

Отравления веществами наркотического действия. Клиника, диагностика, лечение

Доцент В.Н.Першин,
кафедра ВПТ ВМА, 2013 г.



- **Наркóтик** (от греч. (от греч. ναρκωτικός — приводящий в оцепенение) — согласно определению ВОЗ — химический агент, вызывающий ступор, кому или нечувствительность к боли.
- **Наркомáния** (от греч. (от греч. νάρκη /narkē/ — оцепенение, сон, и μᾶνία /mania/ — безумие, страсть, влечение.) — хроническое прогрессирующее заболевание, вызванное употреблением наркотических веществ.)

Наркомания, как глобальная угроза здоровью населения страны и национальной безопасности

- Значительный рост заболеваний аддиктивными болезнями химической этиологии.
- Наиболее частые формы наркомании: опийная и опиоидная наркомания.
- Токсикологические вопросы продиктованы массовостью, необходимостью оказания неотложной помощи.
- Слабыми знаниями медицинского персонала, оказывающего помощь.
- Широким распространением психоактивных веществ (ПАВ), изготовленных кустарным способом.
- Частые комбинированные отравления ПАВ (бензодиазепины, холинолитики, димедрол, амфетамины, героин/кокаин (спит-бол) и т.д.).
- Преимущественно молодой трудоспособный возраст наркоманов (14-27 лет).
- Частые осложнения, высокая летальность.
- Наркомания, как проблема социального, экономического, юридического плана.

Историческая справка

- Первые упоминания об употреблении опийной смолы встречаются в IV тыс. до н.э. (Шумерская клинопись).
- 1500-1300 гг. до н.э. – выращивается опиумный мак в Месопотамии, как “растение радости”.
- 330 г. до н.э. – войска А.Македонского распространяют опиум в Персии и Индии.
- В 300 г. до н.э. арабы, греки и римляне используют опиум, как успокаивающее средство.
- Первые сведения об отравлениях опиатами датированы II веком до н.э.(Никандр Колофонский).
- 160 г. до н.э. – Марк Аврелий, император Рима, использует опий как успокаивающее средство в военных походах.
- 400 г н.э. – опиум из Египта привезен в Китай арабскими торговцами.
- В IX в. в Китае распространилась практика курения опиума среди всех слоев населения.
- В 1729 г. зависимость от опия в Китае была определена как национальная проблема установлен запрет на продажу и курение.
- Начало XIX в. – зависимость от опия стала проблемой для Европы и Америки.
- 1803 г. – 20-летний немецкий фармацевт Сертурнер синтезировал морфин (назван в честь бога сна Морфия).
- 1874 г – британец Райт синтезировал героин.
- В начале XX века многие врачи становятся морфинистами.
- В 1960-х годах распространение опиатов в Европе.
- В 1980-х годах в СССР(война в Афганистане), наркотики с Востока.

Эпидемиология опиатной наркомании

- За 2004 г. приводятся данные о мировом производстве психо-активных веществ: опий > 4 тыс. т в г.; героин около 600 т в г.; кокаин > 500 т в г.; марихуана > 32 тыс т в г.+гашиш 7400 т в г.; амфетамин около 410 т в г.; синтетическое ПАВ “экстази” около 113 т в г.
- Приобщенность населения планеты (в %) к наркотикам (по данным World Drug Reports 2004 г.): все наркотики – 4,7; каннабиоиды – 3,7; амфетамины – 0,7; “экстази” – 0,2; кокаин – 0,3; опиаты – 0,4; героин – 0,23. Возраст 15-64 г.
- Смертность среди больных наркоманией по России - в пределах 2,9-15,3/100000 населения. 80% всех смертей приходится на долю опиатов и опиоидов.
- Смертность по СПб (2011г.) – 419 чел.



GO-KRIT.COM
Жизнь без наркотиков?

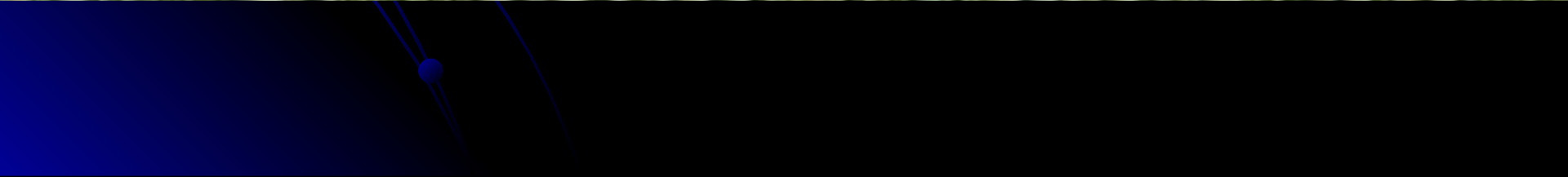
Классификация опиатов и опиоидов

- Понятие опиаты включает наркотические вещества природного происхождения (алкалоиды растительного мака).
- Опиоиды – соединения полученные искусственным путем (синтетическим или полусинтетическим). По механизму действия сходны с опиатами. В группу входят опиоидные пептиды-эндарфины, промедол, фентанил, трамал, метадон и др.









Классификация опиоидных наркотиков по происхождению

Опиаты	Полусинтетические опиоиды	Синтетические опиоиды
Опий	Героин	Мепиридин
Омнопон	Гидроморфон	Метадон
Морфин	Оксиморфон	Пропоксифен
Кодеин	Бупренорфин	Фентанил
Тебаин	Алфентанил	Суфентанил
Папаверин	Ремифентанил	
	Налбуфин	

Качество героина в “розничной торговле”

- Колебание героина по России в 1 дозе (“чеке”) 1-10%.
- В “американском национальном” – до 35%.
- В юго-западном азиатском образце доля героина 40-60%.
- Южно-американский героин почти всегда до 90% чистоты.
- 1 чек может содержать 100 мг порошка, только часть из которого – героин (остаток – сахар, крахмал, стиральный порошок, сухое молоко и т. д.).

Слэнговые название наркотиков

- Морфин: морф, мис, став, эмма, манки.
- Опий-сырец: мача, ханка, чернуха, блэк-саббат.
- Ацетилированный опий: русский героин, черный героин.
- Героин – дурь, гера, косой, слон, ковырялка.
- Три-метилфентанил: крокодил.
- Метадон: лошадка.
- Метамфетамин: болт, варево, сила, ширка, шуруп.
- Эфедрон: космос, помишутка, мультка, марцефаль.
- Кокаин: леденец, антрацит, базука, ускоритель, кокс, дутый, крэк.
- Марихуана: анаша, дурь, жареха, дым, конопель, маруся, маруха, план, божья травка, чернушка.
- ЛСД: белое сияние, микродот, Горбачев, велосипед.
- Псилоцибин: кислота
- Фенциклидин - мирное зерно, ракетное топливо, кабан, ангольская дыня

Классификация отравлений опиатами

- По причине их развития: случайные и преднамеренные.
- По условиям возникновения: бытовые и ятрогенные.
- По путям поступления: ингаляционные, пероральные, парентеральные.
- По степени тяжести: легкие, средние, тяжелые, крайне-тяжелые (смертельные).
- Классификационная характеристика по МКБ-10 -код Т40.0-9.
- Систематизация психических и поведенческих расстройств кодируется с помощью латинской буквы "F" (7 знаков).



(c) фото В. Казютина

СКОРПИОНА





Токсикокинетика и токсикодинамика опиатов и опиоидов

- Максимальная концентрация морфина в плазме при в/в введении через 2-5 мин.
- При пероральном поступлении 30-120 мин.
- Через 6 мин при в/в введении в системе циркуляции остается 60% морфина.
- В крови морфин на 20-30% связан с белками плазмы.
- Хорошо проникает через ГЭБ.
- Высокая липофильность.
- Период полувыведения морфина 2-3 ч., кодеина 2-4 ч., метадона от 10-25 ч (быстрая элиминация) до 55 ч (медленная элиминация).
- В течение 24-96 ч с мочой выводится около 80% дозы героина, менее 3% выводится с желчью.

Классификация опиоидных рецепторов и участие их в регуляции биологических процессов

- Дельта-рецепторы: болевая чувствительность, двигательная активность, когнитивные функции, настроение, зрение, дыхание, перистальтика ЖКТ, толерантность и зависимость.
- Каппа-рецепторы: нейроэндокринная секреция, диурез, ноцицепция(боль), пищевое поведение, седация.
- Мю 1,2-рецепторы: ноцицепция, дыхание, нейрогуморальные процессы, когнитивные процессы, седация, моторика ЖКТ(тошнота, рвота, запор), брадикардия, кожный зуд, толерантность и зависимость.
- Кси-рецепторы: дисфория, стимуляция дыхания.
- Кси- и дельта-рецепторы не всеми признаются.

Проекции из коры, миндалины или гиппокампа

Глутамат

Кокаин блокирует поглощение дофамина или повышает его высвобождение терминалями нейронов ВОП, увеличивая тем самым приток дофаминовых сигналов к прилежащему ядру.

Рецептор глутамата

Кокаин

Белок, транспортирующий дофамин

Никотин заставляет клетки ВОП высвобождать дофамин к прилежащему ядру.

Нейрон ВОП, вырабатывающий дофамин

Тормозный нейрон в ВОП

Многие наркотики способны надолго изменять реакции нейронов прилежащего ядра и ВОП на глутамат. Эти изменения способствуют развитию болезненной тяги к наркотикам, которая сохраняется даже после прекращения их приема.

Дофамин

CREB

Дофаминовый рецептор

Опиатный рецептор

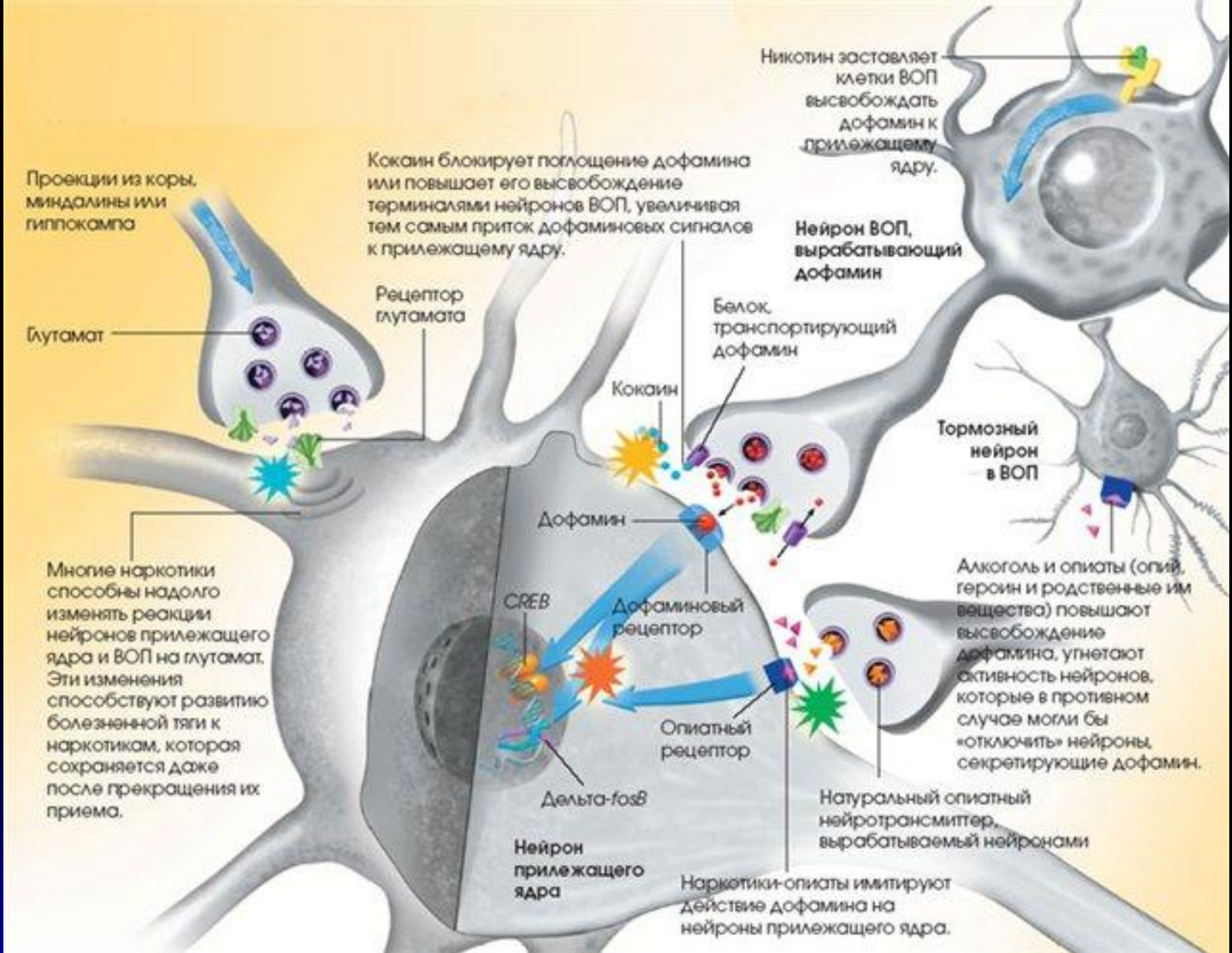
Дельта-fosB

Нейрон прилежащего ядра

Алкоголь и опиаты (опий, героин и родственные им вещества) повышают высвобождение дофамина, угнетают активность нейронов, которые в противном случае могли бы «отключить» нейроны, секретирующие дофамин.

Натуральный опиатный нейротрансмиттер, вырабатываемый нейронами

Наркотики-опиаты имитируют действие дофамина на нейроны прилежащего ядра.



Физиологические эффекты опиатов и опиоидов

- Собственно эффекты действия на опиоидные рецепторы.
- Эффекты дисрегуляции систем клеточного метаболизма.
- Эффекты действия на организм вторичных факторов приема наркотиков (действие примесей, инф.заболевания и т.д.).

Физиологическое действие опиатов на системы организма

- ЦНС: аналгезия, эйфория, подавление кашлевого центра, нервного возбуждения, миоз.
- Дыхательная система: угнетение дыхания, замедление ритма дыхания.
- ЖКТ: уменьшение перистальтики, секреции желчи, панкреатического и кишечного соков, колики, запоры.
- Мышцы: расслабление, уменьшение физ. активности.
- Эффекты не возникают одновременно, сменяются в динамике

Фазность наркотического действия морфина

Фаза	Основные проявления
1	Появляется через 10-30 с. Ощущение тепла, поднимающегося вверх, кожных поглаживаний, покраснение лица, миоз, сухость во рту, легкость головы, распирающие от радости, чувство прозрения. Сознание сужено, сосредоточено на телесных ощущениях. Состояние "прихода". Длится 10 мин (у новичков). Эти проявления могут быть до 1,5 ч.
2	"Кайф, нирвана". Благодушная истома, ленивое удовольствие, тихий покой. Больной вял, малоподвижен, в руках и ногах чувство тяжести, тепла. Грезоподобные фантазии, визуализация представлений, внешние раздражители воспринимаются искаженно. При употреблении кодеина может быть двигательное и психическое возбуждение (смешливость, разговорчивость, речь быстрая). Продолжительность 3-4 ч.
3	Поверхностный сон 2-3 ч.
4	Последствия: плохое самочувствие, головная боль, тревожность, тоска, мелкий тремор рук, языка, век

Неотложные состояния, связанные с приемом опиатов

- Собственно острое отравление (передозировка).
- Абстинентный синдром.
- Психозы от интоксикации или абстинентного синдрома.
- Псевдоабстинентный синдром (возникает во время ремиссии, через месяцы и годы).
- Судорожный синдром.
- Смешанные состояния (соматическая и наркологическая симптоматика).
- В практике клинициста наиболее часто встречаются два первых состояния.

Наиболее частые причины передозировки опиатов

- Употребление “уличных” наркотиков с более высокой концентрацией героина.
- Прием опиатов после некоторого периода воздержания в дозе равной последней принятой дозе (на фоне снижения толерантности).
- Совместный прием опиатов с психотропными препаратами (алкоголь , нейрорептики, бензодиазепины).
- Прием “уличного” героина с токсичными примесями.
- Смена одного наркотика на другой (героин на метадон)

Патогенез отравлений опиатами

- Опиатные рецепторы находятся в пресинаптической мембране нейронов.
- Опиаты поляризуют всю мембрану, тормозят поступление ионов Ca в клетку, снижая выброс медиаторов нонацептивного (болевого) импульса .
- Эти же механизмы обеспечивают катехоламинергический, серотонинергический механизмы влияния опиатов на ЦНС.
- Рецепторы к опиатам располагаются преимущественно в задних рогах спинного мозга, в сером веществе вдоль стенок III желудочка, в некоторых ядрах таламуса, гиппокампа, гипоталамуса, ретикулярной формации.
- Агонисты “чистые” (морфин, омнапон, промедол, фентанил) оказывают типичное действие (клиника опиатов).
- Антагонисты (налоксон, налтрексон) связываясь с опиоидными рецепторами блокируют действие эндогенных лигандов и экзогенных опиатов (клиника налоксона, противоположная опиатам).
- Существуют смешанные опиаты (агонисты+антагонисты): пентозацин, нанорфин.
- Со стороны дыхания и СС-центра – угнетается чувствительность к CO_2 ..
- Некардиогенный отек легких в результате повышенной проницаемости сосудов и повышения внутри грудного давления.
- Гипертонус, клонико-тонические судороги, повышение спинальных рефлексов.

Специфические неврологические нарушения при отравлении ПАВ

- Продолговатый мозг- нарушение дыхания по центральному типу.
- Средний мозг – изменение величины и реакции зрачков на свет.
- Промежуточный мозг – снижение реакции на болевые раздражители, нарушение терморегуляции.



Общая клиническая картина острых отравлений опиатами

- Больной без сознания, кожные покровы бледные, холодные, с цианотичным оттенком.
- Зрачки сужены, не реагируют на свет.
- Брадикардия (2-3 в мин).
- Брадикардия до 40-50, тоны глухие.
- Гипотония.
- Часто судороги или тремор конечностей.
- “Дорожки” по ходу вен.
- Гипотрофия.
- Аспирация.



Стадии острых интоксикаций опиатами

- I стадия. Засыпание, оглушенность, миоз, брадикардия, акроцианоз.
- II стадия. Поверхностная кома. Сознание отсутствует. Нет боли. Тризм жевательных мышц. Спастичность мышц, опистотонус, судороги.
- III стадия. Глубокая кома. Снижение глубоких рефлексов. Аритмия дыхания. Нарушение гемодинамики. Возможна летальность в течение первого часа.
- IV стадия. Выход из коматозного состояния, постепенное восстановление всех функций, возможен переход в “ломку”.

Осложнения острых отравлений опиатами (токсикогенная фаза)

- Гипоксия центрального генеза или аспирации
- Некардиогенный отек легких вследствие нарушения проницаемости и повышения ВГД.
- Отек головного мозга (судорожный синдром, тремор, нистагм, “плавание” глазных яблок, вытянутые напряженные конечности, запрокинутая голова, ригидность затылочных мышц)

Осложнения острых отравлений опиатами (соматогенная фаза)

- Пневмония (> чем в 60%) с летальностью до 28% как результат аспирации, комы более 18 ч., ИВЛ более 12 ч., сопутствующих заболеваний (ВИЧ, гепатит и т.д).
- Токсикогипоксическая энцефалопатия, возникает при экспозиции яда более 4 часов, комы- более суток, ИВЛ более 3 суток (симптомы отека мозга, неврологического дефицита, расстройств сознания, очаговые поражения ЦНС, полинейропатия).
- Миоренальный синдром –тяжелое осложнение, в 5% случаев. ОПН. Летальность до 16 и более %.
- Опийный абстинентный синдром (синдром отмены - ОАС): влечение к наркотику, интенсивные мышечные и суставные боли, судороги, гипергидроз, гипертонус мышц, озноб, чувство жара, тошнота, рвота, лабильность ССС, психопатологические проявления (дисфория, тревога, страх, галлюциноз, бессонница, двигательное беспокойство). Субъективно – состояние крайне тягостно, но почти никогда не угрожает жизни наркомана.





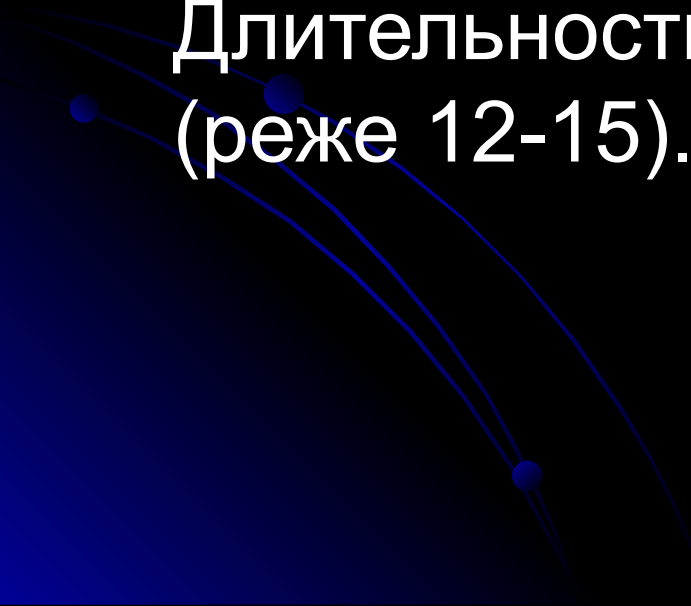
Признаки и фазность абстинентного синдрома при опиомании

Фазы	Основные проявления
1	Возникает через 8-12 ч. после последнего употребления наркотика. Признаки психической зависимости: влечение к наркотику, неудовлетворенность, напряжение. Соматовегетативные реакции: мидриаз, зевота, слезотечение, насморк с чиханием, гусиная кожа. Исчезает аппетит, нарушение засыпания.
2	Возникает через 30-36 ч. после последнего употребления наркотика. Чувство озноба, сменяющееся чувством жара, приступы потливости, слабости, постоянно "гусиная кожа". Ощущение неудобства мышц спины, ног, рук, шеи, напряжение их. Боль в жевательных мышцах. Сохраняется мидриаз, частое чихание (до 50-100 р), интенсивное зевание, слезотечение.
3	Возникает к концу 2-х суток после лишения наркотика. Мышечные боли. Мышцы спины, конечностей, реже шеи сводит, тянет, крутит. Судороги икроножных мышц стоп. Двигательная активность. Вначале движений боли в мышцах ослабевают, затем усиливаются. Не могут найти себе места. Крутятся в постели. Болей в суставах нет. Напряжены, недовольны, злобны, депрессивны. Влечение к наркотику компульсивное
4	Появляется на 3-и сутки и длится 5-10 дней. Дополнительно появляются диспептические явления, приступообразные боли в животе, рвота, понос до 10-15 р/сут., тенезмы.





Динамика ОАС

- Обычно развивается через 6-18 ч. после последней дозы. Максимальное развитие симптомов через 48-72 ч. Длительность лечения ОАС 3-10 дней (реже 12-15).
- 

Лабораторная диагностика острых отравлений опиатами

- Качественные реакции с реактивами группового осаждения алкалоидов.
- Качественное определение морфина при помощи цветных реакций с концентрированной азотной кислотой, хлоридом железа.
- Тонкослойная хроматография, спектрометрия в УФ и ИК диапазонах
- Количественное определение морфина в биосредах фотоколориметрии (по В.Ф.Крамаренко). Токсико-химическое исследование с помощью жидкостной хроматографии, хроматомасс-спектрометрии. Последние методы высокочувствительные, специфичные и быстрые. Токсическая концентрация морфина в крови 0,1-0,8 мкг/мл.
- Иммуно-хроматографический анализ на тест-полосках в моче. В основе работы теста лежит р-я АГ-АТ (выявление 2 параллельных розовых полосок – положительный результат, одной - отрицательный). Положительный результат, когда концентрация в-ва превышает пороговую (> 300 нг/мл).
- Возможна ложно-положительная реакция с веществами сходными по химическому строению. Например метадон может дать положительную реакцию на димедрол. Тест-полоски на фенциклидин срабатывают на трамал.
- Известно 17 разновидностей тест-полосок (морфин, метадон, каннабиоиды, амфетамин, экстази, кокаин, фенциклидин, бензодиазепины, барбитураты, трициклические антидепрессанты, метаболиты никотина и др.)

Период возможного выявления некоторых наркотических веществ и их метаболитов моче

Вещества	Время возможного выявления
Метадон	7-9 сут.
Кодеин, морфин	24 ч.
Морфина глюкоронид	48 ч.
Кодеина глюкоронид	3 суток
Норпропоксифен	6-48 ч.
Дигидрокодеин	24 ч.
Бупренорфин	48-56 ч.
Соединения бупренорфина	7 сут.

Дифференциальная диагностика ОО опиоидными

- Проведение пробы с налоксоном (введение 1-2 мл 0,04% р-ра в/в или в корень языка). Отрицательная реакция (отсутствие пробуждения) – другая патология.
- С ЧМТ, токсической энцефалопатией, гипоксией, состоянием после эпилептического припадка.
- Передозировка “уличными” анальгетиками или препаратами, содержащими другие ПАВ.

Дифференциальная диагностика ОО отравлений психотропными препаратами и опиатами

Препарат	Клинические симптомы
Опиаты	Миоз, отсутствие реакции зрачков на свет, брадикардия, аналгезия, повышение мышечного тонуса по спастическому типу, повышение сухожильных рефлексов
Ноксирон	Мидриаз, живая реакция зрачков на свет, живые сухожильные рефлексы
Транквилизаторы	Миоз, живая реакция зрачков на свет, гипотония мышц, реакция на боль, снижение сухожильных рефлексов.
Нейролептики	Миоз, тризм жевательных мышц, опистотонус, отсутствие сухожильных рефлексов, реакция на боль сохранена.

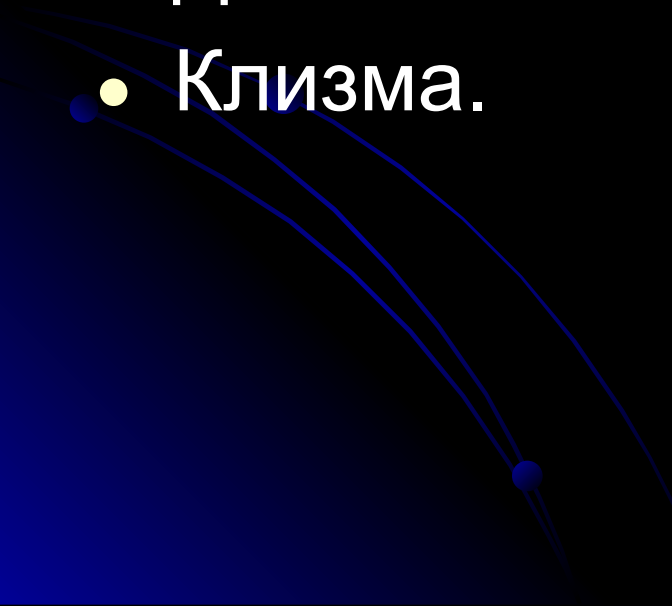
Лечение острых отравлений наркотиками

- Восстановление витальных функций
- Удаление невсосавшегося яда
- Удаление всосавшегося яда
- Антидотная терапия
- Патогенетическая, симптоматическая терапия

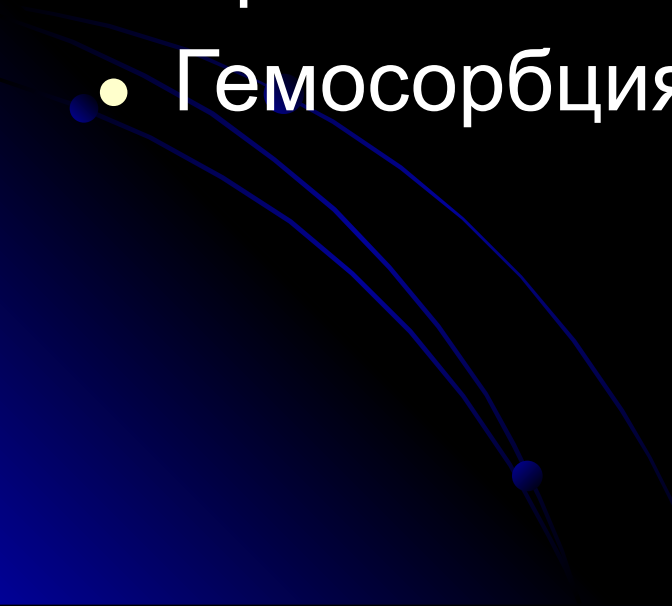
Восстановление витальных функций

- Восстановление внешнего дыхания.
- Интубация трахеи с последующей санацией трахео-бронхиального дерева.
- ИВЛ в режиме гипервентиляции.
- Оксигенотерапия
- Восстановление и поддержание функций ССС (лечение гипо-, гипертонии, нарушений ритма).
- Тяжелые отравления требуют госпитализации в специализированные подразделения.
- Восстановление дыхания с помощью налоксона после купирования гипоксии!

Удаление невоссавшегося яда

- Зондовое промывание желудка.
 - Энтеросорбция.
 - Дача солевого слабительного.
 - Клизма.
- 

Удаление всосавшегося яда

- В/венное введение инфузионных сред.
 - Пероральная водная нагрузка.
 - Применение петлевых диуретиков.
 - Гемосорбция.
- 

Антидотная терапия

- Налоксон – полный антагонист опиатных рецепторов. Ампулы 0,04% или 0,1% р-р по 1 мл.
- Введение налоксона в начальной дозе 0,4-0,8 мг в/венно на физ.растворе или 1-2 мл в корень языка или эндотрахеально (после устранения гипоксии). Введение налоксона при тяжелой гипоксии – только на фоне интубации трахеи (возможен отек легких, психомоторное возбуждение через 30-60 мин.).
- В случае необходимости через 3-5 мин повторное введение налоксона до 1,6-2 мг. Суммарная доза налоксона не должна превышать 10 мг (25 мл 0,04% р-ра).
- Возможно комбинированное применение - в/м+в/в введение.
- Отсутствие эффекта от суммарной дозы требует поиска других причин коматозного состояния.
- За рубежом применяются новые антагонисты опиатов: налтрексон и налмефен, обладающие более длительным эффектом действия до 20 ч. (налоксон 0,5-1,5 ч.).

Патогенетическая и симптоматическая терапия

- Коррекция метаболических нарушений (купирование ацидоза), электролитных нарушений.
- Введение антигипоксантов (реамберин, цитофлавин, микседол, актовегин, милдронат и др.).
- Назначение ноотропных препаратов (ноотропил, пирацетам, глиатилин).
- Поддержание гемодинамических показателей (ОЦК), назначение добутамина, глюкокортикоидов, кислородотерапия (при отеке легких с увлажнением этиловым спиртом).
- Кардиометаболическая терапия (антиаритмические и др.).
- Антибиотикотерапия (аспирация и др. осложнения).
- Лечение ОПН в рамках миоренального синдрома.
- При возбуждении и судорогах бензодиазепины (сибазон, феназепам и др.). Учитывать их потенцирующее действие на дыхательный центр!