

Случай ретроградной амнезии после преднамеренного отравления изониазидом у 31-летнего мужчины с тропикамидовой наркоманией

С. И. Гончарова, Н. А. Шнайдер, Н. М. Корецкая, В. Ф. Элярт

Причинение осужденными умышленного вреда своему здоровью является актуальной проблемой отечественной и мировой пенитенциарной медицины. Нередко пациенты с преднамеренными отравлениями поступают в лечебные учреждения в состоянии, когда определение причин заболевания представляет трудности.

Особое место среди преднамеренных отравлений занимают противотуберкулезные препараты ввиду их широкого использования в клинической практике для лечения и профилактики туберкулеза. Прием токсических доз изониазида вызывает судороги, метаболический ацидоз, гипергликемию и кому. Токсические эффекты изониазида могут потенциально увеличиваться у лиц, страдающих наркоманией и/или хроническим гепатитом. Так, при систематическом употреблении тропикамида (в качестве галлюциногена) возникают необратимые изменения печени и головного мозга, что, в свою очередь, усугубляет токсические эффекты изониазида.

В данной статье описывается случай ретроградной амнезии после преднамеренного отравления изониазидом у 31-летнего мужчины, страдающего тропикамидовой наркоманией.

Изониазид является противотуберкулезным препаратом, используемым для лечения и профилактики туберкулеза. Острые токсические эффекты изониазида обусловлены его быстрым всасыванием, конкурирующим действием с пиридоксаль-5-фосфатом (биологически активной формой витамина B₆). Изониазид снижает содержание фосфат-зависимой пиридоксаль-декарбоксилазы глутаминовой кислоты, в результате чего в головном мозге уменьшается содержание гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), выступающей в качестве основного тормозного медиатора центральной нервной системы (ЦНС). В результате приема токсических доз изониазида развивается ряд характерных нежелательных лекарственных реакций (НЛР): судороги, гипергликемия, метаболический ацидоз и кома [1]. Характерно, что судороги не купируются стандартной противосудорожной терапией, а их выраженность и частота пропорциональны тяжести метаболического ацидоза. Токсические эффекты изониазида могут усугубляться при наличии гепатита, у лиц, страдающих алкоголизмом, наркоманией, лиц пожилого возраста. Даже разовая доза изониазида менее 30 мг/кг может вызвать летальный исход [2].

В настоящее время использование доступных фармакологических средств в качестве галлюциногенов и их влияние на ЦНС недостаточно изучено. Предполагается, что использование тропикамида с целью получения психотических эффектов способно усиливать токсическое действие опиоидов, что значительно уменьшает потребность в последних и является экономически выгодным с этой точки зрения у лиц с наркотической зависимостью.

Эндогенное и внутривенное употребление тропикамида приводит к развитию тяжелой труднокурабельной зависимости, возникающей уже после нескольких эпизодов, а также к холинолитическому синдрому, который проявляется в психомоторном возбуждении, ярких галлюцинациях и эйфории.

Механизм действия тропикамида обусловлен конкурентным антагонизмом относительно ацетилхолина. Ацетилхолин, являющийся важнейшим нейротрансмиттером в ЦНС, преимущественно в нейронах гипоталамуса, ретикулярной формации мозга и мотонейронах ствола и спинного мозга, участвует в процессах формирования памяти, обучения, эмоций, сознания, смены сна и бодрствования. В отечественной и зарубежной литературе описаны случаи, когда уже после двух недель употребления тропикамида возникают необратимые ухудшения когнитивных функций в виде снижения памяти на текущие и предшествующие события, внимания, интеллекта, эпилептические припадки, которые без соответствующего лечения (даже при отказе от употребления тропикамида) сохраняются более года [3, 4]. Описаны случаи возникновения хронического параноидального психоза у лиц с тропикамидовой наркоманией [4]. В связи с вышеизложенным в ряде европейских стран тропикамид включен в список наркотических препаратов [3, 4].

Клинический случай

Мужчина, 31 год, доставлен в отделение анестезиологии и реанимации филиала Туберкулезной больницы № 1 МСЧ-24 ФСИН России в бессознательном состоянии с серийными судорожными приступами (эпилептическим кластером). По данным медицинской карты и со слов свидетелей установлено, что накануне госпитализации пострадавший принял внутрь неизвестное количество таблеток (предположительно, изониазид) по неустановленной причине. Ранее больной получал изониазид в качестве профилактического лечения, так как наблюдался по контакту с больным туберкулезом. При поступлении время экспозиции изониазида составило 4 часа.

В анамнезе у данного пациента установлена зависимость от тропикамида, который мужчина употреблял в качестве наркотического вещества более 4 лет. Ремиссия при наркозависимости в условиях, исключающих употребление, на момент поступления в стационар составила 4 месяца. Ранее пациент на учете у психиатра не состоял.

Диагностика причин острого отравления в условиях отсутствия токсикологической лаборатории проводилась на основании имеющихся данных анамнеза и доступных клинико-диагностических методов.

Статус при поступлении. Больной без сознания. Оценка по шкале Глазго — 4 балла. Регистрируются серийные генерализованные тонико-клонические приступы. Засохшие рвотные массы вокруг рта с примесью желчи. Температура тела 36,5 °С. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычной окраски и влажности. На волосистой части головы в области затылка имеется ссадина диаметром около 3 см. При аускультации легких выслушивается жесткое дыхание, хрипов нет, частота дыхательных движений (ЧДД) 19 в мин. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 81 в мин. Артериальное давление (АД) 100/60 мм рт. ст. Живот мягкий, печень не пальпируется. Мочеиспускание непроизвольное во время судорог.

Неврологический статус. На звуковые, болевые, тактильные раздражители не реагирует. Поза декортикации. Симптом «кукольных глаз» отрицательный. Черепные нервы: зрачки округлые, двухсторонний симметричный миоз, фотореакции вялые без асимметрии сторон, расходящееся косоглазие справа. Калорическая проба отрицательная с двух сторон. Вызывается рвотный рефлекс. Тонус мышц нижних конечностей повышен по спастическому типу, без асимметрии сторон. Физиологические рефлексы: бицепитальные — умеренные, без асимметрии сторон; норма, карпорадиальные — умеренные, без асимметрии сторон; коленные рефлексы высокие, преимущественно справа; ахилловы рефлексы не вызываются с обеих сторон. Патологических стопных рефлексов не определяется. Ригидность мышц затылка 5 см, положительный верхний симптом Брудзинского. Симптом Кернига — 140° с обеих сторон. Дермографизм кожи груди и конечностей — белый.

Установлен мочевого катетер. В экстренном порядке проведено промывание желудка. Промывные воды буро-коричневого цвета. В течение 20 минут после поступления в стационар у больного развилась остановка дыхания, в связи с чем пациент был переведен на искусственную вентиляцию легких.

Клинический анализ крови (12.10.2015): гемоглобин — 134 г/л, скорость оседания эритроцитов — 10 мм/ч, лейкоциты — $8,2 \times 10^9$ /л, эритроциты — $4,79 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 216×10^9 /л, лейкоцитарная формула без особенностей. Анализ мочи — без патологии.

Биохимический анализ крови (13.10.2015): сахар — 14,2 ммоль/л, pO_2 — 62 мм рт. ст., pH — 7,2; остальные биохимические показатели в норме. Антитела к вирусному гепатиту С (скрининг-тест анти-HCV — Anti-HCV IgG) положительны. ЭКГ (13.10.2015): синусовая тахикардия с ЧСС 90 в мин, вертикальное расположение электрической оси сердца. Рентгенография черепа (13.10.2015): без патологии.

Анализ ликвора (12.10.2015): сахар — 4,27 ммоль/л, цитоз и содержание белка в ликворе в норме, осадочные реакции — отрицательные. ДНК вируса простого герпеса 1-го типа в ликворе не выявлена. ДНК цитомегаловируса в ликворе не выявлена. Анализ ликвора на клещевой боррелиоз — отрицательно. Бактериологический посев ликвора роста не дал. Полимеразная цепная реакция ликвора на микобактерии туберкулеза — отрицательно.

Консультация окулиста: нисходящая атрофия зрительных нервов обоих глаз.

Проводимое лечение: плазмаферез 2 сеанса по 600 мл через сутки; промывание желудка, противосудорожная терапия (2-кратно с интервалом 40 мин введено 4 мл 0,5% раствора диазепама внутривенно), пиридоксин внутривенно капельно из расчета 1 мг B_6 на 1 мг принятого изониазида, детоксикационная терапия.

Однако в течение двух часов у больного в стационаре зарегистрирован повторный эпилептический кластер в виде трех серийных генерализованных тонико-клонических приступов длительностью 5–7 мин каждый. Экстренно начата инфузионная терапия пиридоксином. В связи с тем, что доза принятого изониазида была неизвестна, пациенту вводилась максимально допустимая дозировка пиридоксина — 6000 мг внутривенно капельно на изотоническом растворе натрия хлорида один раз в сутки в течение трех дней. После первой инфузии пиридоксина эпилептический кластер купирован. Всего проведено 2 сеанса плазмафереза через день, объем плазмозамещающей жидкости составил 600 мл за сеанс.

На вторые сутки пациент экстубирован, но в течение последующих суток сохранялось расстройство сознания, оценка 7 баллов по Шкале комы Глазго.

На четвертые сутки больной пришел в сознание. В неврологическом статусе: больной доступен продуктивному речевому контакту, дезориентирован в месте и времени. Ориентация в собственной личности сохранена. Память на события, предшествующие отравлению, отсутствует. При детальном расспросе пациент отрицал наличие у него каких-либо черепно-мозговых травм в анамнезе. Черепные нервы: глазные щели без асимметрии сторон; зрачки округлые, обычных размеров, без асимметрии сторон; фотореакции живые; движения глазных яблок в полном

объеме; лицо симметрично; язык расположен по средней линии, глотание, фонация не нарушены. Тонус скелетных мышц не изменен. Физиологические рефлексы оживлены с верхних и нижних конечностей, без асимметрии сторон; патологических рефлексов не определяется. Мышечная сила — 5 баллов во всех группах мышц. Ригидность мышц затылка отсутствует. Симптом Кернига — 170^0 с обеих сторон. Чувствительных нарушений не выявлено. В позе Ромберга — пошатывание. Коленно-пяточную и пальценосовую пробы выполняет уверенно. Чувствительных нарушений не определяется. Функции тазовых органов контролирует.

В связи с положительной динамикой больной переведен в психиатрическое отделение под наблюдение невролога.

С целью дообследования больному проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, на которой выявлены множественные очаги демиелинизации в белом веществе лобных, теменных, височных и левой затылочной долей, субкортикально и паравентрикулярно, в мозолистом теле, ножках мозжечка, в области базальных структур справа размером от 0,3 до 1,0 см без четких контуров, некоторые из них с явлениями перифокального отека (рис. (а, б, в)).



С учетом отрицательного анамнеза в части неврологических расстройств, отсутствия каких-либо жалоб, кроме отсутствия памяти на события, предшествующие отравлению, изменения в неврологическом статусе, соответствующие критериям МакДональда, вероятность наличия у пациента рассеянного склероза была исключена. Кроме того, пациент отрицал наличие в прошлом каких-либо вирусных инфекций, как-то клещевой энцефалит и боррелиоз, паразитарные инвазии, наличие туберкулеза.

После дообследования и курса ноотропной, антиагрегантной и вазоактивной терапии пациент переведен под наблюдение психиатра-нарколога с рекомендациями сделать МРТ головного мозга в динамике через год. В дальнейшем у пациента отмечалась стойкая ретроградная амнезия, которая сохранялась в течение года.

Обсуждение

Ведущее место в терапии отравления изониазидом занимает внутривенное введение пиридоксина в дозе, эквивалентной принятому внутрь изониазиду (принцип «грамм на грамм»). Если доза принятого изониазида неизвестна, рекомендуется ввести внутривенно минимум 5 г пиридоксина в разведении на физиологическом растворе натрия хлорида, инъекции можно повторять каждые 20 мин до прекращения судорог [5, 6]. Плазмаферез в данном случае играет роль вспомогательной терапии и необходим, если не удалось полностью предотвратить всасывание изониазида с помощью промывания желудка и терапии сорбентами в течение первого часа от приема изониазида внутрь или случаев, когда метаболизм изониазида замедлен по ряду причин [7].

В то же время наличие у пациента снижения естественного метаболизма изониазида при сопутствующих заболеваниях печени, хроническом алкоголизме, пожилом возрасте может существенно увеличить риск и тяжесть НЛР рассматриваемого противотуберкулезного препарата вплоть до летального исхода.

В литературе описаны случаи диффузного повреждения белого вещества у пациентов с дезоморфиновой наркоманией, приводящей к тяжелым расстройствам когнитивных функций, астазией-абазией, экстрапирамидным нарушениям. В данном случае множественное повреждение структур головного мозга в виде рассеянных очагов демиелинизации белого вещества лобных, теменных, височных и затылочной долей, расположенных субкортикально и паравентрикулярно, очагов демиелинизации в мозолистом теле, ножках мозжечка, в области базальных структур, протекающих без какой-либо очаговой пирамидной и экстрапирамидной симптоматики и чувствительных нарушений, возможно, обусловлены систематическим токсическим действием тропикамида, хотя в литературе описаны случаи очаговой демиелинизации вследствие сосудистых, опухолевых и инфекционных поражений [8]. В связи с вышеизложенным для окончательного установления причины морфологических изменений головного мозга в данном случае целесообразно проведение прижизненной биопсии головного мозга, от которой пациент отказался. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением, рекомендованная пациенту через 6 месяцев, проведена не была в связи с развитием у пациента в указанные сроки острого психоза и госпитализацией его в психиатрическое отделение.

Заключение

В настоящее время в литературе нет данных о возможном росте отравлений изониазидом в популяции, равно как и прогнозирования частоты встречаемости данного состояния. Тем не менее в каждом случае возникновения судорожного синдрома неизвестной этиологии, трудно купирующегося стандартной противоэпилептической терапией, наличия метаболического ацидоза и гипергликемии следует предполагать возможность отравления изониазидом после исключения других возможных причин (эпилепсии, опухоли головного мозга, инсульта, инфекционных заболеваний). Наличие передозировки изониазида можно заподозрить в регионе, эндемичном по туберкулезу, а также если больной содержится в пенитенциарном учреждении, где вероятность заболеваемости туберкулезом относительно высока.

Тяжесть и прогноз ретроградной амнезии напрямую зависят от длительности комы и исходного состояния ЦНС, усугубляющихся у лиц с наркотической зависимостью. В последнее время тропикамидовая зависимость приобретает все большую популярность у лиц, употребляющих наркотические вещества, однако в отечественной и зарубежной литературе описания клинических случаев при тропикамидовой зависимости единичны. Данная проблема представляет интерес не только для врачей-наркологов и психиатров, но и для практикующих неврологов, что требует дальнейшего всестороннего углубленного исследования.

Литература

1. *Uzman S., Uludag Yanaral T., Toptas M. et al.* Acute isoniazid intoxication: an uncommon cause of convulsion, coma and acidosis // *Tuberk Toraks*. 2013. Vol. 61 (1). P. 50–53.
2. *Breaking News: New Treatment for Isoniazid Poisoning/Emergency Medicine News*. 2015. Vol. 37. Issue 12. P. 1, 36–36. Shaw, China.
3. *Zeynep Türkmen, Selda Mercan, Sitki Bagdadi, Salih Cengiz.* Denervation of Tropicamid abuse in hair with validated GC-MS method // *Nobel Medicus*. 2015. Vol. 33, Iss. 3. P. 50–54.
4. *Наркелюнас Е. М.* Опыт терапии хронического параноидального психоза у лица с зависимостью от тропикамида // *Тюменский медицинский журнал*. 2012. № 3. С. 11–14.
5. *Cakmak A., Atas A., Soran M. et al.* Acute Isoniazid Poisoning Presenting With Convulsions And Coma // *Herran Universiti Tip Fakultesi Dergisi*. 2009. Vol. 6 (1). P. 47–48.
6. *Jennifer A., Romero D. O., Frank J., Kuczler J. R.* Isoniazid Overdose: Recognition and Management // *Am Fam Physician*. 1998. Feb. 15; 57 (4). P. 749–752.
7. *Delibas A., Arslankoylu A. E., Kursel O. et al.* Acute isoniazid poisoning in a child treated with hemodialysis // *Pak Med Sci*. 2011. Vol. 27, № 3. P. 702–704.
8. *Garg, R. K., Sinha, M. K.* Multiple ring-enhancing lesions of the brain // *Journal of postgraduate Medicine*. 2010. Vol. 56, Iss. 4. P. 307–316.

С. И. Гончарова*¹, кандидат медицинских наук

Н. А. Шнайдер**, доктор медицинских наук, профессор

Н. М. Корецкая*, доктор медицинских наук, профессор

В. Ф. Элярт*

* **ФКУЗ МС Ч-24 ФСИН России**, Красноярск

** **ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ**, Красноярск

¹ Контактная информация: tonus2006@yandex.ru

Случай ретроградной амнезии после преднамеренного отравления изониазидом у 31-летнего мужчины с тропикамидовой наркоманией/ С. И. Гончарова, Н. А. Шнайдер, Н. М. Корецкая, В. Ф. Элярт

Для цитирования: Лечащий врач № 4/2018; Номера страниц в выпуске: 24-26

Теги: отравление, поражение печени, поражение головного мозга, судороги, психоз.