



С. И. ГОНЧАРОВА<sup>1</sup>, Н. А. ШНАЙДЕР<sup>2</sup>,  
Н. М. КОРЕЦКАЯ<sup>1</sup>, В. Ф. ЭЛЯРТ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное казенное учреждение здравоохранения  
«Медико-санитарная часть № 24 Федеральной службы исполнения  
наказаний», Красноярск, РФ

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет  
имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России», Красноярск

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

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 средств для преднамеренного отравления занимают противотуберкулезные препараты вследствие их широкого использования в клинической практике для лечения и профилактики туберкулеза. Прием токсических доз изониазида вызывает судороги, метаболический ацидоз, гипергликемию и кому. Токсические эффекты этого препарата могут потенциально усиливаться у лиц, страдающих наркоманией и/или хроническим гепатитом. Так, при систематическом употреблении тропикамида (в качестве галлюциногена) возникают необратимые изменения в печени и головном мозге, что, в свою очередь, усугубляет токсические эффекты изониазида. Описан случай ретроградной амнезии после преднамеренного отравления изониазидом у 31-летнего мужчины, страдающего тропикамидовой наркоманией.

**Ключевые слова:** изониазид, острая интоксикация, тропикамидовая наркомания, гипергликемия, ацидоз, ретроградная амнезия.

**И**зониазид — препарат, который используют для лечения и профилактики туберкулеза. Острые токсические эффекты препарата обусловлены его быстрым всасыванием, конкурирующим действием с пиридоксаль-5-фосфатом (биологически активной формой витамина В<sub>6</sub>). Изониазид снижает содержание фосфат-зависимой пиридоксаль-декарбоксилазы глутаминовой кислоты, в результате чего в головном мозге уменьшается содержание  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) — основного тормозного медиатора центральной нервной системы (ЦНС). В результате приема токсических доз изониазида развивается ряд характерных нежелательных побочных реакций (НПР): судороги, гипергликемия, метаболический ацидоз и кома [8]. Характерно, что судороги не купируются стандартной противозэпи-

лептической 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 массы тела 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 лиц с наркотической зависимостью.

Эндогенное и внутривенное употребление тропикамида приводит к развитию тяжелой труд-

© С. И. Гончарова, Н. О. Шнайдер, Н. М. Корецкая, В. Ф. Елярт, 2018

нокурабельной зависимости, возникающей уже после нескольких эпизодов, а также к холинолитическому синдрому, который проявляется психомоторным возбуждением, яркими галлюцинациями и эйфорией.

Механизм действия тропикамида обусловлен конкурентным антагонизмом относительно ацетилхолина. Последний является важнейшим нейротрансмиттером в ЦНС, преимущественно в нейронах гипоталамуса, ретикулярной формации моста 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 2 нед употребления тропикамида возникали необратимые ухудшения когнитивных функций в виде снижения памяти на текущие и предшествующие события, внимания, интеллекта, а также эпилептические припадки, которые без соответствующего лечения (даже при отказе от употребления тропикамида) сохраняются более года [1, 7]. Отмечено возникновение хронического параноидального психоза у лиц с тропикамидовой наркоманией [1]. В связи с этим в ряде европейских стран тропикамид включен в список наркотических препаратов [1, 7].

#### 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 ч.

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

Диагностика причин острого отравления в условиях отсутствия токсикологической лаборатории проведена на основании 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 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 — 19/мин. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений — 81/мин. Артериальное давление — 100/60 мм рт.ст. Живот мягкий, печень не пальпируется. Мочеиспускание непроизвольное во время судорог.

**Неврологический статус.** На звуковые, болевые и тактильные раздражители не реагирует. Поза декортикации. Симптом «кукольных глаз» отрицательный. Черепные нервы: зрачки округлые, двусторонний 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 — высокие, преимущественно справа, ахилловы — не вызываются с обеих сторон. Патологические стопные рефлексы не определяются. 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 мин после поступления в стационар у больного развилась остановка дыхания, в связи с чем он был переведен на искусственную вентиляцию легких.

Клинический анализ крови (12.10.2015): гемоглобин — 134 г/л, СОЭ — 10 мм/ч, лейкоциты —  $8,2 \cdot 10^9$ /л, эритроциты —  $4,79 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты —  $216 \cdot 10^9$ /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.

Электрокардиограмма (13.10.2015): синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 90/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 в ликворе не выявлена. ДНК цитомегаловируса в ликворе не выявлена. Анализ ликвора на клещевой боррелиоз — отрицательный. Бактериологический посев ликвора

роста не дал. Полимеразная цепная реакция ликвора на микобактерии туберкулеза — отрицательная.

Консультация окулиста: нисходящая атрофия зрительных нервов обоих глаз.

Лечение: плазмаферез — 2 сеанса по 600 мл через сутки; промывание желудка, противосудорожная терапия (двукратно с интервалом 40 мин введено 4 мл 0,5% раствора диазепама внутривенно), пиридоксин внутривенно капельно из расчета 1 мг В6 на 1 мг принятого изониазида, детоксикационная терапия.

В течение 2 ч у больного в стационаре зарегистрирован повторный эпилептический кластер в виде 3 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 вводили максимально допустимую дозировку пиридоксина — 6000 мг внутривенно капельно на изотоническом растворе натрия хлорида один раз в сутки в течение 3 дней. После первой инфузии пиридоксина эпилептический кластер купирован. Всего проведено 2 сеанса плазмафереза через день, объем плазмозамещающей жидкости составил 600 мл за сеанс.

На 2-е сутки пациент экстубирован, но в течение последующих суток сохранялось расстройство сознания (7 баллов по шкале комы Глазго).

На 4-е сутки больной пришел в сознание.

Неврологический статус: 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 симметричное; 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° с обеих сторон. Чувствительных нарушений не выявлено. В позе Ромберга — пошатывание. Коленно-пяточную и пальце-носовую пробы выполняет уверенно. Чувствительные нарушения не определяются. Функции тазовых органов контролирует.

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

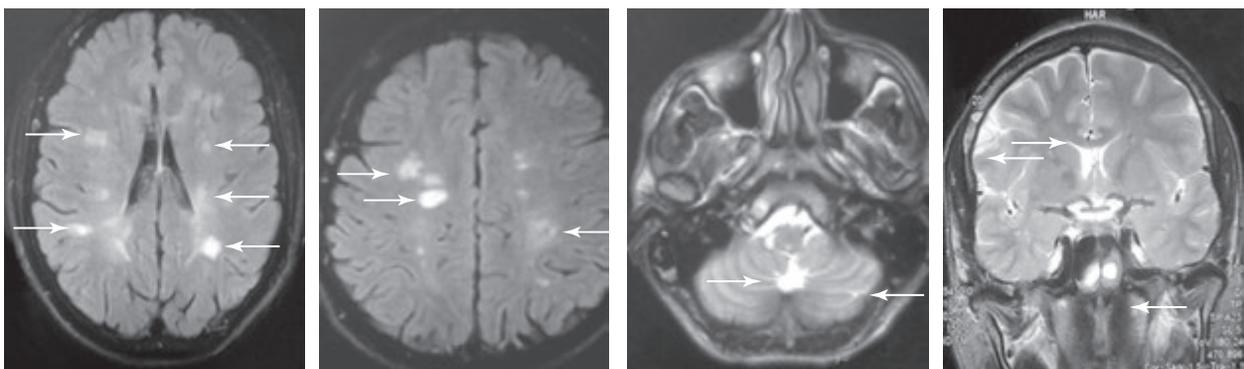
С целью дообследования больному проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Выявлены множественные очаги демиелинизации в белом веществе лобных, теменных, височных и левой затылочной долей, субкортикально и паравентрикулярно, в мозолистом теле, ножках мозжечка, области базальных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

С учетом отсутствия в анамнезе неврологических расстройств, изменений в неврологическом статусе, соответствующих критериям МакДональда, а также отсутствия каких-либо жалоб, кроме отсутствия памяти на события, предшествующие отравлению, вероятность рассеянного склероза у пациента была исключена. Кроме того, пациент отрицал наличие в прошлом каких-либо вирусных инфекций, например клещевого энцефалита и боррелиоза, паразитарных инвазий и туберкулеза.

После дообследования и курса ноотропной, антиагрегантной и вазоактивной терапии пациент переведен под наблюдение психиатра-нарколога с рекомендацией провести МРТ головного мозга 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 пиридок-



**Рисунок.** Магнитно-резонансная томография головного мозга больного Г., 31 год, страдающего хронической интоксикацией тропикамидом. Стрелками показаны очаги демиелинизации

сина в дозе, эквивалентной такой принятого внутрь изониазида (принцип «грамм на грамм»). Если доза принятого изониазида неизвестна, то рекомендуют ввести внутривенно как минимум 5 г пиридоксина в разведении на физиологическом растворе натрия хлорида. Инъекции можно повторять каждые 20 мин до прекращения судорог [3, 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 после приема изониазида внутрь, или в случаях, когда метаболизм изониазида замедлен по ряду причин [4].

Наличие у пациента снижения естественного метаболизма изониазида при сопутствующих заболеваниях печени, хроническом алкоголизме и пожилом возрасте могут существенно увеличить риск и тяжесть эффектов данного препарата вплоть до летального исхода.

В литературе описаны случаи диффузного повреждения белого вещества у пациентов с дезорморфиновой наркоманией, приводящей к тяжелым расстройствам когнитивных функций, астазии-абазии, экстрапирамидным нарушениям. В описанном случае множественное повреждение структур головного мозга в виде рассеянных очагов демиелинизации белого вещества лобных, теменных, височных и затылочной долей, расположенных субкортикально и паравентрикулярно, а также в мозолистом теле, ножках мозжечка и в области базальных структур, которое не проявляется какой-либо очаговой пирамидной и экстрапирамидной симптоматикой и чувствительными нарушениями, вероятно, обусловлено систематическим токсическим действием тропикамида, хотя в литературе представлены случаи очаговой демиелинизации вследствие сосудистых, опухолевых и инфекционных поражений [5]. Для окончательно-

го установления причины морфологических изменений головного мозга в данном случае целесообразно проведение прижизненной биопсии головного мозга, от которой пациент отказался. МРТ с контрастным усилением, рекомендованное пациенту, через 6 мес проведено не было из-за развития у пациента в этот срок острого психоза и госпитализации его в психиатрическое отделение.

### Выводы

В литературе отсутствуют данные как о возможном увеличении отравлений изониазидом в популяции, так и о прогнозировании частоты данного состояния. В каждом случае возникновения судорожного синдрома неизвестной этиологии, трудно купирующегося стандартной противосудорожной терапией, при наличии метаболического ацидоза и гипергликемии следует заподозрить вероятность 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 проведения всесторонних углубленных исследований.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала — С. Г., В. Э.;

обработка материала — С. Г., Н. Ш.; написание текста — С. Г.; редактирование — Н. Ш., Н. К.

### Литература

1. Наркелюнас Е. М. Опыт терапии хронического параноидально-психоза у лица с зависимостью от тропикамида // Тюмен. мед. журн. — 2012. — № 3. — С. 11—14.
2. Breaking News: New treatment for isoniazid poisoning // Emergency Medicine News (Shaw, China). — 2015. — Vol. 37, N 12. — P. 1—36.
3. Cakmak A., Atas A., Soran M., Zeyerek D. Acute isoniazid poisoning presenting with convulsions and coma // Herran Universiti Tip Fakultesi Dergisi. — 2009. — Vol. 6 (1). — P. 47—48.
4. Delibas A., Arslankoylu A. E., Kursel O. et al. Acute isoniazid poisoning in a child treated with hemodialysis // Pak. Med. Sci. — 2011. — Vol. 27, N 3. — P. 702—704.
5. Garg R. K., Sinha M. K. Multiple ring-enhancing lesions of the brain // J. Postgraduate Med. — 2010. — Vol. 56, N 4. — P. 307—316.
6. Jennifer A., Romero D. O., Frank J., Kuczler J. R. Isoniazid overdose: Recognition and management // Am. Fam. Physician. — 1998. — Vol. 57 (4). — P. 749—752.
7. Türkmen Z., Mercan S., Bağdadi S., Cengiz S. Denermination of Tropicamid abuse in hair with avaledated GC-MS method // Nobel. Medicus. — 2015. — Vol. 33, N 3. — P. 50—54.
8. Uzman S., Uludag Yanaral T., Toptas M. et al. Acute isoniazid intoxication: an uncommon cause of convulsion, coma and acodiosis // Tuberk. Toraks. — 2013. — Vol. 61 (1). — P. 50—53.

С. І. ГОНЧАРОВА<sup>1</sup>, Н. О. ШНАЙДЕР<sup>2</sup>, Н. М. КОРЕЦЬКА<sup>1</sup>, В. Ф. ЕЛЯРТ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральна казенна установа охорони здоров'я

«Медико-санітарна частина №24 Федеральної служби виконання покарань», Красноярськ, РФ

<sup>2</sup> ФДБОЗ ВО «Красноярський державний медичний університет імені проф. В. Ф. Войно-Ясенецького МОЗ Росії»

## **Випадок ретроградної амнезії після умисного отруєння ізоніазидом у 31-річного чоловіка з тропікамідною наркоманією**

Спричинення засудженими умисної шкоди своєму здоров'ю є актуальною проблемою вітчизняної і світової пенітенціарної медицини. Нерідко пацієнти з умисними отруєннями надходять до лікувальних установ у стані, коли визначення причин захворювання становить труднощі. Особливе місце серед засобів для умисного отруєння посідають протитуберкульозні препарати внаслідок їх широкого використання в клінічній практиці для лікування і профілактики туберкульозу. Прийом токсичних доз ізоніазиду спричиняє судоми, метаболічний ацидоз, гіперглікемію і кому. Токсичні ефекти цього препарату можуть потенційно посилюватися в осіб, котрі страждають на наркоманію та/або хронічний гепатит. Так, при систематичному вживанні тропікаміду (як галюциногена) виникають незворотні зміни в печінці та головному мозку, що своєю чергою посилює токсичні ефекти ізоніазиду. Описано випадок ретроградної амнезії після умисного отруєння ізоніазидом у 31-річного чоловіка, котрий страждає на тропікамідну наркоманію.

**Ключові слова:** ізоніазид, гостра інтоксикація, тропікамідна наркоманія, гіперглікемія, ацидоз, ретроградна амнезія.

S. I. GONCHAROVA<sup>1</sup>, N. A. SHNAIDER<sup>2</sup>, N. M. KORETSKAYA<sup>1</sup>, V. F. ELYART<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Government Public Health Care Establishment

«Primary health care unit #24 of Federal Penitentiary Service», Krasnoyarsk, RF

<sup>2</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetski MHC Russia

## **Retrograde amnesia after intentional poisoning with isoniazid in a 31-year old male with drug addiction: a clinical case**

Causing intentional infliction of harm to health by convicted is an actual problem of national and world penitentiary medicine. Often patients with intentional poisonings come to hospitals in the state when determining the causes of the disease is difficult. A special place among the deliberate poisoning is given to anti-tuberculosis drugs due to their wide use in clinical practice for treatment and prevention. Toxic doses of Isoniazid produce seizures (grand mal), metabolic acidosis, hyperglycemia, and coma. Toxic effects of Isoniazid have the potential to intensify in individuals suffering from addiction and/or chronic hepatitis in individuals. Thus, the systematic use of tropicamide as a hallucinogen, causes irreversible changes in liver and brain, which, in its turn exacerbates the toxic effects of Isoniazid. This article describes a case of retrograde amnesia after intentional poisoning with Isoniazid in a 31 year old male patient suffering from tropicamide drug addiction.

**Key words:** isoniazid, acute intoxication, tropicamide drug addiction, hyperglycemia, acidosis, retrograde amnesia.