

Сравнительная оценка методов экстракорпоральной детоксикации при острых отравлениях карбамазепином.

¹Маслов О.Г., ¹Брусин К.М., ²Кочмашев В.Ф., ¹Сенцов В.Г.

¹Уральская государственная медицинская академия, ²Уральский государственный педагогический университет. Екатеринбург. 620219, ул. Репина, д.3, тел. 343-2619996, e-mail: toxic_c@mail.ru

Резюме. Проведена сравнительная оценка эффективности гемосорбции и гемодиализа при отравлениях карбамазепином тяжелой степени. Детоксикационная гемосорбция проведена 21 больному (гемосорбенты ВНИИТУ, Adsorba-300), гемодиализ проводился у 13 больных. Клиренс карбамазепина при гемосорбции на любом сорбенте достоверно выше, чем на гемодиализе. Но остаточная концентрация токсиканта в крови достоверно ниже в группе больных, которым проводился гемодиализ, чем в группе больных, которым гемосорбция проводилась сорбентом ВНИИТУ и незначительно ниже, чем при гемосорбции сорбентом Adsorba-300. Период полувыведения карбамазепина во время гемосорбции на ВНИИТУ ($T_{1/2}$) $3,3 \pm 1,7$ ч., на Adsorba-300 $12,3 \pm 3,2$ ч., во время гемодиализа $11,3 \pm 1,3$ ч. Гемодиализ в течение 6-часов эквивалентен по эффективности 3-часовой гемосорбции, и по стоимости расходного материала в 3 раза дешевле.

Ключевые слова: отравление, карбамазепин, гемосорбция, гемодиализ, экстракорпоральная детоксикация.

Comparable evaluation of different methods of extracorporeal detoxication in acute carbamazepine poisoning

Maslov OG, Brusin KM, Kochmashev VF, Sentsov VG.

The Ural State Medical Academy. The Ural State Pedagogical University.

Abstract. Effectiveness of hemoperfusion and hemodialysis was evaluated in acute carbamazepine poisoning. Hemoperfusion was used in 21 cases (VNIITU and Adsorba-300 columns), hemodialysis was used in 13 cases. Carbamazepine hemoperfusion clearance was significantly higher than hemodialysis one. But carbamazepine blood level was significantly lower after hemodialysis than after VNIITU hemoperfusion and was not significantly lower after hemodialysis than after Adsorba-300 hemoperfusion. The average carbamazepine half-time was 3.3 ± 1.7 hours during VNIITU hemoperfusion, 12.3 ± 3.2 hours during Adsorba-300

hemoperfusion and 11.3 ± 1.3 hours during hemodialysis. Six hours hemodialysis had the same effectiveness that 3-hours Adsorba-300 hemoperfusion but was 3 times cheaper.

Key words. Poisoning, carbamazepine, hemoperfusion, hemodialysis, extracorporeal detoxication.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре острых медикаментозных отравлений по данным Свердловского областного центра острых отравлений карбамазепин занимает 6 %. Отравления тяжелой степени составляют 20, 5% и сопровождаются глубокой комой, нарушением дыхания и отеком мозга. В отдельных случаях наблюдаются судороги и нарушения сердечной деятельности.

Лечение больных с острым отравлением карбамазепином основывается на выведении препарата из организма и проведении симптоматической интенсивной терапии. Учитывая токсикокинетику препарата, в частности медленное всасывание из пищеварительного тракта и значительную энтерогепатическую циркуляцию, приоритетное значение имеют способы очищения желудка и кишечника [1, 2, 3]. При тяжелых отравлениях, сопровождающихся глубокой комой, судорогами, при критической или смертельной концентрации карбамазепина в крови [1] рекомендуют проводить гемосорбцию [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Однако при наиболее тяжелых отравлениях проведение энтеро- и гемосорбции не позволяет достаточно эффективно снизить концентрацию карбамазепина в крови и улучшить состояние больного [11, 12, 3, 13].

Учитывая, что объем распределения карбамазепина в организме относительно небольшой, 1,0 – 1,7 л/кг [14], а связь с белком составляет в среднем 75% [15], сделано предположение о возможности применения гемодиализа [11]. В литературе имеются описания единичных случаев успешного проведения разных вариантов гемодиализа [4, 11, 16, 17, 12, 18, 13]. Однако, по существующим в клинической токсикологии представлениям, экстракорпоральная детоксикация эффективна только для выведения токсикантов с объемом распределения до 1 л/кг [19].

Цель исследования – оценка эффективности применения гемосорбции и гемодиализа при острых отравлениях карбамазепином.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 34 больных с острым отравлением карбамазепином. Гемосорбция проведена в 21 случае, у 16 больных использовались гемосорбенты ВНИИТУ

(производство Россия) и еще у 5 больных – Adsorba-300 (Германия). У 13 больных проводился гемодиализ.

Гемосорбция и гемодиализ проводились по стандартной методике. Гемосорбент ВНИИТУ флаконы 300 г/400 мл снабженные щелевой насадкой помещались в контур аппарата «Унирол», через вено-венозные магистрали обеспечивался ток крови со скоростью 100 мл/мин. Стабилизация крови в экстракорпоральном контуре осуществлялась гепарином, вводимым перманентно в магистраль забора крови со скоростью 180 – 200 ед/кг в час. Меньшие дозы гепарина не предотвращали тромбоз колонки. Продолжительность сеанса не превышала 60 мин из-за необходимости массивной гепаринизации. Adsorba-300 колонки 300 г/400 мл подключались напрямую к магистралям забора и возврата крови. Движение крови со скоростью 100 – 150 мл/мин обеспечивалось блоком крови аппарата АК-10 «Gambro». Длительность процедуры составила у двух больных 4 часа и у трех больных 3 часа. Стабилизация крови в экстракорпоральном контуре осуществлялась гепарином, вводимым перманентно в магистраль забора крови со скоростью 30 – 40 ед/кг в час. Гемодиализ по выведению карбамазепина проведен у 21 больного. Длительность процедуры гемодиализа 6 ч., использовались аппараты АК-10 и Фрезениус 4008S, концентрат как ацетатный, так и бикарбонатный со скоростью подачи диализирующего раствора 500 мл/мин и скоростью кровотока 200 мл/мин. Площадь поверхности диализаторов составляла от 1,4 до 1,8 м², в зависимости от массы больного.

Уровень карбамазепина в плазме определялся иммунофлюоресцентным методом на аппарате «TDx/FLx» фирмы «ЭББОТТ ЛАБОРАТОРИЗ».

Эффективность процедур детоксикации оценивалась по следующим параметрам:

1. Клиническое улучшение – уменьшение глубины комы при оценке по шкале Глазго.
2. Снижение концентрации карбамазепина в крови в процентах в течение процедуры, вычисленное по формуле $\Delta C = C_2 * 100 / C_1$, где C_1 концентрация до процедуры, а C_2 – после процедуры.
3. Клиренс массообменника вычислялся по формуле $K = (C_1 - C_2) / C_1 * V$, мл/мин, где C_1 – концентрация на входе в колонку, C_2 – на выходе, V – скорость потока крови через колонку.
4. Количество токсиканта, выведенного из крови за сеанс гемодиализа (в мг), вычислялось по формуле $C_{cp.} * t * V$, где $C_{cp.}$ – средняя концентрация карбамазепина в

диализирующем растворе по трем измерениям в течение процедуры, мкг/мл, t - время гемодиализа, мин, V – скорость потока диализирующего раствора, мл/мин.

5. Константа элиминации (K_e) – $\ln \Delta C/\Delta t$. Характеризует скорость очищения организма от вещества [20].

6. Период полувыведения (связан со скоростью элиминации - K_e) $t_{1/2} = 0,693/K_e$.

Статистическая обработка результатов проведена в программах Excel и SPSS, данные представлены как среднее и ошибка среднего, для сравнения парных значений использовалась корреляция Пирсона и оценка ее достоверности, t -тест и тест Mann-Whitney.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выделенные группы больных соответствовали проводимым методикам экстракорпоральной детоксикации: «ВНИИТУ», «Adsorba-300», «Гемодиализ». Группы не вполне эквивалентны по исходной тяжести состояния больных, т.к. гемосорбент Adsorba-300 и гемодиализ чаще использовалась для более тяжелых больных. Так, из 16 больных группы «ВНИИТУ» ИВЛ проводилась 7 больным, у 1 больного регистрировались клинические признаки отека мозга. Из 5 больных группы «Adsorba-300» ИВЛ проводилась четверым. В группе «Гемодиализ» 10 из 13 больных находились на ИВЛ, экзотоксический шок наблюдался у 2 больных, отек мозга еще у двух больных. Все больные были выписаны с выздоровлением. Более детальные клинико-лабораторные данные в двух группах больных представлены в табл. 1.

Из таблицы видно, что в группе «Adsorba-300» средняя концентрация карбамазепина в крови оказалась достоверно выше, чем в группе «ВНИИТУ», а в группе «Гемодиализ» концентрация токсиканта достоверно выше, чем в обеих группах сорбционной детоксикации. По дозе принятого карбамазепина и экспозиции достоверных отличий между группами не выявлено. Более глубокая кома определялась соответственно у больных в группах «Adsorba-300» и «Гемодиализ», $5,2 \pm 1,1$ и $5,2 \pm 0,7$ балла по шкале Глазго. Однако, для восстановления сознания до 15 баллов требовалось меньше времени при использовании гемосорбента Adsorba-300 ($28,8 \pm 6,3$ ч.), чем при использовании гемосорбента ВНИИТУ ($36,4 \pm 9,7$ ч.), и при гемодиализе ($45,9 \pm 6,6$) $p > 0,05$. В результате, время лечения в ПИТ сокращалось в среднем при использовании гемосорбента Adsorba-300 на 17,3% (0,5 койко-дня), отличие не достоверно.

Таблица 1.

Клинико-лабораторные показатели у больных при проведении экстракорпоральной детоксикации.

Показатель	ВНИИТУ, n=16	Adsorba-300, n=5	Гемодиализ, n=13
Возраст	21,0±2,7	20,4±3,4	26,1±2,7
Доза токсиканта (г)	7,5±1,0	6,8±1,4	6,5±1,0
Экспозиция (ч)	10,8±4,0	9,6±2,3	9,2±2,6
Концентрация карбамазепина в крови (мкг/мл)	21,8±2,9	29,6±2,1*	38,4±2,1***^
Койко-день в ПИТ	2,9±0,5	2,4±0,2	3,1±0,3
Койко-день в стационаре	6,7±0,9	6,6±0,7	7,2±0,7
Длительность ИВЛ, ч.	53,3±16,2	30,5±4,3	53,3±7,8^
Время до начала экстракорпоральной детоксикации, ч.	10,6±2,4	7,2±2,0	4,9±1,0*
Уровень сознания по шкале Глазго, поступление	8,2±1,0	5,2±1,1	5,2±0,7*
Уровень сознания по шкале Глазго, через 6 ч.	9,5±1,0	7,4±2,2	5,6±0,7***^
Уровень сознания по шкале Глазго, через 12 ч.	10,9±0,9	8,8±1,7	7,5±1,1*
Уровень сознания по шкале Глазго, через 24 ч.	13,1±0,7	11,6±1,7	10,7±1,0
Время достижения 15 баллов по шкале Глазго (ч)	36,4±9,7	28,8±6,3	45,9±6,6
Примечание – * – достоверность отличий от группы ВНИИТУ, p<0,05, ** – p<0,01; *** – p<0,001; ^ – достоверность отличий между группами Adsorba-300 и гемодиализ, p<0,05			

Концентрации карбамазепина и клиренсовые характеристики использованных массообменников представлены в табл. 2.

В течение часового сеанса гемосорбции на сорбенте ВНИИТУ в среднем по группе сохранялся достаточно высокий и стабильный клиренс от 98,1±0,8 мл/мин в начале процедуры до 94,5±2,3 мл/мин в конце. В результате концентрация карбамазепина в крови в среднем снизилась с 21,3±3,4 до 18,1±2,3 мкг/мл, составив 85,6% исходной. При сравнении парной выборки корреляция Пирсона 0,97 с достоверностью отличий 0,017 (p<0,05).

Таблица 2.

Клиренсовые характеристики массообменников при гемосорбции и гемодиализе по выведению карбамазепина.

Характеристики		ВНИИТУ	Adsorba-300	Гемодиализ
начало	[C] до МО ¹ , мкг/мл	21,3±3,4	20,9±1,2	28,8±2,2*
	[C] после МО ² , мкг/мл	0,32±0,1	2,6±0,7*	20,0±1,6***^^
	Клиренс, мл/мин	98,1±0,8	107,9±6,0	58,3±5,4***^^

1 час	[C] до МО, мкг/мл	18,1±2,3	18,0±1,3##	
	[C] после МО, мкг/мл	0,7±0,3	4,6±0,8*#	
	Клиренс, мл/мин	94,5±2,3	91,2±4,8#	
2 часа	[C] до МО, мкг/мл		19,1±1,1	
	[C] после МО, мкг/мл		6,7±1,5#	
	Клиренс, мл/мин		74,5±7,0##	
3 часа	[C] до МО, мкг/мл		17,6±1,2	23,9±2,9
	[C] после МО, мкг/мл		10,6±2,6#	18,8±2,1^
	Клиренс, мл/мин		65,1±3,7###	53,1±6,3
6 часов	[C] до МО, мкг/мл			20,7±2,4##
	[C] после МО, мкг/мл			13,6±1,3###
	Клиренс, мл/мин			62,4±8,7
Средняя концентрация на заборе крови, мкг/мл		18,4±1,4	18,7±0,6	24,3±1,5*^
Средняя концентрация на возврате крови, мкг/мл		0,65±0,2	6,6±1,0**	17,1±1,0***^
Средний клиренс, мл/мин		95,6±1,9	81,4±5,3*	59,8±3,9***^^
Примечание – * – достоверность отличий от группы ВНИИТУ, p<0,05, ** – p<0,01; *** – p<0,001; ^ – достоверность отличий между группами Adsorba-300 и гемодиализ, p<0,05; # – достоверность отличий от начального этапа, p<0,05, ## – p<0,01; ### – p<0,001; ¹ – [C] до МО – концентрация карбамазепина до массообменника; ² – [C] после МО – концентрация карбамазепина после массообменника.				

В течение первого часа процедуры на гемосорбенте «Adsorba-300» наблюдалась подобная динамика. Концентрация карбамазепина за 1 час снизилась в среднем с 20,9±1,2 до 18,0±1,3 мкг/мл, p<0,01, клиренс оказался в начале процедуры незначительно выше, а через час незначительно ниже, чем на гемосорбенте ВНИИТУ. Через 2 и 3 часа процедуры клиренс карбамазепина снижался значительно, до 74,5±7,0 и 65,1±3,7 соответственно. Через 4 часа клиренс падал еще более значительно, составляя у двух больных 9,5 и 52 мл/мин соответственно, в связи с чем проведение четырехчасовых сеансов было признано нецелесообразным. Общая эффективность процедуры в течение 3 – 4 часов практически не отличалась от таковой при использовании гемосорбента ВНИИТУ. Так, остаточная концентрация карбамазепина после гемосорбции с картриджем Adsorba-300 составила 84,0±6,3%, а с картриджем «ВНИИТУ» 85,6±3,1%, p>0,05. Тем не менее при парном сравнении концентраций в начале и в конце процедуры на сорбенте Adsorba-300 корреляция Пирсона составила 0,346 с достоверностью отличий 0,025 (p<0,05).

При парном сравнении периодов полувыведения карбамазепина в разных временных промежутках при гемосорбции на сорбенте ВНИИТУ выявлена следующая динамика: в период времени от момента поступления в стационар до начала процедуры K_e 0,034±0,016, $T_{1/2}$ 13,0±28,1 ч, во время проведения процедуры K_e 0,09±0,06, $T_{1/2}$ 3,3±1,7, от момента окончания процедуры до достижения терапевтического уровня карбамазепина в крови

(<12 мкг/мл) – K_e $0,03 \pm 0,02$, $T_{1/2}$ $12,6 \pm 20,6$. Корреляция Пирсона при парном сравнении до и во время процедуры 0,505, $t=0,4$ (не значимо), корреляция Пирсона при парном сравнении во время и после процедуры 0,736, $t=0,046$ ($p<0,05$). Период полувыведения за все время наблюдения составил $78,5 \pm 40,0$ ч (K_e $0,03 \pm 0,01$).

При парном сравнении периодов полувыведения карбамазепина в разных временных промежутках при гемосорбции на сорбенте Adsorba-300 наблюдалась подобная динамика изменений константы элиминации и периода полувыведения. В течение времени до процедуры K_e $0,05 \pm 0,02$, $T_{1/2}$ $106,3 \pm 60,0$ ч, во время процедуры K_e $0,07 \pm 0,02$, $T_{1/2}$ $12,3 \pm 3,2$ ч, после – K_e $0,03 \pm 0,01$, $T_{1/2}$ $31,0 \pm 6,3$ ч. Корреляция Пирсона при парном сравнении до и во время процедуры 0,599, $t=0,2$ (не значимо), корреляция Пирсона при парном сравнении во время и после процедуры 0,843, $t=0,027$ ($p<0,05$). Период полувыведения за все время наблюдения составил $26,5 \pm 4,6$ ч (K_e $0,029 \pm 0,004$).

За 6 ч. гемодиализа концентрация карбамазепина в крови снизилась в среднем с 28,8 до 20,7 мкг/мл, составив $73,0 \pm 4,3\%$ от исходной, средний клиренс был $59,8 \pm 3,9$ мл/мин, оставаясь стабильным на протяжении 6 ч. процедуры. При сравнении парной выборки концентраций токсиканта в крови в начале и в конце процедуры корреляция Пирсона составила 0,688 с достоверностью отличий 0,0003 ($p<0,05$). Концентрация карбамазепина в диализирующем растворе составила $3,4 \pm 0,3$ мкг/мл, всего выведено за 6-часовой сеанс гемодиализа в среднем 600 ± 58 мг. Концентрация карбамазепина в крови через 6 ч. после гемодиализа увеличилась незначительно, до $21,1 \pm 3,8$ мкг/мл, а через 12 ч. после гемодиализа несколько снизилась ($19,4 \pm 3,3$ мкг/мл). Таким образом, на протяжении следующих 12 часов после гемодиализа спонтанное снижение концентрации было незначительно, но не наблюдалось и нарастания. Только у одной больной концентрация токсиканта за время гемодиализа выросла, что было связано, по-видимому, с недостаточным очищением пищеварительного тракта и короткой экспозицией.

При парном сравнении периодов полувыведения карбамазепина в разных временных промежутках при гемодиализе выявлена следующая динамика: до процедуры K_e $0,09 \pm 0,03$, $T_{1/2}$ $19,2 \pm 6,0$ ч., во время процедуры K_e $0,07 \pm 0,01$, $T_{1/2}$ $11,3 \pm 1,3$ ч, после – K_e $0,03 \pm 0,01$, $T_{1/2}$ $39,7 \pm 12,8$ ч. Корреляция Пирсона при парном сравнении до и во время процедуры 0,065, $t=0,13$ (не значимо), корреляция Пирсона при парном сравнении во время и после процедуры 0,49, $t=0,046$ ($p<0,05$). K_e за все время наблюдения составил $0,04 \pm 0,01$, а $T_{1/2}$ $22,2 \pm 6,3$ ч.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сравнение эффективности гемосорбции и гемодиализа проводилось в соответствии с остаточной концентрацией токсиканта после процедуры (C_2/C_1 в %), средним клиренсом и периодами полувыведения карбамазепина в разные временные промежутки. Использовался t-тест для сравнения остаточной концентрации карбамазепина и тест Mann-Whitney для оценки достоверности различий периодов полувыведения (табл. 3).

Таблица 3.

Периоды полувыведения карбамазепина ($T_{1/2}$) при проведении гемодиализа и гемосорбции на различных сорбентах.

Показатель	Гемодиализ, n=13	Гемосорбция «Adsorba-300», n=5	Гемосорбция «ВНИИТУ», n=16
$T_{1/2}$ во время процедуры, ч.	11,3±1,1	12,3±3,2	3,3±1,7*
$T_{1/2}$ общий, ч.	22,2±6,3	26,5±4,6	78,5±40,2
Процент от исходной концентрации	73,0±4,3	84,0±6,3	85,6±3,1*
Примечание – * – достоверность отличий от группы «гемодиализ», $p<0,05$.			

Из таблицы видно, что остаточная концентрация токсиканта в крови достоверно ниже в группе больных, которым проводился гемодиализ, чем в группе больных, которым гемосорбция проводилась сорбентом ВНИИТУ и незначительно ниже, чем при гемосорбции сорбентом Adsorba-300. Более высокая эффективность гемодиализа связана с его продолжительностью, процедура проводилась 6 часов, причем клиренс оставался стабильным в течение всей процедуры, тогда как при гемосорбции на сорбенте Adsorba-300 клиренс значительно снижался через 3 ч. процедуры и становился незначительным через 4 ч. (табл. 2). При гемосорбции сорбентом ВНИИТУ для предотвращения тромбоза колонки требовалось значительное количество гепарина, от 10 до 14 тыс. ЕД за 1 час процедуры, что не позволяло проводить гемосорбцию более длительно.

При сравнении периодов полувыведения карбамазепина, тест Mann-Whitney обнаружил достоверно меньший период полувыведения во время гемосорбции сорбентом ВНИИТУ, чем сорбентом Adsorba-300 и чем период полувыведения во время гемодиализа. Однако не выявлено достоверных отличий общего периода полувыведения карбамазепина за все время наблюдения в группах больных, получавших различные методы выведения яда.

Затраты на расходный материал составили:

При проведении гемосорбции на сорбенте ВНИИТУ – 2313 руб,

При проведении гемосорбции на сорбенте Adsorba-300 – 9913 руб.

При проведении гемодиализа – 3036 руб.

Таким образом, наименьшая стоимость процедуры на сорбенте ВНИИТУ сопровождается ее низкой эффективностью, выведение карбамазепина с помощью сорбента Adsorba-300 несколько эффективнее, чем с помощью сорбента ВНИИТУ, но менее эффективно, чем при гемодиализе, причем расходный материал для гемодиализа стоит в 3 раза дешевле и имеется в любой больнице, имеющей отделение хронического гемодиализа.

ВЫВОДЫ

1. При парном сравнении значений достоверное сокращение периода полувыведения карбамазепина по сравнению с периодом после процедуры детоксикации выявлено при проведении и гемосорбции, и гемодиализа.

2. Концентрация карбамазепина в крови снижалась в среднем на 14,4 % после гемосорбции с использованием картриджа ВНИИТУ и на 16 % - картриджа Adsorba-300, отличия между группами достоверны. Сравнение изменения концентраций карбамазепина в крови при гемосорбции указанными сорбентами показало отсутствие достоверных различий эффективности.

3. Гемодиализ, проводимый в течение шести часов, достоверно превосходит трёх-часовую гемосорбцию по снижению концентрации карбамазепина и в 3 раза дешевле по стоимости расходного материала.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Клиническая токсикология. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – 576 с.
2. Bradberry S.M., Vale J.A. Multiple-dose activated charcoal: a review of relevant clinical studies // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 1995. – Vol.33. – P. 407 – 416.
3. Lurie Y., Bentur Y., Levy Y., Baum E., Krivoy N. Limited efficacy of gastrointestinal decontamination in severe slow-release carbamazepine overdose // Ann. Pharmacother. – 2007. – Vol.41, №9. – P. 1539 – 1543.
4. Askenazi D.J., Goldstein S.L., Chang I.F., Elenberg E., Feig D.I. Management of a severe carbamazepine overdose using albumin-enhanced continuous venovenous hemodialysis // Pediatrics. – 2004. – Vol.113. – P. 406 – 409.
5. Павлова Ж.Е. Оптимизация диагностики и лечения острых отравлений карбамазепином у взрослых с позиций клинической токсикометрии / Ж.Е. Павлова – Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук – М, 2005 – с. 138.
6. Cameron R.J., Hungerford P., Dawson A.H. Efficacy of charcoal hemoperfusion in massive carbamazepine poisoning // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 2002, Vol.40. – P. 507 – 512.
7. Chavers B.M., Kjellstrand C.M., Wiegand C., Ebben J., Mauer S.M. Techniques for use of charcoal hemoperfusion in infants: Experience in two patients // Kidney Int. – 1980. – Vol.18. – P. 386 – 389.
8. de Groot Van Heijst A.N.P., Maes R.A.A. Charcoal hemoperfusion in the treatment of two cases of acute carbamazepine poisoning // Clin. Toxicol. – 1984. – Vol.22. – P. 349 – 369.
9. Deshpande G., Meert K.L., Valentini R.P. Repeat charcoal hemoperfusion treatments in life threatening carbamazepine overdose // Pediatr. Nephrol. – 1999. – Vol.13. – P. 775 – 777.
10. Gary N.E., Byra W.M., Eisinger R.P. Carbamazepine poisoning: treatment by hemoperfusion // Nephron. – 1981. – Vol.27. – P. 202 – 203.
11. Bock E., Keller F., Heitz J., Heinmeyer G. Treatment of carbamazepine poisoning by combined haemodialysis/haemoperfusion // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. – 1989 – Vol.27. – P. 490 – 492.
12. Lee C.S., Wang L.H. Haemodialysis clearance and total body elimination of carbamazepine during chronic hemodialysis // Clin. Toxicol. – 1980. – Vol.17. – P 429 – 438.

13. Tapolyai M., Cambell M., Dailey K., Udvari-Nagi S. Hemodialysis is as effective as hemoperfusion for drug removal in carbamazepine poisoning // *Nephron*. – 2002. – Vol.90, №2. – P. 213 – 215.
14. Гусев Е.И. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. / Е.И. Гусев, Ю.Б. Белоусов, А.Б. Гехт [и др] – СПб.: Мергер, 2000. – 200 с.
15. Bertilsson L. Clinical pharmacokinetics and pharmacological effects of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide / L. Bertilsson, T. Tomson // *Clinical Pharmacokinetic* – 1986 – № 11 – P.177 – 198.
16. Chetty M., Sarkar P., Aggarwal A., Sakhuja V. Carbamazepine poisoning: treatment with haemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2003. – Vol.18. – P. 220 – 221.
17. Kandrotas R.J., Oles K.S., Gal P., Love J.M. Carbamazepine clearance in hemodialysis and hemoperfusion // *DICP*. – 1989. – Vol.23. – P. 137 – 140.
18. Schuerer D., Brophy P.D., Maxvold N.J., Kudelka T., Bunchman T.E. High-efficiency dialysis for carbamazepine overdose // *Clinical Toxicology*. – 2000. – Vol.38. – P. 321 – 323.
19. Fertel B.S., Nelson L.S., Goldfarb D.S. Extracorporeal removal techniques for the poisoned patient: A review for the intensivist // *J. Intensive Care Med* – 2010. – Vol.25. – P. 139 – 148.
20. Дагаев В.Н., Лужников Е.А., Казачков В.И. Клиническая токсикометрия острых отравлений. Екатеринбург: изд-во «Чароит», 2001. – 182 с.