наличия осложнений. При отравлении производными 1,4-бензодиазепамина имеется высокий риск развития острого повреждения почек, поэтому инфузионная терапия должна проводиться под строгим контролем волеми, во избежание гипергидратации [12, 30].

Рекомендуется при стойкой гипотонии, рефрактерной к инфузионной терапии, использование инотропных средств или вазопрессорных препаратов, кроме сердечных гликозидов, внутривенно капельно на растворе декстрозы** [12, 31].

Рекомендуется после купирования нарушения транспорта кислорода и связанной с этим гипоксии в качестве антигипоксанта и дезинтоксикационного средства применение инфузии раствора меглюмина натрия сукцината** [10].

При острых отравлениях производными 1,4-бензодиазепамина, сопровождающихся нарушениями водно-электролитного баланса, показана инфузионная детоксикационная терапия, проведение форсированного диуреза. Взрослым назначают в составе инфузионной терапии 1,5 % раствор по 400 мл 2 раза в сутки. Лечение курсовое: 3–6–10 дней. Противопоказаниями являются: гиперкалиемия, гипернатриемия, острое повреждение почек, аллергическая реакция на препарат [10, 12].

Рекомендуется всем пациентам с острыми отравлениями с целью купирования метаболического ацидоза в/в инфузия натрия гидрокарбоната** [7, 9].

Рекомендуется при тяжелых гемодинамических расстройствах проведение противошоковой терапии: кровезаменители и препараты плазмы крови и ирригационные растворы внутривенно, растворы, влияющие на водно-электролитный баланс** [12, 20].

Не рекомендуется введение больших доз стимуляторов дыхательного центра из-за опасности развития эпилептиформных припадков и обтурационных нарушений дыхания [26].

7.3.3. Коррекция нарушений гомеостаза

Рекомендуется при острых отравлениях производными 1,4-бензодиазепамина, сопровождающихся нарушениями водно-электролитного баланса, коррекцию нарушений проводить растворами, влияющими на водно-электролитный баланс, кровезаменителями и препаратами плазмы крови и ирригационными растворами** под контролем пульса, частоты сердечных сокращений (ЧСС),

артериального давления (АД) и центрального венозного давления (ЦВД), сердечного индекса, общего периферического сосудистого сопротивления, гематокрита, концентрации гемоглобина и электролитов, а также диуреза [21, 29].

Для коррекции метаболического ацидоза рекомендовано использование 3–5 % раствора гидрокарбоната натрия**. Важное значение в течение острого отравления производными 1,4-бензодиазефина играет ранняя ликвидация нарушений КОС, поскольку длительное состояние метаболического ацидоза, закономерно развивающегося при данных отравлениях, способно само по себе оказывать выраженное неблагоприятное влияние на различные системы организма [19, 21].

Рекомендуется при остром отравлении производными 1,4-бензодиазефина с целью нормализации энергетического обмена использовать инъекционное введение препарата янтарной кислоты меглюмина натрия сукцината** (взрослым вводят в/в капельно со скоростью 1–4,5 мл/мин (до 90 кап/мин). Средняя суточная доза – 10 мл/кг. Курс терапии – до 12 дней. Детям с 1 г. вводят в/в капельно из расчета 6–10 мл/кг/сут. со скоростью 3–4 мл/мин. Курс терапии – 11 дней) и др. [14, 19, 28].

Рекомендуется после купирования нарушения дыхания и связанной с этим гипоксии пациентам старше 18 лет в качестве антигипоксанта и антиоксидантного средства применять # Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота** [10, 16].

Препарат вводят только внутривенно капельно в составе инфузионной терапии в разведении на 5–10 % растворе декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида 250 мл. Назначают в объеме 10 мл на введение 2 раза/сут. через 8–12 ч в течение 5 дней. При коматозном состоянии – в объеме 20 мл на введение 2 раза/сут. через 8–12 ч в течение 5 дней [10, 16].

7.3.4. Детоксикация

Для усиления естественной детоксикации рекомендовано, особенно при пероральных отравлениях: ЗПЖ [1, 10, 19]; очищение кишечника [15].

Рекомендовано для очищения кишечника использовать кишечный лаваж солевым энтеральным раствором через назогастральный или назоюнональный зонд в объеме 5–10 литров со скоростью 40–50 мл солевым энтеральным раствором в минуту. При проведении кишечного лаважа у больного для герметичного отведения интестината применять калоприемник, используемый с катетером (проксимальный участок катетера с манжетой вводится в ампулу прямой кишки) [12, 13].

7.3.5. Антидотная терапия

Рекомендовано с целью специфической терапии использовать флумазенил. Флумазенил (торговое название Анексат) является специфическим

антидотом при отравлении бензодиазепинами, но его использование при острой передозировке является спорным, так как сопряженные с этим риски обычно перевешивают любую возможную пользу. У пациентов, длительно принимающих бензодиазепины, флумазенил может вызвать синдром отмены и судороги. Идеальным показанием для применения флумазенила является изолированная ятрогенная передозировка бензодиазепинами у пациентов, ранее их не получавших [16, 21].

Не рекомендовано использование флумазенила при передозировке препаратов, способных вызвать эпилептические припадки и аритмии, а также при приеме теофиллина, карбамазепина, хлоралгидрата, хлорохина и отравлении хлорзамещенными углеводородами, при подозрении на отравление трициклическими антидепрессантами [16, 21].

Наиболее целесообразно вводить флумазенил (предварительно разбавив 5 % раствором глюкозы или 0,9 % раствором натрия хлорида): в анестезиологии в начальной дозе 0,2 мг в течение 15 с; при необходимости – по 0,1 мг через 60 с до суммарной дозы – 1 мг; обычная доза – 0,3–0,6 мг. В интенсивной терапии в начальной дозе 0,3 мг; при необходимости инъекцию повторяют каждые 60 с до суммарной дозы – 2 мг [16].

Детям старше 1 г.: для устранения седации с сохранением сознания, вызванной бензодиазепинами, рекомендованная начальная доза составляет 0,01 мг/кг (до 0,2 мг) в/за 15 секунд. Если еще через 45 секунд желаемого уровня восстановления сознания не происходит, можно вводить дополнительно по 0,01 мг/кг (до 0,2 мг) с 60-секундными интервалами (но не более 4 раз) до максимальной суммарной дозы 0,05 мг/кг, но не более 1 мг [16].

7.3.6. Иное лечение

Рекомендованы гемодиализ, гемодиализация, плазмаферез при развитии миоренального синдрома вследствие синдрома позиционного сдавления, гипербарическая оксигенация (ГБО) в соматогенной стадии острого отравления, осложнившегося пневмонией [5, 13, 23].

8. РЕАБИЛИТАЦИЯ

Рекомендованы методы медицинской реабилитации при депрессии или психических расстройствах после отравления производными 1,4-бензодиазепина в условиях психиатрического стационара или психоневрологического диспансера (в соответствии с заключением врача-психиатра) [4, 12, 21, 29].

Рекомендована при позиционной травме, миоренальном синдроме симптоматическая терапия, мониторинг, контроль диуреза, уровня в плазме крови креатинина, мочевины, калия до их устойчивой нормализации [29].

Рекомендованы при течении отравления, осложнившегося пневмонией, антибактериальная, симптоматическая терапия, физиотерапия, в т. ч. физиохимиотерапия до клинического выздоровления, подтвержденного рентгенологическим исследованием легких [13, 21].

При неосложненном течении отравления реабилитация не требуется [4].

9. ПРОФИЛАКТИКА

При остром отравлении производными 1,4-бензодиазепина наиболее важное значение имеет третичная (модификационная) профилактика, которая является преимущественно медицинской, индивидуальной и направлена на предупреждение повторных интоксикаций, уменьшение вредных последствий для психической и соматической сферы пациента, перенесшего тяжелое острое отравление.

Рекомендовано для решения вопроса о форме профилактики и диспансерного наблюдения выяснить, является ли острое отравление у пациента разовым или возникло в рамках наркологического заболевания. При выявлении у пациента в ходе клинического обследования употребления психотропных веществ с пагубными последствиями пациенту необходимо предложить наблюдение в наркологическом диспансере [4, 18].

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афанасьев В.В. Неотложная токсикология: Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Мед., 2009. – 379 с.
2. Белова М.В., Дроздовская Д.В., Ключев Е.А., Мельников Е.С. Химико-токсикологическая диагностика острых отравлений доксиламином, залеплоном и фенозепамом // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2023. Т. 12, № 2. – С. 217–223.
3. Борисевич С.Н., Вергун О.М., Шмигельский А.А. Острые отравления бензодиазепинами и оценка диагностической надежности при их химико-токсикологическом исследовании // МЗ (Минск). 2012. № 5. – С. 52–54.
4. Гольдфарб Ю.С., Бадальян А.В., Герасименко М.Ю. и др. Реабилитационные мероприятия при острых отравлениях химической этиологии в токсикологическом стационаре. Учебное пособие. – М., 2024. – С. 307.
5. Громов М.И., Шилов В.В., Михальчук М.А., Федоров А.В. Тактика экстракорпорального очищения крови в токсикогенной стадии острых отравлений: пособие для врачей. – СПб.: ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, 2011. – С. 17.
6. Диагностика и лечение острых отравлений лекарственными препаратами психотропного действия. Материалы городской научно-практической конференции. – М.: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, 2002. – 32 с.
7. Интенсивная терапия. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Б.Р. Гельфанда, И.Б. Заболотских. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 928 с.
8. Конакова А.В., Кушакова К.А. Основные особенности изменения отпуска феназепама в аптечных сетях // Инновации. Наука. Образование. 2021. № 36. С. 2533–2537. URL: <https://drive.google.com/file/d/1UraHrsL150P0oJ8cf0WPN0r3dtj0ei0p/view>.
9. Ливанов Г.А., Александров М.В., Лодягин А.Н., Батоцыренова Х.В. Пути предупреждения и лечения токсикогипоксической энцефалопатии у больных с острыми тяжелыми отравлениями // Клиническая медицина. 2011. № 6. – С. 56–59.
10. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Васильев С.А. Окислительный дистресс и его коррекция реамберином у больных с острым отравлением смесью психотропных веществ // Общая реаниматология. 2013. Т. 9, № 5. – С. 18–23.
11. Лодягин А.Н., Синенченко А.Г., Батоцыренов Б.В., Шикалова И.А., Антонова А.М. Эпидемиологический анализ распространенности и структуры острых отравлений в Санкт-Петербурге (по данным многопрофильного стационара) // Токсикологический вестник. 2019. № 4 (157). – С. 4–8.

12. Лужников Е.А. Медицинская токсикология. Национальное руководство. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2014. – 952 с.
13. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Мусселиус С.Г. Детоксикационная терапия. – СПб.: Лань, 2000. – 191 с.
14. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Леженина Н.Ф., К.К. Ильяшенко. Диагностика и лечение токсико-гипоксической энцефалопатии при отравлениях веществами психотропного действия. Методические рекомендации. – М., 2006. – 16 с.
15. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С. Физиогемотерапия острых отравлений. – М.: Медпрактика, 2002. – 199 с.
16. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., исправ., и доп. – М.: Новая волна, 2024. – С. 1216.
17. Мелентьев А. Скрининг лекарственных, наркотических веществ и их метаболитов методом газовой хроматографии с масс селективным детектором. // Проблемы экспертизы в медицине. 2002. № 02 (8–4). – С. 7.
18. Морозова В.С., Другова Е.Д., Мягкова М.А. Определение шести классов психоактивных веществ в различных объектах методом иммунохроматографии // Клиническая лабораторная диагностика. 2015. Т. 60, № 5. – С. 27–31.
19. Нарушения кислотно-основного состояния и водно-электролитного обмена: Учебное пособие / И.Е. Голуб, Е.С. Нетесин, Л.В. Сорокина. – Иркутск.: ИГМУ, 2015. – 43 с.
20. Национальное руководство «Скорая медицинская помощь» / под ред. С.Ф. Багненко, М.Ш. Хубутия, А.Г. Мирошниченко, И.П. Миннуллина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 888 с.
21. Оказание медицинской помощи больным с острыми отравлениями на догоспитальном и раннем госпитальном этапах. Учебно-методическое пособие / под ред. проф. И.П. Миннуллина. – СПб.: ПСПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, 2018. – 59 с.
22. Отчет центра острых отравлений ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе за 2021 год (Приложение № 6 к Приказу МЗ РФ от 8 января 2002 г. № 9, форма № 64, утверждена приказом МЗ РФ от 8.01.2002 № 9).
23. Отчет центра острых отравлений ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе за 2022 год (Приложение № 6 к Приказу МЗ РФ от 8 января 2002 г. № 9, форма № 64, утверждена приказом МЗ РФ от 8.01.2002 № 9).
24. Отчет центра острых отравлений ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе за 2023 год (Приложение № 6 к Приказу МЗ РФ от 8 января 2002 г. № 9, форма № 64, утверждена приказом МЗ РФ от 8.01.2002 № 9).
25. Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи: Приказ Минздрава России от 10.05.2017 г. № 203н.
26. Романов А.С., Шарахова Е.Ф. Фармакотерапия эпилепсии: новые решения старых проблем // Аспирантский вестник Поволжья. 2023.

Т. 23, № 2. С. 43–52. DOI: 10.55531/2072–2354.2023.23.2.43–52 EDN QBUAQZ.

27. Симонова А.Ю., Ильяшенко К.К., Белова М.В., Поцхверия М.М. Особенности отравлений бензодиазепинами у лиц пожилого и старческого возраста // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2023. Т. 12, № 1. – С. 37–44.
28. Хоффман Р., Нельсон Л. и др. Экстренная медицинская помощь при отравлениях. – М., «Практика», 2010.
29. Шилов В.В., Васильев С.А., Кузнецов О.А. Клинические рекомендации (протоколы) по оказанию скорой медицинской помощи при острых отравлениях. – Казань: Российское общество скорой медицинской помощи, 2014. – 28 с.
30. Элленхорн М. Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека. В 2-х томах. Т. 1. – М.: Медицина, 2003. – 1029 с.
31. Allison RC, Bedsole DL. The other medical causes of rhabdomyolysis. *Am J Med Sci.* 2003 Aug;326(2):79–88. DOI: 10.1097/00000441–200308000–00005.
32. Bäckberg M, Pettersson Bergstrand M, Beck O, Helander A. Occurrence and time course of NPS benzodiazepines in Sweden – results from intoxication cases in the STRIDA project. *Clin Toxicol (Phila).* 2019 Mar;57(3):203–212. DOI: 10.1080/15563650.2018.1506130.
33. Corkery JM, Schifano F, Ghodse AH. Phenazepam abuse in the UK: an emerging problem causing serious adverse health problems, including death. *Hum Psychopharmacol.* 2012 May;27(3):254–61. DOI: 10.1002/hup.2222.
34. Donroe JH, Tetraault JM. Substance Use, Intoxication, and Withdrawal in the Critical Care Setting. *Crit Care Clin.* 2017 Jul;33(3):543–558. DOI: 10.1016/j.ccc.2017.03.003.
35. Goldfrank’s Toxicologic Emergencies. 8th ed. New York; 2006. P. 590–614, 731–746, 1083–1098, 1118–1147, 1202–1281.
36. Mathieu D., ed. Handbook on Hyperbaric Medicine. The Netherlands: Springer; 2006. P. 495–508.
37. Gussaw L., Carlson A. Sedative hypnotics. In: Rosen’s Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.
38. Kriikku P, Wilhelm L, Rintatalo J, Hurme J, Kramer J, Ojanperä I. Phenazepam abuse in Finland: Findings from apprehended drivers, post-mortem cases and police confiscations. *Forensic Sci Int.* 2012;220(Iss1–3):111–117. DOI: 10.1016/j.forsciint.2012.02.006.
39. Maskell PD, De Paoli G, Nitin Seetohul L, Pounder DJ. Phenazepam: The drug that came in from the cold. *J Forensic Leg Med.* 2012;19(3):122–125. DOI: 10.1016/j.jflm.2011.12.014.

ВОПРОСЫ ДЛЯ ТЕСТОВОГО КОНТРОЛЯ

1	ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА ОКАЗЫВАЮТ
А	миорелаксирующее действие
Б	судорожный синдром
В	психомоторное возбуждение
Г	нейролептический синдром
2	НАИБОЛЕЕ ЧАСТОЕ ОТРАВЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫМ 1,4-БЕНЗОДИАЗЕПИНА
А	феназепам
Б	мидазолам
В	нитразепам
Г	диазепам
3	ФАЗА ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ, КОТОРУЮ ВЫДЕЛЯЮТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ТОКСИКАНТА В КРОВИ
А	токсикогенная
Б	острая
В	хроническая
Г	тяжелая
4	ХАРАКТЕРНЫЙ СИМПТОМ ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНАМИ
А	раздражительность
Б	расширение зрачка
В	выраженный седативный эффект
Г	беспокойство и панические атаки
5	АНТИДОТ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОДИАЗЕПИНА
А	флумазенил
Б	атропин
В	налоксон
Г	унитиол
6	К БЕНЗОДИАЗЕПИНАМ КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ ОТНОСЯТСЯ
А	дормикум
Б	радедорм
В	нозепам
Г	реланиум

7	К БЕНЗОДИАЗЕПИНАМ СРЕДНЕЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ОТНОСЯТСЯ
А	нитразепам
Б	триазолам
В	седуксен
Г	клоназепам
8	К БЕНЗОДИАЗЕПИНАМ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ОТНОСЯТСЯ
А	хлордиазепоксид
Б	дормикум
В	тазепам
Г	лоразепам
9	НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ПРИЧИНЫ ОТРАВЛЕНИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНАМИ
А	суицидальные
Б	производственные
В	криминальные
Г	случайные
10	НЕ ПОЗДНЕЕ 10 МИНУТ ОТ МОМЕНТА ПОСТУПЛЕНИЯ В СТАЦИОНАР РЕКОМЕНДОВАНА КОНСУЛЬТАЦИЯ
А	врача анестезиолога-реаниматолога
Б	врача кардиолога
В	врача дерматолога
Г	врача психиатра-нарколога
11	КАЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА ПРОВОДИТСЯ МЕТОДОМ
А	иммунохимического анализа
Б	спектрофотометрическим методом
В	биохимического анализа
Г	иммунологического анализа
12	КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА БЕНЗОДИАЗЕПИНА ПРОВОДИТСЯ МЕТОДОМ
А	спектрофотометрическим методом
Б	иммунохимического анализа
В	гистологического анализа
Г	микробиологического анализа

13	РЕКОМЕНДУЕТСЯ С ЦЕЛЬЮ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ СИНДРОМА ДЛИТЕЛЬНОГО СДАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАТЬ
А	миоглобин
Б	фибриноген
В	гемоглобин
Г	билирубин
14	РЕКОМЕНДУЕТСЯ ВСЕМ ПАЦИЕНТАМ С ЦЕЛЬЮ УДАЛЕНИЯ ЯДА ИЗ ЖЕЛУДКА В РАННИЕ СРОКИ ПРОВЕСТИ
А	зондовое промывание желудка
Б	кишечный лаваж
В	форсированный диурез
Г	дезинтоксикационная терапия
15	С ЦЕЛЬЮ КУПИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА РЕКОМЕНДУЕТСЯ ИНФУЗИЯ
А	натрия гидрокарбоната
Б	кровезаменителей
В	препаратов плазмы крови
Г	растворов, влияющих на водно-электролитный баланс
16	С ЦЕЛЬЮ НОРМАЛИЗАЦИИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА РЕКОМЕНДУЕТСЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ
А	меглюмина натрия сукцинат
Б	кровезаменители
В	препараты плазмы крови
Г	гидрокарбонат натрия
17	ДЛЯ ОЧИЩЕНИЯ КИШЕЧНИКА РЕКОМЕНДОВАНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ
А	кишечный лаваж
Б	зондовое промывание желудка
В	перитонеальный диализ
Г	сифонная клизма

Таблица 4. Отравления легкой степени тяжести

Критерии, признаки, наименование диагностических и лечебных мероприятий	Необходимость проведения, содержание мероприятий
Анамнез	Прием производных 1,4-бензодиазепина, при отсутствии анамнеза – характерные клинические симптомы
Характерные клинические симптомы	Миоз или мидриаз, сонливость, заторможенность без потери сознания, тенденция к брадикардии
Нарушения витальных функций, осложнения	Нет
Химико-токсикологическое обследование	Определение наличия производных 1,4-бензодиазепина в моче (ИХА, ТСХ) качественное, алкоголя в крови и моче (ГЖХ)
Клинико-биохимическое обследование	Общий анализ крови, мочи
Инструментальное обследование	ЭКГ, рентгенография органов гр. клетки (по показаниям), рентгенография черепа в двух проекциях или КТ головы
Консультация и наблюдение специалистов	Обязательно – врач-токсиколог, (терапевт), психиатр, дополнительно (по показаниям) – врач-анестезиолог-реаниматолог
Другие лекарственные средства	По показаниям
Методы детоксикации	ЗПЖ, энтеросорбентов при пероральном введении наркотика, форсированный диурез (при тенденции к углублению угнетения сознания)
Интенсивная терапия	Не требуется
Лечебно-охранительный режим	Наблюдение медицинского персонала
Диета	Общий стол
Длительность пребывания в стационаре	Не менее 24 ч
Исход заболевания	Выздоровление (относится только к отравлению)
Рекомендации пациенту или его родственникам	Обратиться к врачу психиатру-наркологу

Таблица 5. Отравления средней и тяжелой степени не осложненные

Критерии, признаки, наименование диагностических и лечебных мероприятий	Необходимость проведения, содержание мероприятий
Анамнез	Прием производных 1,4-бензодиазепина, при отсутствии анамнеза – характерные клинические симптомы
Характерные клинические симптомы	Миоз или мидриаз, сопор, кома, брадикардия (ЧДД > 10 в мин.), акроцианоз
Нарушения витальных функций	Нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы; при длительной гипоксии нарушение ритма сердца, тахикардия, артериальная гипотония
Осложнения	Нет
Химико-токсикологическое обследование	Определение наличия производных 1,4-бензодиазепина в моче (ИХА, ТСХ) качественное, алкоголя в крови и моче (ГЖХ), подтверждение при положительном результате (ГХ-МС, ВЭЖХ, ГЖХ); индивидуальное определение других лекарственных препаратов (ИХА, ТСХ, ГХ-МС, ВЭЖХ, ГЖХ) – при показаниях
Клинико-биохимическое обследование	Общий анализ крови развернутый, общий анализ мочи; анализ крови биохимический общетерапевтический, КОС, гематокрит, калий, натрий, кальций сыворотки крови, глюкоза крови, мочевины, креатинин – повторно по мере необходимости, миоглобин в моче, клинический анализ ликвора (по показаниям)
Анализ крови обязательные неспецифические	ВИЧ, гепатиты, сифилис, группа крови, Rh-фактор
Инструментальное обследование	ЭКГ, рентгенография органов гр. клетки, рентгенография черепа (по показаниям), КТ, МРТ головы (по показаниям), ЭФГДС, ФБС (по показаниям)
Консультация и наблюдение специалистов	Обязательно – врач-токсиколог, (терапевт), психиатр, анестезиолог-реаниматолог; дополнительно по показаниям – врач-нейрохирург, невролог, инфекционист, кардиолог
Методы детоксикации	ЗПЖ, энтеросорбенты при пероральном введении, антидотная терапия (флумазенил), форсированный диурез; кишечный лаваж, гемосорбция

Критерии, признаки, наименование диагностических и лечебных мероприятий	Необходимость проведения, содержание мероприятий
Интенсивная терапия	ИВЛ, мониторинг ЭКГ, АД, ЧСС, катетеризация вен, в т. ч. магистральных, коррекция водно-электролитного баланса, КОС
Другие лекарственные средства	Солевые растворы (Натрия бикарбонат**); Многокомпонентные солевые растворы; Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс (Меглюмина натрия сукцинат**); Антипсихотические средства (нейролептики); Психостимуляторы, средства, применяемые при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью, и ноотропные препараты; Препараты для лечения заболеваний нервной системы прочие (этилметилгидроксипиридина сукцинат**, цитофлавин**); Препараты натрия (натрий хлорид**); Препараты калия; Декстроза** 5 %, 10 %, 20 % растворы; Антитромботические средства; Диуретики; Миорелаксанты; Витамины; Антибиотики; Кровезаменители и препараты плазмы крови (Гидроксиэтилкрахмал**, Декстран**); Препараты угля (по показаниям); Препараты для лечения заболеваний сердца; Прочие лекарственные средства
Лечебно-охранительный режим	Наблюдение медицинского персонала, палатный режим
Диета	Общий стол после восстановления сознания
Длительность пребывания в стационаре	5 дней
Исход заболевания	Отсутствие признаков отравления: восстановление сознания. Выздоровление (относится только к отравлению)
Рекомендации пациенту или его родственникам	Обратиться к врачу психиатру-наркологу

**Таблица 6. Отравления тяжелой степени с осложнениями
(пневмония, ТГЭ, позиционная травма, токсическая гепатопатия,
ОПП, СПОН, сепсис, апаллический синдром)**

Критерии, признаки, наименование диагностических и лечебных мероприятий	Необходимость проведения, содержание мероприятий
Анамнез	Прием производных 1,4-бензодиазепина, при отсутствии анамнеза – характерные клинические симптомы
Характерные клинические симптомы	Сопор, кома, брадипноэ (ЧДД > 10 в мин, апноэ), акроцианоз
Нарушения витальных функций	Нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы; при длительной гипоксии нарушение ритма сердца, тахикардия, артериальная гипотония, коллапс, асистолия
Осложнения	Пневмония, ТГЭ, позиционная травма, токсическая гепатопатия, ОПП, СПОН, сепсис, апаллический синдром
Химико-токсикологическое обследование	Определение наличия производных 1,4-бензодиазепина в моче (ИХА, ТСХ) качественное, алкоголя в крови и моче (ГЖХ), подтверждение при положительном результате (ГХ-МС, ВЭЖХ, ГЖХ); индивидуальное определение других лекарственных препаратов (ИХА, ТСХ, ГХ-МС, ВЭЖХ, ГЖХ) – при показаниях
Клинико-биохимическое обследование	Общий анализ крови развернутый, общий анализ мочи; анализ крови биохимический общетерапевтический, КОС, гематокрит, калий, натрий, кальций сыворотки крови, глюкоза крови, мочевины, креатинин, билирубин, ферменты печени – повторно, миоглобин в моче, клинический анализ ликвора (по показаниям)
Анализ крови обязательные неспецифические и дополнительные по показаниям	ВИЧ, гепатиты, сифилис, группа крови, Rh-фактор; по показаниям – иммунологические, микробиологические исследования крови, мокроты, исследования крови на токсичность
Инструментальное обследование	ЭКГ, рентгенография органов гр. клетки, рентгенография черепа (по показаниям), КТ, МРТ головы (по показаниям), ЭФГДС, ФБС (по показаниям), УЗИ печени, почек, органов грудной клетки, брюшной полости, ЭЭГ – по показаниям

Критерии, признаки, наименование диагностических и лечебных мероприятий	Необходимость проведения, содержание мероприятий
Консультация и наблюдение специалистов	Обязательно – врач-токсиколог, (терапевт), анестезиолог-реаниматолог, нарколог-психиатр, дополнительно по показаниям – врач-нейрохирург, невролог, инфекционист, кардиолог, иммунолог, трансфузиолог, физиотерапевт
Методы детоксикации	ЗПЖ, энтеросорбенты при пероральном введении, антидотная терапия (флумазенил), форсированный диурез; кишечный лаваж, гемосорбция; УФОК, ГХН, при СПОН – гемодиализ, гемоультрафильтрация, плазмаферез, ГБО (по показаниям)
Другие лекарственные средства	Солевые растворы (Натрия бикарбонат); Многокомпонентные солевые растворы; Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс (Меглюмина натрия сукцинат); Антипсихотические препараты (нейролептики); Ноотропные препараты; Препараты для лечения заболеваний нервной системы (Этилметилгидроксипиридина сукцинат, цитофлавин); Препараты натрия (натрия хлорид); Препараты калия; Декстроза 5 %, 10 %, 20 % растворы; Антикоагулянты; Диуретики; Миорелаксанты; Витамины; Антибиотики; Препараты плазмы крови и плазмозамещающие препараты (Гидроксиэтилкрахмал, Декстран); Препараты угля (по показаниям); Препараты для лечения заболевания сердечно-сосудистой системы (по показаниям); Растворы для парентерального питания (по показаниям); Сульфаниламиды короткого действия; Прочие лекарственные средства
Интенсивная терапия	ИВЛ, мониторингирование ЭКГ, АД, ЧСС, катетеризация вен, в т. ч. магистральных, коррекция водно-электролитного баланса, КОС, электрокардиостимуляция, нижняя трахеостомия, ГБО
Лечебно-охранительный режим	Наблюдение медицинского персонала, палатный режим
Диета	Общий стол после восстановления сознания
Длительность пребывания в стационаре	24 дня

Критерии, признаки, наименование диагностических и лечебных мероприятий	Необходимость проведения, содержание мероприятий
Исход заболевания	Восстановление здоровья – 99,5 %. Выздоровление с частичным нарушением физиологического процесса, функции или потери части органа – 0,5 %. Возможно развитие психоорганического синдрома, как следствие ТГЭ, неврита с частичным нарушением функции конечности в результате позиционной травмы на фоне полного отсутствия симптомов отравления
Преимственность и этапность оказания медицинской помощи	Выписка домой под наблюдение районной поликлиники, либо перевод в специализированное отделение (для нейрореабилитации)
Рекомендации пациенту или его родственникам	Обратиться к врачу психиатру-наркологу

АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА

Лечение острых отравлений производными 1,4-бензодиазефина включает следующие этапы.

Детоксикация:

- форсированный диурез и диализно-фильтрационные методы неэффективны;
- ЗПЖ, повторные промывания в течение 1–2 сут.;
- введение углеродного энтеросорбента (1–2 г/кг);
- промывание кишечника, кишечный лаваж;
- хирургические методы детоксикации.

Показания:

- отравления средней или тяжелой степени;
- отравления, сопровождаемые развитием первичного кардиотоксического эффекта (аритмий, кардиографических предвестников желудочковых нарушений ритма);
- нарушение детоксикационной функции печени и экскреторной функции почек.

Противопоказания:

- декомпенсированный экзотоксический шок;
- метод выбора – гемосорбция.

При тяжелых отравлениях повторный сеанс гемосорбции проводят через 2–3 ч, стабилизация крови в экстракорпоральном контуре обеспечивается дозированной гепаринизацией (гепарин 100–200 ЕД/кг в час) или внутривенным введением 4 % раствора натрия цитрата со скоростью 5 % скорости гемоперфузии.

Подготовка к гемосорбции:

- восполнение ОЦК;
- выведение из шока.

Проблемы сорбционной детоксикации:

- недостаточно высокая эффективность;
- нарушения гемостаза, возможность кровоточивости после процедуры.

Интенсивная терапия:

- коррекция нарушений дыхания;
- коррекция гиповолемии – инфузионная терапия;
- профилактика и неспецифическое лечение проявлений первичного кардиотоксического эффекта:
 - введение неспецифических мембранопротекторов – димеркаптопропансульфоната натрия до 2 г/сут внутривенно, 5 % аскорбиновой кислоты – 0,5–1,0 г/сут внутривенно, витамина Е – 300 мг/сут внутримышечно;

- метаболическая терапия – реамберин, инозин, калия хлорид, тиамин, пиридоксин, цианокобаламин;
- ощелачивание плазмы до рН 7,5 – внутривенное введение натрия гидрокарбоната;
- купирование нарушений ритма и проводимости:
 - противоаритмические препараты групп IA, IC, III, IV, атропин, изопротеренол и малые дозы допамина противопоказаны;
 - купирование наджелудочковых реципрокных тахикардий – сверхчастая чреспищеводная ЭКС, 4 % раствор натрия гидрокарбоната, с осторожностью β-блокаторы (пропранолол не более 0,2 мг/кг внутривенно капельно под контролем АД и ЧСС);
 - купирование желудочковых тахикардий – ЭКС, с осторожностью лидокаин 1 мг/кг внутривенно струйно (снижает сократимость миокарда);
 - купирование блокад – 4 % раствор натрия гидрокарбоната, при АВ-блокаде III степени – трансвенозная ЭКС;
 - при выраженной брадикардии, связанной с депрессией или остановкой САУ – заместительная чреспищеводная или трансвенозная ЭКС;
- лечение экзотоксического шока:
 - сердечные гликозиды, изопротеренол и малые дозы допамина противопоказаны;
 - инотропная поддержка миокарда – большие дозы допамина или добутамин (7,5–15,0 мкг/кг в минуту);
 - норадреналин;
 - коррекция гиповолемии;
 - коррекция нарушений ритма и проводимости.

Основные ошибки при оказании неотложной помощи:

- нерациональное применение препаратов (например, прокаинамида при пароксизмальной тахикардии, атропина при брадикардии);
- ошибочная интерпретация предсердных тахикардий с широкими комплексами вследствие аберрантного проведения как желудочковых нарушений ритма.

ШКАЛА КОМЫ ГЛАЗГО

Критерий	Возможные варианты	Баллы
Открытие глаз	произвольное	4
как реакция на голос	3	
как реакция на боль	2	
отсутствует	1	
Речевая реакция	ответ на заданный вопрос, ответ быстрый и правильный, большой ориентирован	5
спутанная речь	4	
ответ по смыслу не соответствует вопросу	3	
нечленораздельные звуки	2	
отсутствие речи	1	
Двигательная реакция	целенаправленное выполнение движений по команде	6
целенаправленное движение в ответ на болевое раздражение (отталкивание)	5	
отдергивание конечности в ответ на болевое раздражение	4	
патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение	3	
патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение	2	
отсутствие движений	1	
Общее количество баллов		15

Интерпретация полученных результатов:

- 15 баллов – сознание ясное;
- 10–14 баллов – умеренное и глубокое оглушение;
- 8–10 баллов – сопор;
- 6–7 баллов – умеренная кома;
- 4–5 баллов – терминальная кома;
- 3 балла – гибель коры головного мозга

Отравления производными 1,4-бензодиазепина

Учебно-методическое пособие

Технический редактор: В.Н. Васильева
Корректор: О.С. Говорухина
Оператор: Н.С. Орлов

Подписано в печать 11.11.2024
Формат 60x84/16. Бумага офсетная. Гарнитура Times.
Уч.-изд. л. 3,02. Усл.-печ. л. 3,68. Заказ № 3333.6. Тираж 100.

Отпечатано в типографии ООО «Принт».
426035, г. Ижевск, ул. Тимирязева, 5.