

УДК 615.099-053 : 615.21

ОСОБЕННОСТИ ТОКСИКОГЕННОЙ СТАДИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 60 ЛЕТ С ПОЗИЦИЙ ТОКСИКОМЕТРИИ

М.В. Белова^{1,2,3},
К.К. Ильяшенко¹,
М.М. Поцхверия^{1,3}

¹ГБУЗ г. Москвы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы 129090, г. Москва, Российская Федерация

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, 119991, Москва, Российская Федерация

³ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, г. Москва, Российская Федерация

Обследовано 406 пациентов в возрасте от 60 до 93 лет с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами различной степени тяжести. Проанализированы номенклатура препаратов, вызвавших отравление, их сочетания. Проведен мониторинг концентраций психофармакологических препаратов в крови и моче до их отсутствия в биожидкостях. Выявлено, что у пациентов геронтологического возраста более половины отравлений происходит вследствие сочетанного приема препаратов двух и более фармакологических групп. Установлено, что у пациентов старше 60 лет при терапевтических концентрациях препаратов в крови могут регистрироваться признаки отравления легкой степени в случае употребления одного препарата, а при сочетанном приеме интоксикация носит более тяжелый характер. Для этой категории лиц характерно длительное выведение психофармакологических препаратов из организма на фоне лечебных мероприятий, что влияет на течение отравления – может способствовать смертельному исходу как в результате длительной интоксикации, так и развития жизнеугрожающих осложнений.

Ключевые слова: острые отравления, психофармакологические препараты, концентрации, выведение, геронтология.

Введение. Совершенствование здравоохранения, улучшение условий жизни привело к «старению» населения по всему миру, особенно в развитых странах [1]. Согласно демографической статистике в настоящее время в России около 12,5 % населения составляют лица старше 60 лет [2]. В общей структуре острых экзотоксикозов в последнее десятилетие значительно увеличилась доля больных пожилого и старческого возраста [3-7].

Исследования в области гериатрической фармакологии и рациональной фармакотерапии показали, что физиологические процессы, сопровождающие старение, могут изменять фармакодинамику и фармакокинетику ряда лекарств [8-13].

Известно, что процесс реализации острой химической травмы определяется распределением

токсичных веществ в организме, которое зависит от трех основных факторов: пространственного, временного и концентрационного. Концентрация токсикантов в биологических средах организма, в частности в крови, определяет наличие токсикогенной стадии, тяжесть отравления. Временной фактор отражает связь между временем действия токсиканта и его токсическим эффектом.

Цель работы: изучение концентрационного и временного факторов при острых отравлениях психофармакологическими препаратами (ОПФП) у пациентов старше 60 лет.

Материалы и методы исследования. Обследовано 406 пациентов с ОПФП в возрасте от 60 до 93 лет. Среди них, согласно принятой классификации [14], было: лиц пожилого возраста (60-74 года) – 242 человека (59,6%); старческого

Белова Мария Владимировна (Belova Maria Vladimirovna), доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отделения острых отравлений НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, доцент кафедры клинической токсикологии РМАНПО Минздрава России, manialabel@gmail.com
Ильяшенко Напиталина Константиновна (Ilyashenko Kapitalina Konstantinovna), доктор медицинских наук, научный консультант отделения острых отравлений НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, toxikara@mail.ru
Поцхверия Михаил Михайлович (Pochkveriya Michael Mikhaelovich), кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением острых отравлений НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, доцент кафедры клинической токсикологии РМАНПО Минздрава России, potskhveria@mail.ru

(75-90 лет) – 157 (38,7%); долгожителей - старше 90 лет - 7 человек (1,7%). Женщины составили 73%, мужчины – 27%. При поступлении в стационар больные были разделены по тяжести отравления согласно классификации Е.А. Лужникова [15]: с ОПФП легкой степени – 130 человек; средней – 115 и тяжелой – 161 пациент. Смертельный исход заболевания зарегистрирован у 80 (19,7%) больных.

Диагноз ОПФП был подтвержден путем идентификации психофармакологических препаратов (ПФП) и/или их метаболитов в моче больных. У 60 пациентов, наряду с этим, при поступлении в стационар исследовали концентрацию токсикантов и их метаболитов в крови, у 32 из них – в динамике.

Для скрининг-диагностики и качественного обнаружения ПФП в моче использовали иммунохроматографический метод (ИХА) и тонкослойную хроматографию по рекомендованным методикам [16]. Качественное и количественное определение ПФП и их метаболитов в моче и сыворотке крови проводили методом хромато-масс-спектрометрии на приборе Thermo Trace GC Ultra с масс-спектрометрическим детектором DSQ II (США). Колонка TR-5MS, длина 30 м, внутренний диаметр 0,25 мм, толщина плёнки неподвижной жидкой фазы 0,25 мкм. Газ-носитель гелий. Использовали температурную программу от 50 до 280°C. Детектирование проводили по полному ионному току в диапазоне m/z 45-650, ионизацию электронным ударом с энергией 70 eV. Для идентификации веществ использовали компьютерную библиотеку масс-спектров Pflieger, Maurer & Weber Library for Drugs and Pesticides. Стандартные растворы лекарственных веществ в метаноле готовили из субстанций методом серийных разведений. Пробоподготовку образцов проводили путём жидкость-жидкостной экстракции [16,17].

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 10.0. Результаты выражали в виде медианы и межквартильного диапазона.

Результаты и обсуждение. По результатам химико-токсикологического анализа было установлено, что в 42,6% случаев (173 пациента) отравление произошло вследствие приема одного препарата, у 233 человек (57,4%) были обнаружены 2 и более ПФП.

Один препарат обнаруживали в 71,5% случаев отравлений легкой, в 41,7% – средней, в 21,1% - тяжелой степени тяжести. При этом у пациентов с отравлениями легкой и средней тяжести, в основном, присутствовали препараты бензодиазепинового (феназепам, диазепам) или барбитурового ряда (фенбарбитал), в отдельных случаях – димедрол, донормил; при тяжелых ОПФП

– клозапин, амитриптилин, хлорпротексен и другие антидепрессанты, также карбамазепин, фенбарбитал

Среди сочетанных отравлений у 172 пациентов в биосредах были обнаружены 2 препарата, что составило 73,8%. Наиболее часто (у 104 пациентов) встречались сочетания препаратов барбитурового и бензодиазепинового ряда, такие как, фенбарбитал с феназепамом или с диазепамом, циклобарбитал с диазепамом. Указанные препараты имеют сходный механизм фармакологического действия, тем самым потенцируя и пролонгируя эффект друг друга [9, 10, 18, 19], их метаболизм осуществляется одним и тем же изоферментом цитохрома P450 [18], что может ограничивать детоксикационные процессы, особенно в случае превышения дозировки.

Вторым по частоте было сочетание амитриптилина с бензодиазепинами – 15 случаев. Являясь ингибиторами метаболических ферментов, трициклические антидепрессанты, особенно амитриптилин, оказывают существенное влияние на фармакокинетику и токсичность многих лекарственных препаратов, в частности, бензодиазепинов [18, 20]. Известно, что при совместном приеме, они потенцируют действие друг друга с увеличением токсичности.

У 9 пациентов было выявлено сочетание бензодиазепинов (прежде всего диазепам или феназепам) с клозапином. Этим препаратам свойственно наличие дезметильных активных метаболитов, кумулятивного эффекта; с точки зрения фармакодинамики они потенцируют действие друг друга с усилением токсических эффектов. Есть сведения, что сочетание клозапина с диазепамом повышает риск развития дыхательной недостаточности, делирия, нарушений сознания, сердечной деятельности, а с клозапином вызывает резкое падение АД [7, 18-21]. В единичных случаях производные бензодиазепина сочетались с карбамазепином, производными фенотиазина, донормилом.

Среди сочетаний, не содержащих бензодиазепины, отмечали одновременный прием с барбитуратами карбамазепина – 6 случаев, амитриптилина, клозапина, фенотиазина – по 5 случаев. У единичных больных выявлялись другие сочетания препаратов.

У 51 человека (21,9%) в биосредах были обнаружены ПФП из трех фармакологических групп, а в остальных 4,3% наблюдений был установлен прием еще большего числа наименований различных препаратов. Наиболее часто, по-прежнему, встречалось сочетание барбитуратов и бензодиазепинов, в качестве третьего препарата были трициклические антидепрессанты (амитриптилин, импрамин) – 10 случаев, клозапин – 9 случаев, карбамазепин – 6, хлорпротексен – 4,

димедрол, фенотиазины, сульпирид, зопиклон – единичные случаи. Кроме того, у 9 больных было сочетание amitриптилина, клозапина и бензодиазепинов, по 4 случая хлорпротексена, клозапина и бензодиазепинов и карбамазепина, клозапина и бензодиазепинов.

Как известно, сочетание нескольких лекарственных препаратов может обуславливать возникновение серьезных нежелательных явлений, частота которых у лиц пожилого и старческого возраста составляет от 4 до 46% [7, 11, 12, 21].

В таблице 1 представлены концентрации препаратов, обнаруженные в крови больных при поступлении в стационар. При их сопоставлении с клинической картиной отравления отдельных пациентов установлено, что признаки интоксикации у части из них проявляются уже при уровнях токсикантов, которые принято считать терапевтическими или пороговыми токсическими [22]. Такие концентрации ПФП выявлялись при легких и среднетяжелых отравлениях (рис.1), а также при тяжелых в случаях их сочетанного применения (рис.2).

Изложенное выше подтверждает клинический пример 1.

Больная X, 76 лет, за 3-4 часа до госпитализации приняла неизвестное количество таблеток феназепама. На догоспитальном этапе был промыт желудок зондовым методом, введены энтеросорбенты. При поступлении в стационар наблюдали симптомы отравления легкой степени: резкая заторможенность, сонливость, нарушения координации, замедленность речи. Данные, представленные на рисунке 1 показывают, что при поступлении в стационар концентрация феназепама в крови больной составляла 0,09 мкг/мл, что соответствует его терапевтическому уровню, в моче – 0,35 мкг/мл. Лечение включало: введение антидота – анексата, проведение фармакологической стимуляции кишечника, инфузионную терапию в объеме 4 л в сутки с форсированием диуреза.

Через сутки состояние больной улучшилось, восстановился уровень сознания, появилась устойчивость походки, однако сохранялись слабость, сонливость.

На фоне проводимого лечения к 6 суткам препарат обнаруживали только в моче в концентрации 0,09 мкг/мл.

Данный пример демонстрирует наличие у пациентки старческого возраста отравления феназепамом легкой степени при его терапевтической концентрации в крови. Следует отметить, что, несмотря на низкие исходные концентрации, длительность выведения феназепама с мочой превышала 6 суток.

Пример 2. Больная N, 85 лет, за 12-13 часов до приезда бригады скорой медицинской помощи могла принять неизвестное количество ами-

Концентрация, мкг/мл

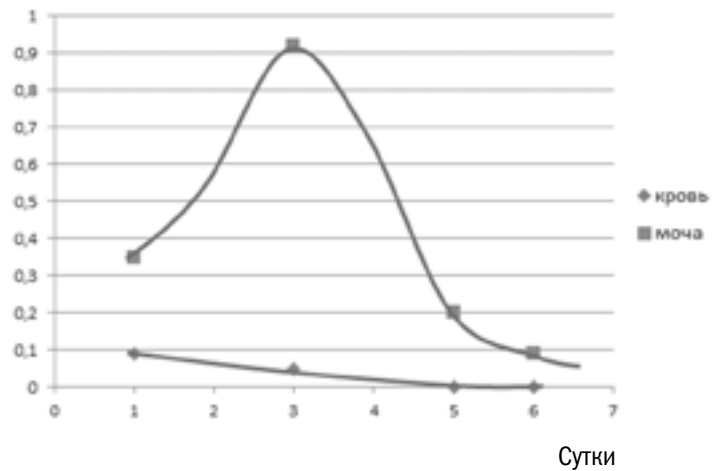


Рис. 1. Изменение концентрации бензодиазепинов в крови и моче больной с острым отравлением феназепамом на фоне лечения (клинический случай 1)

Концентрация, мкг/мл

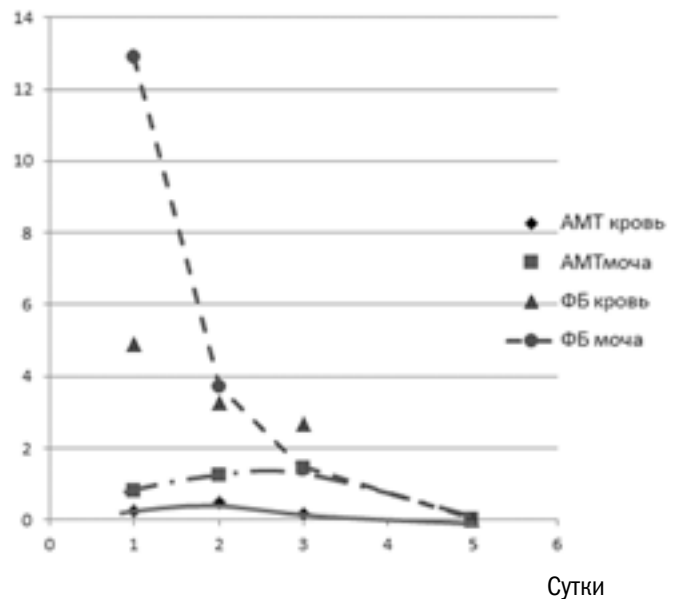


Рис. 2. Изменение концентрации амитриптилина (АМТ) и фенобарбитала (ФБ) в крови и моче больного на фоне лечения (клинический случай 2)

триптилина и фенобарбитала. При поступлении в стационар уровень нарушения сознания соответствовал поверхностной коме, отмечали нарушения внешнего дыхания по смешенному типу. Больная была интубирована, проводили искусственную вентиляцию легких. В крови больной обнаружен амитриптилин в концентрации 0,25 мкг/мл и фенобарбитал – 4,9 мкг/мл, что соответствует их терапевтическим уровням (рис.2). Лечение включало: зондовое промывание желуд-

Исходные концентрации психофармакологических препаратов в крови больных старше 60 лет с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами

Вещество	Число наблюдений	Диапазон обнаруженных концентраций, мкг/мл	Концентрации [16], мкг/мл		
			Терапевтические	Токсические	Летальные
Фенобарбитал	24	2,9 - 64,0	10 -40	60 -80	Более 100
Карbamазепин	16	0,13 - 26,0	4,5 -9,0	12-15	Более 25
Амитриптилин	19	0,14 - 1,90	0,05-0,2	0,2 -0,55	0,6 - 16,7
Клоzapин	10	0,08 -2,82	0,2 -0,6	0,8 -1,3	Более 1,5
Диазепам	16	0,17 - 5,70	0,125-0,75	1,5 -5	Н.д.
Аминазин	4	0,48 - 1,72	0,05 -0,5	0,5-2,0	Более 3,0

ка, введение энтеросорбентов, кишечный лаваж, ИВЛ, гемодиализацию, инфузионную терапию с форсированием диуреза.

На фоне терапии на 2-е сутки обнаружено повышение в крови содержания амитриптилина до уровня токсических концентраций (0,47 мкг/мл) и снижение – уровня фенобарбитала. В результате проводимого лечения к 5-м суткам ПФП в крови и моче не были обнаружены (рис.2).

Данный пример показывает, что при сочетанном отравлении двумя фармакологическими препаратами и терапевтических концентрациях их в крови при определенных условиях может развиваться отравление тяжелой степени.

Подобная динамика концентрации указанных ПФП в крови больной объясняется несколькими факторами. Установлено, что трициклические антидепрессанты, особенно амитриптилин, влияя на фармакокинетику и фармакодинамику многих лекарственных препаратов, в частности, бензодиазепинов и барбитуратов, могут изменять их действие и повышать токсичность [11, 18, 20]. Ранее нами было показано, что даже у лиц моложе 60 лет при сочетанных отравлениях токсические эффекты клинически проявляются при терапевтических и пороговых концентрациях ПФП в связи с синергизмом действия [17, 23]. Этим фактом можно объяснить выявленные низкие концентрации ПФП не только в данном случае, но и у других пациентов с сочетанными отравлениями.

Другой не менее важной причиной является длительное пребывание препаратов в организме до начала лечения – 12-13 часов. За этот период

они имели возможность не только всосаться, но и распределиться в ткани и депонироваться там, а также частично метаболизировать [9].

Следует отметить, что при отравлениях карбамазепином и козапином в отдельных случаях их концентрации достигали смертельного уровня (табл.1).

Некоторые авторы отмечали, что в старческом возрасте влияние лекарств на организм имеет существенные особенности [8, 13, 24]. Это связано с уменьшением в тканях числа специфических рецепторов, при том, что их чувствительность к лекарственным воздействиям увеличивается и возвращается [7, 9].

Так препараты, действующие на ЦНС, могут давать неожиданно более сильные эффекты при обычных концентрациях в крови, действие седативных и снотворных лекарственных средств пролонгируется. Например, барбитураты у лиц старшего возраста часто вызывают спутанность сознания или парадоксальное возбуждение, чаще угнетают функцию дыхания, могут вызвать летаргию и кому, а их противосудорожный эффект менее выражен [9, 10, 12, 19].

Седативный эффект бензодиазепинов проявляется при более низких дозах и концентрациях в крови, чем у молодых [9]. У отдельных больных при терапевтическом приеме феназепама отмечаются признаки его передозировки: сонливость, атаксия, дезориентация, неустойчивость походки, спутанность сознания [19].

У лиц геронтологического возраста повышается чувствительность к нейролептикам, транквилизаторам и антидепрессантам, осо-

бенно группы третичных аминов (амитриптилин, имипрамин, их метаболиты), которые могут давать длительный седативный эффект со спутанностью сознания, экстрапирамидными симптомами, ортостатической гипотензией и задержкой мочеиспускания. Авторы объясняют это изменением метаболизма указанных веществ в связи с возрастными изменениями печени [10, 24].

Существует еще несколько возможных объяснений невысоким концентрациям ПФП при отравлениях у лиц пожилого возраста. Во-первых, в пожилом возрасте «наблюдается функциональная перестройка желудочно-кишечного тракта, что приводит к нарушению или задержке всасывания лекарственных веществ» [8]. Например, всасывание в желудке барбитуратов может снижаться, а ПФП основного характера, таких как, амитриптилин, лепенекс, фенотиазины – увеличиваться [9, 13].

Важную роль играет замедление эвакуаторной способности желудка и ослабление моторики кишечника, что может способствовать более медленному, но длительному всасыванию ПФП из-за более длительного пребывания в желудке и кишечнике. Это создает невысокие концентрации токсиканта в крови, которые, тем не менее, учитывая повышенную чувствительность к этим препаратам, могут вызвать отравление, а фор-

мирующееся «депо» в кишечнике, поддерживает проявления интоксикации.

Известно, что с возрастом происходит относительное увеличение содержания жира в организме и снижение мышечной массы и жидкости [1, 13]. Повышение массы жира в организме увеличивает объем распределения липофильных препаратов (амитриптилина, диазепам, лепенекса, фенотиазин), что может способствовать задержке их в организме и увеличивать период полувыведения.

Помимо чисто фармакокинетических процессов, распределение лекарственных средств у лиц старше 60 лет изменяют также циркуляторные нарушения: снижение сердечного выброса на 1% в год, замедление кровотока и перераспределение регионального кровотока, изменение тканевой проницаемости. Снижение печеночного кровотока ведет к уменьшению метаболического клиренса лекарственных средств, скорость метаболизма которых определяется кровотоком [1, 13, 10, 24, 25].

Измерение концентраций ПФП в крови пациентов в динамике выявило достаточно длительное пребывание их в кровотоке даже на фоне терапии. Как видно из представленных клинических примеров, у пожилых больных концентрация ПФП в крови снижается медленно, так же, как и выведение токсикантов с мочой.

Таблица 2

Длительность выведения психофармакологических препаратов с мочой у больных старше 60 лет с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами

Название препаратов	Длительность обнаружения в моче, час			
	Выжившие		Умершие	
	моно-отравление	сочетанное отравление	моно-отравление	сочетанное отравление
Барбитураты	51 (36;72)	78 (60;96) *	69 (54;84)	96 (90;120)* ¹
Карбамазепин	27 (24;36)	60 (42;78)*	нет	78 (66;90)
Амитриптилин	54 (42;72)	60 (42;66)	90 (72;120) ¹	126 (96;144) ¹
Клозапин	54 (48;66)	78 (60;90)*	96 (84;120)* ¹	132 (114;168)* ¹
Бензодиазепины	48 (36;66)	78 (66;102)*	78 (60;84) ¹	120 (96;144)* ¹

Примечание:

*- Статистически значимое различие от лиц с моно-отравлением в группах выживших и умерших больных (по методу Манна-Уитни)

¹ - Статистически значимое различие между одноименными группами выживших и умерших больных (по методу Манна-Уитни)

В таблице 2 представлены медианные значения и интерквартильный диапазон сроков обнаружения ПФП в моче. Они составляют для разных ПФП от 27 до 132 часов, причем у ряда пациентов амитриптилин, клозапин и их метаболиты в случаях сочетанных отравлений обнаруживались до 168 - 186 часов.

Такая ситуация объясняется возрастным снижением функциональных возможностей почек даже при отсутствии сопутствующих заболеваний. У лиц пожилого возраста выведение лекарственных веществ почками замедлено в результате атрофии преимущественно кортикального слоя, уменьшения количества активных клубочков, гистологических изменений клубочков и базальной мембраны канальцев. Артериолонефросклероз приводит к уменьшению функции в среднем на 1% в год после 50-летнего возраста. Отмечено, что параллельно снижению скорости клубочковой фильтрации происходит частичная потеря канальцевой секреции и реабсорбции. К физиологическим изменениям добавляется снижение функции почек, вызываемое патологическими процессами, часто наблюдаемыми в пожилом возрасте (сердечная недостаточность с низким выбросом, хронический пиелонефрит, нефросклероз) [2, 10, 13, 24].

То есть длительное выведение токсиканта из организма можно считать характерной особенностью ОПФП лиц старшего возраста.

Из таблицы 2 следует, что при сочетанном приеме статистически значимо удлиняется время выведения из организма клозапина, барбитуратов и бензодиазепинов более чем на сутки, карбамазе-

пина вдвое, и практически не изменяется выведение амитриптилина. Кроме того обнаружено, что у умерших в последствии больных как в случаях моно-, так и сочетанных отравлений длительность пребывания токсикантов в крови статистически значимо выше в 1,4- 1,5 раза.

Очевидно, что длительность пребывания токсиканта в организме влияет на течение отравления – может способствовать смертельному исходу как в результате длительной интоксикации, так и развития жизнеугрожающих осложнений. Таким образом, лица геронтологического возраста с ОПФП требуют более пристального внимания при выборе методов детоксикации и длительности их проведения.

Выводы.

1. У пациентов геронтологического возраста в 57,4% наблюдений отравление происходит вследствие сочетанного приема психофармакологических препаратов двух и более фармакологических групп.

2. В геронтологическом возрасте при терапевтических концентрациях психофармакологических препаратов в крови больных могут регистрироваться признаки отравления легкой степени при употреблении препаратов одной группы, в случаях их сочетанного приема интоксикация носит более тяжелый характер.

3. Для пациентов старше 60 лет с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами характерно длительное (до 120 – 186 часов) их выведение из организма на фоне лечебных мероприятий. При этом при сочетанных отравлениях этот период от 1,4 до 2,2 раза продолжительнее, чем при моноотравлениях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ярыгин В.Н., Мелентьев А.С., ред. Руководство по геронтологии и гериатрии: в 4-х т. Т.3 Клиническая гериатрия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
2. Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В., Ли Е.Д., Скотников А.С., ред. Стареение. Профессиональный врачебный подход. Нац. руководство. М.: Эксмо; 2014.
3. Ильяшенко К.К., Симонова А.Ю., Белова М.В. Структурный анализ острых экзотоксикозов в пожилом и старческом возрасте. Токсикологический вестник; 2017;1:10-14
4. Андреев А.Г., Козак М.В., Гладченко Ю.Л., Парфенов Л.Л. Особенности острых отравлений у лиц пожилого возраста. 31.01.2012. Available at: <http://teleconf.ru/sektsiya-7.-problemyi-meditstinyi-i-psihologii/osobennosti-ostryih-otpravleniy-u-lits-pozhologo-vozrasta.html>
5. Hu Y.H., Chou H.L., Lu W.H., Huang H.H., Yang C.C., Yen D.H. et al. Features and Prognostic Factors for Elderly with Acute Poisoning in the Emergency Department. J Chin Med Assoc; 2010;73(2):78-87.
6. Gheshlaghi F, Jafar Salehi M. Suicide attempts by self-poisoning among the elderly. J Res Med Sci; 2012;17 (2):272-275.
7. Von Euler M., Eliasson E., Ohlen G., Bergman U. Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization. Pharmacoepidemiol. Drug Safety; 2006;15(3):179-184.
8. Дворецкий Л.И. Пожилой больной в практике терапевта. Русский медицинский журнал. 1997; 20:2 Available at: http://www.rmj.ru/articles/geriatriya/Poghiloy_bolnoy_v_praktike_terapevta/#ixzz4Si9xKoPI
9. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., ред. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: руководство. М.:Litterra; 2002.
10. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Особенности применения лекарства в гериатрической практике. Фарматека; 2008;8:13-19.
11. Манешина О.Б., Белоусов Ю.Б. Лекарственные взаимодействия и количество назначаемых лекарств у пожилых. Фарматека; 2008; 20:89-93
12. Delafuente J.C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the geriatric patient. Consult. Pharm; 2008; 23(4):324-334.
13. Харьков Е.И., Давыдов Е.Л., Гринштейн Ю.И., Кусаев В.В. Особенности фармакотерапии в пожилом и старческом возрасте (сообщение II) Сибирский мед. журнал; 2010;8:174-177.
14. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции. руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
15. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. – 3-е изд. перераб. и дополн. М.: Медицина; 1999.
16. Белова М. В., Лисовик Ж. А., Клюев А. Е., Колдаев А.А., Остапенко Ю.Н., сост. Химико-токсикологический анализ острых химических отравлений. сб. ст. М.: 000 «Графикон Принт», 2007.
17. Лисовик Ж.А., Белова М.В., Ильяшенко К.К., Петров С.И., Лужников Е.А. Методы химико-токсикологического анализа в диагностике сочетанных отравлений психотропными препаратами. Токсикологический вестник; 2008;5:2-6
18. Малин Д.И. Лекарственные взаимодействия психотропных средств. Психиатрия и психофармакотерапия; (ч.1).2000;2 (6):172-176; (ч.II).2001; 3 (1):20-24.
19. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. [Электронный ресурс] Режим доступа <https://www.rlsnet.ru>
20. Андрусенко М.П., Морозова М.А. Комбинированное использование антидепрессантов и нейролептиков при аффективных расстройствах и шизофрении: показания к назначению, побочные эффекты и осложнения. Психиатрия и психофармакотерапия; 2001; 3 (1): 4-8.
21. Johnell K., Klarin I. Relationship between Number Drugs and Potential Drug Interactions in the Elderly: A Study of Over 600 000 Elderly Patients from the Swedish Prescribed Drug Register. Drug Safety; 2007;30(10):911-918
22. Therapeutic and Toxic Drug Concentrations. Bulletin of TIAFT; 1996;26 (1): Supplement
23. Поцхверия М.М., Ильяшенко К.К., Карева М.В., Белова М.В., Лисовик Ж.А. Комбинированные с этиловым алкоголем и сочетанные отравления психотропными препаратами. Анестезиология и реаниматология; 2008;6:34-36.
24. Газизов Р.М. Основы лекарственной терапии в пожилом и старческом возрасте. Медицинская практика;2010; 41 (2):11-14.
25. Дворецкий Л.И., ред. Пожилой больной. М.: Русский Врач; 2001.

REFERENCES:

1. Melentyeva. Vol. 3. Clinical geriatrics. M.: GEOTAR-Media; 2007. (in Russian)
2. Lazebnik L. B., Vertkin A. L., Konev V. Y., Li E.D., Skotnikov A.S. Aging. The professional medical approach. National guide. – M.: Eksmo, 2014. (in Russian)
3. Ilyashenko K. K., Simonova A. Yu., Belova M.V. Structural analysis of acute poisonings in elderly and senile age. *Toksikologicheskiy vestnik (Toxicological Review)*; 2017; 1: 10-14. (in Russian)
4. Andreev, A. G., Kozak, M. V., Gladchenko, Y. L., Parfenov, L. L. Characteristics of acute poisoning in the elderly. (in Russian) Available at: <http://tele-conf.ru/sektsiya-7.-problemyi-medsitsinyi-i-psiologii/osobennosti-ostriyih-otравleniy-u-lits-pozhilogo-vozrasta.html>
5. Hu Y.H., Chou H.L., Lu W.H., Huang H.H., Yang C.C., Yen D.H. et al. Features and Prognostic Factors for Elderly with Acute Poisoning in the Emergency Department. *J Chin Med Assoc*; 2010;73(2):78-87
6. Gheshlaghi F, Jafar Salehi M. Suicide attempts by self-poisoning among the elderly. *J Res Med Sci*; 2012;17 (2):272-275.
7. Von Euler M., Eliasson E., Ohlen G., Bergman U. Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization. *Pharmacoepidemiol. Drug Safety*; 2006;15(3):179-184.
8. Dvoretzkiy L.I. Elderly patient in the practice of a therapist. *Russkij medicinskiy zhurnal (Russian medical journal)*; 1997; 20 :2 (in Russian) Available at: http://www.rmj.ru/articles/geriatriya/Poghiloy_bolynoy_v_praktike_terapiivta/#ixzz4Si9xKoPl
9. Fundamentals of clinical pharmacology and rational pharmacotherapy: A guide for practitioners. Ed. by Belousov Yu. B., Leonova M. V. Moscow: Litterra; 2002. (in Russian)
10. Belousov Yu. B, Leonova M. V. Features of the use of drugs in geriatric practice. *Pharmateca*; 2008; 8:13-19 (in Russian)
11. Maneshina O. B., Belousov Yu.B. Drug interactions and the number of prescribed drugs in the elderly. *Pharmateca*; 2008; 20:89-93 (in Russian)
12. Delafuente J.C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the geriatric patient. *Consult. Pharm*; 2008; 23(4):324-334.
13. Kharkov E.I., Davydov E.L., Grinstein Y.I., Kusaev V.V. Peculiarities of pharmacotherapy in elderly and senile age (II) *Sibirskiy medicinskiy journal*; 2010; 8:174-177 (in Russian)
14. Kishkun A. A. The biological age and aging: possible definitions and ways of correction. A guide for doctors. M.: GEOTAR-Media; 2008. (in Russian)
15. Luzhnikov E. A. Clinical toxicology. M.: Medicine; 1999. (in Russian)
16. Belova M.V., Lisovik J.A., Kluyev A.E., Koldaev A.A., Ostapenko Yu.N. Chemical-toxicological analysis of acute chemical poisoning. M.: Graphikon-Print; 2007. (in Russian)
17. Lisovik J.A., Belova M.V., Ilyashenko K.K., Petrov S.I., Luzhnikov E. A. Methods of chemical-toxicological analysis in the diagnosis of combined poisoning with psychotropic drugs. *Toksikologicheskiy vestnik (Toxicological Review)*; 2008;5:2-6 (in Russian)
18. Malin D.I. Drug interactions of psychotropic drugs. *Psychiatry and psycho-pharmacotherapy*; (part 1); 2000; 2(6): 172-176; (part II); 2001; 3(1): 20-24. (in Russian)
19. Register of medicines of Russia. Encyclopedia of drugs. (in Russian) Available at: <https://www.rlsnet.ru>
20. Andrusenko M. P., Morozova M. A. Combined use of antidepressants and neuroleptics in affective disorders and schizophrenia: indications for use, side effects and complications. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*; 2001; 3 (1): 4-8. (in Russian)
21. Johnell K., Klarin I. Relationship between Number Drugs and Potential Drug Interactions in the Elderly: A Study of Over 600 000 Elderly Patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Safety*; 2007;30(10):911-918
22. Therapeutic and Toxic Drug Concentrations. *Bulletin of TIAF*; 1996;26(1): Supplement.
23. Potshkveria M.M., Ilyashenko K.K., Kareva M.V., Belova M.V., Lisovik J.A. Combined with ethyl alcohol and combined poisoning with psychotropic drugs. *Anesthesiology and reanimatology (Anesthesiology and Intensive Care)*; 2008; 6: 34-37. (in Russian)
24. Gazizov R. M. Fundamentals of drug therapy in elderly and senile age. *Medicinskaja praktika (Medical practice)*; 2010; 41 (2): 11-14. (in Russian)
25. Elderly patient. Ed. by Dvoretzkiy L.I. M.: Russkij vrach; 2001. (in Russian)

M.V. Belova^{1,2,3}, K.K. Ilyashenko¹, M.M. Potshkveriya^{1,3}

PECULIARITIES OF THE TOXICOGENIC STAGE OF ACUTE POISONINGS WITH PSYCHOPHARMACOLOGICAL MEDICINES IN PATIENTS OVER 60 YEARS OF AGE FROM POSITION OF TOXICOMETRY

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Healthcare Department of Moscow, 129090, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, RF Ministry of Health, 119991, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, 125993, Moscow, Russian Federation

Examinations of 406 patients aged from 60 to 93 years with acute poisoning with psychopharmacological medicines of varying severity were performed. The nomenclature of preparations that caused poisonings and combinations were analyzed. The concentrations of psychopharmacological preparations in blood and urine were monitored until they were absent in biological fluids. It was revealed that in patients of gerontological age more than half of poisonings occur as a result of combined intake of drugs of two or more pharmacological groups. It has been found that in patients older than 60 years with therapeutic concentrations of drugs in blood, symptoms of mild poisoning can be recorded in the case of use of one drug, and when combined intoxication is more severe. This category of persons is characterized by long-term excretion of psychopharmacological medicines from body during treatment, that influences the course of poisoning – can contribute to the fatal outcome as a result of prolonged intoxication and the development of life-threatening complications.

Keywords: acute poisoning, psychopharmacological medicines, concentrations, excretion, gerontology.

Материал поступил в редакцию 28.05.2018 г.

