

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ПСИХОСТИМУЛЯТОРАМИ (на примере кокаина)

Ассистент кафедры токсикологии и СМП, к.м.н.
БОГДАНОВ С.И.

Жаргонные (сленговые) названия кокаина

крэк, «кокс», «кадилак», «сноу», «базука»

Кокаин – алкалоид, содержащийся в
листьях южноамериканского растения
Erythroxylon Coca.

- По Версальскому договору 1919 г. Германия обязалась передать союзникам-победителям 12,5 % всех имеющихся у нее запасов синтетических наркотиков, в частности кокаин. Продукты эти были получены Францией, Бельгией, но в официальном реестре репарационных поставок указанным странам это не получило отражения. Эти наркотики «исчезли». В 1920 г. американская полиция захватила в Бруклине груз наркотиков стоимостью в 450 000 долларов, пришедший из Италия, на котором была марка Германии. Несколько позже в Нью-Йорке тайно продавали кокаин (1 200 кг), морфин и т.д. Одновременно в Калькутте полиция захватила в одном месте 600 000 доз кокаина, в другом – 250 000 доз. Следует указать, что захваченные наркотики во всех странах не уничтожались, а... продавались с торгов, следовательно, опять шли в продажу, но по более высокой цене.
- Рубакин А.Н. Наркомании как один из источников сверхприбыли капитализма // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова С.С. – 1955, том. 55, вып. 1. – С. 58-65.

Токсикокинетика кокаина

- **Физико-химические свойства кокаина гидрохлорида:**
 - легко растворим в воде,
 - легко всасывается через слизистые оболочки.
 - испаряется при высокой температуре – 197°C (поэтому его нельзя использовать для курения)
- **Физико-химические свойства кокаин основания (крэка)**
 - испаряется при температуре – 96-98°C (поэтому его используют путем вдыхания дыма разогретого на фольге препарата – «курение»)
- **Способы употребления:**
 - интраназальное введение (втягивание порошка носом) (51 %);
 - внутривенное введение (13 %);
 - «курение» (36 %);
 - нанесение на слизистую оболочку половых органов и прямой кишки.
- **Сочетание с другими наркотиками:**
 - смешивание с героином («speed ball»).

Токсические дозы кокаина

- Токсической дозой кокаина при приеме препарата внутрь – 500 мг.
- Абсолютно смертельная доза – 1,2 г (отмечены смертельные случаи при употреблении до 20 мг препарата).
- У людей, имеющих наркотическую зависимость – толерантность к кокаину достигает 10 г в день.

Адсорбция

- **Время развития наркотического эффекта в зависимости от способа введения:**
 - ингаляционное введение – через 1-3 мин
 - в/в введение – через несколько секунд.
 - интраназальное – через 20-30 мин.
 - per os – через 60-90 мин.
- При различных путях введения формируются различные концентрации кокаина в плазме, что имеет крайне важное клиническое и судебно-медицинское значение.

Распределение и метаболизм

- Кокаин быстро распределяется в ОЦК и также быстро метаболизируется печеночными эстеразами (среди которых особую роль играет псевдохолинэстераза).
- **Метаболиты кокаина:**
 - бензоилэкгонин;
 - ЭКГОНИН.

Распределение и метаболизм (оконч.)

- На скорость печеночного метаболизма кокаина влияют «факторы со стороны организма»

Примеры:

1) при снижении сердечного выброса и угнетении кровотока в печени (у больных в коме) или при заболеваниях печени, сопровождающихся снижением ее кровообращения, происходит увеличение концентрации кокаина в плазме крови в несколько раз;

2) у лиц с дефицитом псевдохолинэстеразы обнаруживается выраженное снижение основного метаболита кокаина бензоилэкгонина и, соответственно, увеличение концентрации исходного продукта (кокаина).

- Очень важное токсикологическое значение имеет добавление к кокаину фосфорорганических соединений с целью усиления наркотичности кокаина и длительности его действия.

Элиминация

- Около 80% кокаина выводится почками в виде метаболитов (бензоилэкгонина и экгонина).
- При «закислении» мочи выводится около 98% кокаина и его метаболитов.
- При сочетанном приеме кокаина и этанола происходит трансэстерификация этих соединений и образуется метаболит кокаэтанол, который оказывает выраженное депримирующее действие, и если $T_{1/2}$ кокаина равен 48-58 мин, то $T_{1/2}$ метаболитов кокаина более длительный и составляет 148 мин (у кокаэтанола) и 4,7 и более часов (у бензоилэкгонина).

Опасность употребления кокаина

- Не смотря на то, что существует представление о безопасности кокаина – кокаин очень опасен:
 - 1) смертельная его доза для человека — 1,2 г;
 - 2) существует очень большая индивидуальная переменчивость в чувствительности к нему;
 - 3) при повторном употреблении кокаина быстро растет толерантность, (т. е. способность переносить высокие его дозы), но она так же быстро исчезает;
 - 4) безопасных доз кокаина не существует, т.к. обычная очередная его доза может вызвать смерть, тем более высокая доза, которую еще недавно больной легко переносил.

Механизм токсического действия

Кокаин влияет на активность норадреналина, дофамина и серотонина.

- Кокаин нарушает обратный захват в пресинаптическое окончание освободившихся во время нервного импульса норадреналина и дофамина.
- В результате временно повышается их концентрация в синаптической щели, что способствует более выраженному их воздействию на соответствующие рецепторы постсинаптической мембраны.
- Одновременно снижается их депо в нейронах, что особенно проявляется при повторных введениях кокаина.

Механизм токсического действия (прод.)

- Возникает истощение запасов катехоламинов (особенно дофамина). Во время нервного импульса его освобождается меньше. Для более полного его улавливания повышается плотность рецепторов на постсинаптической мембране.
- В результате нарушается функция дофамина в ЦНС, что и приводит к возникновению психических нарушений.
- Свидетельством недостаточности дофамина в ЦНС является повышенная секреция пролактина и высокая его концентрация в плазме крови.
- Кокаин влияет на активность катехоламинов не только в ЦНС, но и в периферических тканях.

Механизм токсического действия (прод.)

- Временное повышение активности норадреналина увеличивает:
 - частоту сердечных сокращений; –
 - артериальное давление;
 - вызывает тремор;
 - от больших, доз кокаина у больного может развиваться аритмия сердечных сокращений и ишемические повреждения тканей.
- Временное повышение активности дофамина приводит к:
 - снижению аппетита;
 - стереотипному поведению;
 - гиперактивности;
 - половому возбуждению (поэтому при длительном применении кокаина из-за истощения дофамина возникает импотенция).
- Снижение активности серотонина приводит к нарушениям сна.

Последствия приема кокаина

- Кокаин вызывает :
 - сужение сосудов;
 - повышает артериальное давление;
 - увеличивает частоту сокращений сердца на фоне суженных коронарных сосудов, в результате может быть инфаркт миокарда;
 - создает условия для образования геморрагий в головном мозге;
 - судороги;
 - остановку сердца;
 - развитие гипертермии.

Клиника интоксикации кокаином

- повышенное настроение;
- эйфория;
- прилив энергии и работоспособности;
- выраженное стремление к общению;
- снижение аппетита;
- половое возбуждение.

К кокаину быстро развивается привыкание.

Последствия хронического употребления

- Резких явлений лишения при отмене кокаина обычно нет.
- Возникает состояние глубокой депрессии («крэш»), повышенная раздражимость, нарушения аппетита, тошнота, дрожь, психомоторное угнетение, нерегулярный сон, гиперсомния, брадикардия, компульсивное поведение, психоз.
- Хроническое употребление кокаина меняет личность человека: он становится подозрительным, сторонится родных, друзей, смена их на наркоманическое окружение.
- Длительный прием приводит к возникновению психоза, мало отличимого от шизофрении. У больных могут быть слуховые, зрительные и соматосенсорные галлюцинации.

Последствия хронического употребления (прод.)

- При длительном интраназальном употреблении кокаина у больного появляется хроническое воспаление слизистой оболочки носа, длящееся месяцами и напоминающее аллергию. У кокаиниста отмечаются постоянный насморк, может быть инфекционный синусит.

Последствия хронического употребления (оконч.)

- При длительном употреблении его путем курения у больного можно отметить хронический кашель, отхаркивание черной, иногда с кровью, мокроты, боли в груди.
- Даже при однократном вдыхании крэка у больного через 1-6 ч. появляются боли в груди, шее, дисфагия. На ЭКГ при этом признаков инфаркта миокарда не выявляют. При рентгеновском осмотре грудной клетки нередко обнаруживают наличие воздуха в области средостения и подкожную эмфизему.
- Глубокий вдох горячего воздуха приводит к растяжению и разрыву альвеол, что и является причиной попадания воздуха в средостение и в мягкие ткани шеи.

Клиническая картина острого отравления кокаином

- При курении, введении в вену симптомы передозировки (не эйфории!) проявляются через несколько минут.
- При введении внутрь или аппликации на кожу и слизистые они могут быть отсрочены до 1 часа.
- Следует особо отметить, что в ближайшее время после приема кокаина его пользователи крайне редко обращаются за медицинской помощью в государственные учреждения самостоятельно (частым поводом для обращения в стационары – «самотек» — или вызова «03» является боль за грудиной и кровохарканье).

Клиника острого отравления кокаином

- Основной жалобой, которую предъявляют больные, находящиеся в сознании – являются боли в грудной области.
- Деление больных по степени тяжести относительно условно, так как в каждом периоде отравления по мере резорбции кокаина могут возникать жизнеопасные нарушения.
- При отравлениях легкой степени больные эйфоричны, возбуждены, ажитированы, их мышление ускорено, у них делириозные эпизоды (особенно при сочетании кокаина с этанолом), течение которых тем не менее может прерываться основной жалобой на боли в сердце. Объективно регистрируют гипертензию и тахикардию, мидриаз, гипергидроз. Кожные покровы могут быть бледными, перистальтика кишечника сохранена.

Клиника острого отравления кокаином

(прод.)

- При отравлении средней степени определяется картина «адренергического» психоза: выраженное возбуждение на фоне грубых нарушений гемодинамики.
- В этой стадии чаще всего происходит развитие многочисленных осложнений от действия самого кокаина и от его токсических добавок: пневмоторакса, пневмомедиастинума, отека легких, возникновения летальных аритмий, инфаркта миокарда, церебральных кровоизлияний, инфарктов кишечника, судорожного синдрома, разрыва аневризм, развития экзотоксического шока.

Клиника острого отравления кокаином

(прод.)

- При отравлении кокаином тяжелой степени (у коматозных больных) также определяют «адренергический» синдром или его элементы:
 - гипертензия до 200/120 мм. рт. ст.;
 - нарушения ритма сердца;
 - мидриаз;
 - влажность кожных покровов;
 - наличие перистальтических звуков при аускультации живота;
 - гипертонус мышц.

Исходы острого отравления кокаином

- Отравления кокаином характеризуются выраженной фазностью течения. Стимуляция ЦНС начинается с коры мозга и распространяется в росто-каудальном направлении. Этой закономерностью в распространении эффекта кокаина и обусловлены сроки возникновения симптомов, которые наблюдают в стационаре при коротком времени экспозиции яда.
- Причиной смерти при отравлении кокаином в токсикогенной фазе являются:
 - аритмия;
 - интракраниальное кровоизлияние вследствие разрыва аневризмы;
 - эпилептический статус;
 - злокачественная гипертермия.
- В соматогенной фазе смерть может наступить вследствие почечной недостаточности, коагулопатии, полиорганной недостаточности в целом.

Функциональная диагностика отравлений кокаином

- ЭКГ исследование:
 - регистрация ритма;
 - измерение величины интервалов P-Q, QRS, Q-T.
- Реографическое исследование (определяют специфические симптомы «адренергического» синдрома):
 - снижение ударного объема до 40 мл (при норме 60—70 мл);
 - увеличение сердечного выброса более 6 л/мин за счет выраженной тахикардии (при норме 5,5 л/мин);
 - увеличение общего периферического сопротивления сосудов до 1900-2000 и выше (при норме 1600 дин/с/см⁻⁵).
- Проведение реографии важно, так как позволяет исключить антихолинергические яды до проведения химико-токсикологических исследований.

Функциональная диагностика отравлений кокаином (оконч.)

- Больным с нарушениями дыхания необходимо проводить рентгенографию грудной клетки.
- При подозрении на транспортировку кокаина в ЖКТ («body packet») проводят рентгеноскопию желудка.

Лабораторная и химико-токсикологическая диагностика отравлений кокаином

- При лабораторной диагностике можно выявить лейкоцитоз, гипокалиемию (гиперкалиемию при нарастании ригидности мышц), увеличение концентрации АЛТ и АСТ и активности креатинфосфокиназы.
- Исследование биосред проводят методами тонкослойной хроматографии (ТХГ) на наличие в моче метаболитов кокаина (бензоилэкгонина и/или кокаэтанола).
- Из других методов необходимо отметить газовую хроматографию, жидкостную хроматографию и радиоиммунный метод, которые позволяют выявить метаболит кокаина не только в моче, но и в крови.

Дифференциальный диагноз

- В ранней фазе действия кокаина при резко выраженной гипертензии и тахикардии дифференциальный диагноз проводят с отравлением amitriptyline, который также вызывают развитие «адренергического» синдрома, поэтому клинически отличить представленные типы интоксикации крайне трудно.
- При отсутствии анамнеза основное значение имеет ЭКГ исследование и химико-токсикологический анализ биосред.
- Следует помнить, что при отравлении amitriptyline имеет место увеличение комплекса QRS.

Лечение острых отравлений кокаином

- Принципы лечения включают:
 - стабилизацию состояния больного (обеспечение адекватной вентиляции и гемодинамики у больных в коме);
 - снижение артериального давления;
 - устранение аритмии;
 - купирование судорожного синдрома;
 - купирование психоза;
 - вывод больного из комы;
 - борьбу с ишемией миокарда.

Лечение острых отравлений кокаином

- После проведения мероприятий по стабилизации состояния больного (обеспечение ИВЛ, назначение комбинации налоксон + глюкоза + тиамин, особенно при подозрении на отравление формой наркотика «speed ball») основные усилия должны быть направлены на профилактику сердечно-сосудистых проявлений интоксикации.
- **NB!** Назначение налоксона коматозным больным может спровоцировать развитие судорожного синдрома, поэтому рекомендуют назначать налоксон в редуцированных дозах, в качестве средства фармакологической диагностики неясных случаев отравлений.

- **ВВ!** Применять разные лекарственные средства при лечении отравленных кокаином следует осторожно, так как могут возникнуть нежелательные эффекты.
- Считают, что наиболее безопасной группой средств для ликвидации гипертензии, судорожного синдрома, возбуждения и психоза являются бензодиазепины.
- Препаратом выбора является диазепам, который назначают в вену по 5 мг с 15-20-минутным интервалом. При необходимости эту дозу повторяют до 4 и более раз.
- Бутирофеноны (галоперидол) предпочитают не применять из-за риска развития гипертермии и судорог.

■ Для лечения гипертензии:

- нитроглицерин или нитропруссид натрия (растворяя 30 мг препарата в 400 мл 5% р-ра глюкозы; при скорости введения раствора от 0,1 до 3 мкг/кг/мин);
 - фентоламин (из расчета 2 мг/кг);
 - нифедипина (из расчета 10 мг 3—4 раза в сутки).
- Назначение этих соединений позволяет снизить преднагрузку и постнагрузку на миокард.
 - Введение блокаторов кальциевых каналов (нифедипина) одновременно является и способом контроля аритмии.
 - Все препараты вводят медленно, методом титрования.
 - Наименее опасным противоаритмическим средством в этих условиях является дифенин, который назначают в дозе 2-4 мг/кг внутривенно, не больше 1 мг/кг/мин). Максимальная доза 500 мг; поддерживающая доза 4-7 мг/кг/сутки).

- **При возникновении желудочковых аритмий** применяют лидокаин (в дозе 0,5-1 мг/кг массы тела) или магния сульфат, в дозе 0,02 мг/кг, при их неэффективности крайне осторожно используют анаприлин (1 мл официального 0,1% раствора разводят в 10 мл растворителя, вводят в вену с перерывами, в течение 5 мин).
- **NB!** Анаприлин, создавая «перевес» альфа-адренергической активности над бета-адренергической может вызвать парадоксальную гипертензию и ишемию миокарда, поэтому к его назначению относятся сдержанно. Более того, применение анаприлина (несмотря на то что этот препарат устраняет аритмию, уменьшает очаг ишемии и зону инфаркта) увеличивает летальность при отравлении кокаином.
- Исследование лечебного действия бета-блокаторов (короткоживущего эсмолола), проведенное на добровольцах, выявило еще одну негативную сторону действия препаратов этой группы – способность потенцировать коронароспазм, вызванный кокаином.
- Более оправданным считают применение лабеталола

- **Для выведения яда из организма** при приеме кокаина внутрь рвоту вызывать противопоказано, больным назначают энтеросорбент и слабительное.
- Эфферентные методы лечения не применяют.
- «Подкисление» мочи опасно, так как оно может усилить миоглобинурию.
- **Наблюдение за больными**, поступившими в состоянии острого отравления кокаином даже легкой степени тяжести, должно продолжаться не менее 24-36 часов.
- **Острый кокаиновый психоз** – болтливость, страх, агитация, параноидное состояние – обычно проходят через 2 дня. При неэффективности бензодиазепинов для подавления избыточного возбуждения можно ввести галоперидол. После выхода из острого состояния больному необходима консультация психиатра, при необходимости – госпитализация в психиатрическую больницу, так как велика опасность суицидных попыток при развитии абстинентного синдрома.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!