

Drug Saf 2007;6(3):251–65.

5. Akiyama T., Kobayashi K., Ogino T. et al. A population-based survey of childhood epilepsy in Okayama Prefecture, Japan: reclassification

by a newly proposed diagnostic scheme of epilepsies in 2001. *Epilepsy Res* 2006;70(Suppl. 1):34–40.

6. Jedrzejczak J., Kuncikova M., Magureanu S.

on Behalf of the VIPE Study Group. An observational study of first-line valproate monotherapy in focal epilepsy. *Eur J Neurol* 2008;15:66–72.

Д.Г. Слюндин<sup>1</sup>, А.С. Ливанов<sup>1</sup>, В.В. Анучин<sup>1</sup>, А.Г. Меркин<sup>1,2</sup>, И.Г. Бобринская<sup>1</sup>, Е.В. Гутова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГКБ № 33 им. проф. А.А. Остроумова, Москва;

<sup>2</sup>ФГОУ ИПК ФМБА России, Москва

## Особенности психопатологических проявлений при криминальных отравлениях клозапином

Криминальные отравления клозапином (азалептин, лепонекс) регистрируются очень часто (до 99,7% всех криминальных отравлений) и практически вытеснили преобладавшие ранее отравления клофелином.

**Цель исследования** — выделить характерные особенности клинической картины острых отравлений клозапином, что позволит проводить их дифференциальную диагностику с наиболее часто встречающимися на догоспитальном этапе сходными острыми состояниями.

**Материал и методы.** Проведены обследование и анализ историй болезни 4757 пациентов, наблюдавшихся в токсикологическом отделении ГКБ № 33 им. проф. А.А. Остроумова с 2003 по 2009 г. с диагнозом «криминальное отравление клозапином». Мужчин было 4474 (94,05%), женщин — 283 (5,95%). Моложе 21 года было 10,6% больных, от 21 до 60 лет — 88,7% и старше 60 лет — 0,7%. Ни один из них ранее на учете у психиатра не состоял и психотропные препараты систематически не принимал. В основном (54%) пострадавшие являлись гостями столицы.

Для обследования больных использовали клинические и лабораторные методы. Выявляли характер и ситуационные особенности отравления, устанавливали ведущий клинический синдром и степень его выраженности. Тяжесть состояния пациентов в группах на момент поступления оценивали с помощью интегральной шкалы APACHE-2, степень нарушения сознания — по шкале комы Глазго. Психическое состояние больных анализировали с помощью клиничко-anamnestического и клиничко-психопатологического методов, а также нейропсихологического исследования после купирования состояния сопора и комы, а затем на 3-й и 5-й дни стационарного лечения.

**Результаты исследования.** Время от момента отравления до прибытия бригады скорой медицинской помощи (СМП) составляло от 30 мин до 5 ч (в среднем  $1,43 \pm 0,68$  ч). В течение этого периода уровень ясности сознания больных из-за продолжающегося всасывания препарата снижается, переходя от оглушения к сопору или коме.

98,3% пациентов доставлены бригадами СМП с диагнозами «алкогольная интоксикация», «отравление суррогатами алкоголя», «отравление опиатами», «отравление клофелином», «закрытая черепно-мозговая травма», «кома неясной этиологии». При поступлении состояние 98,5% пациентов расценено как тяжелое, 1,5% — средней степени тяжести. I стадия отравления была у 17 (0,35%) больных, II стадия — у 4579 (96,25%), III стадия — у 75 (1,57%), IV стадия — у 85 (1,86%).

У больных отмечались своеобразные мнестические нарушения. Интенсивная терапия включала в себя комплексную детоксикацию, инфузионную терапию, витаминотерапию, осуществляли также респираторную поддержку при отсутствии нарушений дыхания. Основное место в терапии занимало использование антидота — аминостигмина и галантамина бромид в дозе 2–3 мг внутривенно.

На фоне терапии в течение в среднем  $1,22 \pm 0,68$  ч наблюдалось восстановление уровня сознания с развитием психомоторного возбуждения в течение 40 мин — 1,5 ч, сменявшегося выраженным астеническим синдромом, сохранявшимся в последующие 16–30 ч. Умерло 3 больных, из них 2 со IIБ стадией имели сопутствующие заболевания.

**Заключение.** Криминальные отравления клозапином отличаются тем, что происходят, как правило, на улице (97,75%) или в общественном месте, жертвы отравлений — социально сохраненные пациенты, при этом практически всегда исчезают деньги и ценности. Кроме того, характерны быстрое развитие глубоких расстройств сознания, кратковременность токсикогенной фазы, редкость развития тяжелых госпитальных осложнений (от 1,2% при IIА стадии до 3,5% при IIБ стадии, при I и IV стадиях бронхолегочных осложнений не отмечено). Летальные исходы при криминальных отравлениях зарегистрированы в 0,11% случаев, тогда как при некриминальных — в 10–18%.

Особенность течения криминальных отравлений клозапином, по-видимому, кроется в сочетанном взаимодействии клозапина и этанола на ЦНС и их синхронном метаболизме.

**Ключевые слова:** криминальные отравления, клозапин.

**Контакты:** Александр Геннадьевич Меркин [alikpost@yandex.ru](mailto:alikpost@yandex.ru)

### SPECIFIC FEATURES OF PSYCHOPATHOLOGICAL MANIFESTATIONS IN CRIMINAL CLOZAPINE INTOXICATIONS

D.G. Slyundin<sup>1</sup>, A.S. Livanov<sup>1</sup>, V.V. Anuchin<sup>1</sup>, A.G. Merkin<sup>1,2</sup>, I.G. Bobrinskaya<sup>1</sup>, E.V. Gutova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Prof. A.A. Ostroumov City Clinical Hospital Thirty-Three, Moscow; <sup>2</sup>Institute for Advanced Training, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

*Criminal clozapine (azaleptin, leponex) intoxications are notified very frequently (as high as 99.7% of all criminal intoxications) and have virtually supplanted earlier predominant clofelin poisoning.*

**Objective:** *to identify the characteristic clinical features of acute clozapine intoxications to make their differential diagnosis with the similar acute states that are most frequently encountered at the prehospital stage.*

**Subjects and methods.** *A total of 4757 patients diagnosed as having criminal clozapine intoxication, followed at the Toxicology Unit, Prof. A.A. Ostroumov City Clinical Hospital Thirty-Three, in 2003 to 2009, were examined and their case histories were analyzed. There were 4474 (94.05%) men and 283 (5.95%) women. The patients aged less than 21 years were 10.6%; those of 21 to 60 and over 60 years of age were 88.7 and 0.7%, respectively. None of them had been followed by a psychiatrist and had systematically taken any psychotropic drugs.*

*Most (54%) of the victims were the capital's guests.*

*Clinical and laboratory studies were used to examine the patients. The pattern and situational features of the intoxication were revealed; the leading clinical syndrome and its degree were established. The group patients' conditions were rated on admission, by applying the integral APACHE-2 scale; the Glasgow coma scale was used to determine the degree of impaired consciousness. The patients' status was analyzed by clinico-anamnestic and clinicopsychopathological studies, as well as by a neuropsychological test after abolishing sopor and coma and then on days 3 and 5 of inpatient treatment.*

**Results.** *The interval between intoxication to the arrival of an emergency team (ET) was 30 min to 5 hrs (mean  $1.43 \pm 0.68$  hrs). During this period, the level of consciousness reduced with on-going agent absorption, changing from torpor to sopor or coma.*

*ET sent 98.3% of the patients to hospital for the diagnoses of alcoholic intoxication, alcoholic surrogate, opiate, or clofelin poisoning, closed brain injury, or coma of unknown etiology.*

*On admission, the patients' condition was rated as severe in 98.5% and moderate in 1.5%. Stage I intoxication was present in 17 (0.35%) patients; Stage IIA in 4579 (96.25%), IIB in 75 (1.57%), III in 1 (0.02%), and IV in 85 (1.86%).*

*The patients were found to have peculiar mnesic disorders. Intensive care comprised complex detoxification, infusion therapy, and vitamin therapy; respiratory support was also made in the absence of respiratory disorders. Prominent in the therapy was the use of the antidote intravenous aminostigmine and galantamine bromide in a dose of 2–3 mg.*

*During therapy, there was consciousness recovery for an average of  $1.22 \pm 0.68$  hours with psychomotor excitement developing within 40–90 min and giving way to the significant asthenic syndrome that preserved within 16–30 other hours. Three patients died; 2 of them were patients with Stage IIB with comorbidities.*

**Conclusion.** *Criminal clozapine intoxications are distinguished by the fact that they generally occur in the street (97.75%) or public area; the intoxication victims are socially preserved patients; moreover, their money and valuables practically always disappear. In addition, the intoxications are characterized by the rapid development of severe disorders of consciousness, a short-term toxicogenic phase, and a rarity of severe in-hospital complications (from 1.2% in Stage IIA to 3.5% in Stage IIB; no bronchopulmonary complications in Stages I and IV). Fatal outcomes in criminal intoxications are recorded in 0.11% of cases whereas those are in 10–18%.*

*The specific features of the course of criminal clozapine intoxications seem to lie in the combined effects of clozapine and ethanol on the central nervous system and their synchronous metabolism.*

**Key words:** *criminal intoxications, clozapine.*

**Contact:** *Aleksandr Gennadyevich Merkin [alikpost@yandex.ru](mailto:alikpost@yandex.ru)*

Криминальные отравления клозапином (азалептин, лепонекс) — заболевание, получившее в последние годы очень широкое распространение. В Москве в настоящее время они практически вытеснили преобладавшие ранее отравления клофелином. По нашим данным, такая патология составляет сегодня до 99,7% всех криминальных отравлений.

За прошедшие годы показатели криминальных отравлений клозапином, несмотря на меры, предпринимаемые правоохранительными органами, и внесение клозапина в перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ (2006), хотя и снижаются, но все равно остаются высокими (рис. 1).

Отравления таблетками клозапина с суицидальной целью достаточно хорошо известны и изучены, в то время как криминальные отравления этим токсикантом, в том числе психопатологические изменения, возникающие при таких отравлениях, в литературе описаны мало. Отсюда и ошибки в диагностике этих состояний. Затрудняет адекватную диагностику и развитие данных отравлений на фоне приема алкоголя. Процент больных, доставленных скорой помощью с правильным направительным диагнозом, соста-

вил 1,76. Правильную диагностику и, соответственно, адекватное лечение (в том числе антидотную терапию) осуществляют, как правило, лишь специализированные токсикологические либо реанимационные бригады скорой помощи. Подобные проблемы остаются и на этапе стационара. Даже в специализированном отделении показатель верных диагнозов, установленных клинически (до лабораторной верификации), составляет около 75–80%.

Все это определяет актуальность изучения проблемы острых криминальных отравлений клозапином. Клозапин (азалептин, азалептол, лепонекс и т. д.) — до недавнего времени легкодоступный, недорогой, широко применяющийся в психиатрической и наркологической практике атипичный трициклический дибензодиазепиновый нейролептик. Выпускается в форме таблеток и гранул по 25 и 100 мг, а также в жидкой инъекционной форме в виде 2,5% раствора 2 мл [1].

Препарат практически нерастворим в воде, плохо растворим в спиртах, хорошо растворяется в жирах, достаточно полно всасывается в желудочно-кишечном тракте. При приеме таблеток внутрь его действие наступает через 1,5–2 ч и достигает своего максимума через 6–30 ч. Метаболизи-

руется преимущественно в печени по механизму 1-й фазы метаболизма. Отмечено депонирование клозапина в жировой ткани, особенно в сальнике и связке Трейтца. Выводится с желчью, мочой и фекалиями [2].

К особенностям фармакологического действия клозапина, обладающего широким спектром влияния на нейротрансмиттерные системы, принято относить его высокую способность блокировать серотониновые 5HT<sub>2</sub>-рецепторы и слабую способность к блокаде дофаминовых D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub>-рецепторов при более высоком сродстве к D<sub>3</sub>-рецепторам, с избирательным действием по отношению к мезолимбической и мезокортикальной дофаминергическим системам мозга. При этом более выраженные дофаминергические эффекты в лимбической системе связаны с антипсихотическим действием, а менее выраженное влияние на стриарную систему — с побочными двигательными эффектами (атаксия). Описаны также центральное и периферическое антихолинергическое действие и периферические α-адренолитические свойства клозапина [2, 3].

**Материал и методы.** Проведены клиническое обследование и анализ историй болезни 4757 пациентов, наблюдавшихся в токсикологическом отделении ГКБ № 33 им. проф. А.А. Остроумова с 2003 по 2009 г. с диагнозом «криминальное отравление клозапином». Подавляющее большинство пациентов составили мужчины — 4474 (94,05%), женщин было 283 (5,95%). В основном (54%) пострадавшие являлись гостями столицы. По возрасту пациенты распределялись следующим образом: до 21 года — 10,6%, от 21 до 60 лет — 88,7% и старше 60 лет — 0,7%. Ни один из них ранее на учете у психиатра не состоял и психотропные препараты систематически не принимал.

Для обследования поступающих пациентов использовали клинические и лабораторные методы. Большое внимание уделяли анамнезу, с помощью которого выявляли характер и ситуационные особенности отравления. При физикальном обследовании устанавливали ведущий клинический синдром, степень выраженности которого в дальнейшем определяли с помощью лабораторных исследований. Тяжесть состояния пациентов в группах на момент поступления оценивали с помощью интегральной шкалы APACHE-2, степень нарушения сознания — по шкале комы Глазго.

Лабораторная диагностика включала исследование концентрации лекарственных веществ в биосредах пациентов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на аппарате «BIO-RAD» (Remedi HS, USA), исследование газового состава венозной и артериальной крови (PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, PvCO<sub>2</sub>, PvO<sub>2</sub>); степени насыщения гемоглобина кислородом и кислотнo-основного состояния крови методом спектрофотометрии аппаратами фирмы Nova biomedical (USA) серии «Stat profile PNOX» и фирмы Radiometer Copenhagen ABL-500. Клинический анализ крови проводили методом фотометрии аппаратами фирмы



**Рис. 1.** Динамика числа криминальных отравлений клозапином (по данным отделения токсикологической реанимации ГКБ №33 им. проф. А.А. Остроумова) за 2004–2009 гг.

SWELAB. (Польша). Биохимические исследования крови осуществляли на анализаторе «Specific Basic» фирмы Kohe.

Мониторное наблюдение за параметрами гемодинамики и дыхания (АД, частота сердечных сокращений — ЧСС, насыщение гемоглобина крови кислородом) проводили с использованием мониторинговых станций: «DATEX Cardioscap — 2 CH-RS»; «PHILIPS M3046A».

Психическое состояние больных анализировали с помощью клинико-анамнестического и клинико-психопатологического методов, а также нейропсихологического исследования. В последнем использовали шкалы HADS, MMSE, индекс Бартеля. Данные исследования проводили после купирования состояния сопора и комы, а также на 3-й и 5-й дни стационарного лечения.

**Результаты исследования.** Как показывает проведенный анализ, жертвами отравлений становятся люди из самых разных социальных слоев. Ретроспективно обстоятельства отравления обычно складываются следующим образом. К пациенту, чаще всего уже находящемуся в состоянии алкогольного опьянения различной степени тяжести, обращаются незнакомые граждане, навязывают знакомство и угощают слабоалкогольным напитком (пиво, коктейль), в который предварительно добавлено несколько (6–8) измельченных таблеток клозапина (доза 600–800 мг). Обычно знакомство происходит в местах большого скопления людей (железнодорожные и автовокзалы, места гуляний), вследствие чего большинство пострадавших оказываются гостями столицы.

Лица, не употреблявшие алкоголь, в 90% случаев были отравлены на фоне приема кофе или других напитков, как правило, имеющих темную окраску и ярко выраженный собственный вкус, маскирующий привкус основного токсиканта. Реже подобные напитки, уже содержащие предварительно добавленный токсикант, приобретаются пациентами самостоятельно в киосках или кафе.

Через 5–15 мин после приема токсиканта благодаря ускоренному всасыванию препарата, находящегося в жидкой форме, возникает состояние, внешне сходное с состоя-

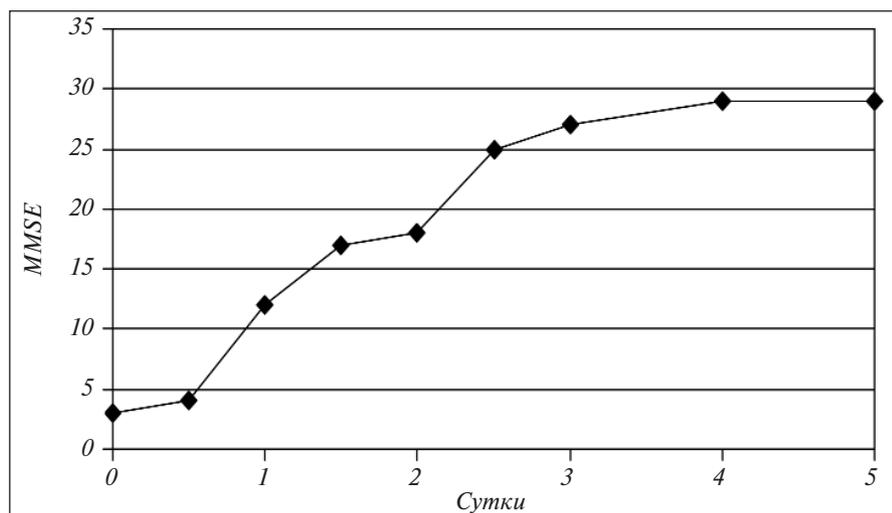


Рис. 2. Динамика восстановления когнитивных функций у больных с криминальными отравлениями клозапином

нием сильного алкогольного опьянения. У больных нарушается координация движений, становится дизартричной и смазанной речь. Сами пациенты описывают свои ощущения как выраженное, быстро нарастающее головокружение, вынуждающее их садиться на корточки или даже приводящее к падению из-за потери равновесия с последующей утратой ясного сознания. В дальнейшем жертва отравления, часто еще сохраняющая фрагментарное восприятие окружающего, подвергается ограблению. В клинической картине на догоспитальном этапе характерно также отсутствие гипотонии, нарушений ритма сердца. В подавляющем большинстве случаев нарушения дыхания, при отсутствии аспирационного синдрома, ограничиваются умеренным тахипноэ.

Время от момента отравления до прибытия бригады СМП к больному составляло от 30 мин до 5 ч (в среднем  $1,43 \pm 0,68$  ч). В течение этого периода уровень ясности сознания больных из-за продолжающегося всасывания препарата снижается, переходя от оглушения, на фоне которого порой удается вступить в частичный контакт с больным, к сопору или коме. Особенностью нарушений сознания подобного рода у больных с криминальными отравлениями клозапином являются преходящие приступы психомоторного возбуждения, во время которых больные по-прежнему недоступны речевому контакту.

98,3% пациентов доставлены бригадами СМП в стационар с диагнозами «алкогольная интоксикация», «отравление суррогатами алкоголя», «отравление опиатами», «отравление клофелином», «закрытая черепно-мозговая травма», «кома неясной этиологии». Терапия на догоспитальном этапе заключается, как правило, в проведении мероприятий по обеспечению проходимости дыхательных путей, введении аналептиков, антидота наркотических анальгетиков (наллоксона). Иногда в связи с наличием гиперсаливации вводится атропин. Редко (в 12,5% случаев) проводится внутривенная капельная инфузия солевых растворов, растворов глюкозы.

При поступлении в стационар состояние 98,5% пациентов расценено как тяжелое, 1,5% — средней степени тяжести. По стадиям отравления больные распределялись следующим образом: I стадия была у 17 (0,35%), II стадия —

у 4579 (96,25%), IIБ стадия — у 75 (1,57%), III стадия — у 1 (0,02%), IV стадия — у 85 (1,86%).

Клиническая картина I стадии отравления (17 случаев) психопатологически характеризовалась обнуびляцией со сравнительно неглубокой спутанностью сознания, во время которой с больными сохранялась возможность частичного речевого контакта. На фоне общей замедленности, инертности психических процессов пациенты с трудом понимали обращенную к ним речь, после неоднократного повторения простых вопросов отвечали на них в плане заданного. Отмечалась дезориентировка в месте пребывания и времени с сохранением правильной ориентировки в собственной личности. Критика к своему состоянию у больных

отсутствовала. С пациентами сохранялась возможность формального речевого контакта в течение всего периода отравления. Соматоневрологически отмечались стойкий миоз, развитие дизартрии, гиперсаливация.

Клиническая картина IIА стадии отравления (4579 случаев) характеризовалась угнетением сознания вплоть до уровня поверхностной комы, глубокого сопора ( $7,9 \pm 0,4$  балла по шкале комы Глазго) с периодами психомоторного возбуждения (по типу антихолинергического синдрома). Отмечались снижение мышечного тонуса, устойчивый миоз, бледность кожных покровов, по мере регресса глубины нарушений сознания выявлялась дизартрия, характерная ускоренная и смазанная речь. У 31% больных наблюдалась гиперсаливация или следы засохшей вокруг губ слюны: характерная «белая кайма».

При отравлениях IIБ стадии (75 случаев) имели место нарушения дыхания, обусловленные как глубоким угнетением сознания, так и аспирационным синдромом, которые потребовали проведения искусственной вентиляции легких в течение  $6,2 \pm 3,2$  ч. АД оставалось в пределах нормы, была характерна тахикардия ( $104 \pm 12$  в минуту).

При отравлениях III стадии у 1 пациента отмечалась атоническая кома. АД при госпитализации  $62/44$  мм рт. ст., ЧСС — 42 в минуту, имели место нарушения дыхания, смерть наступила через 2 ч с момента госпитализации.

IV стадия отравления (85 случаев) характеризовалась, прежде всего, выраженным астеническим синдромом при отсутствии клинических признаков продолжающегося воздействия токсиканта.

При токсико-химическом исследовании содержание клозапина в моче составляло  $11,7 \pm 3,4$  мкг/мл: от 0,15 до 17,6 мкг/мл. Корреляции между степенью нарушения сознания и уровнем токсиканта в моче не отмечалось. При этом весьма важным представляется то, что в 86,25% случаев в биосредах пациентов определялся этанол в концентрации  $2,2 \pm 1,4^{0/00}$ , в моче —  $3,0 \pm 1,5^{0/00}$ . Это свидетельствует о том, что в большинстве случаев отравление клозапином происходило на фоне уже имеющегося алкогольного опьянения.

Изменения газового состава как артериальной, так и венозной крови при отравлениях IIА стадии носили невыраженный характер и не требовали активной коррекции.

Таблица 1. Результаты нейropsychологического исследования

Группа обследованных	Депрессия		Тревога	
	шкала HADS, баллы	шкала Гамильтона, баллы	шкала HADS, баллы	шкала Гамильтона, баллы
Здоровые (контроль)	0–7	0–6	0–7	0–7
Больные:				
3-и сутки	28,3±2,8	38,4±3,1	24,3±2,7	32,9±1,2
5-е сутки	14,6±1,8	20,3±2,5	15,8±2,2	24,8±2,3

**Примечание.** Различия между основной и контрольной группами достоверны ( $p < 0,05$ ).

При отравлениях ПБ стадии в связи с развитием острой дыхательной недостаточности наблюдалось снижение  $PaO_2$  до  $86,3 \pm 1,3$  мм рт. ст.,  $PaCO_2$  до  $43,1 \pm 0,8$  мм рт. ст.

В клинических анализах крови отклонений от нормы не выявлено. В пределах нормы также оставался лейкоцитарный индекс интоксикации по Кальф-Калифу [4].

Было установлено, что ориентировка, показатели памяти, внимания, речи, чтения и письма полностью восстанавливались к 3-м суткам. Для оценки когнитивных функций пациентов использовали мини-тест оценки психического состояния (Mini-mental state examination – MMSE) [5]. Динамика восстановления когнитивных функций, рассчитанная по шкале MMSE, продемонстрирована на рис. 2.

У 55 больных после выхода из состояния сопора и комы на фоне развития астенического синдрома проводили исследование психического состояния. На 3-и сутки у пациентов на фоне восстановления преморбидного уровня когнитивных функций и осознания произошедшего с ними регистрировалось реактивное снижение фона настроения, нарастала тревога. В структуре переживаний звучала причина, приведшая их на больничную койку, больные ретроспективно оценивали события, связанные с противоправным деянием, жертвой которого они стали, многие ругали себя за «неосторожное, непредусмотрительное поведение с посторонними людьми», беспокоились за свое здоровье. Развитие указанных психопатологических проявлений, как правило, не имело связи со временем суток, не приводило к замедлению идеаторной, двигательной активности и не сопровождалось запорами, утратой аппетита и нарушениями сна. Уже к 5-м суткам у больных выравнивался фон настроения, снижался уровень тревоги. Все это позволило нам считать наблюдавшиеся депрессивные нарушения сравнительно неглубокими, не превышающими дистимического уровня реагирования и квалифицировать имевшиеся в постинтоксикационном периоде психопатологические расстройства как реактивные дистимические нарушения. Дистимические и тревожные нарушения выявлялись также при нейropsychологическом исследовании (табл. 1).

На фоне течения криминальных отравлений азалептином у больных отмечались своеобразные мнестические нарушения. Так, при различных степенях отравления непосредственно после прихода в ясное сознание наблюдалась фрагментарная амнезия на события периода расстройства сознания. Одновременно с этим пациенты предъявляли жалобы и претензии, связанные с тем, что якобы, находясь в лечебном отделении, были свидетелями противоправных действий, заключавшихся в краже их личных вещей, которые находились у них под матрасом, простыней и т. п. В дальнейшем, через несколько дней после выписки из больницы, на фоне улуч-

шения соматического состояния, у больных появлялось критичное отношение к подобным высказываниям.

**Лечение.** Интенсивная терапия включала в себя комплексную детоксикацию: промывание желудка с введением вазелинового или касторового масла (с учетом гепатопортальной циркуляции клозапина), инфузионную терапию до 6–8 л в сутки с форсированием диуреза фуросемидом по общепринятой методике, витаминотерапию (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, С). Респираторная поддержка при отсутствии нарушений дыхания заключалась в ингаляции кислорода 3–4 л/мин в первые 3–6 ч [6].

Основное место в терапии занимало использование антидота, в качестве которого применяли центральные холиномиметические (антихолинергические) средства: амнонстигмин и галантамина бромид в дозе 2–3 мг внутривенно. Их введение сопровождалось быстрым (в течение 15–20 мин) регрессом неврологической симптоматики, восстановлением ясного сознания, адекватного дыхания, активизацией больного. В 21% случаев требовалось повторное введение холиномиметиков.

На фоне терапии в течение 30 мин – 2 ч (в среднем  $1,22 \pm 0,68$  ч) отмечалось восстановление уровня сознания с развитием психомоторного возбуждения в течение 40 мин – 1,5 ч, сменявшегося выраженным астеническим синдромом, сохранявшимся в течение последующих 16–30 ч. Часто на фоне глубокой астении у больных можно было видеть развитие явлений астенической спутанности сознания, во время которой они путались в месте пребывания и времени. В неврологическом статусе весьма характерным был длительный (до 6–8 ч) стойкий миоз.

Средняя продолжительность пребывания больного в стационаре составила  $48,8 \pm 2,9$  ч. Кратковременность пребывания в стационаре обусловлена настойчивым требованием пациента выписать его после купирования основных клинических проявлений. Всем пациентам было рекомендовано обратиться к участковому врачу по месту жительства.

**Летальные исходы.** Умерло 3 больных, из них 2 со ПБ стадией имели сопутствующие заболевания: в одном случае смерть наступила при явлениях острой сердечно-сосудистой недостаточности на фоне ИБС (стенокардия напряжения 3 ФК, НК ПБ стадии), во втором – вследствие развития острого нарушения мозгового кровообращения на фоне гипертонической болезни II стадии. Причиной смерти еще 1 больного с III стадией отравления стало, прежде всего, развитие атонической комы с нарушением дыхания. Больной поступил в стационар более чем через 14 ч после отравления. Смерть наступила через 2 ч после госпитализации.

**Обсуждение результатов.** Криминальные отравления клозапином представляют собой весьма актуальную медицинскую и социальную проблему. Хорошо изученные и

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинической и лабораторной картины острых отравлений клозапином, опиатами и этанолом

Клинический признак	Отравление		
	криминальное клозапином	опиатами	этанолом
Обстоятельства отравления	Носят криминальный характер	Уединенные места, наличие шприцев и других атрибутов	Не удается выявить криминальных особенностей
Нарушения сознания	Оглушение, сопор с периодами психомоторного возбуждения, возникающего на фоне внешних раздражителей; кома	Сознание с элементами сомноленции; сопор без психомоторного возбуждения; кома	Кома
Речь	Характерна ускоренная и неразборчивая; дизартрия	Речевые нарушения коррелируют с выраженностью общетоксических проявлений	Отсутствует или нечленораздельная, замедленная
Состояние зрачков	Стойкий миоз	Стойкий миоз, как правило, более выраженный, чем при отравлениях клозапином	Миоз, переходящий в мидриаз; переходящая анисокория
Кожные покровы и слизистые оболочки	Выраженная в начальном периоде отравления гиперсаливация, пеннистая жидкая слюна; «белая кайма» вокруг губ — следы засохшей слюны; цианоз не характерен	Цианоз кожных покровов и слизистых оболочек; гиперсаливация не характерна	Возможна гиперсаливация, слюна тянется; гиперемия кожных покровов; возможен цианоз
Нарушения дыхания	Как правило, не требуют респираторной поддержки; аспирационно-обтурационные нарушения в 3% случаев; нарушения дыхания связаны с глубиной комы	Нарушения дыхания по центральному типу, обусловленные прямым токсическим действием препарата; токсический отек легких	Нарушения дыхания связаны с глубиной комы; аспирационно-обтурационные нарушения
Реакция на введение налоксона	Нет	Быстрая и выраженная положительная реакция	Может наблюдаться невыраженная положительная реакция
Реакция на введение галантамина и аминостигмина	Быстрая и выраженная положительная реакция, больные приходят в сознание, купируются речевые и дыхательные нарушения	Нет	Может наблюдаться невыраженная положительная реакция
Нарушения гемодинамики	Характерна тахикардия; АД, как правило, в норме	Тахикардия; брадикардия; как правило, АД в норме	Тахикардия; может встречаться как гипертензия, так и гипотензия
КОС крови	Как правило, в пределах нормы	Дыхательный ацидоз, гиперкапния	Норма или метаболический (смешанный) ацидоз
Осложнения	В редких случаях — нетяжелая позиционная травма; в соматогенной фазе отравления — выраженный астенический синдром	Возможно развитие отека легких, тяжелой позиционной травмы с ОППН; пневмония, токсико-гипоксическая энцефалопатия	Позиционная травма не характерна. Пневмония

**Примечание.** КОС — кислотно-основное состояние, ОППН — острая почечно-печеночная недостаточность.

описанные в литературе некриминальные отравления клозапином протекают с развитием тяжелого нейролептического синдрома и последующим угнетением сознания до комы. Как и при криминальных отравлениях, в их клинической картине наблюдаются сочетание гиперсаливации и миоза, бледность кожных покровов, центральный антихолинэргический синдром. Отмечается длительное сохранение токсикогенной фазы отравления с ранним развитием тяжелых легочных осложнений, частота которых увеличивалась пропорционально увеличению содержания токсиканта в крови (с 11,5% случаев у больных с нейролептическим синдромом до 47% у больных, находившихся в глубокой коме) и которые определяют исход соматогенной фазы заболевания.

Криминальные отравления клозапином отличаются от подобных отравлений таблетками клозапина тем, что

происходят, как правило, на улице (97,75%) или в общественном месте, жертвы отравлений — социально сохраняемые пациенты, при этом практически всегда исчезают деньги и ценности. Кроме того, характерны быстрое развитие глубоких расстройств сознания, кратковременность токсикогенной фазы, редкость развития тяжелых госпитальных осложнений (от 1,2% при ПА стадии до 3,5% при ПБ стадии, при I и IV стадиях бронхолегочных осложнений не отмечено). Летальные исходы при криминальных отравлениях зарегистрированы в 0,11% случаев, тогда как при некриминальных — в 10–18%.

Особенность течения криминальных отравлений клозапином, по-видимому, кроется в сочетанном взаимодействии клозапина и этанола на ЦНС и их синхронном метаболизме. Прежде всего, необходимо отметить, с одной стороны, синергизм периферического влияния на организм эта-

нола и клозапина, а с другой — разнонаправленное действие их на ЦНС. Этанол в начальных стадиях опьянения быстро всасывается и проникает через гематоэнцефалический барьер. Одновременно он частично расщепляется до ацетальдегида, который способствует высвобождению нейромедиаторов, в частности  $\beta$ -эндорфинов, из гипоталамуса. В среднем мозге нейроны под воздействием  $\beta$ -эндорфинов начинают выработку дофамина [7], который воздействует на центр удовольствия и вызывает эйфорию у больного. В то же время среди эффектов клозапина — блокада дофаминовых рецепторов, снижающая действие этанола.

Известно также, что метаболизм клозапина осуществляется с помощью смешанной оксидазной системы цитохрома P450 (так называемая 1-я фаза метаболизма) [8]. В этом процессе участвуют изоферменты 1A2, 2C9, 2D6, 3A4. Показано [9], что прием этанола, кофеина, табака индуцирует эти ферменты. Таким образом, наличие в крови пациентов этанола, возможно, способствует ускорению метаболизма клозапина.

Эти особенности клинической картины острого криминального отравления клозапином позволяют с большой долей вероятности осуществлять его диагностику не только в стационаре, но и на догоспитальном этапе. Наиболее часто дифференциальную диагностику приходится проводить с такими часто встречающимися отравлениями, как отравления опиатами и этанолом. Так, наличие стойкого миоза и характерной дизартрии наряду с особенностями нарушения сознания позволяет достаточно надежно дифференцировать отравления клозапином от отравлений этиловым спиртом. По нашему мнению, весьма существенным является также и то, что, как правило, у таких больных уровень алкоголя в крови не соответствует глубине нарушений сознания, характерных, прежде всего, для состояний, близких к тяжелой степени алкогольного опьянения, сопровождающегося выраженным оглушением вплоть до сопора и комы. В то же время отсутствие характерных нарушений дыхания и реакция на применение налоксона позволяют дифференцировать эти состояния с отравлением опиатами.

Основные дифференциально-диагностические признаки данных видов отравлений представлены в табл. 2.

Можно предположить, что психические нарушения, развивающиеся у больных с криминальным отравлением азалептином в остром периоде, являются помрачением сознания с сохраняющимся после прихода в ясное сознание резидуальным бредом, впоследствии редуцирующимся. Возможно также, что наблюдающиеся психические нарушения объясняются возникающими

после глубокого сопорозного состояния заместительными конфабуляциями, которые на фоне улучшения соматического состояния постепенно разрешаются с полным восстановлением критичности мышления.

Говоря о расстройствах памяти у таких больных, нельзя обойти вниманием возможную связь факта отравления и развития состояний, известных как аутоперсонамнезия (термин предложен В.Г. Остроглазовым). Нельзя уверенно говорить о наличии связи между двумя этими состояниями, тем более что больные, находящиеся в состоянии криминального отравления азалептином, из-за связанных с этим нарушений поведения обычно попадают в поле зрения прохожих, милиции и врачей. Однако, учитывая обстоятельства обнаружения таких пациентов на вокзалах, платформах, в залах ожидания и т. п., т. е. там, где наиболее распространены противоправные действия с использованием описываемых психотропных средств, а также отсутствие у больных обеих групп следов инъекций, алкоголя в крови в ряде случаев криминального приема азалептина, можно предположить связь между криминальным отравлением клозапином и последующим возникновением аутоперсонамнезии.

Правильно и своевременно поставленный диагноз позволяет применять в комплексной терапии криминальных отравлений клозапином весьма эффективные антидоты, которыми являются антихолинэстеразные препараты центрального действия.

Подводя итог, хотелось бы еще раз отметить необходимость усиления мер борьбы с бесконтрольным оборотом психотропных препаратов и, в частности, ужесточения контроля за производством и потреблением клозапина.

#### Выводы:

1) криминальные отравления клозапином представляют собой весьма актуальную не только медицинскую, но и социальную проблему, для решения которой требуются совместные усилия различных медицинских служб и правоохранительных органов;

2) течение криминальных отравлений клозапином существенно отличается от такового некриминальных отравлений этим препаратом и характеризуется быстрым началом, бурным развитием клинических проявлений и достаточно быстрым их регрессом;

3) клиническая картина острых отравлений клозапином имеет характерные особенности, что позволяет выделить ряд дифференциально-диагностических признаков данного заболевания по сравнению с наиболее часто встречающимися на догоспитальном этапе сходными острыми состояниями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Burns M.J. The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. *Clin Toxicol* 2001;39(1):1–14.
2. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Вып. 10. М., 2003.
3. Раевский К.С. Современные нейролептики: взаимодействие с системами нейротрансмиттеров мозга. *Психиатр и психофармакотер* 2000;2(5):132–4.
4. Кальф-Калиф Я.Я. О «лейкоцитарном индексе интоксикации» и его практическом значении. *Врач дело* 1941;1:31–6.
5. Folstein M.F., Folstein S.T., McHugh P.R. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. *J Psychiat Res* 1975;12:189–98.
6. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Мусселиус С.Г. Детоксикационная терапия: руководство для врачей. СПб.: Лань, 2000;192 с.
7. Судаков С.К., Русакова И.В., Медведева О.Ф. Влияние хронического потребления кофеина на изменение двигательной активности под действием никотина, этанола и морфина у крыс линий WAG/G и Fischer-344. *Бюлл эксперим биол и мед* 2003;136(12):638–41.
8. Dain J.G., Nicoletti J., Ballard F. Biotransformation of clozapine in humans. *Drug Metab Dispos* 1997;25(5):603–9.
9. Daily E., Urien S., Chanut E. et al. Evidence from a population pharmacokinetics analysis for a major effect of CYP 1A2 activity on inter- and intraindividual variations of clozapine clearance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26(4):699–703.