

10.1016/j.ejso.2018.02.008. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29506768.

15. Al-Jumayli M, Batool A, Middiniti A, Saeed A, Sun W, Al-Rajabi R, Baranda J, Kumer S, Schmitt T, Chidharla A, Kasi A. Clinical Outcome of Ampullary Carcinoma: Single Cancer Center Experience. *J Oncol*. 2019 May 2;2019:3293509. doi: 10.1155/2019/3293509. PMID: 31186632; PMCID: PMC6521487.

16. Ecker BL, Vollmer CM Jr, Behrman SW, Allegrini V, Aversa J, Ball CG, Barrows CE, Berger AC, Cagigas MN, Christein JD, Dixon E, Fisher WE, Freedman-Weiss M, Guzman-Pruneda F, Hollis RH, House MG, Kent TS, Kowalsky SJ, Malleo G, Salem RR, Salvia R, Schmidt CR, Seykora TF, Zheng R, Zureikat AH, Dickson PV. Role of Adjuvant Multimodality Therapy After Curative-Intent Resection of Ampullary Carcinoma. *JAMA Surg*. 2019 Aug 1;154(8):706-714. doi: 10.1001/jamasurg.2019.1170. PMID: 31141112; PMCID: PMC6547142.

17. Kwon J, Kim BH, Kim K, Chie EK, Ha SW. Survival Benefit of Adjuvant Chemoradiotherapy in Patients With Ampulla of Vater Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2015 Jul;262(1):47-52. doi:

10.1097/SLA.0000000000001182. Review. PubMed PMID: 25775067.

18. Rasulov RI, Zemko MV, Ushakova IV, Songolov GI. Ductal cancer of pancreatic head neoadjuvant treatment: close and results. *Practical oncology*. 2018; 19(4): 408-418. doi: 10.31917/1903408.

19. Hoffman JP, Cooper HS, Young NA, Pendurthi TK. Preoperative chemotherapy of adenocarcinoma of the pancreas and ampulla of Vater. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 1998;5(3):251-4. Review. PubMed PMID: 9880771.

20. Palta M, Patel P, Broadwater G, Willett C, Pepek J, Tyler D, Zafar SY, Uronis H, Hurwitz H, White R, Czito B. Carcinoma of the ampulla of Vater: patterns of failure following resection and benefit of chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2012 May;19(5):1535-40. doi: 10.1245/s10434-011-2117-1. Epub 2011 Nov 2. PubMed PMID: 22045467; PubMed Central PMCID: PMC4155936.

21. Willett CG, Lewandrowski K, Warshaw AL, Efird J, Compton CC. Resection margins in carcinoma of the head of the pancreas. Implications for radiation therapy. *Ann Surg*. 1993 Feb;217(2):144-8. doi: 10.1097/0000658-199302000-00008. PMID: 8094952; PMCID: PMC1242753.

УДК 13058
ГРНТИ 76.29

ГЕМОПЕРФУЗИЯ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ ПСИХОТРОНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Фомин Александр Михайлович

Ведущий научный сотрудник

*ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского»,
Москва, Россия.*

HEMOPERFUSION IN ACUTE PSYCHOTROPIC POISONING

Fomin Aleksander Mikhailovich

Moscow Regional Research and

Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia.

DOI: 10.31618/asj.2707-9864.2020.3.41.35

Аннотация. Представлено комплексное лечение пациентки с острым отравлением амитриптилином и циклодолом с применением энтеросорбции, кишечного лаважа и гемосорбции на новой колонке с синтетическим сорбентом. Для гемосорбции использована колонка с двухслойным синтетическим полимером, разработанная для селективной сорбции цитокинов методом прямой гемоперфузии. Количественные определения уровней амитриптилина и циклодола до колонки и после колонки, а также до гемосорбции и после гемосорбции показали высокую эффективность сорбента по удалению токсиканта из крови. Применение 6 часовой гемосорбции позволило снизить уровень амитриптилина от исходного более чем в 4 раза и уровень циклодола - более чем в 3 раза до терапевтических уровней и получить выраженный положительный клинический эффект в комплексном лечении пациентки с тяжелым отравлением.

Summary. Presented is a complex treatment of a patient with acute amitriptyline and cyclole poisoning using enterosorption, intestinal lavage and hemosorption on a new column with a synthetic sorbent. For hemosorption, a column with a two-layer synthetic polymer was used, developed for selective sorption of cytokines by direct hemoperfusion. Quantitative measurements of levels of amitriptyline and cyclole before and after the column, as well as before haemosorption and after haemosorption, showed a high effectiveness of the sorbent in removing toxicant from the blood. The use of 6-hour hemosorption allowed to reduce the level of amitriptyline from the initial by more than 4 times and the level of cyclole by more than 3 times to therapeutic levels and obtain a pronounced positive clinical effect in the complex treatment of a patient with severe poisoning.

Ключевые слова: острое отравление, амитриптилин, циклодол, гемосорбция.

Key words: acute poisoning, amitriptyline, cyclodole, hemosorption.

Введение. Из числа госпитализированных в стационары пострадавшие с суицидальными отравлениями, протекающими в наиболее тяжелой форме, составляют 27-30% от всех острых отравлений. Острые отравления лекарственными средствами, как причина смертельных исходов не входят в число лидеров, но составляют 1 случай на 100 тысяч населения и 2,8% от общего числа острых отравлений [1]. Сочетанное применение энтеросорбции и кишечного лаважа при острых пероральных тяжелых отравлениях психофармакологическими средствами составляют основу интенсивной терапии [2]. В токсикогенной стадии тяжелых острых отравлений наиболее эффективными на сегодняшний день являются экстракорпоральные сорбционно-диализные методы детоксикации с использованием искусственных полимерных или естественных полупроницаемых мембран и неселективных угольных сорбентов, позволяющие в короткие сроки ликвидировать летальный уровень токсиканта [3]. В связи с этим, проведение научных исследований в комплексной детоксикации при острых отравлениях, основу которой составляют методы искусственной детоксикации организма с использованием новых гемосорбентов является актуальным направлением [4].

Материалы и методы. Представляем лечение пациентки Л., 55 лет, и/б №9824-с. Клинический диагноз: Острое суицидальное отравление психотропными препаратами (амитриптилином и циклодолом) тяжелой степени. Шизофрения параноидальная, эпизодический тип течения на фоне нарастающего эмиционально-волевого дефекта (F20.01). Гипертоническая болезнь II ст., риск ССО 3. Пациентка более 20 лет страдает шизофренией, состоит на учете у психиатра. По назначению психиатром получает лечение: трифтазин 5 мг вечером, циклодол 1 табл. х 2 раза в сутки, афобазол 1 табл., амитриптилин 1 (25 мг) табл., мелипрамин 1(25 мг) табл., сибазон 1 табл. Со слов родственников 11.04.2019 года около 8 часов 30 минут с суицидальной целью в быту могла принять около 100 таблеток амитриптилина и 50 таблеток циклодола. Пострадавшая сообщила родственникам о приеме таблеток. Родственники, мать и брат, вызвали скорую медицинскую помощь. Врачи реанимационной бригады скорой медицинской помощи произвели интубацию трахеи и начали ИВЛ, инфузионную терапию, установили назогастральный зонд и провели промывание желудка. Пациентка была доставлена в реанимационное отделение Дзержинской городской больницы. При поступлении состояние пациентки тяжелое. Кома (3-4 балла по шкале комы Глазго). Арефлексия. На ИВЛ. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Артериальное давление 110/68 мм.рт.ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 133 удара в минуту. ЭКГ в динамике: синусовая тахикардия, горизонтальное положение ЭОС; изменения в миокарде желудочков; урежение

синусового ритма с 133 до 88-81 удара в минуту. Рентгенография органов грудной клетки без особенностей. Больной продолжена инфузионная терапия, промывание желудка, введен активированный уголь 50 г. В анализах: эритроциты $4,3 \times 10^{12}$ Ед/л, гемоглобин 123 г/л, лейкоциты 10×10^9 Ед/л тысяч, амилаза 25 Ед/л, глюкоза крови 8,2 ммоль/л, мочевины 5,3 ммоль/л, креатинин 47,6 ммоль/л, общий белок 61,5 г/л, билирубин 3,4 ммоль/л, АЛТ 12,4, калий 3,9 ммоль/л, натрий 136 ммоль/л, хлор 102 ммоль/л. Взята кровь для проведения химико-токсикологических исследований.

Для проведения специализированного лечения 11.04.2019 года в 19 часов 09 минут больная была доставлена в отделение реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ МО МОНИКИ им.М.Ф.Владимирского. При поступлении состояние тяжелое. Повышенного питания. Вес около 108 кг. Температура тела 36,3. Без сознания. Кома 3-4 балла по Глазго. Зрачки D=S. Кожный покров и видимые слизистые бледно-розовые, чистые. На ИВЛ в режиме SIMV PCV с параметрами Pressure controle – 14, РЕЕР -3, FiO₂-40%, при этом Vt до 650 мл, F общ. до 18 в мин. Аускультативно дыхание жесткое, ослабленное в нижних отделах, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Артериальное давление 114/61 мм рт ст, поддерживается введением норадреналина 0,15 мкг/кг/мин. Пульс 112 ударов в минуту. ЦВД 70 мм в д.ст. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий. Притупления в отлогих местах живота нет. Печеночная тупость сохранена. Печень и селезенка не пальпируются. Перистальтические шумы ослаблены. Диурез достаточный. Темп диуреза 1,2 мл/мин. В крови и моче обнаружены амитриптилин и его метаболиты, циклодол и гидроксированный метаболит циклодола.

Пациентке начата комбинированная детоксикационная терапия, включающая энтеросорбцию, кишечный лаваж и гемосорбцию на колонке «Цитосорб». Для этого по желудочному зонду введено 50 г активированного угля. Подготовлен солевой энтеральный раствор для кишечного лаважа. Фракционный кишечный лаваж проводился по методике разработанной Маткевич В.А и соавторы [2]. Для проведения кишечного лаважа использовали солевой энтеральный раствор - «СЭР» производства «Внешпромфарм» (Россия), катионно-анионный состав и pH (5,5–5,8) которого были близкими характеристикам химуса тонкой кишки человека [5]. Пропись СЭР: натрия фтористого однозамещенного - 2,5 г; натрия хлористого - 3,43 г; натрия уксуснокислого - 2,88 г; калия хлористого - 1,54 г; магния сернокислого 25% раствора - 5 мл; кальция хлористого 10% раствора - 15 мл; воды дистиллированной – до 1 л. Всего было приготовлено 25 литров СЭР. Дыхательные пути пациентки уже защищены установленной интубационной трубкой с манжетой

для ИВЛ. По назогастральному двуканальному зонду, перфузионный канал которого присоединяли к гравитационной системе емкостью 1,5–2 л, при возвышенном положении верхней половины тела пациентки, вводили порциями по 150–200 мл через каждые 5 мин подогретый до 37 градусов Цельсия солевой энтеральный раствор. После введения 2,5 л раствора на 42–45 минуте появился жидкий стул. Кишечный лаваж продолжался до момента выделения из прямой кишки прозрачной жидкости без примеси кала. В общей сложности в желудочный зонд было введено 20 литров солевого энтерального раствора в течении 6,5 часов.

Для проведения гемосорбции в правую подключичную вену установлен двухходовой диализный катетер диаметром 12Fr «Arrow» (США). Гемосорбция проводилась с применением гемопроцессора «АК-10» фирмы «Gambro» (Швеция). Использовали стандартный набор диализных кровопроводящих магистралей и колонку для гемосорбции «Цитосорб» производства «CytoSorbents Inc» (США). Колонка «Цитосорб» представляет собой устройство одноразового применения для прямой гемоперфузии с биосовместимыми высокопористыми синтетическими полимерными гранулами для адсорбции токсичных субстанций. Корпус колонки имеет длину 180 мм, внешний диаметр 60 мм. Объем контейнера с адсорбентом составляет 300 мл. Колонка «Цитосорб» разработана для сорбции цитокинов крови у пациентов при различных критических состояниях, в частности при септическом шоке. Поры гранулы сорбента адсорбента способны улавливать цитокины молекулярным весом 5–55 кДа. Площадь гранул, которая может эффективно удалять цитокины из крови составляет около 40000 квадратных метров.

Перед подключением колонка промывалась 2000 мл физиологического раствора. Антикоагуляция обеспечивалась введением гепарина, перед процедурой введено 10 тысяч Ед гепарина, через 3 часа дополнительно введено 5 тыс Ед гепарина. Контроль антикоагуляции осуществлялся по уровню активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), 60–80 сек является достаточным для гемосорбции.

Гемосорбция проводилась в течении 6 часов. Скорость экстракорпорального кровотока составила 200 мл/мин. Гемодинамических реакции при подключении и проведении гемосорбции не было. Артериальное давление было стабильным, исходное давление было 114/61 мм рт ст, далее 114/69, 134/90, 132/89, 139/67 и 131/62 мм рт ст после окончания процедуры. Доза вазопрессорной поддержки была снижена с 0,15 до 0,05 мкг/кг/мин. ЧСС колебалась от 112 до 91 удара в минуту. ЦВД до комбинированной терапии 70 мм в д ст и 80 мм в д ст после. Температура тела оставалась стабильной – 36,4 градуса по Цельсию. На фоне проведенной терапии наблюдалось восстановление сознания и через 14 часов от момента поступления

пациентка экстубирована. Осмотрена неврологом, острой неврологической симптоматики не выявлено. Консультирована психиатром. Рекомендован перевод в психо-неврологический диспансер для дальнейшего лечения.

Результаты и обсуждение.

Амитриптилин является трициклическим антидепрессантом. При тяжелых острых отравлениях наиболее значимы поражение центральной нервной системы (ЦНС), вплоть до развития комы, сердечно-сосудистой системы (ССС) с развитием аритмий и нарушений внутрисердечной проводимости, в том числе и остановки сердечной деятельности, угнетение дыхания. Симптомы развиваются через 4 ч после передозировки, достигают максимума через 24 ч и длятся 4–6 суток. Время достижения максимальной концентрации после приёма внутрь составляет 2,0–7,7 ч. Период полувыведения из плазмы крови длительный – 10–26 ч для амитриптилина и 18–44 ч для его метаболита – нортриптилина. Выводится почками – 80%, главным образом в виде метаболитов, за 2 недели, частично печенью. Препарат имеет высокий объем распределения в организме – 5–10 л/кг. Связь с белками плазмы составляет 96%, поэтому гемодиализ, перитонеальный диализ и форсированный диурез при остром отравлении амитриптилином не эффективны [8].

Циклодол является противопаркинсоническим средством, действующим веществом является тригексифенидил. Характер смертельных осложнений, так же как и у амитриптилина, связан с воздействием на ЦНС, ССС и дыхание. Период выведения циклодола составляет около 5–10 часов, выводится преимущественно почками в неизменном виде [8].

Учитывая эти особенности фармакокинетики токсикантов в комплекс лечения входят энтеросорбенты, методики очищения желудочно-кишечного тракта и сорбционные методы экстракорпоральной гемокоррекции.

Колонки «Цитосорб» применяются при септическом шоке и ряде других критических состояниях, а её применение при остром отравлении основано на исследовании Koertge A. «in vitro», продемонстрировавшее хорошие сорбционные свойства по отношению к амитриптилину [7]. Для оценки адсорбционной способности колонки через 2–3 минуты от начала проведения гемосорбции брали кровь пациентки до поступления в колонку и сразу после выхода из колонки. При химико-токсикологическом исследовании крови, поступающей в колонку, обнаружены: амитриптилин в концентрации 0,95 мг/л и его метаболиты, циклодол в концентрации 0,4 мг/л и гидроксильированный метаболит циклодола. При химико-токсикологическом исследовании крови, вытекающей из колонки, обнаружены амитриптилин и циклодол в следовом количестве. После 6 часов гемосорбции на колонках «Цитосорб» в сыворотке крови при химико-токсикологическом исследовании

обнаружен амитриптилин в концентрации 0,22 мг/л и его метаболиты, циклодол в концентрации 0,13

мг/л и гидроксированный метаболит циклодола (рис.1).

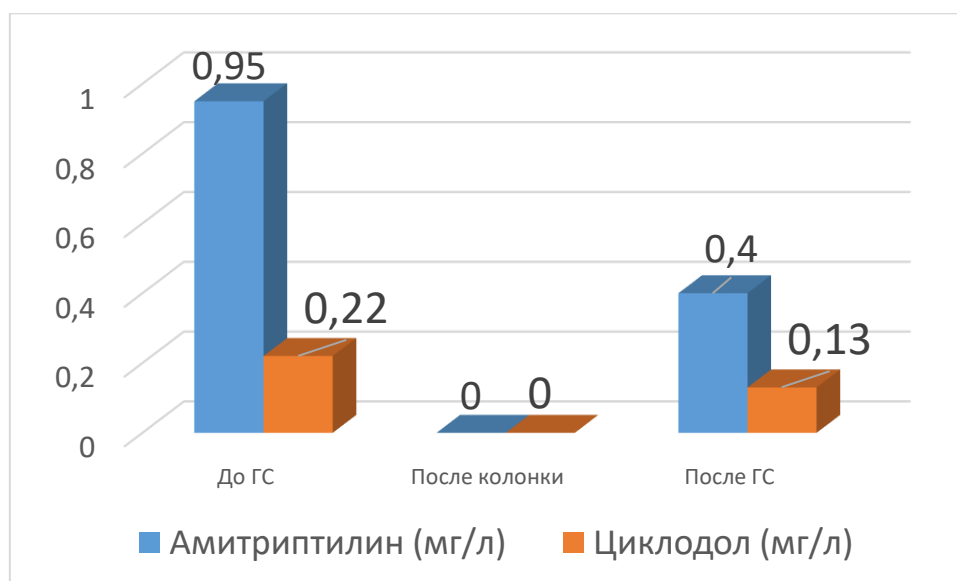


Рис. 1. Динамика уровня амитриптилина и циклодола при гемосорбции на колонке «Цитосорб» при остром отравлении.

По данным Anthony С. Moffat [8] терапевтическая концентрация амитриптилина в сыворотке обычно составляет 01,-0,2 мг/л, летальная концентрация амитриптилина в крови составляет от 0,55 до 16,12 мг/л. Терапевтическая концентрация циклодола в сыворотке составляет 0,05-0,2 мг/л, токсическая концентрация циклодола составляет 0,5 мг/л. Таким образом, на момент проведения гемосорбции в крови имелась летальная концентрация амитриптилина и токсическая концентрация циклодола. При проведении гемосорбции на колонке «Цитосорб» в первый временной промежуток происходит практически 100% удаление амитриптилина и циклодола из крови, что свидетельствует о хороших сорбционных свойствах колонки по отношению к амитриптилину и циклодолу. За 6 часов гемосорбции удалось снизить уровень амитриптилина от исходного более чем в 4 раза и уровень циклодола - более чем в 3 раза. В результате гемосорбции на колонке «Цитосорб» концентрации токсикантов снизились до терапевтического уровня. Сохраняющийся уровень токсикантов через 6 часов процедуры можно объяснить снижением сорбционной емкости колонки и перераспределением в кровь, токсикантов имеющихся большой объемом распределения, из других жидкостных секторов. Для более точного объяснения ситуации необходимы дополнительные исследования.

В соответствии с инструкцией по эксплуатации колонка «Цитосорб» разработана и рекомендуется для проведения гемосорбции в течение длительного времени – до 24 часов. Осложнения в связи с применением колонок возможны в виде реакций гиперчувствительности и аллергических реакций на материал колонки и экстракорпорального контура

(полистерол/дивинилбензол, поликарбонат, полипропилен, силикон, полиэстер), но данные реакции встречаются крайне редко. Противопоказанием к применению колонки является гепарин-индуцированная тромбоцитопения и тромбоцитопения менее 20000 ед/мкл. В нашем случае неблагоприятных событий в связи с проведением гемосорбции на колонке «Цитосорб» при остром отравлении амитриптилином и циклодолом не было. Клинических признаков кровоточивости не установлено. Показатели гемостаза до проведения процедуры составили АЧТВ 29,9 с (референсная норма 25,4-39,9 с), протромбиновая активность по Квику 94% (норма 70-140%), МНО 1,09 (норма 0,9-1,2), тромбоциты $182 \cdot 10^9/\text{л}$. После проведения гемосорбции спустя 3-4 часа показатели гемостаза составили: АЧТВ 49,4 с (референсная норма 25,4-39,9 с), протромбиновое время 13,1с (норма 9,4-12,5 с), протромбиновое отношение 1,1 (норма 0,9-1,2), протромбиновая активность по Квику 85% (норма 70-140%), МНО 1,09 (норма 0,9-1,2), протромбиновое время 24,8 с (норма 15,8-24,9), антитромбин III активность 76% (норма 83-123), фибриноген по Клауссу 2,82 г/л (норма 2-3,93). Тромбоциты $279 \cdot 10^9/\text{л}$. Таким образом, гемосорбция на колонках «Цитосорб» не оказывала отрицательного влияния на показатели гемостаза и уровень тромбоцитов. Удлинение АЧТВ связано с воздействием гепарина.

Заключение. Гемосорбция на колонках «Цитосорб» в комплексном лечении острого отравления амитриптилином и циклодолом является высокоэффективной процедурой, позволяющей снизить концентрации токсикантов с токсического уровня до терапевтического и получить хороший клинический эффект.

Список литературы.

1. Остапенко Ю.Н., Ковалев А.В., Гасимова З.М., Зайковский В.В. Токсикологическая помощь населению Российской Федерации: состояние и проблемы // Токсикологический вестник. 2014. №3. С.2-8. [Ostapenko Ju.N., Kovalev A.V., Gasimova Z.M., Zajkovskij V.V. Toxicological assistance to the population of the Russian Federation: state and problems. Toksikologicheskij vestnik. 2014; (3): 2-8. In Russ).]
2. Маткевич В.А., Лужников Е.А., Рожков П.Г., Белова М.В. Сочетанное применение энтеросорбции и кишечного лаважа при острых пероральных отравлениях психофармакологическими средствами // Токсикологический вестник. 2012. №1. С.26-8. [Matkevich V.A., Luzhnikov E.A., Rozhkov P.G., Belova M.V. The combined use of enterosorption and intestinal lavage in acute oral poisoning with psychopharmacological agents. Toksikologicheskij vestnik. 2012; (1):26-8. (in Russ).]
3. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Бадалян А.В. Детоксикационная терапия острых отравлений химической этиологии на современном этапе // Токсикологический вестник. 2014. №3. С.9-7. [Luzhnikov E.A., Gol'dfarb Ju.S., Badaljan A.V. Detoxification therapy of acute poisoning of chemical etiology at the present stage. Toksikologicheskij vestnik. 2014; (3):9-7. (in Russ).]
4. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Кабанова С.А., Маткевич В.А., Остапенко Ю.Н., Богопольский П.М. Нормативно-правовая база применения методов искусственной детоксикации при острых отравлениях химической этиологии // Токсикологический вестник. 2015. №2. С.2-9. [Luzhnikov E.A., Gol'dfarb Ju.S., Kabanova S.A., Matkevich V.A., Ostapenko Ju.N., Bogopol'skij P.M. The legal framework for the use of artificial detoxification methods for acute poisoning of chemical etiology. Toksikologicheskij vestnik. 2015; (2):2-9. (in Russ).]
5. Баклыкова Н.М. Состав и приготовление сред для внутрикишечного введения при перитоните // Метод. рекомендации. М: Московский городской НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского. 1986. С.1-19. [Baklykova N.M. Composition and preparation of media for intrainestinal administration in peritonitis. Method.recommendations. M: N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department; 1986: 1-19. (in Russ).]
6. Толмачева Е.А. // Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России 2018. 1240 с. [Tolmacheva E.A. Reference Vidal. Left drugs in Russia; 2018: 1240. (in Russ).]
7. Koertge A, Mitzner S, Wasserkort R. Removal capability of cytosorb hemadsorption columns for selected prescription drugs frequently related to drugs overdose. ESAO congress; 2017. Available at: http://cytosorb-therapy.com/wpcontent/uploads/2018/02/2017_Koertge_Poster_ESAO.pdf
8. Anthony C. Moffat Clarke's Analysis of Drugs and Poisons: In pharmaceuticals, body fluids and postmortem material, London: Pharmaceutical Press, 2004; 2-628.