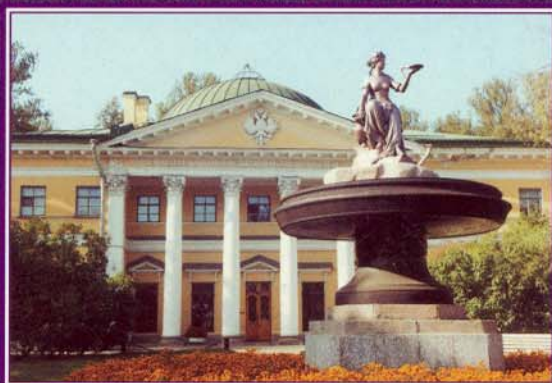


# **ВЕСТНИК**

## **РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ**

### **АКАДЕМИИ**

---



---

2005 № 1 (13)

А.В. Алехнович, В.Б. Иванов, А.И. Елькин,  
А.С. Ливанов, А.В. Воробьев, Д.Г. Слюндин

УДК: 615.214:615.099

## Кортексин в комплексном лечении острых отравлений психофармакологическими веществами

**Abstract:** It was examined 46 patients with severe acute poisoning of psychopharmacological substances. The tricycled antidepressants (Amitriptyline) were detected in 6 patients with high-yield liquid chromatography and neuroleptics (Leponex) – in 40 patients. All of the patients were treated in an ordinary way. 22 out of 46 patients were prescribed Cortexinum in addition to general therapy. The application of Cortexinum was contributed to relief of toxic encephalopathy and restoration of

cognitive functions, normalization of mental state and social adaptation of patients on the third day from the beginning of intensive therapy course. The received results have proved the considerable normalizing effect of Cortexinum on higher nervous activity in patients with acute poisoning of psychopharmacological substances. In terms of these results it is recommended to apply Cortexinum in complex management of patients with severe acute poisoning of psychopharmacological substances.

**Key words:** Cortexine, toxic encephalopathy, acute poisoning, psychopharmacological substances, tricycled antidepressants, neuroleptics, cognitive functions, cortisol, АСТН, toxic coma.

### 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]. В настоящем исследовании был использован кортексин - один из наиболее эффективных препаратов этого класса [10].

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.

Кортексин обычно используется для лечения ишемического и геморрагического инсульта, ЧМТ, нейроинфекций, эпилепсии, энцефалопатий, для коррекции функционального состояния ЦНС при экстремальном воздействии [11]. 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.

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 ± 4,0	33,2 ± 3,8
Время с момента отравления до начала реанимационных мероприятий в условиях стационара (час)	4,3±1,5	3,4±1,5
<i>Результаты токсикологического исследования биосред</i>		
Трициклические антидепрессанты	3	3
Нейролептики	21	19

\* по данным анамнеза и медицинской документации догоспитального этапа.

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 - нейрорептики (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 - нейрорептики (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].

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 оценивались по суммарному показателю индекса Бартела (У-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, ко 2-м суткам (в среднем через 30,2 часа) купировалось коматозное состояние, уровень сознания достигал  $9 \pm 1$  баллов по шкале Глазго (табл. 2).

Таблица 2

Показатели клинической эффективности кортексина

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

\* - достоверность различий между группами  $p < 0,05$ ;

\*\* - достоверность различий между группами  $p < 0,25$ .

В то же время больные 1-й группы еще более 42 часов оставались в коме с уровнем сознания, не превышающим  $7 \pm 1$  баллов по шкале Глазго. К 3-м суткам госпитализации у пациентов 2-й группы отмечались повышение уровня сознания до  $11 \pm 2$  баллов по шкале Глазго, нормализация клинических анализов крови (табл. 3).

Таблица 3

Динамика некоторых показателей крови

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

(I) - контрольная группа (n=24);

(II) - основная группа (n=22);

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

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  $8 \pm 1$  баллов по шкале Глазго. Начиная с 3-х суток лечения и в после-

дующем течение основного заболевания в 58% случаев осложнялось развитием гнойных осложнений (бронхиты, пневмонии, абсцессы).

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

Установлено, что в первые сутки с момента отравления на фоне проводящихся реанимационных мероприятий количество АКТГ в обеих группах не выходит за границы физиологической нормы, но, вместе с тем, следует отметить, что концентрация АКТГ в сыворотке крови пациентов, получавших кортексин, была в 1,4 раза выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем.

Количество кортизола в контрольной группе в это же время превышало нормальные значения для здоровых лиц и было больше аналогичного показателя у больных основной группы в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ). По-видимому, более высокие концентрации кортизола обуславливают относительно низкие концентрации АКТГ (обратная связь) в контрольной группе в первые сутки отравления.

На третьи сутки госпитализации количество АКТГ в сыворотке крови обеих групп несколько снизилось и оставалось в пределах нормы. Концентрация АКТГ в контрольной группе оказалась в 2,9 раза ниже, чем в основной группе ( $p < 0,05$ ).

Концентрация кортизола также имела тенденцию к снижению в обеих группах и не превышала нормальных значений. В основной группе количество гормона оказалось в 1,6 раза меньше по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

На седьмые сутки лечения количество АКТГ в основной группе превышало аналогичный показатель контрольной группы в 3,7 раза ( $p < 0,05$ ).

В обеих группах продолжала отмечаться тенденция к снижению концентрации АКТГ и кортизола. Количество кортизола в основной группе к седьмым суткам было ниже аналогичного показателя в контроле в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ).

Установлено, что в контрольной группе концентрация АКТГ к седьмым суткам терапии уменьшилась на 58,7 % по сравнению с первыми сутками госпитализации ( $p < 0,05$ ). В основной группе аналогичный показатель увеличился на 10,2 % ( $p < 0,05$ ). Концентрация кортизола в контрольной группе к седьмым суткам терапии уменьшилась на 40,7 % по сравнению с первым днем лечения ( $p < 0,05$ ). Аналогичный показатель в основной группе уменьшился на 25,2 % ( $p < 0,05$ ).

На фоне нейропротективной терапии к седьмым суткам концентрации АКТГ и кортизола оставались близкими к средним значениям нормальных величин, тогда как в контроле концентрация АКТГ приблизилась к нижней границе нормы, а кортизола была близка к верхним границам нормы.

Кортексин следует рассматривать как перспективный препарат, обладающий влиянием на типовые патогенетические механизмы при острых отравлениях психотропными ядами, что выражается в оптимизации ответа гипоталамо-надпочечниковой системы на стресс химической этиологии.

При изучении системы ТТГ-Т4 установлено, что в первые сутки отравления количество ТТГ в сравниваемых группах находилось в пределах нормальных значений и достоверных различий не имело. Концентрация Т4 в первые сутки находилась в пределах нормальных значений и достоверно не различалась.

Обнаружена тенденция к более высокому значению показателя в основной группе.

Относительно высокое значение показателя ТТГ и Т4 в основной группе по отношению к контрольной зарегистрировано на третьи сутки исследования. Обнаружено увеличение концентрации исследуемых гормонов к седьмым суткам лечения в обеих группах. Концентрация ТТГ в контрольной группе возросла на 115%, в основной - на 200% ( $p < 0,05$ ). Концентрация Т4 практически не отличалась на протяжении всего периода наблюдения. Следует отметить, что количество ТТГ в изучаемых группах находилось ближе к нижним границам нормальных значений, а Т4 - более близки к верхним границам нормы.

Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии кортексина на функциональное состояние нейроэндокринной системы у больных с острыми отравлениями психотропными веществами тяжелой степени.

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, очевидно, в значительной степени связано с развитием инфекционных осложнений в соматогенном периоде.

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-и и 10-е сутки госпитализации, что было связано с тяжелым состоянием больных при поступлении и в 1-й день госпитализации (табл. 4).

На 3-й день лечения во 2-й группе имело место значительное улучшение когнитивных функций (MMSE превышал 2/3 максимального значения), что соответствовало умеренным проявлениям деменции и достоверно превышало аналогичный показатель 1-й группы в 1,9 раза. У-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.

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*
У - ИБ (%) (I)	18,1±2,3	34,2±3,4
У - ИБ (%) (II)	27,2 ± 1,9*	71,8 ± 4,5*

\* p<0,01 - достоверность различий между группами;  
 (I) - контрольная группа;  
 (II) - основная группа.

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 (У-ИБ составлял 71,8±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 (У-ИБ не превышал 34,2±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 (см. 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 значи-

тельной 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%-го раствора NaCl в течение 7 дней) в комплекс лечебных мероприятий при острых отравлениях психотропными веществами.

### Литература

1. Буянова А.Н., Канус И.И., Илюкевич Г.В. Особенности течения и интенсивной терапии длительных коматозных состояний у больных с острыми экзогенными отравлениями // Клини. аспекты постгипоксических энцефалопатий. Реабилитация коматозных и посткоматозных состояний: Сб. материалов науч.-практ. конф. М., 1992. - С. 26-28.
2. Калмансон М.Л. 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.Л., Батоцыренов Б.В. Нарушения транспорта кислорода при острых отравлениях. Принципы дифференцированного подхода к диагностике и интенсивной терапии // Тез. Докл. VII Всеросс. съезда анестезиологов и реаниматологов. СПб, 2000. - С. 27-29.
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» // Междунар. мед. журн. 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 (диагностике и клинике, лечение). М.: Медпрактика-М, 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 // Сб. 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. Rees R.C. Cytokines: Their role in regulation immunity and the response to infection // Rev. Med. Microbiol. 1992. V. 3. № 1. - P. 9-14.
10. Комаров Ф.И. Перспективы использования пептидных биорегуляторов (цитомединов) в клинической медицине // Пептидные биорегуляторы - цитомедины. - СПб., 1994. С. 3-4.
11. Регистр лекарственных средств России-2003. Вып. 10. М., 2003. - 1438 с.

Рецензент: А.И. Колчев