

П. И. Шафоростов¹, К. С. Казначеев², О. В. Кольцов¹, Л. Ф. Казначеева²

¹ Детская городская клиническая больница № 1
ул. Вертовская, 3, Новосибирск, 630048, Россия

² Новосибирский государственный медицинский университет
Красный пр., 52, Новосибирск, 630091, Россия

E-mail: kaf_gp@ngs.ru

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ АМИТРИПТИЛИНОМ У ДЕТЕЙ

Изучена структура интоксикаций и клинические особенности отравлений детей амитриптилином. Показано, что в структуре детских urgentных состояний преобладают медикаментозные отравления. Для обследованных детей токсичной дозой амитриптилина оказалась разовая доза 50 мг. Вне зависимости от токсической дозы препарата первые клинические симптомы отравления амитриптилином регистрируются через 2–3 ч после приема лекарства. Отмечено избирательное поражение центральной и сердечно-сосудистой систем у всех больных детей с острым отравлением препаратом.

Ключевые слова: дети, медикаментозное отравление, амитриптилин.

Прошедшее десятилетие нового века сохранило актуальной проблему острых экзогенных отравлений. Окружающая среда аккумулировала колоссальное количество химических соединений ксенобиотиков. Известно, что ежегодно в атмосферу выбрасывается более 200 млн химических соединений, 84 млн тонн токсических отходов накоплено на территории России. В настоящий момент порядка 500 различных веществ являются причиной возникновения острых отравлений. В 2002 г. госпитализировано 268 511 больных с диагнозом острого отравления химической этиологии, включая 43 213 детей в возрасте до 14 лет [1]. В 2007 г. произошло более 600 тыс. случаев острых отравлений химической этиологии, уровень смертности при которых составил 73,4 тыс. человек. Ранее ежегодная смертность от острых отравлений колебалась от 80 до 90 тыс. случаев. Более 60 % умерших при данной патологии составили мужчины и женщины трудоспособного и фертильного возраста [2]. По сводным данным, больные, поступающие в специализированные токсикологические центры, страдали от отравле-

ний прижигающими ядами (в 12–15 % случаев), фармакологическими препаратами, преимущественно с психотропным воздействием (в 40–74 %), этиловым спиртом и его суррогатами (в 5,9–49,3 %), наркотическими веществами (в 12–20 %). Частота встречаемости отравлений у детей в Российской Федерации составляет 10,6 % от числа госпитализированных с 0,52 % летальностью [3].

Отравления у детей, как правило, носят случайный характер и связаны с невнимательностью родителей при хранении лекарственных препаратов и средств бытовой химии. У подростков и взрослых отравления чаще намеренные, связанные со стремлением к лекарственному или алкогольному опьянению, или суицидальной целью. Изучение вопросов отравления детей разных возрастов является актуальным в связи с недостаточным описанием в литературе структуры данной патологии, клинической картины и возникающих последствий. Клинические особенности отравления пациентов раннего возраста тем или иным лекарственным препаратом практически не изучено.

Цель исследования – изучить структуру острых отравлений у детей в возрасте от 1 мес. до 15 лет, определить особенности клинических проявлений при отравлении трициклическим антидепрессантом группы имизина (амитриптилином).

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 1 934 историй болезни детей, поступивших в urgentном состоянии в областной детский токсикологический центр, за пятилетний (2006–2010 гг.) период. У всех больных проводился ежедневный клинико-лабораторный мониторинг, включающий общий анализ крови, мочи, исследование биохимических параметров крови (общий белок, сахар, мочевины, креатинин, билирубин и его фракции, активность трансаминаз, фибриноген, ионы основных элементов, осмолярность). Определение газов крови, КОС, электрокардиографический мониторинг, рентгенографию органов грудной клетки, нейросонографию проводили индивидуально, по показаниям.

Результаты исследования и обсуждение

По результатам структурного анализа выделено три группы препаратов, наиболее часто вызывающих острые отравления у детей. Первая группа – отравления лекарственными средствами с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы – 924 случая (47,8 %). К таким препаратам относились адреноблокаторы-миметики, сердечные гликозиды, блокаторы кальциевых каналов. Вторая группа – отравления психоактивными и центрально-действующими

препаратами – 730 случаев (37,8 %). Эту группу составили отравления следующими препаратами: антидепрессанты, седативные и антипсихотические нейролептики, противоэпилептические средства, М-холинблокаторы, Н₁-литики, салицилаты, нестероидные противовоспалительные средства и ксантины. В третью группу включено 280 пациентов (14,4 %) с отравлениями немедикаментозными токсикантами: спирты (этанол, многоатомные соединения), яды прижигающего действия (кислоты, щелочи, йод, калия перманганат), промышленные и бытовые яды, яды природного происхождения (ядовитые растения, грибы, укусы змей).

Продолжительный период (с 2006 по 2009 г.) отмечалось стабильное увеличение числа детей, использующих лекарственные препараты преднамеренно (суицидный прием). Лишь в 2010 г. констатировано значительное снижение таких случаев (см. таблицу).

Оказалось, что в структуре преднамеренных отравлений преобладали девочки (83,0 %), количество мальчиков с суицидными попытками значительно, в 4,9 раза, меньше. На протяжении изученного периода наблюдений стабильной оставалась группа пациентов в возрасте 13–14 лет. Следует отметить, что для суицидных попыток в этом возрасте характерен демонстративно-шантажный характер, причинами служат семейные и социумные конфликты.

Острые отравления антидепрессантами, к числу которых относится амитриптилин, являются чрезвычайно опасными и характеризуются высокой летальностью – до 26 % случаев. Амитриптилин является производным дибензоциклопента, как и другие трициклические антидепрессанты, быстро

Характеристика преднамеренных (суицидных) острых отравлений у обследованных детей

Показатель	Срок наблюдения					Всего
	2006	2007	2008	2009	2010	
Число случаев	14	20	26	22	12	94
Возраст, лет	10–14	13–14	12–14	13–14	13–14	
Мальчики	2 (14,2 %)	2 (10,0 %)	6 (23,1 %)	5 (22,7 %)	1 (8,3 %)	16 (17,0 %)
Девочки	12 (85,8 %)	18 (90,0 %)	20 (76,9 %)	17 (77,3 %)	11 (91,7 %)	78 (83,0 %)

и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность amitriptилина варьируется в пределах 30–60 % и может снижаться благодаря метаболической биотрансформации при первом прохождении через печень [4]. Доказано, что концентрация препарата и продуктов его метаболизма выше в тканях, чем в плазме [5]. При приеме терапевтических доз перорально пик концентрации amitriptилина в плазме отмечается через час. Период полураспада колеблется от 10,3 до 25,3, в среднем составляя 15,1 ч [6]. Amitriptилин, как и другие трициклические антидепрессанты, оказывает седативный и антихолинергический эффекты, блокирует «аминовый насос». Последнее свойство отвечает за терапевтический антидепрессивный эффект [7]. Механизм действия трициклических антидепрессантов – многокомпонентный процесс, влияющий не только на звенья симпатической передачи нервного возбуждения в центральной и периферической нервной системе, но и на нейрохимические и нейрофизиологические реакции [8].

Отравления amitriptином у детей достаточно редки, составляют 1,1 % случаев от общего числа острых экзогенных отравлений. Специфичное поражение витальных систем, быстрое развитие патологических синдромов требуют своевременной диагностики и интенсивных методов терапии.

Под нашим наблюдением находилось 22 ребенка с отравлением amitriptином, из них мальчиков – 8 (36,3 %), девочек – 14 (63,7 %). Средний возраст пациентов составил $7,0 \pm 1,5$ лет. Большинство ($n = 15$) больных госпитализированы в детский токсикологический центр в первые 2–3 ч с момента отравления. У 7 детей (31,8 %) констатировано позднее поступление, так как факт приема amitriptилина приходился на вечернее время и изменения в состоянии ребенка родители замечали только утром.

Состояние всех больных соответствовало тяжелому, по шкале тяжести отравлений Европейской ассоциации клинических токсикологических центров и токсикологов-клиницистов. Клиническая картина отравления характеризовалась рядом особенностей. Доза препарата 50–175 мг (2–7 таблеток) всегда соответствовала тяжелой степени интоксикации. Независимо от токсической дозы первые клинические симптомы появлялись через 2–3 ч после приема лекарства. У всех

больных развивалась острая токсическая церебральная недостаточность (ОЦН). Клинические проявления зависели от тяжести ОЦН. Так, у 4 больных (18,2 %) нарушение сознания было сомнолентным, сопор установлен у 14 детей (63,6 %), кома 1–2-й степени (по шкале Глазго 8–12 баллов) – у 4 больных (18,2 %). У 10 лиц (45,4 %) отмечалось психомоторное возбуждение с появлением галлюцинаторного синдрома. Сухожильные рефлексы снижены у 15 пациентов (68,1 %), судорожная готовность с развитием генерализованных клонико-тонических судорог зарегистрирована у 7 детей (31,9 %). При прогрессировании клинических проявлений зафиксировано отсутствие сухожильных рефлексов у двух детей. У части больных (63,6 %) отмечался миоз с вялой фотореакцией на свет или мидриаз с резко сниженной фотореакцией – в 9,1 % случаев. Дыхательные расстройства в виде брадикапноэ выявлены у 4 пациентов (18,2 %).

Функциональное поражение сердечно-сосудистой системы характеризовалось гипертензивными или гипотензивными нарушениями системной гемодинамики, аритмиями. Нарушения ритма по типу брадикардии зафиксированы у 81,8 % лиц ($n = 18$), тахикардия – у 9,0 % детей ($n = 2$). Формирование гипертензионного синдрома отмечалось у одного пациента. У 10 детей (45,4 %) гипертензия была непродолжительной и сменялась гипотоническим состоянием. Клиническая картина характеризовалась изменением цвета кожных покровов от бледного (у 77,2 % детей) до мраморного (у 22,8 % пациентов). Все вышперечисленные клинические симптомы являются прямым следствием синаптотропного токсического воздействия amitriptилина.

Всем пациентам с отравлением amitriptином в качестве терапевтических мероприятий проводилось очищение желудочно-кишечного тракта, осуществлялась стабилизация и фармакологическая коррекция витальных функций, назначались препараты-антагонисты. Больным проводилась естественная и искусственная физико-химическая детоксикация, терапия антихолинергического синдрома, нейропротективная, метаболическая, нутритивная виды поддержки.

У больных старше 3 лет с угнетенным сознанием или в коме проводилась зондовая

нутритивная терапия смесью «Нутризон» («Nutricia»), расчет каллоража осуществлялся с учетом патологических потерь. Нутризон – это полноценные сбалансированные безлактозные смеси для энтерального питания. Могут являться единственным источником питания. Предназначены для полноценного питания пациентов с различными заболеваниями, в том числе при терапии острых отравлений при условии сохраненной функции кишечника. Нутризон стандарт обеспечивает лучшую переносимость и облегчает всасывание питательных веществ при поражениях слизистой оболочкой кишки, функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта. Нутризон может применяться при состояниях гиперметаболизма и гиперкатаболизма.

Объем вводимой питательной смеси (ПС) составлял в среднем 1 000–1 500 мл в сутки. За счет энтерального питания у детей разного возраста покрывалось от 75 до 100 % энергетических потребностей, включая патологические. Поскольку у большинства детей при остром отравлении амитриптилином отмечались расстройства сознания, становится очевидным выбор зондового питания как основного вида энтеральной поддержки.

Энтеральное зондовое питание (ЭЗП) признано наиболее физиологичным и имеет преимущества перед полным парентеральным питанием (ППП), имеющим недостатки, ограничивающие его применение. Длительное ППП (свыше 5–7 сут.) приводит к дистрофии и атрофии клеток слизистой оболочки ЖКТ. При этом предпочтение места введения питательных смесей переносится за пределы желудка. Исключение дуоденального пассажа питательных веществ при энтеральном искусственном питании снижает моторно-кинетическую нагрузку на ЖКТ, тем более в условиях отравления амитриптилином, нередко сопровождающимся нарушением кишечной моторики. Энтеральное питание (зондовое кормление) стимулирует кровоток во внутренних органах, в том числе и печени, улучшает кровоснабжение слизистой оболочки ЖКТ, предотвращает развитие в ней состояния ацидоза и повышенной проницаемости, снижает частоту стрессовых язв и необходимость их профилактики.

Большинство авторов не применяют энтеральное питание в ранних фазах терапии

острого отравления, считая, что проведение мероприятий по санации кишечника препятствует адекватному кормлению. Серьезной проблемой является выбор нутритивной поддержки как компонента комплексного лечения острого отравления. У больных с отравлением амитриптилином отмечается повышенное потребление кислорода тканями, увеличение основного обмена, преобладание процессов катаболизма над анаболизмом. Энергопотребности организма возрастают на 50–100 %.

Отравления амитриптилином у детей очень редки, но быстрое развитие жизнеугрожающих синдромов требует правильной своевременной диагностики и интенсивных методов терапии.

Заключение

В результате проведенного исследования показано, что в структуре детских urgentных состояний преобладают медикаментозные отравления. Для обследованных детей токсичной дозой амитриптилина оказалась разовая доза 50 мг. Вне зависимости от токсической дозы препарата первые клинические симптомы отравления амитриптилином регистрируются через 2–3 ч после приема лекарства. Отмечено избирательное поражение центральной и сердечно-сосудистой систем у всех больных детей с острым отравлением препаратом.

Список литературы

1. Резолюции II съезда токсикологов России. М., 2003. URL: <http://34.rospotrebnadzor.ru/documents/ros/rezolution/137>.
2. Резолюция III съезда токсикологов России. М., 2008. URL: <http://www.rpohv.ru/news>.
3. Лужников Е. А., Остапенко Ю. Н., Суходолова Г. Н. Неотложные состояния при острых отравлениях. М., 2001.
4. Gill H. S., DeVane C. L., Risch S. C. Extrapyrarnidal Symptoms Associated with Cyclic Antidepressant Treatment: A Review of the Literature and Consolidating Hypotheses // J. Clin. Psychopharmacol. 1997. Vol. 17, № 5. P. 377–389.
5. Николаева Э. Г. Амитриптилин в химико-токсикологическом отношении: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. М., 1979.

6. Чешкова Е., Швестка Я. Клинические аспекты и значение измерения концентраций нейролептиков и антидепрессантов в крови // Журн. невропатол. и психиатрии. 1986. Т. 46, вып. 4. С. 573–576.

7. Hollister L. E. Tricyclic Antidepressants // N. Engl. J. Med. 1978. Vol. 299. P. 1106–1109.

8. Аничков С. В. Нейрофармакология. Л., 1982.

Материал поступил в редколлегию 15.10.2011

P. I. Shaforostov, K. S. Kaznacheev, O. V. Koltsov, L. F. Kaznacheeva

**FEATURES OF CLINICAL IMPLICATIONS AT POISONING
WITH AMITRIPTYLINE AT CHILDREN**

The structure of intoxications and clinical features of poisonings of children is studied by amitriptyline. It is shown that in structure children's urgent conditions drug poisonings prevail. For surveyed children the single dose of 50 mg has appeared a toxic dose of amitriptyline. Without dependence from a toxic dose of the preparation, the first clinical symptoms of a poisoning are registered by amitriptyline through 2–3 hour after taking the medicine. The selective lesion of the central and cardiovascular systems at all sick children with an acute poisoning with a preparation is noted.

Keywords: children, medicament poisoning, amitriptyline.