

УДК 615.214.32.099

ДРОГОВОЗ С.М.¹, ЛУКЬЯНЧУК В.Д.², ШЕЙМАН Б.С.³¹Кафедра фармакологии Национального фармацевтического университета, г. Харьков²Кафедра фармакологии ГУ «Луганский государственный медицинский университет»³Украинский центр детской токсикологии, интенсивной и эфферентной терапии НДСБ «Охматдет» МЗ Украины, г. Киев

АНТИДЕПРЕССАНТЫ В ФОКУСЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

Резюме. Антидепрессанты по частоте назначения и использования в медицинской практике среди всех психотропных лекарств занимают второе место после транквилизаторов, что обусловлено большой распространенностью депрессий и субдепрессий в мире. Несмотря на сравнительно обширный арсенал антидепрессантов, они, к сожалению, не отвечают современным требованиям в части их эффективности и особенно безопасности в условиях медицинского применения. Целью настоящей статьи является краткое изложение современных представлений о токсикодинамике и кинетике антидепрессантов различного химического строения. В основе токсикодинамики трициклических антидепрессантов (ТЦА) лежат поражения периферической и центральной нервной системы (ЦНС) и сердца. Клиническую картину передозировки ТЦА и ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) можно сгруппировать в соответствии с их влиянием на вегетативную нервную систему (антихолинергическое, адреноблокирующее действие), сердечно-сосудистую систему и ЦНС. Таким образом, средства фармакотерапии депрессивных и субдепрессивных состояний из групп трициклических антидепрессантов и ингибиторов МАО представляют потенциальную и реальную опасность возникновения и развития интоксикаций. Токсикодинамика этих групп антидепрессантов характеризуется многовекторностью эффектов, что требует проведения соответствующих мер, направленных на предупреждение их реализации.

Ключевые слова: токсикодинамика, токсикокинетика, трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы.

Антидепрессанты по частоте назначения и использования в медицинской практике среди всех психотропных лекарств в мире занимают второе место после транквилизаторов, что обусловлено большой распространенностью депрессий и субдепрессий у населения во всех развитых странах. Несмотря на сравнительно обширный арсенал антидепрессантов, они, к сожалению, не отвечают современным требованиям в аспекте их эффективности и особенно безопасности в условиях клинического применения. Именно эти принципы фармакотерапии обеспечивают главный критерий использования лекарств — «польза — вред», что особенно важно с точки зрения государственных гарантий получения населением безопасных (прежде всего в токсикологическом отношении), эффективных и доступных лекарственных средств.

Знания и оценка профиля безопасности любого препарата, в том числе и корректоров психической сферы человека, являются неотъемлемой частью как доклинических исследований, так и постмаркетингового мониторинга осложнений. При этом оценка врачом риска возникновения токсических проявлений при применении психотропных ле-

карств предусматривает наличие систематизированных знаний токсикодинамики и кинетики препаратов. К сожалению, знаниям лекарственной токсикологии со стороны практикующих врачей не всегда уделяется должное внимание.

В связи с этим **целью настоящей статьи** является краткое изложение современных представлений о токсикодинамике, в том числе о механизмах токсического действия и токсикокинетике антидепрессантов различного химического строения.

Известно, что отравления антидепрессантами протекают крайне тяжело и в ряде случаев могут привести к смертельным исходам. Наибольшей токсичностью обладают трициклические антидепрессанты (ТЦА) и классические ингибиторы моноаминоксидазы (МАО).

ТЦА имеют очень малую широту терапевтического действия, т.е. терапевтические дозы очень близки к токсическим. Они вызывают отравления при однократном приеме более 1 г (летальность

© Дроговоз С.М., Лукьянчук В.Д., Шейман Б.С., 2014

© «Медицина неотложных состояний», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

при приеме более 1 г превышает 20 %). Из-за различной токсичности антидепрессантов их введение в дозах от 10 до 20 мг/кг представляет риск возникновения отравления от легкой до тяжелой степени. Поэтому в центрах токсикологии, реанимации и интенсивной терапии, неотложной помощи следует подвергать мониторингу пациентов (особенно детей), получивших дозу, превышающую таковую высшую терапевтическую, которую следует рассматривать как токсическую дозу. Для всех ТЦА, за исключением дезипрамина, нортриптилина и тримипрамина, эта доза составляет > 5 мг/кг; для дезипрамина, нортриптилина, тримипрамина — > 2,5 мг/кг.

В основе токсикодинамики ТЦА лежат нейротоксичность и кардиотоксичность — поражения периферической и центральной нервной системы (ЦНС) и сердца. В связи с этим клинические проявления передозировки ТЦА можно систематизировать в соответствии с их влиянием на вегетативную нервную систему (антихолинергическое, адренблокусирующее действие), сердечно-сосудистую систему и ЦНС.

Нарушения функции ЦНС развиваются в результате блокады центральных холинорецепторов и проявляются психомоторным возбуждением, атропиноподобными галлюцинациями, делирием, психовегетативными и вестибулярными расстройствами («рушатся» стены, «переворачивается» кровать), метаморфопсиями (нарушением схемы тела), миоклонией, резким снижением температуры тела. Затем нарастают процессы оглушения с последующим развитием сопора и комы с угнетением дыхания.

Нарушение функции сердечно-сосудистой системы под действием ТЦА проявляется нарушением проводимости и развитием аритмий (синусовой тахикардии, переходящей в трепетание и мерцание предсердий, желудочковой тахикардии или фибрилляции). Гипертензия, возникающая в первые 8 часов отравления, сменяется гипотензией (через 9–12 часов после развития отравления) по типу ортостатической гипотонии, которая также является одной из основных причин смерти.

При отравлении антидепрессантами на электрокардиограмме отмечаются синусовая тахикардия, увеличение интервала PR, QT и комплекса QRS, а также блоки проведения различного уровня и различной степени. Основные проявления токсического действия на миокард выражены на протяжении первых 12 часов, но могут развиваться в течение первых 6 суток после отравления.

Для передозировки ТЦА характерным является развитие адренергического синдрома, что приводит к повышению артериального давления (АД). Альфа-адренблокусирующее действие более выражено у препаратов с четвертичным атомом азота (амитриптилин, доксепин, тримипрамин) по сравнению с соединениями, содержащими вторичный атом азота (дезипрамин, нортриптилин).

Мембранодепрессивные (хининоподобные) свойства ТЦА усугубляют имеющееся угнетение

автоматизма, возбудимости и сократимости миокарда, что способствует развитию сердечных блокад и аритмий. Сочетание хининоподобного и адренблокусирующего эффектов усугубляет также ортостатическую гипотонию.

Опасным при передозировке ТЦА является сочетание антихолинергического и судорожного синдромов. Такое сочетание приводит к нарушению терморегуляции и является основой для развития гипертермии, приводящей к повреждению мозга, рабдомиолизу, почечной недостаточности и смерти.

Смерть при передозировании ТЦА может наступать в течение 24 ч после приема препарата.

Механизм токсического действия ТЦА обусловлен их антихолинергическими и антигистаминными свойствами, чрезмерной блокадой обратного захвата нейротрансмиттеров (серотонина, норадреналина и дофамина), прямой альфа-адренергической блокадой и блокадой мембранных каналов натрия с последующей деполяризацией мембраны, что оказывает хинидиноподобное действие на миокард.

Токсикокинетика ТЦА характеризуется быстрой абсорбцией препарата из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Максимум концентрации в сыворотке регистрируется через 2–8 ч после приема терапевтических доз, но при передозировании, вследствие антихолинергического действия, возможно замедление опорожнения желудка и скорости всасывания. Тем не менее признаки интоксикации ТЦА возникают, как правило, быстро, и в большинстве случаев летальность наступает в течение считанных часов. Всосавшийся препарат подвергается печеночному метаболизму первого прохождения, но при приеме высоких доз возможно насыщение. Это обстоятельство, а также энтеропеченочная рециркуляция увеличивают биодоступность, которая для амитриптилина составляет 30–60 %, дезипрамина — 33–51 %, доксепина — 13–45 %, имипрамина — 22–77 %, нортриптилина — 46–70 %. ТЦА обладают высокой способностью связываться с белками плазмы (амитриптилин — 95 %, дезипрамин — 92 %, имипрамин — 85 %, нортриптилин — 93 %), имеют большой объем распределения (от 10 до 20 л/кг). Для некоторых тканей концентрация в 10–100 раз превышает таковую в крови. Это обуславливает увеличение периода полувыведения, который в основном превышает 24 ч, а для амитриптилина составляет 31–46 ч.

Антидепрессанты преимущественно накапливаются в ткани мозга, печени и миокарда. Продукты метаболизма ТЦА в печени обладают фармакологической активностью, подвергаются конъюгации и выделяются почками. Действие активных метаболитов обуславливает токсичность ТЦА через 12–24 ч после его передозирования. Ацидификация мочи усиливает выведение амитриптилина в 1000 раз, однако это количество препарата составляет всего 5 % от принятой дозы. Де-

зипрамин, доксефин, имипрамин и нортриптилин выводятся почками в неизменном виде.

К факторам риска возникновения отравлений ТЦА относятся: пожилой возраст, патология сердечной деятельности, генетический полиморфизм цитохрома P450-2D6, который обуславливает медленное гидроксилирование (дезипрамин). Однако для оценки риска возникновения аритмий или сердечного приступа в случае передозирования ТЦА исследование концентрации препарата в крови не используется. Назначение препаратов, нарушающих проводимость и обладающих мембраностабилизирующим действием (хинидин, новокаинамид, аймалин, верапамил, сердечные гликозиды, β -адреноблокаторы), противопоказано при отравлении антидепрессантами (усиление кардиотоксических эффектов).

Комбинация ТЦА и ингибиторов MAO может инициировать лихорадку, сокращение мышц, гипотензию, метаболический ацидоз и сердечно-сосудистую недостаточность.

При сочетании антидепрессантов с нейролептиками, транквилизаторами происходит усиление седативного эффекта препаратов и их депримирующего влияния на ЦНС. Одновременное применение ТЦА с нейролептиками, противопаркинсоническими препаратами (центральных холиноблокаторов) потенцирует центральные и периферические холиноблокирующие эффекты, что создает возможность развития делирия. Усиление угнетающего действия на ЦНС и седативного эффекта ТЦА наблюдается также при их комбинации с β -адреноблокаторами.

Оральные контрацептивы, эстрогенные препараты, противовоспалительные средства (салицилаты, амидопирин, фенилбутазон), изониазид, вальпроат натрия угнетают биотрансформацию антидепрессантов, повышают концентрацию в крови и усиливают их основное действие и побочные эффекты. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина способны замедлять метаболизм трициклических антидепрессантов.

Описаны случаи возникновения острого психоза при сочетании amitриптилина с фуразолидоном.

В настоящее время неселективные ингибиторы MAO используют редко, что связано с их высокой токсичностью. Более новые средства этого класса, избирательные ингибиторы MAO-A, применяются шире, так как вызывают значительно меньше побочных эффектов, лучше переносятся и не требуют соблюдения специальной диеты. Они совместимы со многими лекарствами, с которыми несовместимы неизбирательные ингибиторы MAO.

Отравления ингибиторами MAO подразделяются на следующие типы:

1. Фактическое отравление в результате передозировки (встречается редко). Симптомы преднамеренной передозировки могут проявляться через 32 ч после приема препарата, но в основном наблюдаются в течение 24 ч.

2. Взаимодействие препарата с продуктами питания, тираминовая реакция (или реакция на сыр). Она развивается довольно быстро и проявляется в течение 15–90 мин после приема. Большинство симптомов исчезают через 6 ч. Летальные исходы могут наступать в результате осложнений на фоне гипертонического криза и острой сердечно-сосудистой недостаточности.

3. Взаимодействие с препаратами, вызывающими высвобождение катехоламинов, может быть опасным для жизни у лиц, которые также принимают ингибиторы MAO.

Симптомы и проявления интоксикации для всех трех указанных типов одинаковы и обусловлены избытком катехоламиновых нейромедиаторов. Острое отравление ингибиторами MAO протекает по типу острого адренергического криза.

Клиническую картину интоксикации ингибиторами MAO условно можно разделить на 4 фазы.

Фаза 1 (асимптоматический период) длится 12–24 ч. Для симпатомиметической 2-й фазы характерными являются головная боль, возбуждение, расширение зрачков, тахикардия, сонливость, гиперрефлексия, приливы и тошнота. Симптомы могут усугубляться вплоть до комы, мышечной ригидности, гиперпирексии, гипотензии, приступа эпилепсии и угнетения сердечной деятельности. В 3-й фазе наблюдается острая сердечно-сосудистая недостаточность и коллапс, нарушения со стороны ЦНС. В последней, 4-й фазе имеют место вторичные осложнения, включающие почечную недостаточность, отек легких и асистолию.

Со стороны органов и систем регистрируются следующие токсические реакции:

— центральная и периферическая нервная система: головная боль, головокружение, напряжение мускулатуры шеи, боли в затылке, бессонница, светобоязнь, отсутствует восприятие красного и зеленого цветов, тошнота, рвота, запоры, нарушения мочеиспускания, парестезии, мышечная слабость, затрудненность движений, тревожное возбуждение, неистовая двигательная активность со стонами и гримасничаньем, невнятная речь, гиперрефлексия, периферическая нейропатия, галлюцинации, злокачественная гипертермия, тризм, тонико-клонические судороги (вначале кратковременные, по 1–2 мин, затем переходят в приступообразные с последующим развитием комы), опистотонус;

— сердечно-сосудистая система: тахикардия, желудочковые тахиаритмии, экстрасистолии, гипертонический криз, осложняющийся геморрагическим инсультом или инфарктом миокарда; сердечная недостаточность;

— дыхательная система: острый отек легких;

— печень: у лиц с медленным ацелированием ингибиторов MAO в печени возможно развитие острой печеночной недостаточности;

— метаболические нарушения: развитие метаболического ацидоза.

Наиболее тяжелые отравления развиваются при одновременном применении ТЦА и ингибиторов MAO. Для таких отравлений характерны резкое возбуждение, гипертермические реакции, обильное потоотделение, делирий, судороги, ригидность мышц, кома. Предвестником летального исхода при данном виде отравления является резкое снижение АД, которое приводит к смерти через 6 часов. Смерть наступает на фоне сердечной и дыхательной недостаточности.

Механизм токсического действия ингибиторов MAO связан с ингибированием моноаминоксидазы, ответственной за разрушение моноаминовых нейромедиаторов (норадреналина, адреналина, допамина и серотонина), что приводит к их накоплению. Ингибиторы MAO не влияют на образование MAO, и фермент регенерирует в течение многих недель. В высоких дозах ингибиторы MAO ингибируют и другие ферменты, что может вызывать ряд токсических эффектов. Острый адренергический криз обусловлен ингибированием моноаминоксидаз, расщепляющих моноамины и тирамин, превращающийся при условии блокады MAO в норадреналин и поступающий в организм с тираминсодержащими продуктами питания. В результате развивается гиперстимуляция адренорецепторов большим количеством долгоживущих моноаминов и, как результат, гипертензивный синдром. Поскольку MAO локализована во многих органах, то отравление препаратами этой группы часто сопровождается развитием ишемических повреждений, таких как некрозы печени, инфаркты миокарда и плаценты. В результате накопления дофамина наблюдаются бред, галлюцинации и другие психические нарушения. Развитие маниакальных состояний является следствием блокады обратного захвата серотонина и возбуждения центральных серотониновых рецепторов.

Токсикокинетика ингибиторов MAO характеризуется тем, что они быстро и полностью всасываются из ЖКТ, пик концентрации в плазме крови достигается через 2–3 ч после приема. Им свойственны большой объем распределения (1–5 л/кг) и высокая степень связывания с белками. Препараты метаболизируются в печени путем окисления и ацетилирования. Неактивные метаболиты выводятся из организма почками. Период полувыведения препаратов колеблется в пределах от 15 мин до 3,5 ч.

К факторам, повышающим токсичность ингибиторов MAO, относится одновременное их назначение с антидепрессантами других групп, антигипертензивными, противоаритмическими препаратами, так как это может привести к летальному исходу в результате развития серотонинового синдрома.

Серотониновый синдром, как правило, возникает при одновременном назначении ингибиторов MAO с другими серотонинергическими средствами, а также развивается после передозировки

или использования в терапевтических дозах препаратов, повышающих активность серотонина в мозге. Чаще всего серотониновый синдром вызывает одновременное применение ингибиторов MAO с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, кломипрамином и триптофаном.

Большинство лекарственных средств из группы неселективных ингибиторов MAO не сочетаются с некоторыми препаратами из-за инактивирования ряда ферментов печени, а также пищевыми продуктами, что требует соблюдения специальной диеты для предупреждения развития тираминового (сырного) синдрома, характеризующегося стойкой артериальной гипертензией. Развитие «сырного» синдрома связано с нарушением дезаминирования аминокислоты тирамина, основного пищевого амина, содержащегося в некоторых пищевых продуктах (сыр, кофе, бобовые, копчености, шоколад, красные вина и др.). Тирамин не проходит через гематоэнцефалический барьер, что обуславливает периферические эффекты «сырной» реакции, характеризующейся повышением АД и токсическими эффектами тирамина на паренхиматозные органы (печень, почки). Ингибиторы MAO способны инактивировать пиридоксинзависимые ферментные системы (пиридоксин фосфокиназу, ДОФА-декарбоксилазу, глутаматдекарбоксилазу) и тем самым провоцировать развитие судорожного синдрома. Повышенная опасность интоксикации возникает при патологии сердечно-сосудистой системы, ЦНС (эпилепсия, острые геморрагические инсульты, атеросклероз, депрессия, алкоголизм), печени, почек, сахарном диабете. Интоксикация редко наблюдается при применении новых ингибиторов MAO и ингибиторов обратного захвата серотонина, если эти средства применяются раздельно.

Сочетание ингибиторов MAO с наркотическими анальгетиками, анестетиками, барбитуратами может вызывать гипотонию, токсические явления, коматозные состояния, угнетение дыхания, гипертермию, судороги.

При сочетанном применении карбамазепина и ингибиторов MAO возможно появление токсических эффектов. Усиление нежелательных эффектов ингибиторов MAO может спровоцировать также применение их совместно с гормональными препаратами щитовидной железы и анорексигенными средствами (фепранон и дезопимон).

Таким образом, средства фармакотерапии депрессивных и субдепрессивных состояний из групп ТЦА и ингибиторов MAO представляют потенциальную и реальную опасность возникновения и развития острых отравлений. Токсикодинамика этих групп антидепрессантов характеризуется многовекторностью эффектов, что требует проведения соответствующих мер, направленных на предупреждение их реализации.

Получено 20.01.14 ■

Дроговоз С.М.¹, Лук'янчук В.Д.², Шейман Б.С.³

¹Кафедра фармакології Національного фармацевтичного університету, м. Харків

²Кафедра фармакології ДУ «Луганський державний медичний університет»

³Український центр дитячої токсикології, інтенсивної та еферентної терапії НДСЛ «Охматдит» МОЗ України, м. Київ

АНТИДЕПРЕСАНТИ У ФОКУСІ ЛІКАРСЬКОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ

Резюме. Антидепресанти за частотою призначення та використання в медичній практиці серед усіх психотропних ліків займають друге місце після транквілізаторів, що обумовлено великою поширеністю депресій і субдепресій у світі. Незважаючи на порівняно великий арсенал антидепресантів, вони, на жаль, не відповідають сучасним вимогам у частині їх ефективності і особливо безпеки в умовах медичного застосування. Метою цієї статті є короткий виклад сучасних уявлень про токсикодинаміку та кінетику антидепресантів різної хімічної будови. В основі токсикодинаміки трициклічних антидепресантів (ТЦА) лежать ураження периферичної та центральної нервової системи (ЦНС) і серця. Клінічну картину передозування ТЦА та інгібіторів моноаміноксидази (МАО) можна згрупувати відповідно до їх впливу на вегетативну нервову систему (антихолінергічна, адреноблокуюча дія), серцево-судинну систему і ЦНС. Таким чином, засоби фармакотерапії депресивних і субдепресивних станів із груп трициклічних антидепресантів та інгібіторів МАО становлять потенційну й реальну небезпеку виникнення й розвитку інтоксикацій. Токсикодинаміка цих груп антидепресантів характеризується багатовекторністю ефектів, що вимагає проведення відповідних заходів, спрямованих на попередження їх реалізації.

Ключові слова: токсикодинаміка, токсикокінетика, трициклічні антидепресанти, інгібітори моноаміноксидази.

Drogovoz S.M.¹, Lukyanchuk V.D.², Sheyman B.S.³

¹Department of Pharmacology of National University of Pharmacy, Kharkiv

²Department of Pharmacology of State Institution «Lugansk State Medical University»

³Ukrainian Center for Pediatric Toxicology, Intensive and Efferent Therapy of National Children's Specialized Hospital «Mother and Child Healthcare» of Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ANTIDEPRESSANTS IN THE FOCUS OF DRUG TOXICOLOGY

Summary. Antidepressants by frequency of administration and use in medical practice among all psychotropic drugs take the second place after the tranquilizers, due to the high prevalence of depression and subdepression in the world. Despite the relatively extensive arsenal of antidepressants, they unfortunately do not meet modern requirements in terms of their effectiveness and especially safety in a medical application. The purpose of this article is a summary of modern ideas about toxicodynamics and kinetics of antidepressants of different chemical structure. The basis of toxicodynamics of tricyclic antidepressants (TCAs) are disorders of the peripheral and central nervous system (CNS) and the heart. Clinical picture of overdose with TCA and monoamine oxidase inhibitors (MAOs) can be grouped according to their influence on the autonomic nervous system (anticholinergic, adrenergic blocking action), cardiovascular system and CNS. Thus, pharmacotherapy of depressive states and subdepressive states from groups of tricyclic antidepressants and MAO inhibitors are potential and real danger of the emergence and development of intoxication. Toxicodynamics of these groups of antidepressants is characterized by multivector nature of effects, which requires appropriate measures to prevent their implementation.

Key words: toxicodynamics, toxicokinetics, tricyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors.