



## К ВОПРОСУ О ПОСМЕРТНОЙ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ КЛОЗАПИНОМ

*О.Л. Романова, А.Р. Баширова*

*Российский университет дружбы народов*

*Кафедра судебной медицины, Москва*

*E-mail: olgpharm@yandex.ru*

В последние годы отмечается значительный рост количества острых отравлений препаратом, относящимся к группе атипичных нейролептиков — клозапином. Эти интоксикации характеризуются тяжелым течением и высокой летальностью (по данным разных авторов от 15 до 30%). Особенно тяжелое супрессивное действие на организм человека наблюдается при совместном приеме этого препарата и этанола. Традиционно, почти все случаи, подозрительные на отравление клозапином и клозапином в сочетании с алкоголем, подлежат судебно-медицинскому исследованию. Морфологические изменения при отравлении данным веществом носят преимущественно неспецифический характер и проявляются дисциркуляторными расстройствами и дистрофическими изменениями паренхиматозных органов, в случае комбинированных отравлений клозапином и этанолом выявляются признаки острых повреждений нейронов головного мозга.

**Ключевые слова:** клозапин, острые отравления клозапином, этанол, комбинированные отравления клозапином и этанолом, патоморфологические изменения.

В последние годы наблюдается резкое увеличение числа отравлений клозапином с криминальными целями. За период с 2003 по 2006 год этот препарат вышел на первое место в структуре лекарственных отравлений [1].

Велико число комбинированных отравлений клозапином и этанолом. Такие отравления сопровождаются особо тяжелыми симптомами и высокой летальностью (30% и выше).

В силу своей неочевидности диагностика в таких случаях проводится комплексно, с учетом гистологических, клинко-анамнестических, биохимических данных и результатов судебно-химического анализа.

Клозапин (8-хлор-11-(4-метил-1-пиперазенил)-5Н-добензо[*b, e*]-диазепин; азалеπτин, лепонекс, алемоксан, ипрокс и др.) представляет собой атипичный нейролептик; по химическому строению — это трициклическое соединение, являющееся в то же время производным 1,4-бензодиазепина [2].

Препарат характеризуется ярко выраженным антипсихотическим, нейролептическим и седативным эффектом, применяется для лечения острых и хронических форм шизофрении, маниакальные состояния, маниакально-депрессивного психоза, различных психотических состояний, психомоторного возбуждения при психозах, агрессивности, расстройства сна.

Для клозапина характерен узкий терапевтический индекс. Разовая терапевтическая доза препарата — 50—200 мг, высшая суточная доза — 600 мг, а токсическая — 2 г [3]. По данным M.R. Repetto и соавт. [4], токсическая концентрация клозапина в сыворотке или плазме крови человека составляет 0,6 мг/л, а летальные концентрации в цельной крови, сыворотке/плазме крови и моче 4,5 мг/л; 3,0 мг/л и 11 мг/л соответственно.

В клинической картине острых отравлений клозапином основное место занимают психоневрологические расстройства, нарушения дыхания и сердечно-сосудистой системы. Основной причиной смерти в токсикогенной стадии является собственно интоксикация (17—20% случаев), а в соматогенной — пневмония (около 50% случаев) [5].

Согласно зарубежным данным, более чувствительны к токсическому действию клозапина дети, а также взрослые, ранее не принимавшие препарат [6]. В частности, у детей 1—2 лет прием даже 1 таблетки клозапина может вызвать интоксикацию, а прием 50—200 мг (2,5—10 мг/кг) — атаксию, спутанность сознания, ЭПР, кому и дыхательную недостаточность [7]. Описаны случаи развития комы после приема 300 мг клозапина у взрослых людей, ранее его не принимавших [8].

По данным ретроспективного анализа Th. Sauter и соавт. (1996) из 102 случаев (взрослые пациенты; дозы принятого препарата 0,1—6 г, средняя



доза — 1,9 г) у 81% больных отмечалась легкая, а у 19% — тяжелая степени отравления [9—10]. Авторы обращают внимание на отсутствие группы пациентов со средней тяжестью отравления.

При легкой степени интоксикации развивались сомноленция (54% случаев); тахикардия (41%); возбуждение (24%); атаксия (11%) и мышечная гипотония (5%); при тяжелой степени — кома (74%); судороги (11%); делирий (11%); тахикардия — более 150 сердечных сокращений в минуту (16%); дыхательная недостаточность, вызвавшая необходимость интубации трахеи (11%); артерио-вентрикулярная блокада по типу Wenckebach (5%) и желудочковая тахикардия (5%).

При приеме менее 1 г препарата выявлена лишь легкая степень отравления. В группах больных с дозами принятого препарата 1—2 г и более 2 г легкая степень интоксикации отмечена у 85% и 56% пациентов соответственно, а тяжелая — у 15% и 44%. Среди осложнений наиболее часто (в 32% случаев) развивалась аспирационная пневмония. Авторы отмечают, что в отличие от антидепрессантов при отравлениях клозапином легкая степень отравления наблюдается и в случае приема высоких доз яда. Вместе с тем, отмеченная в данном исследовании минимальная доза клозапина, вызвавшая тяжелую степень отравления, была достаточно низкой — 1 г. Летальных исходов не было, несмотря на случаи с достаточно высокими дозами принятого яда (6 г) [5].

Клиника сочетанных отравлений (клозапин и этанол) характеризуется быстротой развития расстройств сознания, кратковременностью токсикогенной фазы. [1]

Клозапин является функциональным ядом. Морфологические изменения при отравлении данным веществом носят преимущественно неспецифический характер и проявляются дисциркуляторными расстройствами и дистрофическими изменениями паренхиматозных органов

По данным Л.Н. Зиминой (2008) в ходе клинико-анатомического анализа и морфологического исследования органов и тканей умерших от отравлений клозапином (N = 54, 32 человека умерло в стационаре, во всех случаях отравление азалептином сочеталось с отравлением этиловым алкоголем), проведенного были выявлены грубые нару-

шения гомеостаза (высокая напряженность ПОЛ и антиоксидантной системы). Почти у всех умерших в стационаре (28 из 32) было выявлено поражение в печени. Ее масса была увеличена до 1750—2600 г., паренхима на разрезе бледная, с желтоватым оттенком и сальным блеском, с участками неравномерного кровенаполнения [11].

По величине липидных капель у умерших в стационаре преобладала крупножировая дистрофия, которая сочеталась с ожирением гепатоцитов. При диффузной крупножировой дистрофии наблюдались признаки нарушения архитектоники печени: сближение триад, нарушение дольково-трабекулярного строения. В 10 наблюдениях была выявлена инфильтрация портальных трактов лимфоцитами, гранулоцитами и макрофагами, реже наблюдались коагуляционные моноцеллюлярные некрозы гепатоцитов, тельца Маллори и холестаза. Во всех случаях были выявлены тяжелые поражения печени, в 80% случаев изменения в поджелудочной железе. Обнаружены дисциркуляторные расстройства и дистрофические изменения других паренхиматозных органов [11].

К. Wogt и соавторы описали смертельный случай отравления 25-летнего мужчины после перорального приема 2 г клозапина, концентрации которого в прижизненной и посмертной пробах цельной крови составили 1,94 и 5,81 мкг/мл соответственно. Патологоанатомическое исследование выявило эозинофильный миокардит. Аналогичные изменения обнаружили также К. Wogt и соавт. (1993) [12] в трех из пяти летальных случаев отравления клозапином.

В случаях смерти от острого комбинированного отравления азалептином и этиловым алкоголем выявляются признаки острых повреждений нейронов головного мозга. Они характеризуются преимущественно неспецифическими повреждениями нейронов (обратимыми и необратимыми) и нарушениями кровообращения: полнокровием сосудов микроциркуляторного русла, развитием периваскулярного и перицеллюлярного отека.

В частности, в ходе гистологического исследования коры головного мозга умерших от острых отравлений клозапином в сочетании с этанолом (26 человек в возрасте от 22 до 63 лет) были выявлены признаки отека головного мозга и нарушения



гемодинамики. Расстройства кровообращения характеризовались выраженным полнокровием капилляров и венул; отмечалась агрегация эритроцитов, формирование стазов и сладжей, выявлялось краевое стояние лейкоцитов. Также отмечалось присутствие отечных форм олигодендроцитов и астроцитов. Существенные изменения, указывающие на их раздражение и повреждение, претерпевали и невроны. Были выявлены различные варианты обратимых и необратимых повреждений нейронов. Наблюдалось острое обратимое набухание нейронов с увеличением их размеров, частичным растворением тигроида; ядра нейронов располагались эксцентрично и в ряде случаев становятся гиперхромным. В ряде случаев такие нервные клетки могли подвергнуться необратимым изменениям — вакуолизации или лизису.

Другим видом повреждений, выявленном при гистологическом исследовании, являлись гидропические изменения нейронов. Данный вид дистрофии обусловлен расстройствами водно-солевого обмена. Наблюдалось сморщивание нейронов. Данный вид повреждений характеризовался уменьшением размеров клеток и гиперхроматозом. В указанном исследовании также наблюдались тяжелые изменения нервных клеток с грубыми нарушениями структуры всех компонентов клеток (растворение тигроида, набухание нейронов, изменение положения ядра и ядрышка, нечеткость контуров нервных клеток, появление в цитоплазме патологической зернистости и вакуолей, деформация ядер, их пикноз или рексис).

К неспецифическим изменениям, выявленным при острых комбинированных отравлениях клозапином и этанолом, относятся так же выявленные кариоцитолит (гипохромное окрашивание цитоплазмы и ядра), превращение нейронов в едва различимые клетки-тени, проникновение клеток глии в тело погибающего нейрона (нейрофагия), сателлитоз, при котором клетки глии располагаются на поверхности нейрона [13].

Согласно доступным литературным данным в структуре отравлений клозапином преобладают мужчины трудоспособного возраста. Морфологические изменения носят преимущественно неспе-

цифический характер и требуют дальнейшего исследования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Слюндин Д.В., Ливанов С.В., Анучин В.В., Бобринская И.Г., Гутова Е.В. Криминальные отравления азалептином // Анестезиология и реаниматология. 2007. № 4. С. 61—63;
2. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. Издание 9. М.: АстраФармСервис., 2003. С. 6, 569.
3. Клозапин. Типовая клинико-фармакологическая статья (ТКФС) // Обращение лекарственных средств.
4. Repetto M.R., Repetto M. Habitual, toxic, and lethal concentrations of 103 drugs of abuse in humans // Clinical toxicology. 1997. V. 35. N 1. P. 1—9.
5. Ермохина Т.В. Острые отравления азалептином (диагностика, клиника, лечение): дис... канд. фарм. наук: М., 2004.
6. Owen J.A. Clozapine concentrations and clinical response in schizophrenic patients / J.A. Owen, N.J. Delva, J.S. Lawson // Am. J. Psychiatry. 1992. Vol. 149. P. 1120—1121.
7. Warden C.R., Pace S.A. Clozapine overdose in a child presenting with acute respiratory arrest (abstract) // J. Clin. Toxicol. 1996. N 34. P. 571.
8. Welber M.R., Newin S. Clozapine overdose: a case report // J. emerg. Med. 1995. N 13. P. 199—202.
9. Sautter F.J., McDermott B.E., Comwell J., Johnson J., Borges A., Wilson A.F., Vasterling J.J., Foundas A.L. A preliminary study of the neuropsychological heterogeneity of familial schizophrenia // Schizophrenia Research, 1995. 18, 1—7.;
10. Schatzberg A.F., Rothschild A.J. Psychotic Thdelusional) major depression: Should it be included as a distinct syndrome in DSM-IV? // American Journal of Psychiatry, 1992. 149, 733—745;
11. Зими́на Л.Н., Михайлова Г.В., Баринова М.В. Морфологические аспекты острых отравлений азалептином // Судебно-медицинская экспертиза. 2008. № 3. С. 8—10.
12. Worm K., Kringsholm B., Steentoft A. Clozapine cases with fatal, toxic or therapeutic concentrations // Int. J. Legal Med. 1993. V. 106. P. 115—118;
13. Баширова А.Р., Сундуков Д.В., Голубев А.М. Морфофункциональные патологические изменения головного мозга при смертельных отравлениях азалептином и этиловым алкоголем // Медицинская экспертиза и право. 2013. № 1.





## **POSTMORTEM PATHOMORPHOLOGIC DIAGNOSTIC OF CHANGES IN CASE OF ACUTE CLOZAPINE POISONINGS**

***O.L. Romanova, A.R. Bashirova***

*Peoples' friendship university of Russia*

*Department of forensic medicine, Moscow*

*E-mail: olgpharm@yandex.ru*

The number of poisonings caused by an atypical neuroleptic clozapine has recently increased. They are characterized by severe symptoms and high mortality (15—30% according to different authors). The suppressive effect on central nervous system in case of combined poisonings caused by clozapine and ethanol is especially severe. Traditionally, forensic medical examination is performed in almost all the cases, when combined clozapine-ethanol poisoning is suspected. In case of clozapine poisonings the morphological changes are non-specific. These are dyscirculatory disturbances and dystrophic changes in parenchymatous organs. In case of combined poisonings caused by clozapine and ethanol severe damage of neurons is observed.

**Keywords:** clozapine, acute clozapine poisonings, ethanol, combined poisonings caused by clozapine and ethanol, pathomorphologic changes.

---