

УДК 615.9

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЛАЗМАФЕРЕЗА С ПОМОЩЬЮ ИНФУЗИОННОГО АНТИГИПОКСАНТА ЦИТОФЛАВИНА ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ АЗАЛЕПТИНОМ

В.В. Шилов^{1,3}, В.А. Лукин²,
А.Ю. Андрианов^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава РФ, 191015, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», 192242, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное бюджетное учреждение науки «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 191036, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Поиск эффективных методов лечения пациентов с острыми отравлениями, вызванными нейротропными веществами, обусловлен высокой частотой осложнений и летальностью при данной патологии. Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка эффективности применения плазмафереза и плазмафеза в сочетании с антигипоксантами цитофлавином в качестве методов терапии острых отравлений азалептином тяжелой степени. Введение в интенсивную терапию субстратного антигипоксанта цитофлавина на фоне экстракорпоральных методов детоксикации (плазмафереза) положительно влияет на течение острых отравлений азалептином тяжелой степени и проявляется сокращением периода коматозного состояния, уменьшением развития легочных осложнений, сокращением сроков пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии и сроков лечения в стационаре, а также снижением летальности. Комбинированное применение плазмафереза и цитофлавина более значительно снижает гипоксию и эндогенную интоксикацию.

Ключевые слова: азалептин, острые отравления, цитофлавин, плазмаферез.

Введение. Острые отравления азалептином относятся к одним из наиболее тяжелых среди интоксикаций лекарственными препаратами нейротропного действия и сопровождаются высокой летальностью. Тяжесть состояния этой категории больных обусловлена специфическим действием ксенобиотика, развитием токсикогипоксической энцефалопатии, эндотоксикоза, высокой частотой развития осложнений, во многом определяющими как тяжесть течения клинической картины, так и исход химической травмы [1,2]. Поэтому терапия подобного отравления должна быть комплексной и направлена на лечение поражения ЦНС, снижение проявлений

гипоксии и эндогенной интоксикации [3]. В разработке методов терапии при острых отравлениях азалептином основной упор сделан на методы хирургической гемокоррекции [4,5]. Ранее нами было установлено, что среди этих методов приоритетным является плазмаферез [6]. Наряду с использованием плазмафереза для улучшения клинического течения острого отравления, снижения частоты развития осложнений в комплексной схеме лечения была предпринята попытка использовать в качестве корректора последствий гипоксических нарушений субстратный антигипоксанта с широким спектром фармакологического действия «цитофлавин» [7].

Шилов Виктор Васильевич (Shilov Victor Vasilevich), доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой токсикологии, экстремальной и водолазной медицины ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова», 191015, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, vshilov@inbox.ru

Лукин Вадим Анатольевич (Lukin Vadim Anatolevich), кандидат медицинских наук, заведующий отделением токсикологии №2 НИИ скорой помощи им. И.И.Джанелидзе, 192242, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, Vadim.Lukin@mail.ru

Андрианов Андрей Юрьевич (Andrianov Andrey Yurievich), заведующий отделением токсикологии №1 НИИ Скорой помощи им. И.И.Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, andrianov.and@mail.ru

Целью настоящей работы является сравнительная оценка эффективности плазмафереза и плазмафереза в сочетании с цитофлавином в интенсивной терапии у больных с острыми тяжелыми отравлениями азалептином.

Материалы и методы исследования. Материал исследования составили клинические наблюдения и результаты обследования 71 больного с острыми отравлениями азалептином тяжелой степени (45 мужчин и 26 женщин). Все больные госпитализировались в отделение реанимации ЦЛО НИИ СП им. И.И. Джанелидзе ввиду нарушения витальных функций: угнетения сознания до уровня комы II-III степени, а так же центральных нарушений функции внешнего дыхания, в связи с чем всем больным проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Все обследованные пациенты были в возрасте от 22 до 59 лет. Распределение пациентов по группам осуществлялось в зависимости от проводимой терапии: 1) группа, в интенсивную терапию которой был включен плазмаферез (ПА) – 32 человека; 2) группа, интенсивная терапия которых включала в себя проведение плазмафереза и использование цитофлавина (ПА+ЦФ) – 39 человек. Контрольную группу при исследовании показателей эндотоксемии составили 10 физически здоровых лиц в возрасте от 20 до 35 лет (7 мужчин, 3 женщины).

Диагноз отравления верифицировали химико-токсикологическим исследованием биосред (кровь, моча). Количественное определение концентрации азалептина в крови проводилось методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС).

Всем больным с острыми тяжелыми отравлениями азалептином проводили комплексное лечение, включающее восстановление проходимости дыхательных путей с проведением интубации трахеи, санацию трахеобронхиального дерева, ИВЛ респираторами «BIRD 8400STi», «Hamilton C-2», «Savina Drager, катетеризацию центральной вены, зондовое промывание желудка (ЗПЖ) с последующим введением энтеросорбента (полифепан 1 ст. ложка в 100-150 мл воды). Для коррекции волемических, метаболических, водно-электролитных нарушений, улучшения реологических показателей крови, создания гемодиллюзии (оптимальными считались показатели Ht 35-36 %) проводили инфузионную терапию с использованием кристаллоидных растворов (0,9 % NaCl, полиионные растворы, 5 % -10 % растворы глюкозы) и коллоидные растворы (декстраны, гидроксипропилкрахмалы) в соотношении 1:3. Объемы применяемых растворов зависели от тяжести состояния больного. Коррекция метаболического ацидоза проводилась раствором натрия гидрокарбоната в дозах, соответствующих расчетным на основании общепринятых формул. Для нор-

мализации электролитного баланса и профилактики нарушений ритма сердца вводили раствор калия хлорида. Всем больным назначались витамины (аскорбиновая кислота, тиамин бромид, пиридоксин гидрохлорид). Глюкокортикоидные препараты применялись внутривенно по показаниям. Антибактериальную терапию с использованием антибиотиков широкого спектра действия назначали при клинических проявлениях инфекционных осложнений с учетом данных чувствительности микробиологической флоры к антибиотиками. При наличии показаний проводилась симптоматическая терапия. Результаты дезинтоксикационной терапии оценивались с учетом повторных химических анализов крови и мочи.

Операция плазмафереза выполнялась в 1-е сутки госпитализации. Использовалась мембранная технология с применением отечественных перфузионных систем, ПФМ-800 и аппарата Гемос, а также мембранно-центрифужная технология на аппарате Autopheresis C фирмы Baxter вено-венозным доступом. Антикоагуляция достигалась комбинированным методом – общей гепаринизацией (в/в введение 5 тыс.ЕД) и регионарным введением 4%-го гидроцитрата натрия. Объем удаляемой плазмы составлял 1/3 объема циркулирующей плазмы. Цитофлавин вводился ежедневно внутривенно в объеме 20 мл (предварительно растворённых в 500 мл 10 % раствора глюкозы) 2 раза в сутки со скоростью 60 капель в минуту.

Определение олигопептидов (ОП) как маркеров эндогенной токсемии проводили по методу микроопределения пептидных связей с реактивом Лоури [7].

Количественное определение лактата проводилось колориметрическим методом с использованием наборов фирмы Roche (Швейцария) на биохимическом анализаторе COBAS INTEGRA (Франция).

Оценку лабораторных показателей проводили в динамике до и после применения лечебного воздействия, а так же на 1, 2, 3 и 5 сутки.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались на ЭВМ типа IBM-PC с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5). Числовые данные представлены в виде среднего математического и стандартной ошибки ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение. Исследование влияния цитофлавина на динамику элиминации азалептина из крови на фоне применения плазмафереза показало снижение концентрации ксенобиотика начиная с 3 суток, однако достоверных отличий по этому показателю между исследуемыми группами выявлено не было (табл. 1).

Наиболее выраженные клинические эффекты

были отмечены во 2-й группе больных, где продолжительность коматозного периода сократилась до $33,9 \pm 8,6$ часа, что на 41,3% меньше, чем в группе больных у которых цитофлавин не применялся. Включение дополнительно к плазмаферезу в интенсивную терапию субстратного антигипоксанта цитофлавина существенно повышало эффективность проводимого лечения, что отражалось на достоверном сокращении длительности холинолитического синдрома. Длительность холинолитического синдрома в группе больных получивших только плазмаферез составила $44,3 \pm 10,4$ часа, тогда как в группе больных, получавших ПА и ЦФ - $34,59 \pm 9,7$ часа. Наиболее короткий срок пребывания в реанимационном отделении был у пациентов 2 – й группы, составляя $83,1 \pm 14,4$ часа, что в 1,46 раза меньше, чем в группе больных получивших только плазмаферез. Также во 2-й группе больных отмечено наиболее выраженное снижение сроков лечения в стационаре, которые составили $115,5 \pm 25,4$ часа, что в 1,6 раза меньше по сравнению с 1 -й группой. Приме-

нение цитофлавина отразилось и на летальности. В 1 - й группе из 32 пациентов умерло 5 человек (15,6%), во 2 - й группе - 4 больных из 39 обследованных, что составило 10,3%.

Таким образом, наиболее благоприятное течение острых отравлений азалептином выявлено в группе с использованием плазмафереза и цитофлавина, что отразилось на сокращении периода коматозного состояния, уменьшении развития легочных осложнений, сокращении сроков пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии и сроков лечения, а также уменьшении летальности (табл. 2).

На наш взгляд, тяжесть состояния больных обуславливают не только глубина токсического поражения головного мозга, но и вторичные нарушения гомеостаза, во многом определяющие тяжесть течения и исход химической травмы. Гипоксия, эндогенная интоксикация являются непременными спутниками критического состояния, связанными с острым отравлением азалептином, а коррекция метаболических рас-

Таблица 1

Изменение концентрации азалептина в плазме крови (мкг/мл)

Группы исследования	поступление	1 сутки	2 сутки	3 сутки	5 сутки
ПА (n=32)	1,12 ± 0,11	0,83 ± 0,07	0,82 ± 0,04	0,62 ± 0,03	0,29 ± 0,01
ПА+ЦФ (n=39)	1,01 ± 0,12	0,84 ± 0,1	0,75 ± 0,08	0,54 ± 0,05	0,21 ± 0,05

Таблица 2

Сравнительная оценка клинического течения острых отравлений азалептином тяжелой степени в зависимости от проводимой терапии

Показатели	1 группа (n = 32)	2 группа (n=39)
Длительность комы (часы)	53,8 ± 9,6*	33,9 ± 8,6*
Длительность ИВЛ (часы)	57,4 ± 14,7*	37,5 ± 10,6*
Длительность холинолитического синдрома (часы)	44,3 ± 10,4*	34,59 ± 9,7
Развитие пневмонии, n (%)	10 (31,3)	9 (23,1)
Сроки пребывания в ОРИТ (часы)	121,6 ± 15,4*	83,1 ± 14,4*
Сроки пребывания в стационаре	187,8 ± 21,5*	115,5 ± 25,4*
Летальность абс.(%)	5 (15,6 %)	4 (10,3 %)

Примечание: *- p<0,05

Таблица 3

Изменения концентрации олигопептидов (г/л) у больных с острыми отравлениями азалептином тяжелой степени в зависимости от проведенного лечения (M±m)

Показатель	Контроль	Исходно	После	2 сутки	3 сутки
ОП вена плазма (ПА)	0,22 ± 0,05	0,30±0,01 #	0,21±0,01 *	0,24 ± 0,01	0,26 ±0,01
ОП вена плазма (ПА+ЦФ)		0,34 ± 0,02#	0,21±0,02 *	0,22 ± 0,01	0,22± 0,02
ОП вена эритроциты (ПА)	0,27 ± 0,02	0,40±0,02 #	0,3±0,01 # *	0,3±0,01 #	0,30±0,01 #
ОП вена эритроциты (ПА+ЦФ)		0,42±0,03 #	0,3±0,01*+	0,3±0,02	0,27±0,02
ОП артерия плазма (ПА)	0,2 ± 0,04	0,30±0,01 #	0,20±0,01 *	0,22±0,01	0,23±0,01
ОП артерия плазма (ПА+ЦФ)		0,32±0,02 #	0,19±0,02 *	0,22±0,02	0,20±0,02
ОП артерия эритроциты (ПА)	0,24 ± 0,03	0,41±0,02 #	0,30±0,02#*	0,3±0,02 #	0,30±0,02
ОП артерия эритроциты (ПА+ЦФ)		0,43±0,03 #	0,29±0,02 *	0,28±0,01	0,24±0,02 +
ОП моча (ПА)	0,3 ± 0,01	0,42±0,02	0,5±0,02 # *	0,46±0,02	0,40±0,01
ОП моча (ПА+ЦФ)		0,39±0,02	0,5±0,02 # *	0,44±0,04	0,37±0,02

- различия с контрольными данными достоверны ($p < 0,05$), -* - различия с исходными данными достоверны ($p < 0,05$), + - различия между группами ($p < 0,05$)

стройств во многом определяет течение и исходы интоксикации.

Тяжесть заболевания и риск неблагоприятного исхода находятся в непосредственной зависимости от уровня лактата крови. Концентрация лактата в крови является простым и в то же время информативным клиническим показателем адекватности тканевого кровоснабжения и оксигенации. Гиперлактатемия чаще всего свидетельствует о нарушении равновесия между системным обеспечением тканей кислородом и потребностью в нем. Уровень лактата в группе больных, у которых применялся только ПА, был без достоверных изменений и на 3-и сутки нахождения больных в стационаре составил $2,59 \pm 0,54$ ммоль/л (норма $1,2 \pm 0,21$ ммоль/л), ($p < 0,05$), что свидетельствовало о продолжающейся гипоксии тканей. В группе, где использовали ПА в сочетании с ЦФ, отмечалось снижение уровня лактата до $1,8 \pm 0,53$ ммоль/л и соответственно гипоксии тканей.

Таким образом, тяжесть больных при острых отравлениях азалептином обусловлена, помимо

специфических механизмов действия ядов, развитием гипоксии. На наш взгляд, коррекция гипоксии тканей, наряду с мерами традиционной интенсивной терапии, уже с момента поступления больных должна являться одной из основных составляющих интенсивной терапии острых отравлений азалептином.

Гипоксия связана с эндогенной интоксикацией, лабораторным критерием которой является увеличение в крови олигопептидов (ОП).

Наиболее выраженное снижение ОП на эритроцитах венозной и артериальной крови было отмечено в группе пролеченных ПА с ЦФ в сравнении с группой больных, у которых применялся только ПА (табл. 3).

Таким образом, эффекты ПА проявились уже сразу после проведения сеанса и характеризовались снижением концентрации олигопептидов в плазме и на эритроцитах артериальной и венозной крови с одновременным их повышением в моче. Наиболее выраженное снижение ОП в артериальной крови было отмечено в группе пролеченных ПА с ЦФ, что

свидетельствует о более низком терапевтическом эффекте ПА.

Закключение. Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что комбинированное использование цитофлави-на в сочетании с плазмаферезом в схеме лечения

тяжелых форм острых отравлений азалептином позволяет улучшить клиническое течение острой интоксикации, снизить частоту осложнений, сократить сроки пребывания больных в стационаре и уменьшить летальность. что делает этот метод перспективным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ермохина Т.В. Острые отравления азалептином (диагностика, клиника, лечение): Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. М.: 2006.
2. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Острые отравления у взрослых и детей. М: ЭКСМО; 2009.
3. Медицинская токсикология: национальное руководство / под ред. Е. А. Лужникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
4. Elliott E.S., Marken P.A., Ruehter V.L. Clozapine-associated extrapyramidal reaction. Ann Pharmacother. 2000; 34(5): 615 – 618.
5. Fadiran E.O., Leslie J., Fossler M., Young D. Determination of clozapine and its major metabolites in human serum and rat plasma by liquid chromatography using solid-phase extraction and ultraviolet detection. J. Pharm Biomed Anal. 1995; 13(2): 185 –190.
6. Шилов В.В., Александров М.В., Громов М.И., Фёдоров А.В., Андрианов А.Ю., Кузнецов О.А. Возможности применения методов экстракорпоральной детоксикации в лечении острых отравлений азалептином. Эфферентная терапия. 2009; 15 (3-4): 32 – 34.
7. Батоцыренов Б.В. Патогенетические основы интенсивной терапии неспецифических поражений в ранней фазе острых отравлений нейротропными ядами: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2002.
8. Малахова, М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации. Эфферентная терапия. 1995; 1(1, 2): 61 – 64.
1. Ermokhina T.V. Acute poisoning azaleptin (diagnosis, clinical features, treatment) : Cand. pharm. sci. diss. Moscow; 2006 (in Russian).
2. Luzhnikov E.A., Sukhodolova G.N. Acute poisoning in adults and children . M : Eksmo ; 2009 (in Russian).
3. Medical Toxicology: national leadership / pod red. E. A. Luzhnikova M .: GEOTAR- Media 2012 (in Russian).
4. Elliott E.S, Marken P.A, Ruehter V.L. Clozapine-associated extrapyramidal reaction. Ann Pharmacother. 2000; 34(5): 615 – 618.
5. Fadiran E.O, Leslie J., Fossler M., Young D. Determination of clozapine and its major metabolites in human serum and rat plasma by liquid chromatography using solid-phase extraction and ultraviolet detection. J. Pharm Biomed Anal. 1995; 13(2): 185 – 190.
6. Shilov V.V., Aleksandrov M.V., Gromov M.I., Fedorov A.V., Andrianov A.Yu., Kuznetsov O.A. Features of application of methods of extracorporeal detoxification in the treatment of acute poisoning azaleptin. Efferent therapy. 2009; 15 (3-4): 32 – 34 (in Russian).
7. Batotsyrenov B.V. Pathogenetic bases of intensive therapy nonspecific lesions in the early phase of acute intoxication with neurotropic poisons. Dr. med. sci. diss. SPb; 2002 (in Russian).
8. Malakhova M.Ya. Methods Biochemical registration endogenous intoxication . Efferent therapy . 1995; 1 (1, 2): 61 – 64 (in Russian).

REFERENCES:

V.V. Shilov¹, V.A. Lukin², A.U. Andrianov^{2,3}

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF PLASMAPHERESIS EFFECTIVENESS USING INFUSION OF CYTOFLAVIN ANTIHYPOXANT IN ACUTE POISONING BY AZALEPTINI

¹ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 191015, Saint-Petersburg, Russian Federation

² I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, 192242, St. Petersburg, Russian Federation

³ Northwest Scientific Center of Hygiene and Public Health, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 191036, Saint-Petersburg, Russian Federation

Search for effective treatment methods for patients with acute poisoning caused by neuroleptics was motivated by frequent complications and lethality induced by that type of pathology. The object of the present study was a comparative evaluation of application effectiveness of plasma ferase and plasma ferase in combination with antihypoxic cytoflavin as therapy methods to cure acute severe poisonings with azaleptini. The inclusion of substrate anti hypoxic cytoflavin in intensive therapy on the background of extra corporal detoxification methods (plasma ferase) has a positive effect on the course of acute severe poisonings by azaleptini and manifests in a shorter duration of comatose state, lesser development of pulmonary complications, shorter terms of inpatient hospital treatment and decreased lethality as well. The combined use of plasma ferase and cytoflavin significantly reduces hypoxia and endogenous intoxication.

Keywords: azaleptini, acute poisonings, cytoflavin, plasma ferase

Материал поступил в редакцию 17.05.2016 г.