

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПОКСАНТОВ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ ПСИХОТРОПНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

А. В. Алехнович<sup>1</sup>, К. К. Ильяшенко<sup>2</sup>, А. Н. Ельков<sup>2</sup>, Н. Ф. Леженина<sup>2</sup>, А. С. Ливанов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Кафедра военной токсикологии и медицинской защиты, Москва,

<sup>2</sup> НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского; Центр лечения острых отравлений, Москва,

<sup>3</sup> ГКБ № 33 им. профессора А. А. Остроумова; Отделение лечения острых отравлений, Москва

## Comparative Assessment of the Clinical Efficacy of Antihypoxants in Patients with Acute Poisoning by Psychotropic Agents

A. V. Alekhnovich<sup>1</sup>, K. K. Ilyashenko<sup>2</sup>, A. N. Yelkov<sup>2</sup>, N. F. Lezhenina<sup>2</sup>, A. S. Livanov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Military Toxicology and Medical Defense, State Institute for Postgraduate Training of Physicians, Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> Center for Treatment of Acute Poisoning, N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow

<sup>3</sup> Unit Treatment of Acute Poisoning, Professor A. A. Ostroumov City Clinical Hospital Thirty-Three, Moscow

С целью определения в сравнительном аспекте клинической эффективности антигипоксанта с различными механизмами действия были изучены результаты лечения 218 пациентов с острым отравлением психотропными препаратами тяжелой степени. Пациенты распределялись на контрольную и 3-и исследуемые группы, которым комплекс лечебных мероприятий был дополнен введением препаратов с антигипоксической активностью: мексикор, цитофлавин, кортексин. Установлено, что их применение позволяет сократить длительность комы, острой дыхательной недостаточности, частоту развития пневмоний, срок пребывания больных в отделении интенсивной терапии и стационаре, а также существенно уменьшить летальность. Признано целесообразным включать антигипоксанта в комплекс лечебных мероприятий при отравлении психотропными препаратами. *Ключевые слова:* антигипоксанта, острые отравления, психотропные препараты.

To compare the clinical efficacy of antihypoxants having different mechanisms of action, the authors studied the results of treatment in 218 patients with severe acute poisoning by psychotropic drugs. The patients were divided into 1 control and 3 study groups in which antihypoxic agents, such as mexicor, cytoflavin, and cortexin, complemented a complex of therapeutic measures. Their use was ascertained to reduce the duration of coma, acute respiratory failure, the incidence of pneumonias, and the length of stay in an intensive care unit and a hospital and to substantially decrease mortality. The authors recognize it advisable to include antihypoxants into a complex of therapeutic measures for poisoning by psychotropic drugs. *Key words:* antihypoxants, acute intoxications, psychotropic agents.

В настоящее время в комплексе лечебных мероприятий при критических состояниях различной этиологии, в том числе и острых отравлениях, в качестве патогенетического средства используются антигипоксанта. В литературе приводятся многочисленные сведения, указывающие на клиническую эффективность таких средств при ишемических поражениях головного мозга, черепно-мозговых травмах, инфекционных (бактериальных, вирусных) поражениях нервной системы и острых отравлениях [1–5]. Следует отметить, что в практической деятельности приходится сталкиваться со значительным количеством препаратов, обладающих антигипоксическим эффектом. Вместе с тем, до настоящего времени нет единого мнения об эффективности использования таких средств при острых отравлениях.

В этой связи, целью настоящего исследования стало изучение в сравнительном аспекте клинической эффективности антигипоксанта с различными механизмами реализации их эффектов.

## Материалы и методы

В исследование было включено 218 пациентов с острыми отравлениями психотропными препаратами тяжелой степени [6]. Все пациенты проходили курс лечения в отделении токсикологии ГКБ № 33 им. проф. А. А. Остроумова ДЗ г. Москвы. 58 человек (контрольная группа) получали стандартное лечение. 53 пациентам дополнительно назначали цитофлавин (цитофлавин, НТФФ «Полисан») по 10 мл, разведенных в 400 мл 5% раствора глюкозы, которые вводили 2 раза в сутки внутривенно капельно в течение 5 дней. У 54-х пострадавших применяли кортексин (кортексин, ООО «Герофарм») по 10 мг внутримышечно 1 раз в сутки в течение 5 дней. 53 больных получали мексикор (этилметилгидроксипиридинасуцинат, ООО «ЭкоФарм-

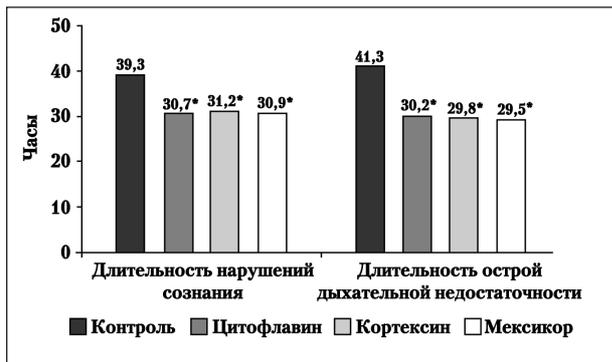


Рис. 1. Влияние антигипоксантов на длительность комы и острой дыхательной недостаточности.

Примечание. Здесь и на рис. 3: \* –  $p < 0,05$  (критерий Ньюмена-Кейлса).

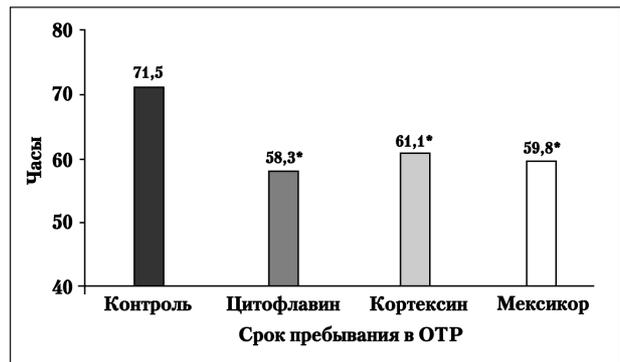


Рис. 3. Влияние антигипоксантов на срок пребывания пациентов в отделении токсикологической реанимации (ОТР).

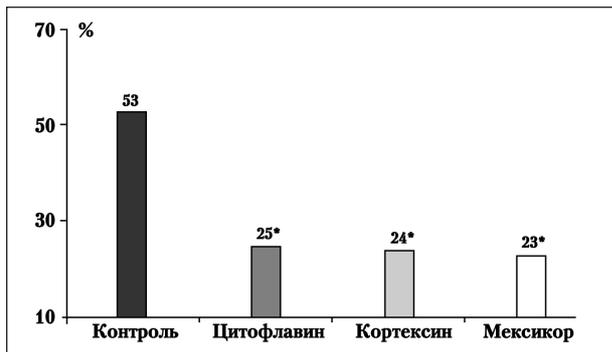


Рис. 2. Влияние антигипоксантов на частоту развития пневмоний.

Примечание. Здесь и на рис. 5: \* –  $p < 0,05$  (критерий  $\chi^2$ ).

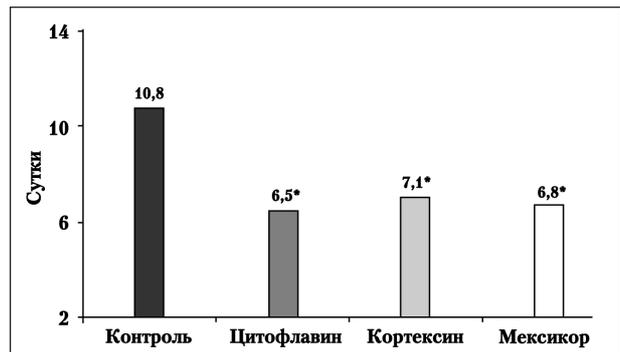


Рис. 4. Влияние антигипоксантов на продолжительность стационарного лечения (койко-день).

Примечание. \* –  $p < 0,05$  (критерий Стьюдента).

Инвест») внутривенно медленно по 100 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. Сравнимые группы были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести состояния. Эффективность препаратов оценивали по клиническим показателям. Математические расчеты выполнены с применением программы Statistica 7.0.

## Результаты и обсуждение

Из данных, представленных на рис. 1, следует, что использование антигипоксантов в комплексе лечебных мероприятий при острых отравлениях психотропными препаратами тяжелой степени приводит к сокращению длительности комы в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) и острой дыхательной недостаточности в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольными показателями. Это, в свою очередь, сопровождается достоверным снижением частоты развития пневмоний от 2,1 до 2,3 раза в зависимости от использованного препарата (рис. 2).

Полученные результаты подтверждают наблюдения ряда авторов, которые применяли указанные средства, как при острых отравлениях, так и другой патологии [5, 7–10]. Объяснение этому мы видим в следующем. Цитофлавин, который содержит соль янтарной кислоты (Na-N-метилглюкаммония сукцинат), рибоксин, рибофлавин и никотинамид, способствует синтезу АТФ в условиях гипоксии и эндотоксикоза [11]. Кортексин представляет собой комплекс возбуждающих и тормозных аминокислот-нейромедиаторов, а

также микроэлементов (цинк, селен, медь, железо, кальций, магний, калий, натрий, сера, фосфор), витаминов ( $B_1$ ,  $B_2$ , PP, A, E) и фактор роста нервов. По мнению Е. М. Хватовой и соавт. (1995) пептидные регуляторы способны оказывать положительное влияние на процессы окисления и фосфорилирования в экстремальных условиях [12]. Кроме того, цинк, входящий в его состав, влияет на стабилизацию функции NMDA, GABA, DOPA, ацетилхолиновых рецепторов; нейрохимические эффекты селена связаны с торможением апоптоза, активацией синтеза селензависимой глутаминпероксидазы и стимуляции ангиогенеза; марганец стимулирует в ЦНС синтез митохондриальной марганецзависимой супероксиддисмутазы, участвующей в инактивации супероксид-аниона [13]. Мексикор (этилметилгидроксипиридина сукцинат), являясь субстратом цикла Кребса, увеличивает концентрацию восстановленной формы глутатиона, активирует эндогенную антиоксидантную систему, предупреждает снижение активности глутатион-зависимых ферментов. Препарат усиливает компенсаторную активацию аэробного гликолиза и снижает степень угнетения окислительных процессов. Энергосинтезирующий эффект мексикора связан с увеличением доставки и потребления клетками в неблагоприятных условиях сукцината, реализацией феномена быстрого окисления янтарной кислоты сукцинатдегидрогеназой, активацией дыхательной цепи [14].

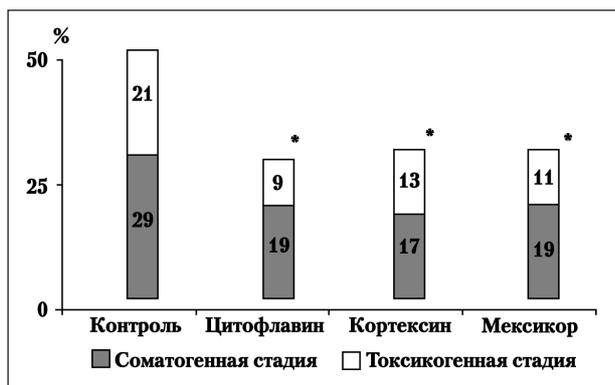


Рис. 5. Влияние антигипоксантов на количество летальных исходов в токсикогенной и соматогенной стадиях.

Сроки пребывания пациентов в отделении реанимации, получавших различные антигипоксанты, не имели между собой достоверно значимых различий и были в среднем в 1,2 раза меньше ( $p < 0,05$ ), чем в контрольной группе (рис. 3). При этом в 1,6–1,7 раза сокращался койко-день (рис. 4). Уменьшение сроков лечения на 3,2 дня при применении этилметилгидроксипиридина сукцината у больных с острыми отравлениями психотропными препаратами, осложненными пневмонией, также отмечал Е. А. Лужников и соавт. (2006) [15].

Включение в комплекс лечебных мероприятий антигипоксантов приводило к достоверному снижению летальности в 1,7–1,8 раза по сравнению с контрольной группой, как в токсикогенной, так и соматогенной стадии (рис. 5). Анализ выживаемости, в ходе которого пациенты, получающие разные препараты, были объединены в одну общую группу, поскольку достоверные различия между ними по количеству неблагоприятных исходов отсутствуют, показал, что изучаемые средства достоверно увеличивают продолжительность жизни впоследствии умерших пациентов (рис. 6). Из изложен-

#### Литература

1. Гофман А. Г., Кожникова Т. А. Методические рекомендации по применению мексидола в качестве средства для купирования алкогольного абстинентного синдрома. М.; 1999.
2. Ключева Е. Г., Александров М. М., Фомина Е. Б. Применение цитофлавина у больных с гипоксическим состоянием головного мозга ишемического генеза. Вестн. СПб. ГМА им. И. И. Мечникова 2002; 1–2: 128–133.
3. Сологуб Т. В., Мельникова Г. Ю. Эффективность применения реамберина при желтушных формах вирусного гепатита В кн.: Реамберин 1,5% для инфузий — применение в клинической практике: руководство для врачей. 2-е изд., доп. СПб.; 2002.
4. Федин А. И., Румянцев С. А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения: методические указания. М.: РГМУ; 2002.
5. Ливанов Г. А., Куценко С. А., Глушков С. И. Влияние реамберина на течение острых отравлений нейротропными ядами В кн.: Реамберин в терапии критических состояний: руководство для врачей. 3-е изд., доп. СПб.: Минимакс; 2002. 91–126.
6. Лужников Е. А., Костомарова Л. Г. Острые отравления: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 2000.
7. Алехнович А. В., Иванов В. Б., Ливанов А. С. и соавт. Острые отравления психофармакологическими препаратами и применение кортексина. В кн.: Скоромец А. А., Дьяконов М. М. (ред.) Кортексин — пятилетний опыт отечественной неврологии. СПб.: Наука; 2005. 168–175.

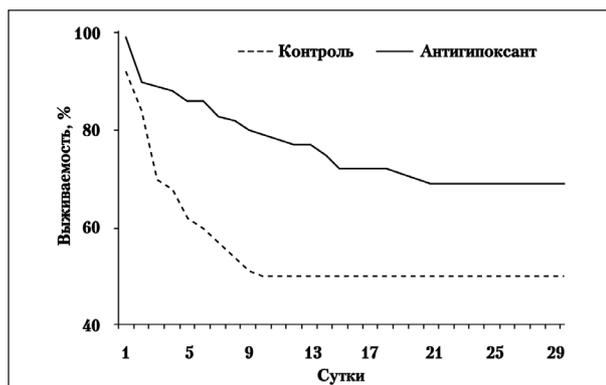


Рис. 6. Влияние антигипоксантов на динамику развития летальных исходов.

Примечание: \* —  $p < 0,003$  (критерий Каплана-Мейера).

ного следует, что рассмотренные антигипоксанты положительно влияют на течение и исход острых отравлений. Полученные результаты не имеют достоверных различий в зависимости от механизма действия препаратов. В практической деятельности следует учитывать и экономическую составляющую. В частности, курсовая стоимость этилметилгидроксипиридина сукцината составляет по Москве и Санкт-Петербургу 394,69 рубля, цитофлавина — 727,29 рублей, кортексина — 793,39 рубля (www.pharmindex.ru).

#### Заключение

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности мексидора, цитофлавина и кортексина при использовании их в комплексе лечебных мероприятий при острых отравлениях психотропными препаратами. Выявлено, что несмотря на различные механизмы действия, каждый из них в одинаковой степени способствовал сокращению сроков пребывания пациентов в отделении реанимации, койко-дня и уменьшению летальности.

8. Ильашенко К. К. Токсическое поражение дыхательной системы при острых отравлениях и его лечение. В кн.: Лужников Е. А. Неотложная клиническая токсикология. М.: Медпрактика-М; 2007. 66–76.
9. Ермохина Т. В., Ильашенко К. К. Острые отравления азалептином. В кн.: Лужников Е. А. Неотложная клиническая токсикология. М.: Медпрактика-М; 2007. 469–478.
10. Батоцыренов Б. В., Ливанов Г. А., Малахова М. Я. Нарушение транспорта кислорода и формирование синдрома эндогенной интоксикации при острых отравлениях ядами нейротоксического действия (барбитураты, этанол). В кн.: Лужников Е. А. Неотложная клиническая токсикология. М.: Медпрактика-М; 2007. 66–76.
11. Румянцев С. А., Федин А. И., Силин Е. В. Антиоксидантная нейропротекция при инсульте. СПб.: Тактик-Студио; 2008.
12. Хватова Е. М., Гайнуллин М. Р., Михалева И. И. Влияние пептида, индуцирующего дельта-сон, на каталитические свойства митохондриальной малатдегидрогеназы. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1995; 2: 141–143.
13. Рыжак Г. А., Малинин В. В., Платонова Т. Н. Кортексин и регуляция функций головного мозга. СПб.: Фолиант; 2003.
14. Ивницкий Ю. Ю. Янтарная кислота в системе метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. СПб.; 1998.
15. Лужников Е. А., Ильашенко К. К., Пинчук Т. Л. и соавт. Применение препарата «Мексидол» в комплексном лечении больных с острыми экзогенными отравлениями. Бюл. эксперим. биологии и медицины 2006; приложение 1: 190–199.

Поступила 30.10.08