

MEDLINE.RU ТОМ 20, КЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ, 22 ЯНВАРЯ 2019

**ОСОБЕННОСТИ КОНЦЕНТРАЦИОННОГО И ВРЕМЕННОГО ФАКТОРОВ У  
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ  
ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ**

Белова М.В.<sup>1,2</sup>, Ильяшенко К.К.<sup>1</sup>, Симонова А.Ю.<sup>1</sup>, Поцхверия М.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ г. Москвы НИИ скорой помощи имени Н.В.Склифосовского ДЗ г. Москвы,

129090, Москва, Б.Сухаревская пл, д.3. e-mail: sklif@zdrav.mos.ru

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО) Минздрава России, 123242, Москва, Баррикадная ул., 2

**Резюме.**

Обследовано 406 пациентов в возрасте от 60 до 93 лет с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами различной тяжести. Проанализированы номенклатура препаратов, вызвавших отравление, их сочетания. Проведен мониторинг концентраций веществ в крови и моче. Установлено, что у пациентов старше 60 лет регистрируются терапевтические концентрации препаратов в крови при отравлении легкой степени в случае употребления одного препарата, и средней и тяжелой степени – при сочетанном приеме нескольких лекарств. Для этой категории лиц характерно длительное выведение психофармакологических препаратов из организма на фоне лечебных мероприятий, что влияет на течение отравления и может способствовать смертельному исходу как в результате длительной интоксикации, так и развития жизнеугрожающих осложнений.

**Ключевые слова:** гериатрия, острые отравления, психофармакологические средства, концентрации

**FEATURES OF CONCENTRATIVE AND TEMPORAL FACTORS IN  
GERONTOLOGICAL PATIENTS WITH ACUTE POISONS WITH  
PSYCHOPHARMACOLOGICAL PREPARATIONS**

Belova M.V.<sup>1,2</sup>, Ilyashenko K.K.<sup>1</sup>, Simonova A. Yu.<sup>1</sup>, Potskhveriya M.M.<sup>1,2</sup>

*1-State Budgetary Institution of Moscow "N.V.Sklifosovsky Research Institute of*

*Emergency Medicine", Moscow Department of Healthcare,*

*129090, Moscow, Bolshaya Sucharevskaya squ., 3. e-mail: sklif@zdrav.mos.ru,*

*maniabel@gmail.com*

*2-Federal State Budgetary Educational Institution Additional Professional Education*

*"Russian Medical Academy Continuous Professional Education", Ministry of Health Russian*

*Federation. 123242, Moscow, Barrikadnaya St., 2*

**Summary**

406 patients aged 60 to 93 years with acute poisoning by psychopharmacological drugs of varying severity were examined. The nomenclature of drugs that caused poisoning and their combinations are analyzed. Concentrations of chemical substances in blood and urine were monitored. It was found that in patients older than 60 years of age, therapeutic blood concentrations of drugs are recorded mild poisoning in the case of using one drug, and moderate and severe degree when combined intake of several drugs. This category of persons is characterized by prolonged excretion of psychopharmacological drugs from the body against the background of therapeutic measures, which affects the course of poisoning and can contribute to death as a result of prolonged intoxication and the development of life-threatening complications.

**Key words:** geriatrics, acute poisoning, psychopharmacological drugs, concentrations

**Введение.** Согласно демографической статистике в настоящее время в России около 12,5 % населения составляют лица старше 60 лет [1]. В последние годы увеличилась доля таких лиц и среди пациентов токсикологического профиля [2].

Известно, что с возрастом усиливаются и учащаются побочные эффекты от проводимой фармакотерапии. Это обусловлено физиологическими процессами, сопровождающими старение, среди которых большое значение придается элиминационной способности почек [3].

Течение токсического процесса определяется тремя основными факторами: пространственным, временным и концентрационным. Количество поступившего в организм токсиканта, концентрация его в биологических средах организма, в частности в крови, обуславливает тяжесть отравления. Временной фактор отражает связь между временем действия токсиканта и его токсическим эффектом [4]. Имеются сведения об изменении токсикокинетики психофармакологических препаратов (ПФП) при острых отравлениях у лиц трудоспособного возраста [5]. В то же время вопросы поведения лекарств при отравлениях ПФП у пациентов старшего возраста в литературе недостаточно освещены, что затрудняет выбор оптимальных вариантов лечения у этой категории больных.

**Цель работы:** изучение концентрационного и временного факторов при острых отравлениях психофармакологическими препаратами (ОПФП) у пациентов старше 60 лет.

**Материалы и методы:** Обследовано 406 пациентов с ОПФП в возрасте от 60 до 93 лет, находившихся на лечении в НИИ СП им. Н.В.Склифосовского. 296 из них (73%) составили женщины, 110 (27%) – мужчины. При поступлении в стационар больные были разделены по тяжести отравления: легкой степени – 130 человек; средней – 115 человек и тяжелой – 161. Смертельный исход заболевания зарегистрирован у 80 пациентов, что составило 19,7% от всех рассмотренных случаев.

У всех больных диагноз ОПФП был подтвержден путем идентификации ПФП и/или их метаболитов в моче, а у 60 человек также и в крови при поступлении в стационар. В дальнейшем проводили наблюдение за динамикой выведения выявленных веществ с мочой, а у 32 – за концентрациями ПФП и их метаболитов в крови. Для скрининг-диагностики и качественного обнаружения ПФП в моче использовали иммунохроматографический метод и тонкослойную хроматографию. Подтверждающие исследования и количественное определение ПФП и их метаболитов в моче и сыворотке крови проводили методом хромато-масс-спектрометрии.

**Результаты.** По результатам химико-токсикологического анализа было установлено, что в 42,6% случаев (173 пациента) отравление произошло вследствие приема одного препарата, у 233 человек (57,4%) – двух и более ПФП.

Один препарат обнаруживался в 71,5% случаев отравлений легкой степени, 41,7% – средней тяжести и в 21,1% - отравлений тяжелой степени. При этом у пациентов с отравлениями легкой и средней тяжести, в основном, выявляли бензодиазепины (феназепам, диазепам) или фенobarбитал, в отдельных случаях – димедрол, дономил, в терапевтических и пороговых концентрациях; при тяжелых ОПФП – клозапин, amitриптилин, хлорпротексен и другие антидепрессанты и также карбамазепин, фенobarбитал.

При сочетанных отравлениях наиболее часто были обнаружены сочетания двух препаратов барбитурового и бензодиазепинового ряда. Реже – amitриптилина или клозапина с бензодиазепинами. В единичных случаях производные бензодиазепина сочетались с карбамазепином, производными фенотиазина, дономилом.

У 61 человека отравления произошли вследствие приема трех и более ПФП. При этом были выявлены сочетания представителей различных фармакологических групп – снотворно-седативного действия, нейролептиков, антидепрессантов, антигистаминных и других средств.

Анализируя концентрации препаратов в крови, обнаруженные при поступлении больных в стационар, и сопоставляя их с клинической картиной, было установлено, что признаки интоксикации у части пожилых пациентов проявляются уже при уровнях препаратов, которые принято считать терапевтическими или пороговыми токсическими. Такие концентрации обнаруживались при легких и среднетяжелых моноотравлениях, а также при сочетанных отравлениях тяжелой степени.

Ряд авторов отмечает особенности влияния терапевтических доз лекарств на организм в старческом возрасте, объясняя это уменьшением в тканях числа специфических рецепторов, при том, что чувствительность последних к лекарственным воздействиям увеличивается и извращается [6]. Так, ПФП могут давать неожиданно более сильные эффекты при терапевтических концентрациях в крови. Например, седативное действие бензодиазепинов проявляется при более низких концентрациях в крови, чем у молодых, и пролонгируется. У отдельных лиц при терапевтическом приеме отмечаются признаки передозировки. Нейролептики, антидепрессанты, особенно группы третичных аминов, могут давать длительный седативный эффект со спутанностью сознания, экстрапирамидными симптомами, ортостатической гипотензией и задержкой мочеиспускания. Авторы объясняют это изменением метаболизма указанных веществ, в связи с возрастными изменениями печени [7,8].

Ранее нами было показано, что у лиц работоспособного возраста при сочетанных отравлениях токсические эффекты проявляются при терапевтических и пороговых концентрациях ПФП в связи с синергизмом их действия [5]. Поэтому обнаружение низких концентраций при сочетанных отравлениях у геронтологических больных объяснимо.

Временной фактор оказывает большое влияние на уровни токсикантов, особенно липофильных веществ, в крови. Только у 27,7% пациентов время поступления в стационар не превышало 5 часов после приема токсиканта. Тяжесть отравления у них

оценивалась как средняя или тяжелая. В их крови обнаруживались токсические концентрации амитриптилина, фенobarбитала, diazepam, феназепама в широком диапазоне.

В 28,7% случаев время от приема токсикантов до оказания специализированной медицинской помощи превышало 10 часов. За этот период большинство ПФП имело возможность не только всосаться, но и распределиться в ткани и депонироваться там, а также частично метаболизировать. На это указывает возрастание концентраций ПФП в крови у 13 пациентов на фоне инфузионной терапии в первые сутки и последующее длительное их снижение. Подобная ситуация наблюдалась при отравлениях фенobarбиталом, лепонексом, производными 1,4-бензодиазепамина, фенотиазина (аминазин, тизерцин) и в 5 случаях совместного приема барбитуратов и бензодиазепинов (феназепам-фенobarбитал, diazepam-фенobarбитал).

Известно, что с возрастом происходит относительное увеличение содержания жира в организме и снижение – мышечной массы и жидкости. Повышение массы жира в организме увеличивает объем распределения липофильных препаратов (например, diazepam, лепонекса, фенотиазинов), что может способствовать задержке их в организме и увеличивать период полувыведения [1].

Помимо чисто фармакокинетических процессов, распределение лекарственных средств у пожилых изменяют также циркуляторные нарушения: снижение сердечного выброса, замедление кровотока, перераспределение регионального кровотока, изменение тканевой проницаемости. При этом страдает периферический, почечный и печеночный кровоток. Снижение печеночного кровотока ведет к уменьшению метаболического клиренса лекарственных средств, скорость метаболизма которых определяется кровотоком [1,7,8].

Динамическое наблюдение за концентрацией ПФП в крови и моче пациентов выявило длительное пребывание их в кровотоке и замедленное выведение с мочой даже на фоне терапии.

Сроки обнаружения в моче для разных ПФП составляют 1,2 до 5,3 суток, причем у ряда пациентов в случаях сочетанных отравлений препараты и их метаболиты обнаруживались до 8 суток. При сочетанном приеме статистически значимо удлиняется время выведения из организма клозапина, барбитуратов и бензодиазепинов более чем на сутки, карбамазепина вдвое, и практически не изменяется выведение амитриптилина. Более длительное выведение у лиц пожилого возраста наблюдается и при терапевтическом приеме лекарственных препаратов, в связи со снижением функциональных возможностей почек в результате атрофии преимущественно кортикального слоя, уменьшения количества активных клубочков. После 50-летнего возраста артериолонефросклероз приводит к уменьшению функции выделения в среднем на 1% в год. Отмечено, что параллельно снижению скорости клубочковой фильтрации происходит частичная потеря канальцевой секреции и реабсорбции [7].

В процессе исследования было установлено, что у лиц с осложненным течением отравления, а также с неблагоприятным исходом длительность пребывания ПФП в организме была больше, чем при благоприятном течении и исходе заболевания. Так, у умерших в последствии больных как в случаях моно-, так и сочетанных отравлений длительность пребывания токсикантов в крови статистически значимо выше в 1,4- 1,5 раза, чем у выживших.

Из выше изложенного следует, что длительность пребывания токсиканта в организме влияет на течение отравления – может способствовать смертельному исходу, как в результате длительной интоксикации, так и развития жизнеугрожающих осложнений.

**Выводы:** 1. У отдельных пациентов геронтологического возраста отравления легкой степени регистрируются при терапевтической концентрации в крови психофармакологического средства одного наименования, а при наличии в крови терапевтических концентраций двух и более лекарств разных фармакологических групп развиваются отравления более тяжелой степени.

2. Для пациентов старше 60 лет с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами характерно длительное выведение токсиканта из организма на фоне лечебных мероприятий. При сочетанных отравлениях этот период от 1,4 до 2,2 раза продолжительнее, чем при моно отравлениях.

3. Лица геронтологического возраста с отравлениями психофармакологическими препаратами требуют более длительного контроля токсикантов в биосредах организма для оптимизации проводимого лечения.

## Литература

1. Лазебник Л.Б. Старение. Профессиональный врачебный подход. /Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В., Ли Е.Д., Скотников А.С., ред.// Нац. руководство. М.: Эксмо; 2014.
2. Ильяшенко К.К. Структурный анализ острых экзотоксикозов в пожилом и старческом возрасте. /Ильяшенко К.К., Симонова А.Ю., Белова М.В.// Токсикологический вестник; 2017;1:10-14
3. Андреев А.Г. Особенности острых отравлений у лиц пожилого возраста. /Андреев А.Г., Козак М.В., Гладченко Ю.Л., Парфенов Л.Л.// 31.01. 2012. Код доступа: <http://tele-conf.ru/seksiya-7.-problemyi-meditsiny-i-psihologii/osobennosti-ostryih-otravleniy-u-lits-pozhilogo-vozrasta.html>
4. Медицинская токсикология: национальное руководство / Лужников Е.А., ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
5. Поцхверия М.М. Комбинированные с этиловым алкоголем и сочетанные отравления психотропными препаратами. /Поцхверия М.М., Ильяшенко К.К., Карева М.В., Белова М.В., Лисовик Ж.А. // Анестезиология и реаниматология; 2008;6:34-36.
6. Белоусов Ю.Б. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: руководство. / Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., ред. // М.:Litterra; 2002.
7. Белоусов Ю.Б. Особенности применения лекарства в гериатрической практике. / Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. // Фарматека; 2008;8:13-19.
8. Газизов Р.М. Основы лекарственной терапии в пожилом и старческом возрасте. / Газизов Р.М. // Медицинская практика; 2010; 41(2):11-14.

## Literature

1. Lazebnik L. B. Aging. The professional medical approach. / Lazebnik L. B., Vertkin A. L., Konev V. Y., Li E.D., Skotnikov A.S., ed. // National guide. Moscow: Eksmo, 2014. (in Russian)
2. Ilyashenko K. K. Structural analysis of acute poisonings in elderly and senile age. / Ilyashenko K. K., Simonova A. Yu., Belova M.V. // Toksikologicheskyi vestnik (Toxicological Review); 2017; 1: 10-14. (in Russian)
3. Andreev, A. G.. Characteristics of acute poisoning in the elderly. / Andreev, A. G., Kozak, M. V., Gladchenko, Y. L., Parfenov, L. L.// (in Russian) Available at: <http://tele->

[conf.ru/sektsiya-7.-problemyi-medsinyi-i-psihologii/osobennosti-ostryih-otravleniy-u-lits-pozhilogo-vozrasta.html](http://conf.ru/sektsiya-7.-problemyi-medsinyi-i-psihologii/osobennosti-ostryih-otravleniy-u-lits-pozhilogo-vozrasta.html)

4. Medical toxicology: national guidance . Luzhnikov E.A., ed. Moscow:GEOTAR-Media; 2012. (in Russian)
5. Potskhveria M.M. Combined with ethyl alcohol and combined poisoning with psychotropic drugs. / Potskhveria M.M., Ilyashenko K.K., Kareva M.V., Belova M.V., Lisovik J.A.// Anesthesiologia and reanimatologia (Anesthesiology and Intensive Care); 2008; 6: 34-37. (in Russian)
6. Belousov Yu. B. Fundamentals of clinical pharmacology and rational pharmacotherapy: A guide for practitioners. /Belousov Yu. B., Leonova M. V., ed. // Moscow: Litterra; 2002. (in Russian)
7. Belousov Yu. B. Features of the use of drugs in geriatric practice. /Belousov Yu. B., Leonova M. V., ed. // Pharmateca; 2008; 8:13-19 (in Russian)
8. Gazizov R. M. Fundamentals of drug therapy in elderly and senile age. /Gazizov R. M. //Medicinskaja praktika (Medical practice); 2010; 41 (2): 11-14. (in Russian)

**Статья опубликована в журнале Medline.ru, том 20, ст.7 2019 год.**