

WWW.MEDLINE.RU ТОМ 11, ФАРМАКОЛОГИЯ, НОЯБРЬ 2010
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРАММОНИЕМИИ ПРИ
КРИМИНАЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ КЛОЗАПИНОМ

Д.Г.Слюндин¹, А.В. Алехнович², В.Б. Иванов², А.С. Ливанов¹, В.В. Анучин¹

¹-Городская клиническая больница № 33 им. проф. А.А. Остроумова департамента здравоохранения г. Москвы (107014, г. Москва, ул. Стромынка д.7. тел.: 8(499)268-87-97, e-mail: pharmacology71@mail.ru)

²-Государственн институт усовершенствования врачей МО РФ (109545, г. Москва, ул. М. Черкизовская, д.7, 8(499)168-36-50)

Резюме: Изучены показатели эндотоксикоза у 221 пациента с диагнозом криминальное отравление клозапином. Установлено, что аммиак плазмы крови является наиболее ранним и информативным показателем, концентрация которого увеличивается с тяжестью химической травмы в 1,2-2,1 раза ($p < 0,05$). Применение гипоаммониемического препарата Геп-Мерц (аминокислоты L-орнитин, L-аспартат) сопровождается достоверным уменьшением сроков лечения пациентов и нормализацией психофизиологических показателей в более ранние сроки.

Ключевые слова: гипераммониемия, криминальные отравления, клозапин, аммиак, L- орнитин, L-аспартат

**THE PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF HYPERAMMONIEMISIS
CONDITIONS AT THE CRIMINAL POISONING CLOZAPINE**

D.G. Slyundin¹, A.V. Alekhnovich², V.B. Ivanov², A.S. Livanov¹, V.V.Anuchin¹

City Hospital № 33 named. prof. AA Ostroumov Department of Health, Moscow (107014, Moscow, st. Strominka d.7)

National Institute of Advanced Medical Defense Ministry (109545, Moscow, st. MG Cherkizovskaya, 7)

Summary: 221 patients were investigated on endotoxiosis with the diagnosis of a criminal poisoning by clozapine. It is established that ammonia of plasma's blood is the earliest and informative indicator of endotoxiosis, concentration by which increases with severity of a chemical trauma in 1,2-2,1 times ($p < 0,05$). The treatment with hypoammoniemic drug amino acid - L-ornitin, L-aspartat («Hepa-Merz») is accompanied by authentic reducing of treatment terms for patients and normalizing of psycho physiological conditions in earlier terms.

Key words: hyperammoniemia, criminal poisoning, clozapine, ammiak, L-ornithine, L-aspartate

Введение. Повышение эффективности лечения пациентов с острой химической травмой является основной задачей клинической токсикологии. Среди не суицидальных отравлений химическая травма вследствие применения психотропных веществ на современном этапе является наиболее распространенной [1, 2]. Психотропные препараты часто используются с криминальными целями [3]. В период с 2003 по 2009 г.г. преступными элементами в г. Москве с целью ограбления в 5343 случаях использовался атипичный нейролептик дибензодиазепинового ряда клозапин [4, 5]. Отравления клозапином зарегистрированы также в Санкт-Петербурге [6]. Клиническая картина и некоторые особенности патогенеза отравлений препаратом подробно представлены в научных публикациях [6, 7, 8]. Вопросы лечения данного вида химической травмы и медицинской реабилитации пострадавших нуждаются в дальнейшем уточнении. Одним из перспективных направлений решения этой задачи является коррекция эндотоксикоза [9, 10]. В последнее время появились убедительные экспериментальные и клинические данные о значении нарушений кинетики эндогенного аммиака в формировании эндотоксикоза и неблагоприятного исхода при передозировках веществ седативно-гипнотического действия [11, 12]. Приводятся убедительные данные, указывающие на участие гипераммониемии в процессах формирования коматозных состояний при отравлениях этанолом, барбитуратами и бензодиазепинами [11]. Учитывая данные обстоятельства и особенности клинической картины представляется актуальным изучить вопрос гипераммониемии и перспективы её фармакологической коррекции при криминальных отравлениях клозапином.

Цель работы – определить наличие гипераммониемии при криминальных отравлениях клозапином и эффективность включения в комплекс лечебных мероприятий гипоаммониемических аминокислот L-орнитина, L-аспартата

Материалы и методы. Материалом для исследования послужил 221 пациент (мужчины в возрасте от 27 до 52 лет) с диагнозом криминальное отравление клозапином, доставленный в отделение токсикологии городской клинической больницы № 33 имени профессора А.А. Остроумова г. Москвы. Во всех случаях диагноз подтвержден результатами токсикометрических исследований, которые проведены в лаборатории больницы методом высокоэффективной газожидкостной хроматографии на автоматическом анализаторе REMEDI HS Profiling System (BIORAD, США), оснащенном компьютерной системой обработки данных с автоматической идентификацией компонентов пробы.

Распределение больных по тяжести состояния проводили в соответствии с классификацией Е.А. Лужникова [1, 2]. Концентрацию неспецифических (АЛТ, АСТ, ЛДГ,

мочевина, креатинин) и специфических (СМП_{254нм}, ЛИИ по Кальф-Калифу Я.Я.) маркеров эндотоксемии изучали по общепринятым методикам. Аммиак в плазме крови определялся ферментативным методом (2-х точечная кинетика по уменьшению оптической плотности). В результате взаимодействия аммиака с α -кетоглутаратом и НАДФН₂ в присутствии глутаматдегидрогеназы образуется глутамат и НАДФ⁺. Уменьшение оптической плотности при $\lambda = 340$ нм пропорционально концентрации аммиака в плазме. Для оценки психологического благополучия использовали шкалы HADS, когнитивных функций – Глазго, MMSE.

С целью изучения эффективности фармакологической коррекции гипераммониемии была сформирована группа из 31 пациента с химической травмой тяжелой степени, которая дополнительно к основному курсу лечения получали препарат «Гепа-Мерц» (смесь аминокислот L-орнитина и L-аспартата производства компании "Мерц Фарма ГмбХ и Ко КГаА") по 10 г. внутривенно в течение 5 суток. В контрольную группу, сопоставимую по половозрастным и клиническим характеристикам, было включено 26 пациентов.

Полученные материалы в зависимости от характера распределения вариационных рядов подверглись статистической обработке с использованием параметрических или непараметрических критериев. Использовалась компьютерная программа "Statistica 7.0".

Результаты и их обсуждение. Как следует из данных, представленных в таблице 1, криминальные отравления клозапином сопровождаются повышением концентрации специфических и неспецифических маркеров эндотоксикоза, нарастающей с тяжестью химической травмы.

Таблица 1 – Концентрация маркеров эндотоксикоза при различной тяжести криминальных отравлений клозапином, n = 221 (M \pm m)

Показатель	Норма, n=34	Тяжесть химической травмы		
		Легкая, n=17	Средняя, n=108	Тяжелая, n=96
СМП _{254 нм} , усл ед	0,219 \pm 0,008	0,223 \pm 0,0003	0,228 \pm 0,0004	0,351 \pm 0,0002 ¹
ЛИИ, усл ед	1,00 \pm 0,05	1,1 \pm 0,02	1,2 \pm 0,04	1,6 \pm 0,03 ¹
АЛТ, ЕД/л	20,3 \pm 1,2	22,2 \pm 0,31	22,9 \pm 0,57	37,9 \pm 0,43 ¹
АСТ, ЕД/л	19,4 \pm 1,7	20,5 \pm 0,31	21,4 \pm 0,55	35,9 \pm 0,27 ¹
ЛДГ, ЕД/л	217 \pm 16	229 \pm 4	230 \pm 3,5	413 \pm 5,69 ¹
Аммиак, мкмоль/л	92,5 \pm 9,8	112 \pm 16 ¹	132 \pm 11 ¹	195 \pm 12 ¹
Мочевина, ммоль/л	7,0 \pm 0,5	7,3 \pm 0,13	7,2 \pm 0,17	7,5 \pm 0,23

Креатинин, мкмоль/л	94±3,07	97±1,38	106±1,71	129±1,69 ¹
Примечание: ¹ - p<0,05 между значением показателя и нормой.				

При отравлениях легкой степени тяжести концентрация СМП_{254 нм}, значение ЛИИ, а также концентрации в сыворотке крови АЛТ, АСТ и ЛДГ достоверно от нормы не отличались. Обращает на себя внимание увеличение концентрации аммиака плазмы в 1,2 раза (p<0,05) по сравнению с нормой в данной группе больных, что может указывать на формирование функциональной печеночной недостаточности и свидетельствует о высокой чувствительности данного показателя в критических состояниях, что подтверждается результатами экспериментальных работ других авторов [11].

Отравления средней тяжести также не сопровождались достоверным увеличением рассматриваемых показателей по сравнению с нормой, за исключением аммиака, концентрация которого превысила контрольные значения в 1,4 раза (p<0,05).

В случае тяжелого состояния пациента зарегистрированы максимальные проявления эндотоксикоза. Концентрация СМП_{254 нм} превысила норму в 1,6 раза (p<0,05) и составила 0,344–0,359 усл. ед. Значение ЛИИ увеличилось по сравнению с нормой в 1,6 раза (p<0,05) и колебалось в пределах от 1,5 до 3,7 усл.ед. Содержание АЛТ возросло в 1,9 раза (p<0,05) при диапазоне значений от 24,5 до 48,9 ЕД/л. Количество АСТ превысило норму в 1,8 раза (p<0,05) при индивидуальных значениях показателя 23,9–47,2 ЕД/л. Уровень ЛДГ превысил норму в 1,9 раза (p<0,05) и составил 363–449 ЕД/л. Концентрация аммиака превысила контрольный уровень в 2,1 раза (p<0,05) при индивидуальных колебаниях показателя в пределах 153–211 мкмоль/л. О нарастающей недостаточности выделительных систем свидетельствует уровень креатинина, который превысил норму в 1,4 раза (p<0,05) и составил 95,0–166,7 мкмоль/л.

Таким образом, криминальные отравления клозапином сопровождаются формированием эндотоксикоза, нарастающего с тяжестью химической травмы, уже к моменту госпитализации пациента. Эндотоксикоз, по мнению ряда авторов, имеет самостоятельное негативное значение в развитии патологического процесса [10,13]. Аммиак является наиболее ранним маркером эндотоксикоза.

В этой связи изучали гипоаммониемическую и клиническую эффективность аминокислот L-орнитина и L-аспартата. В качестве лекарственного препарата, содержащего указанные аминокислоты и имеющего показания для лечения данной группы больных, использовался «Гепат-Мерц». Выбор препарата определялся его наличием в аптеке базового лечебно-профилактического учреждения.

Как следует из данных, представленных в таблице 2, на момент поступления у всех

пациентов регистрировалось превышение уровня аммиака плазмы крови в 1,7 раза ($p < 0,05$). Через 24 часа, на фоне проводимого лечения, в основной группе концентрация аммиака плазмы крови оказалась в 1,3 раза ($p < 0,05$) ниже аналогичного показателя в контроле. На вторые сутки наблюдений на фоне применения L-орнитина, L-аспартата концентрация аммиака в плазме крови оказалась ниже контрольного уровня в 1,5 раза ($p < 0,05$).

Таблица 2 – Влияние L-орнитина и L-аспартата на уровень аммиака в плазме крови, $n = 57$ ($M \pm m$)

Время исследования	Норма	Контроль, $n=26$	L-орнитин, L-аспартат (Гепа-Мерц), $n=31$
На момент поступления	14 – 95	160±15	162±17
1 сутки	14 – 95	150±13	114±8 ¹
2 сутки	14 – 95	145±12	97±5 ¹
3 сутки	14 – 95	126±10	75±9 ¹
5 сутки	19 – 95	42±5	29±2 ¹
Примечание: ¹ - $p < 0,05$ между основной и контрольной группой			

К третьим суткам в основной группе анализируемый показатель нормализовался и был ниже контрольного значения в 1,7 раза ($p < 0,05$). В контрольной группе концентрация аммиака в плазме крови превышала норму в 1,3 раза ($p < 0,05$). К пятым суткам наблюдали нормализацию показателя в обеих группах. Однако в основной группе значение показателя оказалось в 1,6 раза ($p < 0,05$) ниже контрольного значения. Концентрация аммиака у пациентов основной группы находилась в пределах 21-36 мкмоль/л, в контрольной – 31-67 мкмоль/л.

Из данных, представленных в таблице 3 следует, что применение L-орнитина и L-аспартата сочеталось с уменьшением срока пребывания пациентов в отделении токсикологической реанимации в 1,2 раза ($p < 0,05$), а койко-дня в 1,7 раза ($p < 0,05$). Отсутствие достоверных различий между другими критериями эффективности может быть объяснено незначительным количеством наблюдений.

Анализ влияния гипоаммониемической терапии при криминальных отравлениях клозапином на показатели психологического комфорта, когнитивных функций, представленный в таблице 4, показал, что к третьим суткам уровень депрессии и тревоги в

основной группе в 1,4 раза ($p < 0,05$) ниже, чем в контрольной. Уровень сознания выше в 1,5 раза ($p < 0,05$), интеллектуально-мнестический функции, оцениваемые в тесте MMSE, лучше в 2,1 раза ($p < 0,05$).

Таблица 3 – Влияние L-орнитина и L-аспартата на основные клинические показатели, $n = 57$ ($M \pm m$)

Критерии эффективности	Контроль, $n=26$	L-орнитин, L-аспартат (Гепа-Мерц), $n=31$
Длительность нарушения сознания, часы	39,3±2,1	34,8±3,3
Длительность острой дыхательной недостаточности, часы	41,3±2,7	36,2±2,7
Срок пребывания в отделении токсикологической реанимации (часы)	71,5±3,2	59,8±2,1 ¹
Койко-день (сутки)	10,8±1,1	6,5±3,2 ¹
Примечание: ¹ - $p < 0,05$ между основной и контрольной группой		

Таблица 4 – Влияние L-орнитина и L-аспартата на высшие мозговые функции, $n = 64$ ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Контроль, $n=26$		L-орнитин, L-аспартат (Гепа-Мерц), $n=31$	
		3 сут.	5 сут.	3 сут.	5 сут.
Депрессия, HADS	0–7	28,3±3,2	14,6±2,4 ²	20,1±2,4 ¹	9,1±1,1 ^{1,2}
Тревога, HADS	0–7	24,3±2,7	15,8±3,2 ²	17,3±2,2 ¹	8,4±1,5 ^{1,2}
Уровень сознания, Глазго	15	8,5±0,7	13,7±1,2 ²	12,9±0,3 ¹	13,5±1,1
MMSE	28–30	9,5±1,8	15,2±2,1 ²	20,1±3,0 ¹	29,3±2,8 ^{1,2}
Примечание: ¹ - $p < 0,05$ между значением показателя и аналогичным в контроле; ² - $p < 0,05$ между показателем и его предыдущим значением в группе.					

К пятым суткам, в контрольной группе проявления депрессии уменьшились в 1,9 раза ($p < 0,05$), тревожность – в 1,5 раза ($p < 0,05$). Уровень сознания улучшился в 1,6 раза ($p < 0,05$), интеллектуально-мнестические функции – в 1,6 раза ($p < 0,05$). Это свидетельствует об эффективности проводимого лечения.

В основной группе к пятым суткам депрессия и тревожность снизились соответственно в 2,2 и 2,0 раза ($p < 0,05$). Уровень сознания достоверно не изменился, что

объясняется его нормализацией к третьим суткам. Интеллектуально-мнестические функции улучшились в 1,5 раза ($p < 0,05$). По сравнению с контрольной группой депрессия была выражена меньше в 1,6 раза ($p < 0,05$), тревожность – в 1,9 раза ($p < 0,05$). Интеллектуально-мнестические функции оказались лучше в 1,9 раза ($p < 0,05$).

Полученные результаты подтверждают данные других авторов, показавших клиническую эффективность гипоаммониемической терапии с использованием аминокислот L-орнитина и L-аспартата, при отравлениях психотропными препаратами не криминального характера и алкогольном делирии [14, 15].

Выводы.

1. Среди изученных маркеров эндотоксикоза при криминальных отравлениях клозапином наиболее информативным является аммиак плазмы крови, концентрация которого при отравлении легкой тяжести превышает норму в 1,2 раза ($p < 0,05$), средней – в 1,4 раза ($p < 0,05$), тяжелой – в 2,1 раза ($p < 0,05$).

2. Использование в комплексе лечебных мероприятий внутривенного введения аминокислот L-орнитина и L-аспартата (препарат Гепамерц) в дозе 10 г в течение 5 суток приводит к быстрой нормализацией концентрации аммиака плазмы крови, уменьшению срока пребывания пациентов в отделении токсикологической реанимации в 1,2 раза ($p < 0,05$), койко-дня – в 1,7 раза ($p < 0,05$), ранним восстановлением психологического комфорта и когнитивных функций.

Литература.

1 Алехнович, А.В. Компенсаторные механизмы и приспособительные процессы при острых отравлениях психотропными препаратами / А.В. Алехнович, В.Б. Иванов, К.К. Ильяшенко, А.Н. Ельков – М.: Ваш полиграфический партнер, 2010. – 300 с.

2 Лужников, Е.А. Клиническая токсикология: руководство для врачей / Е.А. Лужников, Л.Г. Костомарова. – М.: Медицина, 2000. – 434 с.

3 Holstege, С.Р. Criminal poisoning: clinical and forensic perspectives / С.Р. Holstege [et. al.] // Jones and Bartlett Publishers, LLC – 2011. – 246 p.

4 Остапенко, Ю.Н. Криминальные отравления клозапином / Ю.Н. Остапенко, Д.Г. Слюндин, А.С. Ливанов [и др.] // Медицинская консультация, 2004. – №4 – С. 7-8.

5 Слюндин, Д.Г. Криминальные отравления клозапином / Д.Г. Слюндин, А.С. Ливанов, В.В. Анучин [и др.] //Анестезиология и Реаниматология, 2007 - №4 -С. 61-64.

- 6 Бонитенко, Ю.Ю. Отравления азалептином. Клиника, диагностика и лечение. / Ю.Ю. Бонитенко, Е.Ю. Бонитенко, Б.В. Батоцыренов //WWW.MEDLINE.RU. – 2006. – Т.7. - С. 29-37.
- 7 Элленхорн, М.Дж. Медицинская токсикология. Диагностика и лечение отравлений у человека: пер. с англ., в 2 т. / М.Дж. Элленхорн. – М.: Медицина, 2003. – 2 т.
- 8 Линг, Л.Д. Секреты токсикологии: пер. с англ. / Л.Д. Луис, Р.Ф. Кларк, Т.Д. Эриксон и др. – М., «Бином»-«Диалект», 2006. – 376 с.
- 9 Лужников, Е.А. Патогенез эндотоксикоза при острых экзогенных отравлениях и методы его коррекции / Е.А. Лужников, Ю.С. Гольдфарб // Эндогенные интоксикации: сб. науч. тр. – СПб., 1994. С. 37.
- 10 Марупов, А.М. Эндотоксикоз при острых экзогенных отравлениях // Неотложная клиническая токсикология / под ред. Е.А. Лужникова. – М.: «Медпрактика-М», 2007. – С.182–199
- 11 Рейнюк, В.Л. Кинетика эндогенного аммиака при отравлениях веществами седативно-гипнотического действия; роль её нарушений в формировании летального исхода: автореф. дис. докт. мед. наук. – СПб., 2008. – 38 с.
- 12 Клеточные механизмы токсичности аммиака / Е.А. Косенко, Ю.Г. Каминский. – СПб; Издательство ЛКИ, 2008 – 288 с.
- 13 Маянский, Д.Н. Лекции по клинической патологии: руководство для врачей / Д.Н. Маянский. – М.; «ГЭОТАР-Медиа», 2008. – 464 с.
- 14 Остапенко Ю.Н. Эффективность препарата Гепамерц в комплексной терапии алкогольного делирия / Ю.Н. Остапенко, А.С. Ливанов, В.Б. Иванов, А.В. Алехнович // Новости анестезиологии и реанимации (медицина критических состояний): информационный сборник. Серия медицина. – М., ВИНТИ РАН, 2005. – №3. – С. 37-39.
- 15 Остапенко Ю.Н. Гипераммониемия при острых отравлениях психотропными средствами и возможность её коррекции / Ю.Н. Остапенко, В.Б. Иванов, А.В. Алехнович, А.С. Ливанов // Consilium medicum, 2006. – Т.8, №7. – С. 10-13.