

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ И ПРИМЕНЕНИЕ КОРТЕКСИНА

А.В. Алехнович, кандидат медицинских наук; **В.Б. Иванов**, профессор
Гос. Институт усовершенствования врачей, Мин. обороны Российской Федерации,
А.С. Ливанов, кандидат медицинских наук; **А.В. Воробьев**; **Д.Г. Слюндин**
Гор. клиническая больница № 33 им. проф. А.А. Остроумова, Москва, Россия

CORTEXIN USE IN CASES OF ACUTE INTOXICATION WITH PSYCHOPHARMACOLOGICAL SUBSTANCES

A.V. Alekhovich, Candidate of Medical Sciences, and **V.B. Ivanov**, MD;
Institute of Advanced Medical Training of the Ministry of Defense of the Russian Federation
A.S. Livanov, Candidate of Medical Sciences; **A.V. Vorobyev**, and **D.G. Slundin**
Prof. A.A. Ostroumov Municipal Hospital No.33, Moscow, Russia

Cortexin used in cases of acute intoxication with psychopharmacological substances decreases the duration of coma two times and reduces the incidence of pulmonary complications, the duration of treatment, and the incidence of lethal outcomes.

Состояние вопроса

Острые отравления психофармакологическими веществами тяжелой степени всегда сопровождаются токсико-гипоксическим поражением центральной нервной системы (ЦНС). Нарушается регулирующая функция ЦНС, прежде всего дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности, что во многом определяет тяжесть состояния и исход острой химической травмы [1–8].

Патологические процессы, лежащие в основе любой приобретенной энцефалопатии, приводят к расстройству интегративной функции головного мозга и возникновению новой неустойчивой нервной организации. Неравномерность поражения различных структур мозга приводит к асинхронизации его деятельности. Современные представления о процессах, возникающих при повреждении мозговой ткани, дают основание для применения препаратов пептидной структуры – цитомединов [9–10]. В настоящем исследовании был использован кортексин – один из наиболее эффективных препаратов этого класса [11].

В состав кортексина входят глутаминовая, аспарагиновая, аланиновая, пролиновая и др. аминокислоты. Он оказывает метаболическое, церебропротективное, ноотропное, противосудорожное действие; регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина, оказывает ГАМК-ергическое влияние, обладает антиоксидантным свойством, восстанавливает биоэлектрическую активность мозга. Имеются указания о способности препарата снижать токсические эффекты нейротропных средств у животных [9].

Кортексин обычно используется для лечения ишемического и геморрагического инсульта, ЧМТ, нейроинфекций, эпилепсии, энцефалопатий, для коррекции функционального состояния ЦНС при экстремальном воздействии [12]. Вместе с тем следует отметить, что сведения о его клинической эффективности при острых отравлениях психофармакологическими веществами отсутствуют.

Цель работы – оценить клиническую эффективность кортексина при острых отравлениях психотропными веществами тяжелой степени.

Материал и методы

Обследованы 46 больных в возрасте от 19 до 56 лет с острыми отравлениями психофармакологическими веществами тяжелой степени. Данные о составе и токсикологической характеристике исследуемых групп представлены в табл. 1.

В 1-ю (контрольную) группу, получавшую общепринятую терапию, включены 24 пациента (18 мужчин и 6 женщин), средний возраст которых составил $32,5 \pm 4,0$ года. У 3 пациентов данной группы в биосредах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии были обнаружены трициклические антидепрессанты (амитриптилин), у 21 больного – нейролептики (лепонекс).

Во 2-ю (основную) группу, получавшую дополнительно к общепринятой терапии кортексин по 10 мг внутримышечно на 1 мл 0,9%-ного раствора NaCl в течение 10 дней, включены 22 пациента (17 мужчин и 5 женщин), средний возраст которых составил $33,2 \pm 3,8$ года. У 3 из них в биосредах определены трициклические антидепрессанты (амитриптилин), у 19 – нейролептики (лепонекс).

Пациенты обеих групп получали общепринятое лечение, включавшее в себя мероприятия по прекращению дальнейшего поступления токсиканта в организм и ускоренному его выведению, интенсивную патогенетическую и симптоматическую терапию, а также профилактику и лечение осложнений [5, 6].

Таблица 1. Половозрастные и токсикологические характеристики обследованных

Характеристика	1-я группа (n=24)	2-я группа (n=22)
Мужчины	18 (75%)	17 (77%)
Женщины	6 (25%)	5 (23 %)
Средний возраст (лет)	$32,5 \pm 4,0$	$33,2 \pm 3,8$
Время с момента отравления до начала реанимационных мероприятий в условиях стационара (час.)*	$4,3 \pm 1,5$	$3,4 \pm 1,5$
Результаты токсикологического исследования биосред		
Трициклические антидепрессанты	3	3
Нейролептики	21	19

* По данным анамнеза и медицинской документации догоспитального этапа.

Оценка тяжести состояния, неврологического статуса (осмотр, выявление неврологических симптомов – наличия анизокории, роговичного и зрачкового рефлексов, болевого раздражения, менингеальных синдромов, патологических стопных знаков) с регистрацией уровня сознания по шкале Глазго и рутинные лабораторно-инструментальные исследования, обязательные в отделении токсикологической реанимации (ОТР), выполнялись ежедневно в течение первых 10 суток стационарного лечения.

По показаниям проводились компьютерная томография и эхоэнцефалография, консультации нейрохирурга и невропатолога.

Для изучения нарушений когнитивных функций и степени их восстановления в результате лечения использовалась шкала MMSE. Социальная адаптация оценивалась по суммарному показателю индекса Бартела (Σ -ИБ). Психологическое благополучие исследовали при помощи госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).

Качественное и количественное определение токсикантов выполнялось методом высокоэффективной газожидкостной хроматографии на хроматографе REMEDI HS фирмы BIORAD (США).

Полученные в процессе исследования данные обрабатывались с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5).

Результаты и их обсуждение

Состояние всех пациентов на момент поступления в отделение токсикологической реанимации оценивалось как тяжелое. Тяжесть состояния определялась наличием выраженной токсико-гипоксической энцефалопатии (ТГЭ) с уровнем сознания 4 балла по шкале Глазго. Всем пациентам потребовалось проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

По данным рентгенологического обследования, у всех больных диагностировалось снижение воздушности легочной ткани.

На фоне проводимого лечения у пациентов 2-й группы, получающих дополнительно кортексин, к 2-м суткам (в среднем через 30,2 часа) купировалось коматозное состояние (табл. 2), уровень сознания достигал 9 ± 1 баллов по шкале Глазго. В то же время больные 1-й группы более 42 часов оставались в коме с уровнем сознания, не превышающим 7 ± 1 баллов по шкале Глазго. К 3-м суткам госпитализации у пациентов 2-й группы отмечались повышение уровня сознания до 11 ± 2 баллов по шкале Глазго, нормализация клинических анализов крови (табл. 3).

Течение химической болезни у больных 1-й группы было менее благоприятным. Хотя на 3-й день лечения они выходили из коматозного состояния, уровень их сознания не превышал 8 ± 1 баллов по шкале Глазго. Начиная с 3-х суток лечения и в последующем течение основного заболевания в 58% случаев осложнялось развитием гнойных осложнений (бронхиты, пневмонии, абсцессы).

Таблица 2. Показатели клинической эффективности кортексина

Показатель	1-я группа (n=24)	2-я группа (n=22)
Время экспозиции яда, часы	17,6±1,3	17,2±1,8
Длительность коматозного состояния, часы	42,5±2,9	30,2±1,0*
Длительность периода ИВЛ, часы	37,5±1,4	20,1±2,3*
Длительность пребывания больных в ОТР, часы	98,2±6,8	56,8±4,7*
Длительность пребывания больных в стационаре, сутки	29±1	23±1*
Частота развития гнойных легочных осложнений	14 (58%)	9 (36%)*
Летальность, %	9 (37,5%)	6 (27%)**

* – достоверность различий между группами $p < 0,05$;** – достоверность различий между группами $p < 0,05$.

На этом фоне в периферической крови пациентов отмечалось нарастание лейкоцитоза, палочкоядерного сдвига влево и СОЭ. У них также сохранялась умеренная гипергликемия.

К 10-м суткам лечения у больных 2-й группы отмечалась выраженная положительная динамика: практически купировались проявления ТГЭ, уровень сознания повышался до 14 ± 1 баллов по шкале Глазго. Лабораторные показатели крови и мочи оставались в пределах нормальных значений.

У больных 1-й группы к 10-м суткам госпитализации также отмечалась положительная динамика. Однако сохранялись выраженные проявления ТГЭ, а уровень сознания повышался лишь до 11 ± 2 баллов по шкале Глазго. При этом у большинства пациентов сохранялись патологические изменения в лабораторных показателях (лейкоцитоз – до $11,1 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, относительная лимфопения), что, вероятно, в значительной степени связано с развитием инфекционных осложнений в соматогенном периоде.

Таблица 3. Динамика некоторых показателей крови

Показатели	1-е сутки	3-и сутки	10-е сутки
Лейкоциты – $\times 10^9/\text{л}$ (I)	9,8±1,2	11,5±1,3	11,1±1,2
Лейкоциты – $\times 10^9/\text{л}$ (II)	9,6±1,9	10,7±2,2	9,4±1,9
Палочкоядерные – % (I)	8±0,7	8,3±0,9	12,0±2,1
Палочкоядерные – % (II)	7±1,1	7,8±0,8	7,2±1,3
Лимфоциты – % (I)	13±1,0	10,2±3,1	9,9±2,3
Лимфоциты – % (II)	13±1,9	16,7±1,2	17,1±1,4*
Глюкоза – ммоль/л (I)	7,0±0,3	7,1±1,1	6,2±1,0
Глюкоза – ммоль/л (II)	6,9±0,5	6,4±0,7	4,5±0,5

(I) – контрольная группа (n=24); (II) – основная группа (n=22);

* – достоверность различий между группами $p < 0,05$.

В целом течение отравлений у больных на фоне применения кортексина оказалось более благоприятным. Во 2-й группе продолжительность коматозного состояния была на 12,3 часа, время респираторной поддержки в режиме ИВЛ – на 17,4 часа, длительность пребывания в ОТР – на 41,4 часа меньше, чем в 1-й группе. Гнойные легочные осложнения (бронхиты, пневмонии) развивались в 1,75 раза реже, а количество койко-дней было на 6 суток меньше, чем в 1-й группе. Летальность во 2-й группе оказалась на 10,5% ниже, чем в 1-й.

Влияние кортексина на когнитивные функции, показатели психологического благополучия и социальной адаптации пациентов, отравленных психофармакологическими веществами, исследовалось на 3-й и 10-е сутки госпитализации, что было связано с тяжелым состоянием больных при поступлении и в 1-й день госпитализации (табл. 4).

Таблица 4. Динамика психологических тестов

Показатель	3-й день	10-й день
MMSE (I)	9,5 ± 1,2	15,6 ± 1,4
MMSE (II)	17,9 ± 0,9*	28,0 ± 1,2*
HADS - депрессия (I)	12,1±2,0	8,0±1,7
HADS - депрессия (II)	7,1±0,9*	5,6±0,8*
HADS - тревожность (I)	11,3±1,8	7,3±1,8
HADS - тревожность (II)	6,8±1,3*	3,7±1,1*
Σ - ИБ (%) (I)	18,1±2,3	34,2±3,4
Σ - ИБ (%) (II)	27,2 ± 1,9*	71,8 ± 4,5*

* $p < 0,01$ – достоверность различий между группами;

(I) – контрольная группа; (II) – основная группа.

На 3-й день лечения во 2-й группе имело место значительное улучшение когнитивных функций (MMSE превышал 2/3 максимально-го значения), что соответствовало умеренным проявлениям деменции и достоверно превышало аналогичный показатель 1-й группы в 1,9 раза. Σ-ИБ был в 1,5 раза выше по сравнению с 1-й группой, что также свидетельствовало о повышении уровня социальной адаптации больных, то есть их способности к самообслуживанию.

Изучение психологического благополучия по показателям тревоги и депрессии показало, что пациенты 1-й группы находятся в более угнетенном состоянии, чем больные 2-й группы.

Следовательно, применение кортексина у больных с острыми отравлениями психотропными веществами способствует купированию проявлений ТГЭ и восстановлению когнитивных функций, нормализации психического состояния и социальной адаптации пациентов начиная с 3-х суток от начала интенсивной терапии.

К 10-м суткам лечения во 2-й группе отмечалось практически полное восстановление высшей нервной деятельности. В частности, у пациентов регистрировалась нормализация когнитивных функций (MMSE соответствовал норме). Одновременно у больных отмечалось повышение уровня социальной адаптации (Σ -ИБ составлял $71,8 \pm 4,5$ балла). Уровень депрессии и тревоги находился в пределах нормы – 0-7 баллов.

В 1-й группе к 10-м суткам лечения на фоне умеренно выраженных клинических признаков ТГЭ выявлялась значительная недостаточность когнитивных функций (MMSE оставался в 2 раза меньше максимального значения). Относительно низким оставался уровень социальной адаптации (Σ -ИБ не превышал $34,2 \pm 3,4$ балла). Необходимо отметить, что к 10-м суткам лечения изучаемые показатели когнитивной сферы и социальной адаптации у больных 1-й группы были в 1,8-2,1 раза ниже, чем во 2-й. Показатель депрессии соответствовал субклинически выраженным проявлениям (6-10 баллов), показатель тревоги находился в пределах нормы (табл. 4).

Полученные результаты свидетельствуют о существенном нормализующем влиянии кортексина на высшую нервную деятельность у больных с острыми отравлениями психофармакологическими веществами тяжелой степени. Применение кортексина способствует восстановлению когнитивных функций и психологического комфорта, а также повышению уровня социальной адаптации данной категории пациентов, что в значительной степени повышает качество их жизни как в период стационарного лечения, так и после его окончания.

Выводы

1. Кортексин у пациентов с отравлениями психофармакологическими веществами тяжелой степени способствует сокращению длительности токсико-гипоксической комы, уменьшению периода ИВЛ, числа легочных осложнений, продолжительности пребывания в ОТР и стационаре, а также летальности.

2. На основании полученных результатов считаем целесообразным включение кортексина (по 10 мг внутримышечно на 1 мл 0,9%-ного раствора NaCl в течение 10 дней) в комплекс лечебных мероприятий при острых отравлениях психотропными веществами.

Список литературы

1. Буянова А.Н., Канус И.И., Илюкевич Г.В. Особенности течения и интенсивной терапии длительных коматозных состояний у больных с острыми экзогенными отравлениями // Клинические аспекты постгипоксических энцефалопатий. Реабилитация коматозных и посткоматозных состояний: Сборник материалов науч.-практ. конф. М., 1999. С. 26–28.
2. Калмансон М.А. Гипоксия и ее коррекция у больных с острыми отравлениями ядами нейротропного действия // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2001. 40 с.
3. Ливанов Г.А., Калмансон М.А., Батоцыренов Б.В. Нарушения транспорта кислорода при острых отравлениях. Принципы дифференцированного подхода к диагностике и интенсив-

- ной терапии // Тезисы докладов VII Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. СПб, 2000.
4. Ливанов Г.А., Куценко С.А., Глушков С.И. и др. Роль нарушений системы антиоксидантной защиты в формировании критических состояний у пациентов с острыми тяжелыми отравлениями веществами с угнетающим действием на ЦНС и возможности их коррекции препаратом «Реамберин» // Международный медицинский журнал. 2001. № 6. С. 529–533.
 5. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000. 434 с.
 6. Лужников Е.А., Остапенко Ю.А., Суходолова Г.Н. Неотложные состояния при острых отравлениях (диагностика, клиника, лечение). М.: Медпрактика, 2001. 220 с.
 7. Новиков Г.Д., Суворов А.В., Макаров И.А. Затянувшиеся комы при острых отравлениях // Клинические аспекты постгипоксических энцефалопатий. Реабилитация коматозных и посткоматозных состояний // Сборник материалов науч.-практ. конф. М., 1992. С. 95–96.
 8. Остапенко Ю.Н. Острые отравления наркотиками как проблема неотложных состояний в клинической токсикологии: Неотложные состояния в наркологии / Под ред. Б.Д. Цыганкова. М.: Медпрактика, 2002. С. 24–29.
 9. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). СПб.: Наука, 1996. 74 с.
 10. Rees R.C. Cytokines: Their role in regulation immunity and the response to infection // Rev. Med. Microbiol. 1992. V. 3. № 1. P. 9–14.
 11. Комаров Ф.И. Перспективы использования пептидных биорегуляторов (цитомединов) в клинической медицине // Пептидные биорегуляторы – цитомедины. СПб., 1994. С. 3–4.
 12. Регистр лекарственных средств России-2003. Вып. 10. М., 2003. 1438 с.