

УДК 15.099+615.212+615.9

DOI: 10.22141/2224-0586.16.5.2020.212218

Маркова С.О.<sup>1</sup>, Курділь Н.В.<sup>2</sup>, Зінов'єва М.Л.<sup>2</sup>, Студзинська Я.В.<sup>1</sup>,  
Ващенко Л.К.<sup>1</sup>, Пісоченко К.В.<sup>1</sup>, Зацаринська О.І.<sup>1</sup>, Прийма Т.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Міська лікарня швидкої медичної допомоги, м. Миколаїв, Україна

<sup>2</sup> ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

## Токсикологія кумаринів: огляд літератури й аналіз випадку отруєння похідними 4-гідроксикумарину

**Резюме.** *Актуальність.* Широке застосування антикоагулянтних родентицидів на основі кумаринів у більшості країн світу і в Україні обумовлює регулярне виникнення випадків отруєнь серед населення. *Мета* — ознайомлення практичних лікарів із біологічними і токсичними ефектами похідних 4-гідроксикумарину на прикладі окремого клінічного спостереження. **Матеріали та методи.** Проведено аналіз сучасних джерел наукової інформації за останні 20 років, присвячених дослідженню біологічних і токсичних ефектів кумаринів. Розглянуто клінічний випадок отруєння похідними 4-гідроксикумарину в жінки 40 років, яка лікувалася на базі токсикологічного відділення лікарні швидкої медичної допомоги м. Миколаєва. Застосовані такі методи: аналітичний, системного і порівняльного аналізу. **Результати.** Пацієнтка Д., 40 років, доставлена в ургентному порядку до лор-відділення міської лікарні № 4 м. Миколаєва з носовою кровотечею в червні 2018 р. Після огляду лікарем пацієнтка була госпіталізована, призначена гемостатична, антибактеріальна терапія і виконана передня тампонада носових ходів. Через дві доби на фоні прогресуючої коагулопатії (протромбіновий індекс (ПТИ) < 5 %; міжнародне нормалізоване відношення (INR) > 10) пацієнтка була переведена до реанімаційного відділення, де розпочато введення гемостатиків (вітамін К 20 мг 3–4 рази на добу), антибіотиків, кристалодів, донорської одногрупної плазми. На 4-ту добу від моменту надходження до лікарні було з'ясовано, що пацієнтка Д. страждає від шизофренії і, зі слів матері, ймовірно, прийняла невідому дозу щурячої отрути на основі похідних 4-гідроксикумарину. У реанімаційному відділенні пацієнтка Д. проходила лікування протягом 14 діб, після стабілізації стану була переведена до токсикологічного відділення лікарні швидкої медичної допомоги м. Миколаєва, де перебувала на лікуванні та реабілітації ще 25 діб, після чого була переведена до психіатричної лікарні. **Висновки.** Проблема гострих отруєнь похідними 4-гідроксикумарину залишається актуальною в клінічній практиці. Використання антидоту (вітаміну К) дає позитивний результат при своєчасному зверненні пацієнта за медичною допомогою. Біологічними маркерами токсичного процесу є показники INR, ПТИ, число тромбоцитів, а також інші показники, що характеризують систему згортання крові. Слід пам'ятати, що тяжка коагулопатія з розвитком внутрішніх кровотеч ускладнює діагностику гострого отруєння антикоагулянтами і нерідко є причиною, з якої хірургічні ускладнення у вигляді кровотечі трактуються як основне захворювання.

**Ключові слова:** антикоагулянтні родентициди; отруєння; огляд

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanij»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Курділь Наталія Віталіївна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони, 6, м. Київ, 03680, Україна; e-mail: kurdil\_nv@ukr.net  
For correspondence: Natalia Kurdil, PhD, Senior Research Fellow, State Enterprise "L.I. Medved Scientific Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine", Heroiv Oborony st., 6, Kyiv, 03680, Ukraine; e-mail: kurdil\_nv@ukr.net

## Вступ

Широке застосування родентицидів на основі кумаринів у більшості країн світу обумовлює вільний доступ населення до широкого кола небезпечних речовин, серед яких є похідні 4-гідроксикумарину. Огляд джерел наукової інформації із залученням пошукових систем *Google Scholar*, *PubMed*, *Science Direct* дозволив зрозуміти, що випадки отруєнь родентицидами антикоагулянтної дії (англ. *Long acting anticoagulant rodenticides*, скорочено — LAAR) є актуальною темою наукових публікацій останніх 20 років. Лише за даними Американської асоціації центрів боротьби з отруєннями (англ. *American Association of Poison Control Centers*) протягом останніх 25 років було зареєстровано близько 316 тисяч випадків отруєння LAAR, серед яких близько 88 % — у дітей. Понад 100 тисяч пацієнтів (кожний третій) потребували госпіталізації до медичних закладів, де летальність у даній групі захворювань становила 2 %. Більшість отруєнь були ненавмисними, а шляхи потрапляння отрути різноманітні (інгаляційний, шкірний та пероральний). Останнім часом у США щороку надається медична допомога в середньому 2750 пацієнтам із такими отруєннями [1].

Окремий збір статистичних даних щодо отруєнь родентицидами антикоагулянтної дії в Україні не ведеться, але, за даними спеціалізованих токсикологічних відділень міст Києва і Миколаєва, щороку реєструються тяжкі випадки отруєнь антикоагулянтними родентицидами, коли пацієнти потребують реанімаційних заходів і тривалої інтенсивної терапії. Кумарини здатні викликати коагулопатію шляхом антагонізму з вітаміном К. Клінічна картина при отруєнні варіює від майже непомітних симптомів до некерованої коагулопатії, що супроводжується масивними кровотечами. У легких випадках отруєння спостерігаються крововиливи під шкіру і слизові оболонки, при тяжких — внутрішні кровотечі. Курси лікування передбачають тривалий прийом вітаміну К у великих дозах, трансфузії компонентів плазми (факторів згортання) і різноманітну симптоматичну терапію.

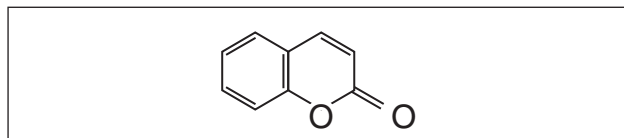
**Мета** — ознайомлення практичних лікарів із біологічними і токсичними ефектами кумаринів на прикладі окремого клінічного спостереження.

## Матеріали та методи

Проведено аналіз сучасних джерел наукової інформації за останні 20 років, присвячених дослідженню біологічних і токсичних ефектів природних і синтетичних кумаринів в експериментах на тваринах. Досліджено клінічний випадок отруєння похідними 4-гідроксикумарину в жінки 40 років за даними токсикологічного відділення лікарні швидкої медичної допомоги м. Миколаєва. Застосовані такі методи: аналітичний, системного і порівняльного аналізу. Для збору та обробки даних досліджень була побудована база даних із використанням ресурсу *Microsoft Excel 2007*.

## Результати

Кумарин (1,2-бензопірон) — речовина рослинного походження, міститься в сировині, що традиційно використовується в харчовій і парфумерній промисло-



**Рисунок 1. Структурна формула кумарину**

вості як натуральна ароматична добавка, структурна формула кумарину зображена на рис. 1.

Природний кумарин міститься в коричному і лавандовому маслах, у ефірному маслі, одержуваному з листя касії (табл. 1), у незначних кількостях — в ягодах (чорниці, моршці), зеленому чаї, цикорії, сої, грибах (лат. *Tricholoma matsutake*), кориці та іншій рослинній сировині [2, 3].

Завдяки своїй біологічній активності кумарин був запропонований як лікарський засіб для терапії венозної недостатності [4, 5]. Дані щодо побічних гепатотоксичних ефектів для людини, що розвивалися внаслідок прийому кумаринвмісних лікарських препаратів [6, 7], мали суперечливий характер і викликали значний інтерес до вивчення механізму токсичної дії кумарину та його метаболізму.

Повідомлення про гепатотоксичну дію кумарину, виявлену в експерименті на щурах і собаках, призвело до того, що в США він був заборонений для прямого використання як харчова добавка, починаючи з 1954 р., що викликало дискусію про природу його токсичності і значний інтерес дослідників до вивчення механізмів його дії [3].

Проведені експериментальні дослідження з використанням різних видів лабораторних тварин дозволили встановити, що основним органом-мішенню токсичної дії кумарину при тривалому надходженні в організм є печінка [8, 9]. Протягом останніх двох десятиліть була проведена низка досліджень токсичних властивостей кумарину *in vitro* та *in vivo* та його токсикокінетики в організмі ссавців різних видів [10–13]. У результаті було встановлено, що токсична дія кумарину має значні видові відмінності, значною мірою зумовлені особливостями його метаболізму в організмі [14].

Перший етап трансформації кумарину реалізується за двома напрямками. У результаті 7-гідроксилювання кумарину утворюється 7-ГОК, що виводиться

**Таблиця 1. Вміст кумарину в деяких джерелах рослинного походження**

Джерело	Концентрація, ppm <sup>a</sup>
Масло листя касії	17 000–87 300
Масло листя китайської кориці	40 600
Масло кори китайської кориці	7000
Кориця (пряність)	900
Олія м'яты перцевої	20
Зелений чай	0,2–1,7
Чорниця	0,0005

**Примітка:** <sup>a</sup> — частин на мільйон.

з організму ссавців із сечею. Під час 3-гідроксилювання утворюється 3-гідроксикумарин, проміжним метаболітом у даному процесі є токсичний 3,4-епоксид, що в подальшому трансформується з утворенням *o*-гідроксифенілацетальдегіду, який окислюється до *o*-гідроксистеранолу й *o*-гідроксифенілоцтової кислоти. Домінування одного з двох напрямків метаболізму кумарину в організмі зумовлює міжвидові відмінності в прояві гепатотоксичних властивостей даної сполуки [15, 16]. Для організму приматів, як було показано в дослідженнях на бабуїнах, 7-гідроксилювання з утворенням 7-ГОК є превалюючим і найбільш ефективним шляхом детоксикації та елімінації кумарину [16, 17].

Дослідження метаболізму кумарину з використанням тонких зрізів печінки підтвердило, що в людини, приматів, телят, а також в окремих видів гризунів він перебігає схоже, з переважанням процесу 7-гідроксилювання, тоді як у найбільш широко використовуваного для токсикологічних досліджень виду лабораторних тварин — щурів переважає процес 3-гідроксилювання. В організмі людини утворення 3,4-епоксиду кумарину є незначним [17].

Під час дослідження механізму токсичної дії кумарину було показано, що його 7-гідроксилювання в мікросомах печінки людини забезпечується високоспецифічним цитохромом P2A6, активність якого може бути індукована антиепілептичними фармакологічними препаратами або пригнічена при тяжких формах алкогольного цирозу печінки [18].

Цитохром P2A6 представляє близько 15 % P450-білків у мікросомах печінки людини, залишаючись при цьому одним із найменш вивчених ензимів даної групи. На підставі отриманих даних було зроблено припущення про те, що випадки розвитку і ступінь прояву токсичних ефектів кумарину в людини можуть бути наслідком індивідуальних особливостей обмінних процесів.

У дослідженні на добровольцях було підтверджено значну індивідуальну варіабельність співвідношення інтенсивності двох метаболічних шляхів [19], у результаті чого утворення токсичного 3,4-епоксиду кумарину в організмі зростає. В експериментальних роботах встановлено, що кумарин при одноразовому введенні у великих дозах щурам викликає централобулярний некроз гепатоцитів [8, 20]. Це свідчить про те, що метаболізм кумарину в даному випадку проходить з утворенням більш токсичних метаболітів.

Дослідження *in vitro* показали, що хімічно активні [3-<sup>14</sup>C]-кумаринові метаболіти, що утворюються за участю цитохром-P450-залежних ензимів, здатні ковалентно зв'язуватися з мікросомальними протеїнами [21]. Було зроблено припущення, що токсичним метаболітом у даному випадку може виступати 3,4-епоксид. Під час 3-гідроксилювання кумарину утворюється 3-гідроксикумарин, що деградує з відкриттям пірольного кільця. У мікросомах печінки щура кумарин відіграє роль субстрату для ізоензимів підгруп цитохромів P450 1A і 2B [22]. У мікросомальній системі печінки людини за процес 7-гідроксилювання кумарину відпо-

відальні ферменти підгрупи P450 2A [23], які й забезпечують основний напрямок метаболізму з утворенням 7-ГОК.

Особливості метаболізму кумарину лежать також в основі міжвидових відмінностей його токсикокінетики. Так, при інтраперитонеальному введенні кумарину щурам у дозі 50 мг/кг 50 % від введеної дози речовини виводилося з жовчю у вигляді неідентифікованих сполук із розімкнутим пірольним кільцем. При внутрішньоочеревинному введенні 7-ГОК у такій дозі з жовчю виводилося лише 0,2 % речовини в незміненому вигляді або у вигляді глюкуронових кон'югатів. Це свідчить про практично відсутню ентерогепатичну циркуляцію 7-ГОК [24]. Було зроблено припущення, що характерне для гепатотоксичної дії кумарину пошкодження жовчовивідних протоків, виявлене в експериментах на щурах, зумовлено біліарною екскрецією токсичного метаболіту 3,4-епоксиду. Разом із тим такий прояв гепатотоксичності не спостерігається у видів лабораторних тварин, для яких показано переважання 7-гідроксилювання кумарину з утворенням 7-ГОК, якому не властиве виведення з жовчю.

З організму людини (при пероральному введенні у дозі 200 мг/кг) кумарин виводиться досить швидко, при цьому 79 % виводиться у вигляді 7-ГОК [25]. При введенні в еквівалентній дозі щурам елімінація становить лише 35 %, з яких 7-ГОК становить менше ніж 0,1 % [26]. Дані відмінності обумовлені швидкою абсорбцією кумарину в кишечнику людини та відсутністю ентерогепатичної циркуляції його метаболіту — 7-ГОК.

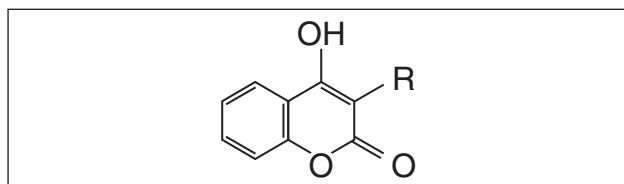
Токсичні властивості кумарину широко досліджені. При пероральному введенні щурам ЛД<sub>50</sub> речовини становить 292–680 мг/кг [27]. За умов хронічного надходження кумарину впродовж 2 років у дослідженні на собаках встановлено недіючу дозу — 10 мг/кг [28], лімітуючий ефект для встановлення недіючої дози — гепатотоксична дія речовини. Як було встановлено в субхронічному експерименті на щурах (13 тижнів) при внутрішньошлунковому введенні кумарину в дозах 19, 38, 75, 150, 300 мг/кг, при дії максимальної дози підвищувалася активність ферментів — маркерів гепатотоксичної дії: АлАТ, АсАТ, орнітинкарбамоїлтрансферази, сорбітолдегідрогенази. При дії кумарину в дозі 150 мг/кг і вище [29] були виявлені дегенерація та некроз гепатоцитів централобулярної зони, ознаки хронічного запалення, гіперплазія жовчних протоків.

Хронічне надходження (2 роки) кумарину до організму щурів у дозах 25, 50, 100 мг/кг показало, що гістоморфологічні зміни виявлялися переважно в печінці (фіброз, некроз, цитотоксична дія), нирках (нефропатія) та передшлунку (ульцерогенна дія) [29]. Дослідження впливу кумарину на МОГС печінки щурів дозволило встановити, що він знижує активність цитохрому P450 та деметилювання амідопіріну в дозах 135 мг/кг та вище у тварин за умов внутрішньошлункового надходження в дозах 15, 45, 135, 405 мг/кг упродовж 7 днів [30]. При введенні щурам-самкам кумарину в летальних дозах 250 та 1000 мг/кг (30 та 47 % летальності відповідно) було виявлено, що він викликає гіпоглікемію тривалістю близько 24 годин [31].

Канцерогенна активність кумарину при пероральному надходженні досліджена у двох експериментах на мишах та в одному дослідженні на щурах [32]. У мишей однієї з двох досліджених ліній кумарин викликав збільшення кількості випадків аденом та карцином легень (самці та самки), а також гепатоцелюлярної карциноми в самиць. У дослідженні на щурах було встановлено, що кумарин викликав випадки тубулярної аденоми нирок.

За канцерогенною дією кумарин класифікований як речовина, що належить до 3-го класу небезпечності за класифікацією Міжнародної агенції з дослідження раку (англ. *International Agency for Research on Cancer*) [32]. Як відомо, питання про наявність у досліджуваної речовини віддалених ефектів є одним із важливих під час оцінки безпечності її використання. Проведені дослідження з використанням низки моделей *in vivo* дозволяють стверджувати, що кумарин не має генотоксичних властивостей [28, 33], в дослідженнях на мишах, щурах, кроликах, мінісвинях була показана відсутність тератогенної дії кумарину [32].

Похідні кумарину, що утворені приєднанням гідроксильних або метоксильних груп до кумаринового остову, мають назву простих кумаринів.



**Рисунок 2. Загальна хімічна структура гідроксикумаринів з антикоагулянтними властивостями**

**Похідні 4-гідроксикумарину.** Наявність у похідної кумарину гідроксильної групи в 4-му положенні характеризує 4-гідроксикумарин, якому властивий виражений антикоагулянтний ефект.

Антикоагулянтні властивості речовини вперше були виявлені під час з'ясування причин масового отруєння худоби зопрілим силосом [34], оскільки дана сполука утворюється внаслідок ферментації кумарину простішими грибами.

На основі 4-гідроксикумарину синтезовано низку речовин з антикоагулянтними властивостями різного ступеня вираженості — бродифакум, дикумарол, варфарин, що знаходять своє застосування як лікарські засоби для профілактики тромбозів та емболії при низці захворювань [35], та пестицидів — засобів дера-

**Таблиця 2. Гідроксикумарини з антикоагулянтними властивостями**

Генерична назва препарату		Хімічна формула	ЛД <sub>50</sub> для щурів, мг/кг
Перша генерація	Кумахлор		900
	Кумафурил		0,4
	Варфарин		58 (11–323)
Друга генерація	Бродифакум		0,26
	Дифенакум		1,8



тизації. Родентициди, які належать до групи 4-гідроксикумарину (суперварфарини), використовуються для знищення шурів і мишей. Суперварфарини блокують вітамін-К-залежне  $\gamma$ -карбоксилювання залишків глутамінової кислоти в попередниках протромбіну в 100 разів сильніше (в еквімолярному співвідношенні), ніж варфарин. Крім того, період їх напіввиведення досягає 120 діб, а у варфарину він дорівнює 42 годинам. У плазмі крові знижується вміст факторів VII, IX, X і II. У міру зменшення концентрації факторів згортання крові виникають клінічні прояви їх дефіциту (зазвичай на 2–3-й день). Прокровтування невеликої кількості отрути навряд чи може завдати шкоди організму. Багаторазові дози, що приймаються упродовж декількох днів або тижнів, можуть призвести до серйозного отруєння і навіть смерті. Найчастіше виникають кровотечі в сечостатевої системі, шлунково-кишковому тракті, носові кровотечі. Механізм інтоксикації кумариновими антикоагулянтами полягає в порушенні клітинної рециркуляції фактора згортання крові — вітаміну К, наслідком чого є вторинна коагулопатія. Цей клас речовин відрізняється високою біологічною активністю та токсичністю (табл. 2) [36, 37].

**Похідні 7-гідроксикумарину.** Введення гідроксигрупи до молекули кумарину в положенні С7 зменшує токсичність похідної кумарину (табл. 3) [38, 39]. Серед наведених у табл. 3 даних усі речовини в 5–10 разів менш токсичні, ніж кумарин, і більше ніж у 5000 разів менш токсичні, ніж високотоксична похідна 4-гідроксикумарину — дифенакум.

Значна кількість 4-гідроксикумаринів та їх похідних синтезована останнім часом, та їх фармакологічна дія активно досліджується [39]. Більшість із них чинить антикоагулянтну дію, проте варфарин, флокумафен, бродифакуму бромід, похідні дифенакуму та бензопіранодикумарину 3-(*p*-нітробензил)-4-гідроксикумарин мають більш широкий спектр активностей, включаючи протигартритну, протизапальну, протипухлинну, антитромбозну, антибактеріальну, фотосенсибілізуючу та тератогенну. Проте саме антикоагулянтна дія є найбільш характерною рисою цього класу сполук.

Так, варфарин, що належить до антикоагулянтів першої генерації, та такі сполуки, як бродифакум, бромдіолон, хлорофацинон, дифенакум, куматетраліл, флокумафен, дифетіалон, є ефективними пестицидами-родентицидами.

Для другої генерації антикоагулянтних родентицидів, до яких належать дифенакум та бродифакум, характерним є тривалий період напіввиведення з плазми (91,7 дня), тоді як період напіввиведення з тканин печінки коливається від 15,8 дня для куматетралілу до 307,4 дня для бродифакуму. Загалом період напіввиведення з плазми крові в антикоагулянтів другої генерації значно триваліший порівняно зі сполуками першої генерації.

Таким чином, так звані суперварфарини — дифенакум, бродифакум, флокумафен, дифетіалон демонструють більш виражений антикоагулянтний ефект порівняно з варфарином. Новітні аналоги дифенакуму з водневим або фенольним радикалом викликають виражене інгібування 2,3-епоксиредуктази вітаміну К з концентрацією 1/2 максимального інгібування  $IC_{50}$  — 0,4  $\mu$ М, ефект якої порівнюваний з ефектом варфарину. При цьому дифенакум-Н перевищує варфарин за антикоагулянтною активністю у 2,5 раза, а дифенакум-феніл у 10 разів менш активний порівняно з варфарином. Такі результати свідчать про те, що водневий зв'язок у даній молекулі відіграє провідну роль у зв'язуванні активного центру ензиму [40].

### Клінічний випадок отруєння похідним 4-гідроксикумарину

Пацієнтка Д., 40 років, доставлена бригадою екстреної медичної допомоги до лор-відділення міської лікарні № 4 м. Миколаєва з носовою кровотечею 26.06.18 р. Після огляду черговим лікарем пацієнтка була госпіталізована, призначена гемостатична, антибактеріальна терапія і виконана передня тампонада носових ходів.

За результатами дослідження системи згортання крові від 26.06.18 р. встановлені такі показники: фібриноген — 4,8; час рекальцифікації — 90 с; протромбіновий індекс (ПТІ) — 81 %; час згортання крові — від 6'3"

Таблиця 3. Малотоксичні похідні 7-гідроксикумарину

Структурна формула	Назва	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Шлях надходження	Вид тварин
	Скополетин	3800	Внутрішньошлунково	Щури
	Фраксетин	2300	Внутрішньошлунково	Щури
	Ескулетин	1450	Внутрішньоочеревинно	Щури

до 7'0". Наступної доби виконані загальні дослідження крові і сечі (табл. 4, 5).

У лор-відділенні пацієнтка перебувала 2 доби, протягом періоду лікування постійно повторювалася носова кровотеча, у зв'язку з чим проводилася тампонада носових ходів. З урахуванням негативних змін в аналізах сечі був виставлений діагноз: гострий геморагічний цистит.

Пацієнтка була оглянута урологом і гінекологом, але від госпіталізації до урологічного відділення відмовилася, і 28.06.18 р. була направлена до терапевтичного відділення за місцем проживання для продовження лікування. Однак у зв'язку з погіршенням стану на фоні прогресуючої коагулопатії 28.06.18 р. було вирішено перевести пацієнтку 29.06.18 р. до реанімаційного відділення.

У реанімаційному відділенні на ранок 29.06.18 р. було встановлено: коагуляція відсутня, ПТІ 65 %, виражені явища коагулопатії. Призначено симптоматичне лікування, що включало засоби гемостатичної дії, антибіотики, внутрішньовенне введення кристалічних, донорської одногрупної плазми. Однак стан пацієнтки продовжував погіршуватися, прогресували явища коагулопатії, що проявилось зниженням ПТІ < 5 % станом на ранок 04.07.18 р., на ранок 06.07.18 р. результати були такими: ПТІ — 8 %; міжнародне нормалізоване відношення (INR) — 5,98; протромбіновий час (ПТЧ) — 65,8 с; на 10.07.18 р.: активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) — 140 с; фібриноген — 5,6 г/л; ПТЧ — 227 с; протромбін за Квіком — < 5 %; INR — > 10. Причина тяжкої коагулопатії залишалася нез'ясованою.

Лікарями повторно досліджено анамнез життя та захворювання пацієнтки Д., за результатами чого з'ясовано таке: пацієнтка Д. страждає від шизофренії та за рік до захворювання вона протягом тижня перебувала з аналогічними симптомами на стаціонарному лікуванні в гематологічному відділенні.

Поєднавши ці факти, лікарі запідозрили отруєння невідомою речовиною з вираженою антикоагулянтною дією. При детальному опитуванні матері постраждалої вдалося з'ясувати, що пацієнтка Д. купувала шурачу

отруту на основі похідних 4-гідроксикумарину і, можливо, приймала її протягом декількох днів. Пізніше ця версія знайшла підтвердження.

У реанімаційному відділенні пацієнтка Д. проходила лікування протягом 14 днів (із 29.06.18 р. по 12.07.18 р.), після стабілізації стану була переведена до токсикологічного відділення лікарні швидкої медичної допомоги м. Миколаєва, де перебувала на лікуванні та реабілітації протягом 25 днів (із 12.07.18 р. до 06.08.18 р.).

При надходженні до токсикологічного відділення 13.07.18 р. біохімічні показники були такими: загальний білок — 73,0 г/л; білірубін — 11,1 ммоль/л (прямої — 1,3 ммоль/л; непрямої — 9,8 ммоль/л); тимолова проба — 1,2; холестерин — 4,9 ммоль/л; сечовина — 2,5 ммоль/л; азот сечовини — 1,17 ммоль/л; залишковий азот — 0,38 ммоль/л; АсАТ — 18,0 Од/л; АлАТ — 11,0 Од/л; калій — 4,5 ммоль/л; натрій — 138 ммоль/л; кальцій — 1,2 ммоль/л; хлориди — 108 ммоль/л; цукор крові — 3,8 ммоль/л.

На жаль, точно визначити дозу і період вживання отрути так і не вдалося. Протягом усього періоду перебування в токсикологічному відділенні проводилося симптоматичне лікування коагулопатії із застосуванням вікасолу (2,0 мл 1% р-ну в амп., 3–4 рази на добу) та інших засобів симптоматичної терапії.

Суттєвих відхилень біохімічних показників крові пацієнтки Д. за період перебування в токсикологічному відділенні не було відмічено. Динаміка загальних показників крові, сечі та системи згортання крові протягом лікування надана в табл. 4–8.

Протягом лікування були виконані: ультразвукове дослідження органів черевної порожнини і нирок, рентгенографія органів грудної клітки й електрокардіографія — патології не виявлено. Пацієнтка Д. була оглянута психіатром, підтверджений діагноз, надані рекомендації.

Тривала тампонада носових ходів у пацієнтки обумовила ускладнення у вигляді перфорації носової перегородки і пролежня верхньої губи і ніздрі зліва, що обумовило тривалий період лікування у лор-лікаря. Після загоєння ран і стабілізації лабораторних показників

**Таблиця 4. Показники аналізу крові пацієнтки Д. (міська лікарня № 4, м. Миколаїв)**

Дата	Ер., 10 <sup>12</sup>	Нь, г/л	Цп	Тромб., тис.	Лейк., 10 <sup>9</sup>	Е., %	П., %	С., %	Л., %	М., %	ШОЕ, мм/ч
27.06.18	4,3	134	0,93	206	7,6	1	8	69	16	6	15

**Таблиця 5. Показники аналізу сечі пацієнтки Д. (міська лікарня № 4, м. Миколаїв)**

Дата	Колір	Прозорість	ПВ	рН	Білок	Глюкоза	Ер., 10 <sup>12</sup>	Лейк., 10 <sup>9</sup>	Солі
27.06.18	Світло-жовтий	Прозора	1005	Слабокисла	0,198 %	–	Усе п/з	–	–
28.06.19	Червоний	Мутна	1006	Слабокисла	3,3 %	–	50–60	4–6–7	Оксалати — 5 у п/з

**Таблиця 6. Показники аналізу сечі пацієнтки Д. (лікарня швидкої медичної допомоги, м. Миколаїв)**

Дата	Колір	Прозорість	ПВ	рН	Білок	Глюкоза	Ер., 10 <sup>12</sup>	Лейк., 10 <sup>9</sup>	Епітелій	Солі
12.07.18	Жовтий	Прозора	1020	Слабокисла	0,066 %	–	1–2	Од.	Од.	Кальцію
30.07.18	Блідо-жовтий	Прозора	1004	Слабокисла		–	–	6–8	Мала кількість	–

пацієнтка Д. була переведена до психіатричної лікарні з діагнозом: гостре отруєння родентицидом (похідним 4-гідроксикумарину з 20.06.18 р.). Суїцидальна спроба. Токсична коагулопатія. Повторні носові кровотечі. Геморагічний цистит. Постгеморагічна анемія. Пролежень лівої пазухи і верхньої губи зліва. Перфорація носової перегородки. Ендогенне захворювання.

### Обговорення

Історія хвороби пацієнтки Д. є свідченням різноманітності і складності клінічної картини, що утворюється внаслідок потужної антикоагулянтної дії кумаринів. У нашому випадку, незважаючи на клінічний досвід лікарів, які першими оглядали пацієнтку, вірний діагноз не був виставлений своєчасно. Як свідчать дані табл. 4 і 5, при надходженні до лікарні в пацієнтки Д. клінічні показники крові були близькими до норми, натомість у показниках сечі відмічалися виражені патологічні зміни, що прогресивно погіршувалися протягом першої доби спостереження. Незважаючи на ознаки коагулопатії, додаткові дослідження показників гомеостазу не були призначені, хоча в даному випадку вони могли б допомогти запідозрити, що носова кровотеча має особливі причини, а коагулопатія має вторинний характер.

Таким чином, пролонгація періоду симптоматичного лікування носової кровотечі призвела до різкого погіршення стану хворої на 3-тю добу спостереження, що обумовило її переведення до реанімаційного відділення з критичними показниками системи згортання крові. Своєчасно не був зібраний анамнез життя, що не дозволило запідозрити вживання токсичної речовини і призначити відповідне обстеження і лікування. Шлунок пацієнтки не був промитий, кишечник не був спо-

рожнений, тому кумарин продовжував всмоктуватися і накопичуватися в організмі пацієнтки, поглиблюючи порушення гомеостазу і посилюючи тяжкість токсичного синдрому.

Явища вторинної коагулопатії, що обумовлена блокуванням дії вітаміну К в організмі пацієнтки Д., набули максимальних проявів на 3-тю — 4-ту добу з моменту госпіталізації та продовжувалися протягом 15 діб, незважаючи на інтенсивне лікування. Даний факт є свідченням того, що причиною отруєння була токсична речовина, що належить до похідних 4-гідроксикумаринів другої генерації, які мають період напіввиведення з тканини печінки 15 діб і більше.

Слід зауважити, що при першому огляді пацієнтки Д. у лор-лікарів не було підстав підозрювати отруєння кумарином, що було обумовлене тим, що особа мала психічні розлади і свідомо чи несвідомо не вказала про факт вживання отруйної речовини.

Особливість даного випадку полягає також у тому, що складно було визначити, яку дозу отрути і скільки разів прийняла пацієнтка Д. Ретроспективно оцінюючи розвиток хвороби, тяжкість стану пацієнтки і ступінь порушень гомеостазу, можна зробити припущення про неодноразовий прийом і протягом тривалого часу речовини, що належить до похідних 4-гідроксикумарину. Такі випадки в клінічній практиці спостерігаються нечасто, але вони добре запам'ятовуються, оскільки потребують від лікарів чималих зусиль для збереження життя пацієнта та мінімізації негативних наслідків для його здоров'я.

Випадок демонструє, що клінічна діагностика вторинних коагулопатій є складним завданням. При неможливості проведення хіміко-аналітичних дослі-

**Таблиця 7. Показники аналізу крові пацієнтки Д. (лікарня швидкої медичної допомоги, м. Миколаїв)**

Дата	Ер., 10 <sup>12</sup>	Нь, г/л	Ц/п	Тромб., тис.	Лейк., 10 <sup>9</sup>	Е., %	П., %	С., %	Л., %	М., %	ШОЕ, мм/ч
12.07.18	3,1	84	0,88		5,6	5	3	57	24	8	46
13.07.18	3,3	93	0,83	511	8,5	5	5	67	20	8	55
14.07.18	2,0	62	0,92	490	8,9	3	5	65	22	7	55
15.07.18	2,8	82	0,9	350	10,2	2	8	62	20	8	60
20.07.18	2,6	74	0,84	247	12,7	2	10	60	21	7	65
30.07.18	1,7	72	1,2	324	5,1	3	7	51	32	9	60
02.08.18	3,0	74	0,73	394	6,5	5	2	48	35	10	60

**Таблиця 8. Показники системи згортання крові пацієнтки Д. (лікарня швидкої медичної допомоги, м. Миколаїв)**

Дата	АЧТЧ, с	ПТЧ, с	ПТЧ за Квіком, %	INR	Фібриноген, г/л	Час згортання крові, хв
13.07.18	80,0	99,0	6,0	9,8	4,0	Після 10' згортання немає
15.07.18	81,0		14,0	4,37	6,8	Після 10' згортання немає
20.07.18	60,0	14,5	58	1,44	8,4	
23.07.18	56,0	37,0	18,0	3,36	5,3	
27.07.18	44	34,7	19,0	3,17	5,0	
30.07.18	50	42,0	12,0	4,45	5,0	9'40"–10'40"
03.08.18	55	38,8	17,0	3,5	4,4	

джен (рідинна хроматографія — мас-спектрометрія, LC-MS) на вміст кумаринів у крові пацієнта ключову роль у встановленні діагнозу відіграють якість збору анамнезу життя та анамнезу захворювання, динамічне спостереження за показниками системи згортання крові, біохімічними показниками крові і загальними клінічними показниками крові і сечі.

Багато поколінь практичних лікарів у своїй діяльності застосовують принцип: «Правильно зібраний анамнез — половина діагнозу». У випадках, коли спілкування з пацієнтом ускладнене з будь-яких причин, не слід зволікати з проведенням консилиуму, доцільно найшвидше залучити спеціалістів різних профілів для проведення диференціальної діагностики складного клінічного випадку.

## Висновки

1. Проблема гострих отруєнь антикоагулянтними родентицидами на основі похідних 4-гідроксикумарину залишається актуальною в клінічній практиці.

2. Використання як антидоту вітаміну К дозволяє отримати позитивний результат при своєчасному зверненні пацієнта за медичною допомогою.

3. Біологічними маркерами токсичного процесу при отруєнні антикоагулянтними родентицидами є ПТІ, INR, число тромбоцитів та інші показники, що характеризують систему згортання крові.

4. Слід пам'ятати, що коагулопатія тяжкого ступеня з розвитком внутрішніх кровотеч ускладнює діагностику гострого отруєння антикоагулянтами і нерідко є причиною того, що хірургічні ускладнення у вигляді кровотечі трактується як основне захворювання.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Tran M.H., King N.C. *Epidemiology and symptomatology of long acting anticoagulant rodenticide poisoning. J. Epidemiol. Res.* 2015. V. 2. № 2. P. 1-8. DOI: <https://doi.org/10.5430/jer.v2n2p1>.
2. Pereira T.M., Franco D.P., Vitorio F., Kummerle A.E. *Coumarin compounds in medicinal chemistry: some important examples from the last years. Current Topics in Medicinal Chemistry.* 2018. V. 18. № 2. P. 124-148. DOI: [10.2174/1568026618666180329115523](https://doi.org/10.2174/1568026618666180329115523).
3. Lake B.G. *Coumarin metabolism toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment. Food and Chemical Toxicology.* 1999. № 37. P. 423-453. DOI: [10.1016/s0278-6915\(99\)00010-1](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(99)00010-1).
4. Egan D., O'Kennedy R., Moran E. et al. *The pharmacology, metabolism, analysis and applications of coumarin and coumarin-related compounds. Drug Metab. Rev.* 1990. № 22. P. 503-529. DOI: [10.3109/03602539008991449](https://doi.org/10.3109/03602539008991449).
5. Dexeus F.H., Logothetis C.J., Sella A.F. et al. *Phase II study of coumarin and cimetidine in patients with metastatic renal cell carcinoma. J. Clin. Oncol.* 1990. № 8. P. 325-329. DOI: [10.1200/JCO.1990.8.2.325](https://doi.org/10.1200/JCO.1990.8.2.325).
6. Cox D., O'Kennedy R., Thornes R.D. *The rarity of liver toxicity in patients treated with coumarin (1,2-benzopyrone). Hum. Toxicol.* 1989. № 8. P. 501-506. DOI: [10.1177/096032718900800612](https://doi.org/10.1177/096032718900800612).

7. Morris L., Welsby P.D., Morris L. *Side-effects of coumarin. Postgrad. Med. J.* 1995. № 71. P. 701-702. DOI: [10.1136/pgmj.71.841.701-a](https://doi.org/10.1136/pgmj.71.841.701-a).

8. Lake B.G. *Investigations into the mechanism of coumarin-induced hepatotoxicity in the rat. Arch. Toxicol. Suppl.* 1984. № 7. P. 16-29. DOI: [10.1007/978-3-642-69132-4\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-69132-4_2).

9. Lake B.G., Evans J.G. *Effect of pretreatment with some mixed-function oxidase enzyme inducers on the acute hepatotoxicity of coumarin in the rat. Food Chem. Toxicol.* 1993. № 31. P. 963-970. DOI: [10.1016/0278-6915\(93\)90005-j](https://doi.org/10.1016/0278-6915(93)90005-j).

10. Beckley-Kartey S.A.J., Hotchkins S.A.M., Capel M. *Comparative in vitro skin absorption and metabolism of coumarin (1,2-benzopyrone) in human, rat, and mouse. Toxicology and Applied Pharmacology.* 1997. № 145. P. 34-42. DOI: [10.1006/taap.1997.8154](https://doi.org/10.1006/taap.1997.8154).

11. Ratanasavanh D., Lamiabie D., Biour M. et al. *Metabolism and toxicity of coumarin on cultured human, rat, mouse and rabbit hepatocytes. Fundamental clinical pharmacology.* 1996. V. 10. № 6. P. 504-510. DOI: [10.1111/j.1472-8206.1996.tb00607.x](https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.1996.tb00607.x).

12. Born S.L., Api A.M., Ford R.A. et al. *Comparative metabolism and kinetics of coumarin in mice and rats. Food Chem. Toxicol.* 2003. № 41. P. 247-258. DOI: [10.1016/s0278-6915\(02\)00227-2](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(02)00227-2).

13. Koenigs L.L., Peter R.M., Thompson S.J. et al. *Mechanism-based inactivation of human liver cytochrome P450 2A6 by 8-methoxypsoralen. Drug Metabolism and Disposition.* 1997. № 25. P. 1407-1415. PMID: 9394031.

14. Fentem J.H., Fry J.R. *Species differences in the metabolism and hepatotoxicity of coumarin. Comp. Biochem. Physiol.* 1993. № 104. P. 1-8. DOI: [10.1016/0742-8413\(93\)90102-q](https://doi.org/10.1016/0742-8413(93)90102-q).

15. Rietjens I., Boersma M., Zaleska M., Punt A. *Differences in simulated liver concentrations of toxic coumarin metabolites in rats and different human populations evaluated through physiologically based biokinetic (PBBK) modeling. Toxicology in Vitro.* 2008. V. 22. № 8. P. 1890-1901. DOI: [10.1016/j.tiv.2008.09.004](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2008.09.004).

16. Evans J.G., Gaunt I.F., Lake B.G. *Two-year toxicity study on coumarin in the baboon. Food Cosmet. Toxicol.* 1979. № 17. P. 187-193. DOI: [10.1016/0015-6264\(79\)90280-3](https://doi.org/10.1016/0015-6264(79)90280-3).

17. Steensma A., Beamand J.A., Walters D.G. et al. *Metabolism of coumarin and 7-ethoxycoumarin by rat, mouse, guinea pig, Cynomolgus monkey and human precision-cut liver slices. Xenobiotica.* 1994. № 24. P. 893-907. DOI: [10.3109/00498259409043288](https://doi.org/10.3109/00498259409043288).

18. Pelkonen O., Rautio A., Raunio H. et al. *CYP 2A6: a human coumarin 7-hydroxylase. Toxicology.* 2000. V. 144. Iss. 1-3. P. 139-147. DOI: [10.1016/S0300-483X\(99\)00200-0](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(99)00200-0).

19. Abraham K., Pfister M., Wöhrlin F., Lampen A. *Relative bioavailability of coumarin from cinnamon and cinnamon-containing foods compared to isolated coumarin: a four-way crossover study in human volunteers. Molecular nutrition & food research.* 2011. V. 55. № 4. P. 644-653. DOI: [10.1002/mnfr.201000394](https://doi.org/10.1002/mnfr.201000394).

20. Lake B.G., Gray T.J., Evans J.G. et al. *Studies on the mechanism of coumarin-induced toxicity in rat hepatocytes: Comparison with Investigations into the mechanism and other coumarin metabolites. Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1989. № 97. P. 311-323. DOI: [10.1016/0041-008X\(89\)90336-0](https://doi.org/10.1016/0041-008X(89)90336-0).

21. Evans J.G., Appleby E.C., Lake B.G. et al. *Studies on the induction of cholangiofibrosis by coumarin on the rat. Toxicology.* 1989. № 55. P. 207-224. DOI: [10.1016/0300-483X\(89\)90187-X](https://doi.org/10.1016/0300-483X(89)90187-X).

22. Peters M.M., Walters D.G., van Ommen B. et al. *Effect of inducers of cytochrome P 450 on the metabolism of [3-<sup>14</sup>C] coumarin by rat hepatic microsomes. Xenobiotica.* 1991. № 21. P. 499-514. DOI: [10.3109/00498259209046647](https://doi.org/10.3109/00498259209046647).



23. Miles J.S., McLaren A.W., Forrester L.M. et al. Identification of the human liver cytochrome P-450 responsible for coumarin 7-hydroxylase activity. *Biochem. J.* 1990. № 267. P. 365-371. DOI: 10.1042/bj2670365.
24. Williams R.T., Millburn P., Smith R.L. The influence of enterohepatic circulation on toxicity of drugs. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1965. № 123. P. 110-113. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1965.tb12249.x.
25. Shilling W.H., Crampton R.F., Longland Shilling R.C. Metabolism of coumarin in man. *Nature.* 1969. № 221. P. 664-665. DOI: 10.1038/221664b0.
26. Feuer G., Golberg L., Gibson K. Liver response tests. VII Coumarin metabolism in relation to the inhibition of rat-liver glucose 6-phosphatase. *Food Cosmet. Toxicol.* 1966. № 4. P. 157-167. DOI: 10.1016/s0015-6264(66)80459-5.
27. Jenner P.M., Hagan E.C., Jean M. Taylor, Cook E.L., Fitzhugh O.G. Food Flavouring and compounds of related structure. I. Acute oral toxicity. *Food Cosmet. Toxicol.* 1964. № 2. P. 327-343. Publisher: Elsevier BV. URI: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015626464801929>.
28. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavours, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the European Commission on Coumarin in flavourings and other food ingredients with flavouring properties. *The EFSA Journal.* 2008. № 793. P. 1-15. DOI: 10.2903/j.efsa.2008.793.
29. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Coumarin (CAS No. 91-64-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). National Toxicology Program. National Toxicology Program technical report series. 1993, Sep. Iss. 422. 340 p. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12616289>. PMID: 12616289.
30. Grasso P., Wright M.G., Gangolli S.D., Hendy R.J. Liver response tests. IX. Cytopathological changes in the enlarged but histologically normal rat liver. *Food Cosmet. Toxicol.* 1974. № 12. P. 341-350. DOI: 10.1016/0015-6264(74)90006-6.
31. Mishkinsky J.S., Goldschmied A., Joseph B. et al. Hypoglycemic effect of *Trigonella foenum graecum* and *Lupinus termis* (Leguminosae) seeds and their major alkaloids in alloxan-diabetic and normal rat. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1974. V. 210. № 1. P. 27-37. PMID: 4280278.
32. International Agency for Research on Cancer (IARC) — Summaries & Evaluations COUMARIN (Group 3). 2000. V. 77. P. 193. URL: <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol77/77-04.html>.
33. Lacy A., O'Kennedy R. Studies on coumarins and coumarin-related compounds to determine their therapeutic role in the treatment of cancer. *Current Pharmaceutical Design.* 2004. V. 10. № 3. P. 3797-3811. DOI: 10.2174/1381612043382693.
34. Bye A., King H.K. The biosynthesis of 4-hydroxycoumarin and dicoumarol by *Aspergillus fumigatus*. *Fresenius. Biochemical Journal.* 1970. № 117. P. 237-245. DOI: 10.1042/bj1170237.
35. Verhoef T.I., Redekop W.K., Daly A.K. et al. Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *British journal of clinical pharmacology.* 2014. V. 77. № 4. P. 626-641. DOI: 10.1111/bcp.12220.
36. Petterino C., Paolo B. Toxicology of various anticoagulant rodenticides in animals. *Vet. Hum. Toxicol.* 2001. № 43. P. 353-360. PMID: 11757996.
37. Valchev I., Binev R., Jordanova V. et al. Anticoagulant rodenticide intoxication in animals. *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* 2008. V. 32. № 4. P. 327-243. URL: <http://journals.tubitak.gov.tr/veterinary/issues/vet-08-32-4/vet-32-4-1-0607-12.pdf>.
38. Tubaro A., Del Negro P., Ragazzi E. et al. Anti-inflammatory and peripheral analgesic activity of esculetin in vivo. *Pharmacol. Res. Commun.* 1988. № 20. Suppl. 5. P. 83-85. DOI: 10.1016/s0031-6989(88)80847-6.
39. Synthetic Approaches and Biological Activities of 4-Hydroxycoumarin Derivatives Jae-Chul Jung and Oee-Sook Park. *Molecules.* 2009. 14. 3. P. 4790-4803. DOI: 10.1016/s0031-6989(88)80847-6.
40. Chen D.U., Kuo P.Y., Yang D.Y. Design and synthesis of novel diphenacoum-derived, conformation-restricted vitamin K 2,3-epoxide reductase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005. 15. P. 2665-2668. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.03.005.

Отримано/Received 24.02.2020

Рецензовано/Revised 02.03.2020

Прийнято до друку/Accepted 06.03.2020 ■

Маркова С.О.<sup>1</sup>, Курдиль Н.В.<sup>2</sup>, Зиновьева М.А.<sup>2</sup>, Студзинская Я.В.<sup>1</sup>,  
Вашченко Л.К.<sup>1</sup>, Писоченко К.В.<sup>1</sup>, Зацаринская О.И.<sup>1</sup>, Прийма Т.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Городская больница скорой медицинской помощи, г. Николаев, Украина

<sup>2</sup> ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя Министерства здравоохранения Украины», г. Киев, Украина

### Токсикология кумаринов: обзор литературы и анализ случая отравления производными 4-гидроксикумарина

**Резюме. Актуальность.** Широкое применение антикоагулянтных родентицидов на основе кумаринов в большинстве стран мира и в Украине определяет регулярное возникновение случаев отравлений среди населения. Цель — ознакомление практических врачей с биологическими и токсическими эффектами производных 4-гидроксикумарина на примере отдельного клинического наблюдения. **Материалы и методы.** Проведен анализ современных источников научной информации за последние 20 лет, посвященных исследованию биологических и токсических эффектов кумаринов. Рассмотрен клинический случай отравления производными 4-гидроксикумарина у женщины 40 лет, проходившей лечение на базе токсикологического отделения больницы скорой медицин-

ской помощи г. Николаева. Применены следующие методы: аналитический, системного и сравнительного анализа. **Результаты.** Пациентка Д., 40 лет, доставлена в urgentном порядке в лор-отделение городской больницы № 4 г. Николаева с носовым кровотечением в июне 2018 года. После осмотра врачом пациентка была госпитализирована, назначена гемостатическая, антибактериальная терапия и выполнена передняя тампонада носовых ходов. Через двое суток на фоне прогрессирующей коагулопатии (протромбиновый индекс (ПТИ) < 5 %; международное нормализованное соотношение (INR) > 10) пациентка была переведена в реанимационное отделение, где начато усиленное введение гемостатических препаратов (витамин К 20 мг 3–4 раза в сутки), антибиотиков, кристаллои-

дов, донорської одногрупної плазми. На 4-е сутки з моменту поступлення в лікарню в'яснилось, що пацієнтка Д. страждає шизофренією і, по словам матері, вероятно, прийняла невідому дозу крысиного яду на основі производних 4-гідроксикумарина. В реанімаційному відділенні пацієнтка знаходилась в течение 14 днів і після стабілізації стану була переведена в токсикологічне відділення лікарни скорий медичинської допомоги г. Николаєва, де продовжила лікування і реабілітацію ще в течение 25 суток, після чого була переведена в психіатричну лікарню. **Висновки.** Проблема гострих отравлень производними 4-гідроксикумарина залишається актуальною в клінічній практиці. Іспользо-

ваніе антидота (вітаміна К) дає позитивний результат при своєчасному зверненні пацієнта за медичинською допомогою. Біологічними маркерами токсичного процесу є показателі INR, ПТТІ, число тромбоцитів, а також інші показателі, що характеризують систему згортання крові. Слід пам'ятати, що тяжка коагулопатія з розвитком внутрішніх кровотечень ускладнює діагностику гострого отравлення антикоагулянтами і нерідко є причиною, по якій хірургічні ускладнення в формі кровотечень трактуються як основне захворювання.

**Ключові слова:** антикоагулянтні родентициди; отравлення; огляд

S.O. Markova<sup>1</sup>, N.V. Kurdil<sup>2</sup>, M.L. Zinovieva<sup>2</sup>, Ya.V. Studzinska<sup>1</sup>, L.K. Vashchenko<sup>1</sup>, K.V. PISOCHENKO<sup>1</sup>, O.I. Zatsarinska<sup>1</sup>, T.V. Priyma<sup>1</sup>

<sup>1</sup> City Emergency Hospital, Mykolaiv, Ukraine

<sup>2</sup> State Enterprise "L.I. Medved Scientific Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### Coumarin toxicology: literature review and case study of the 4-hydroxycoumarin derivatives poisoning

**Abstract. Background.** The widespread use of coumarin-based anticoagulant rodenticides in most countries of the world and in Ukraine determines the regular occurrence of poisonings among the population. Purpose of the work: to familiarize general practitioners with the biological and toxic effects of 4-hydroxycoumarin derivatives using a separate clinical observation. **Materials and methods.** The analysis was performed of modern sources of scientific information about the biological and toxic effects of coumarins over the past 20 years. A clinical case of poisoning with 4-hydroxycoumarin derivatives in a 40-year-old woman undergoing treatment at the toxicology department of City Emergency Hospital in Mykolaiv was considered. The methods of analytical, systemic and comparative analysis were applied. **Results.** On the basis of 4-hydroxycoumarin, a number of substances with anticoagulant properties of different efficacy were synthesized: brodifacoum, dicoumarol, warfarin, which are used as drugs for the prevention of thrombosis and embolism in a number of diseases, and pesticides — means of deratization. Rodenticides belonging to the 4-hydroxycoumarin group (superwarfarins) are used to kill rats and mice. Superwarfarins block vitamin K-dependent  $\gamma$ -carboxylation of glutamic acid residues in prothrombin precursors 100 times stronger (in equimolar ratio) than warfarin. In addition, their half-life reaches 120 days, and for warfarin it is 42 hours. The plasma content of factors II, VII, IX and X is reduced. As the concentration of coagulation factors decreases, clinical manifestations of their deficiency occur (usually on day 2 or day 3). Swallowing a small amount of poison can hardly harm the body. Multiple doses over several days or weeks can lead to serious poisoning and even death. Bleedings in the urogenital system, gastrointestinal tract, nosebleeds occur most often. The mechanism of coumarin anticoagulant intoxication is disrupting the cellular recirculation of the blood clotting factor — vitamin K, which results in secondary coagulopathy. This class of substances is characterized by high biological activity and toxicity. **Case study.** Patient D., a 40-year-old woman, was urgently admitted to the ENT department of the Mykolaiv City Hospital 4 with nosebleed in June 2018. The patient was treated in the ENT department during 2 days, but nosebleed recurred. Due to the negative changes in urine tests, acute haemorrhagic cystitis was diagnosed. The patient was examined by urologist and gynaecologist, but she refused hospitalization to the urological department and was referred to the therapeutic department for further treatment. However, due to the progressive coagulopathy (prothrombin index 65 %), the patient D. was transferred to the intensive care unit. Haemostatics, antibiotics, intravenous injection of crystalloids, single-donor plasma were used. However, the patient's condition continued to worsen, coagulopathy was progressing (prothrombin index < 5 %; international normalized ratio > 10). The

cause of severe coagulopathy remained unclear. The medical history of the patient was re-examined by doctors, and it was found that patient D. had schizophrenia. One year before, she has similar symptoms and was treated in the haematology department with the symptoms of coagulopathy during one week. Combining these facts, doctors suspected poisoning with unknown substance with a clear anticoagulant effect. A detailed survey of the patient's mother revealed that shortly before the disease, patient D. had purchased a rat poison based on 4-hydroxycoumarin derivatives, and may have taken it for several days. This version was later confirmed. In the intensive care unit, patient D. was treated for 14 days, and after that she was transferred to the toxicology department of the Mykolaiv City Emergency Hospital, where she was treated and underwent rehabilitation for 25 days. Unfortunately, it was not possible to accurately determine the dose and period of poison use. During the entire period of stay in the toxicology department, symptomatic treatment for coagulopathy was performed with the use of vitamin K (vikasol, 20 mg, 3–4 times a day) and other haemostatics and symptomatic therapy. Prolonged nasal tamponade caused complications such as nasal septum perforation and pressure ulcer of the upper lip and nostrils on the left, which led to a long period of treatment by the ENT doctor. After wound healing and stabilization of laboratory parameters, patient D. was transferred to a psychiatric hospital with the diagnosis: acute rodenticide (4-hydroxycoumarin derivative) poisoning. Suicidal attempt. Toxic coagulopathy. Repeated nosebleeds. Haemorrhagic cystitis. Post-haemorrhagic anaemia. Pressure ulcer of the left sinus and upper lip on the left. Nasal septum perforation. Mental illness. This case demonstrated that clinical diagnosis of secondary coagulopathy is sometimes challenging. If it is impossible to carry out chemical and analytical studies (liquid chromatography — mass spectrometry) on the coumarin content in the patient's blood, then the quality of collecting anamnesis vitae and anamnesis morbi, dynamic monitoring of haemostatic parameters, blood biochemical indices and clinical parameters of the blood and urine play a key role in establishing the diagnosis. **Conclusions.** The problem of acute poisonings with 4-hydroxycoumarin derivatives remains relevant in clinical practice. The use of an antidote (vitamin K) gives a positive result with timely treatment of a patient. Biological markers of the toxic process are international normalized ratio, prothrombin index, platelet count, and other haemostatic parameters, which characterize the coagulation system. It should be remembered that severe coagulopathy with the development of internal bleeding complicates the diagnosis of acute poisoning with anticoagulants and is often the reason why surgical complications such as bleeding are interpreted as the underlying disease.

**Keywords:** anticoagulant rodenticides; poisoning; review