

ОГЛАВЛЕНИЕ

Сведения об авторах	5
Список сокращений и условных обозначений	7
Введение	8
Глава 1. Клозапин и патогенетические механизмы его токсических эффектов при острых отравлениях	10
1.1. Общая характеристика нейролептиков	10
1.2. Характеристика клозапина	11
1.2.1. Общая характеристика атипичных нейролептиков	11
1.2.2. История создания и внедрения клозапина в клиническую практику	12
1.2.3. Химическая структура, метаболизм клозапина	12
1.2.4. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности клозапина	15
1.2.5. Побочные эффекты при применении клозапина	15
1.2.6. Взаимодействие клозапина с другими веществами	16
1.3. Острые отравления клозапином	18
1.3.1. Эпидемиология острых отравлений клозапином	18
1.3.2. Клинические симптомы острых отравлений клозапином и патогенетические механизмы, обуславливающие их появление	20
1.3.3. Морфологические изменения в органах при острых отравлениях клозапином	21
1.4. Химико-токсикологическое определение клозапина	23
1.4.1. Методы изолирования клозапина из биологического материала	23
1.4.2. Обнаружение клозапина методом хроматографии в тонком слое сорбента	25
1.4.3. Обнаружение клозапина методом ультрафиолетовой спектроскопии	26

1.4.4. Обнаружение клозапина методом инфракрасной спектроскопии	26
1.4.5. Обнаружение клозапина с применением современных физико-химических методов	27
Глава 2. Гистоморфологические изменения во внутренних органах при отравлении клозапином	30
2.1. Анализ патологических изменений в легких после отравления клозапином и его комбинацией с этанолом	30
2.1.1. Качественный анализ патологических изменений в легких после отравления клозапином и его комбинацией с этанолом	30
2.1.2. Результаты морфометрического анализа ткани легких при отравлении клозапином и его комбинацией с этанолом	48
2.2. Гистоморфологические изменения в сердце при отравлении клозапином	58
2.3. Гистоморфологические изменения в почках при отравлении клозапином	65
2.4. Гистоморфологические изменения в печени при отравлении клозапином	70
Глава 3. Посмертная диагностика отравления клозапином. Практические рекомендации	75
3.1. Экспертная оценка количественного определения клозапина в крови	77
3.2. Экспертная оценка обстоятельств происшествия и результатов вскрытия	79
3.3. Типичные диагностические ситуации	88
3.4. Расчет принятого количества (дозы) клозапина	97
Заключение	100
Список литературы	101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В настоящее время число отравлений атипичным нейролептиком клозапином остается стабильно высоким. Особенности данных отравлений являются тяжелое течение и высокая летальность, достигающая, по разным данным, 10–15% (Schulz M. et al., 2012).

Клозапин (Лепонекс[®], Азалептин[®], клазарил[®], ипрокс[®], лапенакс[®], лепотекс[®]) представляет собой нейролептик с выраженным седативным действием. По химическому строению это трициклическое соединение, имеющее элементы сходства с производными 1,4-бензодиазепина. Фармакологическое действие клозапина многогранно и включает блокаду центральных и периферических холинорецепторов, α -адренорецепторов, серотониновых и гистаминовых рецепторов, торможение высвобождения дофамина пресинаптической мембраной (Машковский М.Д., 2010). Единого мнения о том, какой из механизмов является ведущим, на сегодняшний день не существует. Тем не менее большинство исследователей считают наиболее значимыми центральные холинолитические эффекты (Машковский М.Д., 2010; Niehues G.D. et al., 2017).

Отмечается большое число случаев применения клозапина с криминальной целью. Клонидин (Клофелин[®]), длительное время использовавшийся злоумышленниками, теперь заменен клозапином. Наиболее глубокое супрессивное действие на организм характерно для сочетанного приема клозапина и этанола, что и используется в преступных целях (Слюндин Д.Г. и др., 2007).

При подозрении на отравление клозапином необходимо проведение судебно-медицинского исследования. Между тем диагностика подобных отравлений до настоящего времени затруднена, в том числе по причине дефицита информации об их патогенезе. Как правило, диагностика производится комплексно и требует учета клинико-anamnestических, патологоанатомических, гистоморфологических, биохимических данных и количественного анализа содержания клозапина в биологических средах организма.

Диагностическое исследование при подозрении на отравление клозапином представляет собой достаточно сложную аналитическую задачу из-за необходимости изолирования небольшого количества вещества,

попавшего в организм, из относительно большого объема биологического материала. Для клозапина характерен узкий терапевтический индекс (высшая суточная доза — 600 мг, смертельная — 2 г) (Видадь, 2017; Subramanian S. et al., 2017), что может послужить причиной отравлений, в том числе смертельных, даже при применении этого препарата в терапевтических целях, поэтому важная роль отводится исследованию биологических жидкостей (крови, мочи) и внутренних органов (Барсегян С.С. и др., 2012).

Известно, что клозапин кумулирует в головном мозге и легких. Тем не менее анализ литературных источников свидетельствует о том, что исследований патогенеза изменений во внутренних органах под воздействием клозапина явно недостаточно. Также не проводилось систематических исследований, посвященных разработке методик изолирования, обнаружения и количественного определения клозапина в биологических объектах.

Следовательно, изучение патологических изменений во внутренних органах, вызванных клозапином, имеет высокую актуальность.

В зарубежной литературе встречаются отдельные публикации, посвященные гистоморфологическим изменениям в легких при воздействии клозапина как монопрепарата, носящие описательный характер (Arias S.A. et al., 2011; Lewis A. et al., 2012).

Глава 1

Клозапин и патогенетические механизмы его токсических эффектов при острых отравлениях

1.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Начало эре нейролептиков положил в 1950–1952 гг. синтез хлорпромазина (Аминазина^а). Сам термин «нейролептики» (нейролептические средства) был предложен в 1967 г. Позже в ряде стран сочли уместным заменить данный термин на «антипсихотические препараты». Такое название точнее отражает основное действие препаратов этой группы (Лужников Е.А., 1992).

Нейролептики подразделяются на так называемые типичные и атипичные (Видаль, 2017; Машковский М.Д., 2010).

Нейролептическая терапия больных шизофренией классическими (типичными) нейролептиками долгое время рассматривалась в качестве стандарта, так как ее использование достоверно приводило к снижению продуктивной симптоматики у пациентов с шизофренией. Она была относительно доступной и дешевой (Asenjo Lobos C. et al., 2010).

Тем не менее при лечении такими нейролептиками возникал ряд затруднений, связанных с резистентностью к терапии и наличием тяжелых, нередко необратимых побочных явлений, например, поздней дискинезии у пациентов. По данным литературы, она встречается в 5–45% случаев (Woggon B., 1978).

Атипичные нейролептики вошли в широкую медицинскую практику в последние десятилетия. Их появление в значительной степени расширило возможности психиатров в лечении шизофрении и других психических заболеваний.

Первым препаратом этого класса стал клозапин (Лепонекс^а®, Азалептин^а, клазарил^в, ипрокс^в, лапенакс^в, лепотекс^в). Позже, в 90-е гг. XX в., в клинической практике появились и другие препараты этой группы.

Нейролептики влияют на организм многогранно. Они оказывают успокаивающее действие, снижают психомоторное возбуждение и аффективную напряженность, ослабляют чувства страха, агрессивности. Основной особенностью нейролептиков является их способность обеспечивать лечебный эффект при шизофрении и иных психических заболеваниях, включая опиийную наркоманию (Essali A. et al., 2009; Видаль, 2017).

Некоторые нейролептики (алифатические производные фенотиазина, резерпин и др.) обладают седативным, некоторые (бутирофеноны и др.) — активирующим действием. Ряд нейролептиков (рисперидон, оланзапин, флупентиксол, сульпирид) обладает антидепрессивным действием, хотя часть из них (преимущественно с седативным компонентом) при длительном применении может вызывать специфические (заторможенные) депрессии. Такими особенностями определяются профиль действия каждого конкретного препарата и показания к его применению (Asenjo Lobos C. et al., 2010; Видаль, 2010).

Разные нейролептики оказывают различное влияние на образование, накопление, высвобождение и метаболизм нейромедиаторов, что в значительной степени обуславливает их фармакологические свойства и терапевтическую эффективность. Одним из основных механизмов терапевтического действия нейролептиков является их способность влиять на дофаминергические процессы, нарушение которых отмечается при различных психических заболеваниях. Влиянием на дофаминовые рецепторы обусловлен и основной побочный эффект типичных нейролептиков — экстрапирамидное расстройство (Мосолов С.Н., 2004; Kurz M. et al., 1995).

Большинство нейролептиков хорошо всасывается при разных путях введения. Они легко проникают через гематоэнцефалический барьер. Эти препараты метаболизируются в основном в печени и выделяются с мочой, частично — с фекалиями (Калетина Н.И., 2008).

1.2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛОЗАПИНА

1.2.1. Общая характеристика атипичных нейролептиков

Атипичные нейролептики отличаются от типичных рядом особенностей. Наравне с типичными они, связываясь с дофаминовыми рецепторами головного мозга, оказывают выраженное антипсихотическое действие, снижают психомоторную активность и уменьшают психическое возбуждение. Например, атипичные нейролептики, в отличие от классических (типичных), имеют более низкую степень сродства к дофаминовым D₂-рецепторам и проявляют сродство к рецепторам других типов

(дофаминовые, холинорецепторы). Этим обусловлены их более мягкие фармакологические свойства, делающие их более легко переносимыми препаратами (Видаль, 2017).

С влиянием нейролептиков на дофаминовую систему нервных клеток головного мозга связана часть нежелательных эффектов традиционных нейролептиков, например, экстрапирамидные расстройства. В отличие от типичных, атипичные нейролептики не вызывают или редко вызывают экстрапирамидные нарушения (Мосолов Н.С., 2004).

При терапии атипичными нейролептиками по сравнению с типичными ниже вероятность появления эндокринных нарушений, например, повышения пролактина (гиперпролактинемии) (Kane J. et al., 1988).

1.2.2. История создания и внедрения клозапина в клиническую практику

Синтез клозапина был впервые осуществлен в 1958 г. Опыт его клинического применения был впервые описан психиатрами Н. Gross и Е. Langner (Gross H. et al., 1966), а также D. Bente и соавт. в 1967 г. (Bente D., 1967). Ими же было отмечено отсутствие влияния препарата на неврологическую сферу.

Позже было установлено, что данный препарат позволяет добиться терапевтического улучшения у пациентов, резистентных к типичным нейролептикам. Широко использовать клозапин в клинической практике стали в 70-е гг. XX в. Позже, в 1975 г., широкое применение клозапина (особенно в Финляндии) было ограничено вследствие описания J. Idanraan-Heikkila и другими исследователями случаев развития агранулоцитоза при его применении (Idanraan-Heikkila J. et al., 1975). Позже, после анализа доступных литературных данных, препарат был возвращен на фармацевтический рынок (Kane J. et al., 1988).

1.2.3. Химическая структура, метаболизм клозапина

Клозапин [8-хлор-11-(4-метил-1-пиперазенил)-5Н-дibenзо(b,e)-дiazepин] — это трициклическое соединение, молекулы которого также имеют сходство с производным 1,4-бензодиазепина (Видаль, 2017). Клозапин — липофильное вещество, представляющее собой желтый кристаллический порошок, легко растворимый в метиленхлориде, растворимый в этаноле (96%) и в разбавленной уксусной кислоте (Машковский М.В., 2010).

В составе молекулы нет заместителей с ярко выраженными гидрофильными свойствами. Химическая формула клозапина представлена на рис. 1.1.

Препарат доступен в форме таблеток (12,5, 25, 50, 100 мг) и раствора для инъекций 2,5%. Клозапин метаболизируется под воздействием монооксигеназ печени. В первой фазе происходит окисление: N-окисление, деметилирование, гидроксилирование, S-окисление (Dain J.G. et al., 1997). Во второй фазе при конъюгации происходит присоединение эндогенных молекул, присутствующих в организме (глюкуронизация), с образованием глюкуронидов (Govard D.M. et al., 1992). Основными метаболитами клозапина являются дезметилклозапин (норклозапин) и клозапин-N-оксид. Дезметилклозапин образуется под воздействием ферментов системы цитохрома P450 (изоформы 1A2 и 2D6 и, возможно, изоформы 3A4, 2C9, 2C19), клозапин-N-оксид — под воздействием цитохрома P450 (возможно, изоформы 3A4 и 1A2) (Zhou S.F. et al., 2009).

Химические формулы норклозапина и клозапин-N-оксида представлены на рис. 1.2 и 1.3, а метаболизм клозапина — на рис. 1.4.

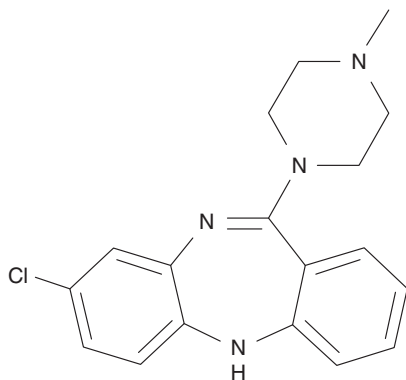


Рис. 1.1. Структурная формула клозапина (Машковский М.В., 2010)

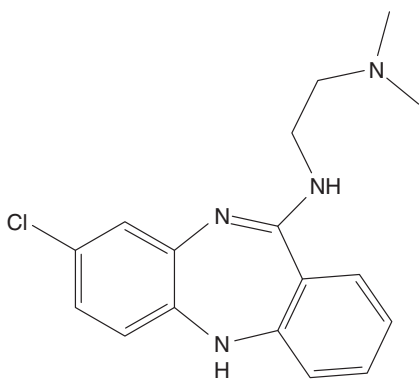


Рис. 1.2. Структурная формула норклозапина [Clozaril (clozapine tablets) (product monograph), 2014]

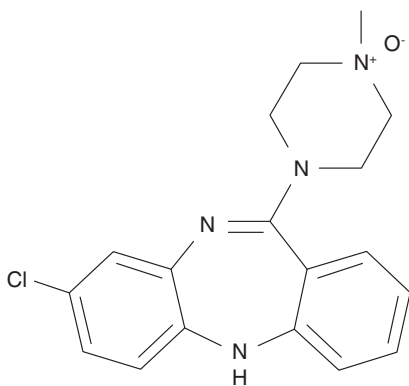


Рис. 1.3. Структурная формула клозапин-N-оксида [Clozaril (clozapine tablets) (product monograph), 2014]

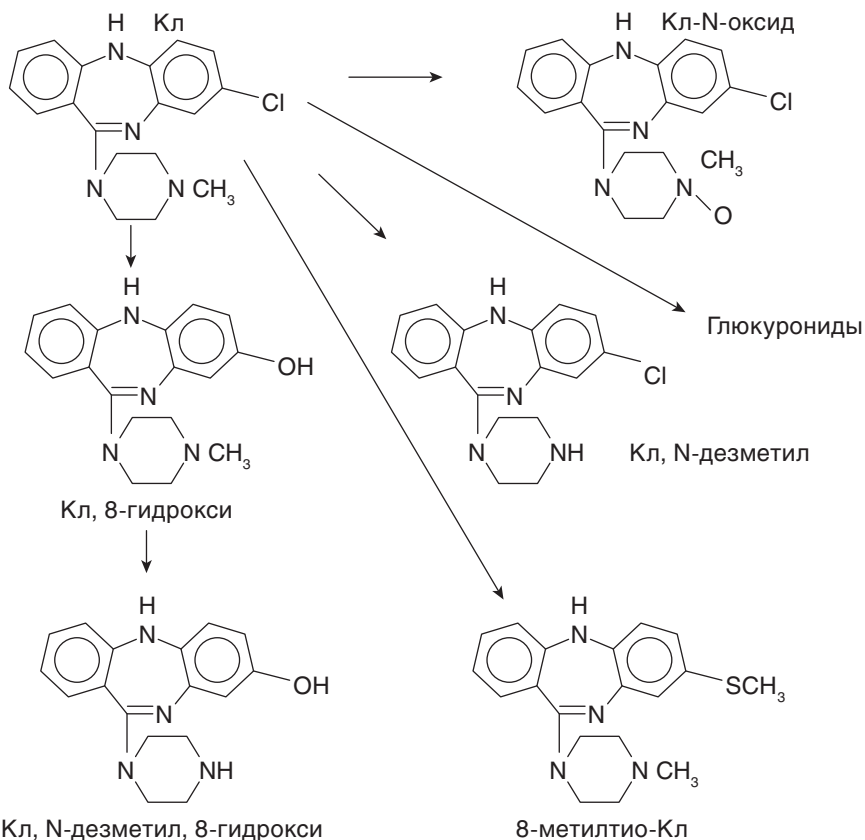


Рис. 1.4. Метаболизм клозапина [Clozaril (clozapine tablets) (product monograph), 2014]

В головном мозге клозапин метаболизируется каталазным окислением флавиносодержащей монооксигеназой с образованием клозапин-N-оксида (Fang J. et al., 2000). Метаболизм клозапина может происходить посредством миелопероксидазного окисления (Hsuanya Y. et al., 1999).

В ходе исследования G. Schaber и соавт. (1998) были идентифицированы неизвестные ранее метаболиты клозапина. Также в нескольких исследованиях было показано, что у мужчин метаболизм клозапина происходит интенсивнее, чем у женщин (Kraal A.Z. et al., 2017; Castberg I. et al., 2017).

По мнению многих авторов, метаболиты клозапина обладают незначительной токсичностью (Dain J.G. et al., 1991; Karch B., 1998; Perry P.J. et al., 1991; Renwick A.C. et al., 2000), однако считается, что они могут

играть важную роль в развитии побочных эффектов, в частности, агранулоцитоза (Wiciński M. et al., 2017; Oyewumi L.K. et al., 2002).

1.2.4. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности клозапина

Клозапин частично всасывается в кислой среде желудка, а затем и в щелочной среде кишечника (Видадь, 2017).

Препарат активно связывается с белками (согласно различным источникам, степень связывания с белками составляет 90–97%) и имеет сродство к жировым тканям. Период полувыведения клозапина — около 10 ч: от 4,5–7,5 ч (Christians U., 2004) до 17 ч (Видадь, 2017). Однако эта величина подвержена значительным колебаниям (Видадь, 2017; Ackenheil M., 1989).

При острых отравлениях абсорбционная фаза клозапина может находиться в пределах 2,5–4,0 ч, а период полувыведения ($T_{1/2}$) клозапина — в пределах 7,6–20,8 ч (Reith D. et al., 1998).

Клозапин и его метаболиты выводятся из организма почками и через пищеварительный тракт (Видадь, 2017).

Клозапин крайне редко вызывает экстрапирамидные расстройства, сохраняя антипсихотическую активность. Однако с повышением дозы препарата риск их развития значительно возрастает (Машковский М.Д., 2010; Elliott E.S., 2000; Wahlbeck K. et al., 2000).

Клозапин вызывает блокаду кальциевых каналов, удлинение интервала Q–T на электрокардиографии и изменение частоты сердечных сокращений (Abdelmawla N. et al., 2006). Удлинение интервала Q–T более 500 мс повышает риск пируэт-тахикардий, которые примерно в одном из 10 случаев приводят к смерти (Ермохина Т.В., 2004).

Блокируя α -адренорецепторы, клозапин проявляет выраженное седативное действие. Антихолинергическое действие клозапина появляется за счет конкурентной блокады м-холинорецепторов (Kervin R.W. et al., 1995).

Клозапин умеренно снижает выраженность воспалительной реакции, проницаемость сосудов и уменьшает активность кининов и гиалуонидазы (Carannolo M. et al., 2015).

1.2.5. Побочные эффекты при применении клозапина

Клозапин обладает способностью давать ряд неблагоприятных эффектов на различные системы организма (Mohan T. et al., 2013; Winckel K. et al., 2015).

Наиболее неспецифичными побочными эффектами, вызываемыми клозапином, являются сонливость, тахикардия, головокружение, кон-

стипация, гипотензия, а потенциально фатальными — развитие агранулоцитоза (Alvir J.M. et al., 1993; Hasegawa M. et al., 1994; Indappan-Heikkila J. et al., 1975), судорог (Wu C.S. et al., 2016; Devinsky D. et al., 1991; Simpson G.M. et al., 1978), нарушения функции сердечно-сосудистой системы (Abdelmawla N. et al., 2006), печеночной недостаточности (Douros A. et al., 2015), лекарственного гепатита (Brown C.A. et al., 2013), сахарного диабета (Koller E. et al., 2001), нефрита (Chan S.Y. et al., 2015). Показано, что у монголоидов по сравнению с европеоидами терапевтический эффект препарата наступает при значительно более низких концентрациях клозапина в крови, а побочные реакции препарата развиваются чаще (Matsuda K.T. et al., 1998).

Одним из побочных эффектов клозапина является эозинофилия (George T.P. et al., 1998; Oyewumi L.K. et al., 2002). По сравнению с мужчинами риск развития эозинофилии у женщин значительно выше (Schaber G. et al., 1998).

Препарат дозозависимым образом снижает порог судорожной готовности. Сообщается о случаях развития миоклонических мышечных сокращений и генерализованных судорог (Wu C.S. et al., 2016).

Применение клозапина связано с повышенным риском развития венозной тромбоэмболии. В большинстве случаев она развивается в первые 3 мес после начала терапии. В половине случаев развивается тромбоэмболия легочной артерии (Coodin S. et al., 2000).

Клозапин обладает гепатотоксичностью, которая при этом не имеет клинических проявлений (Brown C.A. et al., 2013; Douros A. et al., 2015; Tucker P. et al., 2013; Winckel K. et al. 2015).

В зарубежных источниках описываются случаи развития интерстициального нефрита и острой почечной недостаточности при применении клозапина (Chan S.Y. et al., 2015; Meeker J.E. et al., 1992).

Препарат способен вызывать острый бессимптомный панкреатит (Sautter Th. et al., 1996), нарушение толерантности к глюкозе (El-Seweidy M.M. et al., 2014; Smith G.C. et al., 2014) и сахарный диабет 2-го типа (Koller E. et al., 2001).

1.2.6. Взаимодействие клозапина с другими веществами

Чаще всего в клинической практике клозапин применяется как монопрепарат.

Его противопоказано назначать совместно с этанолсодержащими препаратами и самим этанолом ввиду повышения тяжести угнетающего действия на центральную нервную систему. Происходит резкое усиление

его угнетающего действия в отношении дыхательного центра с резким снижением артериального давления, что может привести к серьезным последствиям вплоть до летального исхода. Эти свойства клозапина и используются при криминальных отравлениях (Слюндин Д.В. и др., 2007).

При совместном применении клозапина и бензодиазепинов наблюдается усиление угнетающего действия на центральную нервную систему. Тем не менее в ретроспективном исследовании случаев совместного применения клозапина и бензодиазепинов ($n = 152$) авторы сделали вывод о возможности безопасного применения данной комбинации препаратов при условии тщательного контроля частоты сердечных сокращений и артериального давления (Bitter A. et al., 2008).

При совместном применении клозапина с препаратами, вызывающими артериальную гипотензию, возможно аддитивное гипотензивное действие.

Клозапин даже в виде монотерапии может оказывать токсическое действие на кроветворную систему. При совместном же применении с препаратами, вызывающими миелодепрессию, наблюдается усиление токсического действия [Clozaril (clozapine tablets) (product monograph), 2014].

При совместном применении клозапина с препаратами, характеризующимися высокой степенью связывания с белками крови (например, дигоксином, гепарином натрия, варфарином, нестероидными противовоспалительными средствами и т.д.), возможно его вытеснение из участков связывания с белками. Как следствие, повышается концентрация клозапина в плазме крови, что может привести к проявлению токсических эффектов (Видадь, 2017).

Клозапин взаимодействует с кофеином. При совместном применении клозапина и кофеина наблюдается снижение метаболизма клозапина. В частности, в одном небольшом рандомизированном перекрестном исследовании ($n = 12$, доза кофеина — 400–1000 мг) было показано снижение клиренса клозапина в группе пациентов, получавших кофеин, на 14% по сравнению с пациентами, не получавшими кофеин ($p = 0,05$). При приеме кофеина в течение 12 ч наблюдалось статистически значимое снижение соотношения дезметилклозапина и клозапина (–18%), клозапин-N-оксида и клозапина (–23%) ($p = 0,03$ и $0,02$ соответственно). Авторы сделали вывод о том, что кофеин угнетает метаболизм клозапина (Hagg S., Spigset O. et al., 2000).

В случае одновременного применения клозапина и вальпроата натрия наблюдалось изменение концентрации клозапина в плазме крови, но клинические проявления такого взаимодействия отсутствовали (Raaska K., 2003).

Клозапин взаимодействует с антидепрессантами. В одном из зарубежных исследований изучалось влияние сертралина и пароксетина на концентрацию клозапина у пациентов с шизофренией или шизоаффективными расстройствами ($n = 17$; восемь пациентов в группе, получающей сертралин в дозе 50–100 мг/сут, девять пациентов в группе, получающей пароксетин в дозе 20–40 мг/сут и сертралин в дозе 50–100 мг/сут, доза клозапина — 200–400 мг/сут). После 3 нед терапии в группе пациентов, получавших сертралин и пароксетин, наблюдалось статистически значимое повышение концентрации в плазме крови клозапина (на 31%; $p < 0,01$) и норклозапина (на 20%; $p < 0,05$), концентрация клозапин-N-оксида оставалась практически неизменной. Соотношение норклозапина и клозапина оставалось неизменным. В группе пациентов, получавших клозапин и сертралин, концентрация клозапина и его метаболитов оставалась неизменной. Авторы предположили, что пароксетин влияет на метаболизм клозапина, а соответственно, и на концентрацию клозапина и его метаболитов путем угнетения фермента — цитохрома CYP2D6. В то же время подобных явлений не наблюдается при совместном приеме клозапина и сертралина, поскольку сертралин не оказывает влияния на цитохромы (Burns M.J. et al., 2001).

1.3. ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ КЛОЗАПИНОМ

1.3.1. Эпидемиология острых отравлений клозапином

Клозапин широко применяют в терапевтических целях как в России, так и за рубежом.

За период 1998–2001 гг. число острых отравлений этим веществом возросло в 2 раза, а летальность составила 12–18% (Ермохина Т.В., 2004). По данным зарубежных исследований, летальность при данном заболевании составляет в среднем 10% (Schulz M. et al., 2012).

За период с 2003 по 2006 г. в Москве и Московской области 99,7% всех случаев криминальных отравлений составили отравления клозапином. Их особенностью является наличие второго токсиканта — этанола. В то же время количество правильно диагностированных отравлений невелико. По данным Д.Г. Слюндина и соавт., в 2007 г. доля пациентов с корректно поставленным диагнозом в городской клинической больнице № 33 им. проф. А.А. Остроумова составила 1,76%. В большинстве случаев пострадавшие от криминальных отравлений клозапином — мужчины трудоспособного возраста (Слюндин Д.Г. и др., 2004, 2007).

Таблица 1.1. Статистические данные Свердловского областного бюро судебно-медицинской экспертизы по отравлениям клозапином за 2004 г. (Соколова О.И., 2007)

Возраст	Количество случаев	Доля, %	Пол (м/ж)	Доля мужчин, %	Доля женщин, %	Обнаружены клозапин и этанол (%)	Обнаружен клозапин с другими веществами (%)
До 20 лет	2	11,8	2 – м, 0 – ж	11,8	–	Из 2 – 2 (100%)	Из 2 – 1 (50%)
От 20 до 30 лет	7	41,2	7 – м, 0 – ж	41,2	–	Из 7 – 3 (42,85%)	Из 7 – 4 (57%)
От 30 до 40 лет	2	11,8	3 – м, 1 – ж	5,9	5,9	Из 2 – 0 (0%)	Из 2 – 2 (100%)
Старше 40 лет	6	35,9	3 – м, 3 – ж	17,6	17,6	Из 6 – 2 (33,3%)	Из 6 – 1 (16,67%)
Всего	17	–	–	74,47	23,53	Из 17 – 7 (41,2%)	Из 17 – 8 (47%)