

О злоупотреблении циклопентолатом (цикломедом)

МОХНАЧЕВ С.О. к.м.н., руководитель отделения клинических исследований наркоманий
РОХЛИНА М.Л. д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения клинических исследований наркоманий;
e-mail: rokhlina@inbox.ru
УСМАНОВА Н.Н. к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения клинических исследований наркоманий

ФГУ Национальный научный центр наркологии (ННЦН) Росздрава

Представлены клинические данные о злоупотреблении холинолитическими препаратами, в частности циклопентолатом (цикломедом) больными, находящимися в стационаре по поводу лечения алкогольной и героиновой зависимости. Алкогольный и опиоидный абстинентный синдром к моменту злоупотребления были купированы. Состояние больных можно было охарактеризовать как интоксикационный делирий. Препарат приобретался в аптеке под видом глазных капель, которые, якобы, назначил врач. Дается рекомендация установить строгий рецептурный контроль за отпуском циклопентолата (цикломеда) и ему подобных препаратов в аптечной сети.

Ключевые слова: цикломед, холинолитики, интоксикационный делирий

Введение

Злоупотребление антихолинергическими препаратами с целью одурманивания известно давно и достаточно подробно изучено как отечественными, так и зарубежными исследователями [1—3, 5, 8, 19, 20].

Настоящее сообщение обусловлено появлением в последнее время злоупотребления новыми лекарственными формами антихолинергических препаратов, которые продаются в аптечной сети без рецепта, имеют сравнительно невысокую стоимость и таким образом являются весьма доступными.

Антихолинергические вещества (холиноблокаторы) — группа лекарственных средств растительного и синтетического происхождения, предотвращающих (полностью или частично) взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами.

Холинолитические препараты блокируют действие ацетилхолина на постсинаптические мускариновые рецепторы в постганглионарных нервных окончаниях парасимпатической нервной системы, а также во многих областях центральной нервной системы — в коре, гиппокампе и экстрапирамидной системе, где ацетилхолин выполняет функции нейромедиатора. К веществам, обладающим выраженной холинолитической активностью, относятся атропин и родственные ему алкалоиды (скополамин, платифиллин и др.), а также ряд полусинтетических и синтетических соединений.

Благодаря перечисленным эффектам антихолинергические препараты используются в клинике по следующим показаниям:

- премедикация перед дачей наркоза [4, 13];
- для лечения бронхиальной астмы [10];
- для лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки [6];

- при лечении расстройств движения, связанных с дисфункциями экстрапирамидной системы [12];
- для осмотра глазного дна при ряде воспалительных и травматических поражениях глаза;
- для лечения паркинсонизма (циклодол) [11, 12, 13].

Некоторые центральные холиноблокаторы нашли применение в качестве транквилизирующих препаратов, например амизил. Холинолитическими свойствами обладают и некоторые противогистаминные препараты (димедрол, дипразин и др.), местноанестезирующие и другие средства.

К веществам атропинового ряда также относятся белена, беладонна. Известны психотропные препараты с антихолинергическими побочными эффектами:

- антидепрессанты: амитриптилин, имипрамин, доксепин, тримипрамин, нортриптилин, протриптилин, амоксапин, мапротилин, кломипрамин;
- антипсихотики, являющиеся препаратами фенотиазинового ряда.

В психиатрии атропинокоматозная терапия применяется при лечении депрессивной фазы биполярного аффективного расстройства, при хронических резистентных галлюцинозах, обсессивно-компульсивных расстройствах. Кроме того, атропиновые комы назначаются для купирования проявлений опийного абстинентного синдрома [2, 3, 14, 17], а в дальнейшем применение атропинокоматозной терапии способно уменьшить выраженность постабстинентной депрессии и других психопатологических расстройств [3].

В литературе имеются описания расстройств, вызванных отравлением или побочными действиями холиноблокаторов [15, 21].

Отравления антихолинергическими веществами характеризуются как центральным, так и перифери-

ческим действием. Ключевым признаком центрального антихолинергического синдрома является дилатация зрачка. Кроме того, центральные холиноблокирующие эффекты включают в себя дефицит памяти, изменение или спутанность сознания и дезориентацию, агитацию и раздражительность, повышенную тревожность, галлюцинации и делирий.

К периферическим признакам отравления холиноблокаторами относятся: сухие или липкие губы, проблемы с произношением слов (что обусловлено сухостью слизистых); расстройства мочеиспускания; сухая, бледная и холодная кожа; неуверенные движения и падения без видимой причины, нечеткое зрение; быстрое и поверхностное дыхание, тахикардия, аритмия.

Имеются описания антихолинергического синдрома у взрослых, которые принимали безрецептурные снотворные средства, содержащие скополамин и дипрогептадин [16].

Пациентами с антихолинергическим синдромом часто становятся подростки, которые преднамеренно употребляют различные растения, к примеру такие, как семена дурмана. Клиника отравления легко распознается опытным врачом — пациент, по образному выражению европейских педиатров, "красный, как свекла; сухой, как кость; слепой, как летучая мышь; горячий, как заяц, и сумасшедший, как шляпный болванчик" [20].

Токсические эффекты дурмана часто наблюдают у подростков, которые употребляют его семена с целью достижения эйфории, появления галлюцинаций.

Картина острой интоксикации индийским дурманом развивается поэтапно и имеет сходство с атропиновой интоксикацией [7,8].

Начиная с 2008 г. нами наблюдаются случаи употребления одного из холиноблокаторов — циклопентолата (цикломеда) больными алкогольной зависимостью и зависимостью от опиатов, находящихся на стационарном лечении.

Циклопентолат является холиноблокатором для местного применения, используется в офтальмологической практике для диагностики в виде капель для расширения зрачка. Продается в аптеке, отпускается без рецепта, содержит 5 мл 1%-ного раствора, представляет собой прозрачную, бесцветную жидкость. Его цена приблизительно около 270 руб. Действие — холинолитическое, мидриатическое. При блокаде холинергических синапсов, расположенных в мышце, суживающей зрачок, происходит ее расслабление и расширение зрачка. Одновременно за счет расслабления цилиарной (аккомодационной) мышцы возникает парез аккомодации (циклоплегия). Циклопентолат обладает слабым спазмолитическим действием, незначительно снижает саливацию.

При закапывании в глаза хорошо распределяется как местно, так и системно, поскольку как конъюнктивальная, так и носовая слизистые оболочки являются хорошо абсорбирующими поверхностями, а глазные капли через нозолакциальный проток быстро проникают в полость носа.

Токсическое воздействие циклопентолата на ЦНС является дозозависимым, и для его профилактики рекомендовано использовать минимальную концентрацию вещества. Отмечены случаи развития припадков [14,15,18] и других проявлений токсичности циклопентолата после применения его в форме глазных капель. Редко наблюдают генерализованные судороги.

Токсичное воздействие на ЦНС вследствие блокады холинорецепторов наступает через 20—30 мин после приема капель и длится до 4—6 ч, причем пациенты не сохраняют воспоминаний о своих расстройствах.

Объект и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 20 больных в возрасте от 23 до 37 лет, проходивших стационарное лечение по поводу алкогольной (14 больных) или героиновой (6 больных) зависимости. У всех больных к моменту употребления циклопентолата (цикломеда) были купированы признаки острого абстинентного синдрома, как алкогольного, так и опиоидного. Больные получали активное лечение, включающее в себя психотропные препараты, нейролептики и антидепрессанты.

Цикломед приобретался больными или во время прогулки или его приносили родственники под видом глазных капель, которые якобы назначил врач.

Препарат употреблялся интраназально: больные закапывали его по 2 капли в каждую ноздрю.

Действие наступало через 20—30 мин. Возникало моторное возбуждение, которое постепенно нарастало. Нарушалась координация движений, больные проливали воду, разбивали чашку. Примерно через 1—1,5 ч наблюдалось нарушение сознания, больные были дезориентированы в месте и времени. Например, на вопрос, где он находится, больной отвечал: "в автомастерской" или "играю в теннис", приглашал врача, принимая его за своего приятеля: "пойдем гулять, свежим воздухом дышать". В другом случае больной принимал врача за курьера, который "принес ему преискурент цен" и пр. Но в собственной личности ориентировка обычно сохранялась. В дальнейшем речь у больных становилась смазанной, бормочущей, бессвязной маломодулированной, что сопровождалось выраженной сухостью слизистых. Контакт с больными был затруднен. На вопросы отвечали невнятным бормотанием. Возникали зрительные и слу-

ховые галлюцинации. Об этом свидетельствует то, что больные начинали собирать несуществующие предметы, что-то стряхивали с себя, разговаривали вслух по несуществующему телефону, пытались одеть или снять несуществующую одежду или начинали что-то искать под кроватью, стучать кулаком по тумбочке, строить гримасы. Одновременно нарастало моторное возбуждение. Больных с трудом удавалось удерживать в постели. Из-за сохраняющегося моторного возбуждения, беспокойства и галлюцинаций, больных приходилось фиксировать, хотя они оставались добродушными, дурашливыми.

Зрачки, как правило, с самого начала интоксикации были резко расширены, склеры инъецированы, кожные покровы сухие, горячие на ощупь, тонус мышц повышен. Артериальное давление оставалось в пределах нормы. У большинства больных отмечалась тахикардия — до 120 ударов в минуту. У трех больных наблюдалась небольшая гипертермия — температура 37,2—37,4.

Примерно через 2—2,5 ч, в течение которых больным проводилась дезинтоксикация, инъекции препаратов из группы ингибиторов холинэстеразы, инъекции психотропных препаратов, купирующих возбуждение, моторное возбуждение начинало стихать. Однако сознание оставалось нарушенным, больные не отвечали на вопросы, продолжали галлюцинировать, в ряде случаев отмечалось недержание мочи. Зрачки оставались резко расширенными, кожные покровы — сухими, речь — несвязной.

Лишь через 6—7 ч после употребления циклопентолата восстанавливались сознание, ориентировка в месте, несколько позже — ориентировка во времени. Однако речь длительное время была смазанной, невнятной, больные продолжали галлюцинировать. Еще через 1—2 ч, т.е. через 8—9 ч после употребления циклопентолата, исчезали обманы восприятия, речь становилась правильной, внятной, с больными можно было установить контакт. Все пациенты сообщали, что употребили циклопентолат, объясняли прием препарата любопытством, интересом, поиском новых ощущений. При этом большую часть нарушений, которые наблюдались во время интоксикации, больные амнезировали.

Клиническое наблюдение

Больной К., 1986 года рождения, поступил в ННЦН 06.03.2009 г., выписан 24.03.2009 г.

Анамнез (со слов больного и матери). Наследственность отягощена алкоголизмом отца и старшего брата.

Беременность и роды у матери протекали без особенностей. Больной рос и развивался соответственно возрасту. Болел детскими инфекционными заболеваниями, в три года была диагностирована бронхиаль-

ная астма. Посещал ДДУ с 1,5 лет, где легко адаптировался, был энергичным ребенком. В 7 лет пошел в школу. Учился хорошо, предпочтение отдавал гуманитарным дисциплинам. Всегда имел много друзей, к лидерству в компании не стремился. С 14—15 лет успеваемость стала снижаться, часто стали возникать конфликты с учителями из-за плохого поведения во время уроков. Окончил 9 классов школы, затем поступил в ПТУ по специальности "слесарь механико-сборочных работ". Учился в ПТУ удовлетворительно, но часто пропускал занятия. С 20 лет по настоящее время работает слесарем на Механическом заводе. В течение последнего года из-за частых прогулов во время запоев стали возникать конфликтные ситуации на работе. Несколько раз перенес черепно-мозговые травмы, один раз с потерей сознания, последняя — в середине февраля 2009 г. В армии не служил, в связи с бронхиальной астмой, которой страдает с детства.

Курит сигареты с 14 лет систематически.

Первая проба алкоголя в 17 лет в компании друзей. Ощущение опьянения понравилось, "был подъем настроения". С тех пор с кратностью от одного до трех раз в неделю принимал спиртные напитки с высокой толерантностью: 0,7 л водки и 2 л пива. В 18 лет сформировался алкогольный абстинентный синдром с преобладанием соматовегетативных проявлений. В этом же возрасте устанавливается псевдозапойная форма приема спиртных напитков. Запой составляли 3—4 дня со "светлыми" промежутками не более 2 недель.

В 19 лет наблюдались однократные пробы психостимуляторов амфетаминового ряда интраназальным путем. Систематический прием отрицает. Также, с 19 лет и по настоящее время курит препараты конопли, до 1—2 раз в неделю, периодически сочетая с алкоголем.

С 22 лет стали удлиняться запои, составляя 7—10 дней, "трезвые" промежутки укоротились до 10 дней. С начала февраля 2010 г. прием алкоголя стал ежедневный с толерантностью до 1 л водки.

Обратился в клинику ННЦН добровольно, в сопровождении матери, "так как не мог самостоятельно отказаться" от приема алкоголя.

Состояние при поступлении:

Соматический статус: нормостенического телосложения, умеренного питания. Кожные покровы чистые, бледные. Выраженная гиперемия лица, шеи, инъецированы склеры глаз. Язык влажный, обложен белесоватым налетом. Пастозность лица. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, ритмичные. АД 120/90 мм рт ст. ЧСС — 89 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает на 3 см из-под края реберной ду-

ги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус: зрачки обычной величины, S = D. Фотореакция, конвергенция вялые. Носогубная складка симметрична. Язык по средней линии. Выраженный тремор пальцев рук, приоткрытых век, кончика языка. В позе Ромберга неустойчив. Пальценосовую пробу выполняет с промахиванием. Отмечается горизонтальный нистагм. Сухожильные рефлексы живые, равномерные. Патологических рефлексов нет. Менингеальных симптомов не выявлено. Эпиприпадки отрицает.

Психический статус: ориентирован всесторонне правильно. Внешний вид неопрятный. В беседу вступает без сопротивления, соблюдает дистанцию. Фон настроения снижен, с оттенком тревоги. Влечение к алкоголю не отрицает. Критика к болезни снижена. Высказывает формальную установку на полный курс лечения. Суицидальные мысли отрицает. Продуктивной психопатологической симптоматики не выявлено.

Была назначена комплексная терапия, направленная на купирование алкогольного абстинентного синдрома. На фоне проводимой терапии сомато-вегетативные проявления ААС были купированы к 6-м суткам. С первых суток пребывания активно общался с пациентами, страдающими наркотической зависимостью. Группировал вокруг себя больных. В дальнейшем отмечалось выраженное влечение к алкоголю, отсутствие критики к заболеванию, нарушения сна в виде затрудненности засыпания. В ходе медикаментозной терапии в состоянии пациента наметилась положительная динамика: улучшилось общее самочувствие, пациент окреп физически, восстановился самостоятельный ночной сон, выровнялся эмоциональный фон. Постепенно снизилась интенсивность влечения к алкоголю, хотя критика оставалась сниженной. На 18-е сутки больному был предоставлен лечебно-адаптационный отпуск, из которого вернулся вовремя, без нарушения режима трезвости в 10.00 утра.

Но позже, в 11.30 этого дня состояние больного изменилось: стал дезориентированным в собственной личности, в месте и во времени, наблюдалось моторное возбуждение, нарушение координации. При осмотре выявлены расширенные зрачки, отсутствовала реакция зрачков на свет, склеры были инъецированы, кожа сухая. Пульс в пределах 120 ударов в минуту. Артериальное давление оставалось в пределах нормы (120/80 мм рт. ст.). Тонус мышц повышен.

В 12.10 присоединились слуховые и зрительные галлюцинации: разговаривал по несуществующему телефону, надевал несуществующую одежду, на вопросы мало реагировал либо отвечал невнятным бормотанием, гримасничал. Из-за нарастания моторного возбуждения медикаментозные манипуляции проводились после фиксации больного в кровати. Сде-

лана инъекция прозерина 0,05% — 1,0 мл, назначено 20 мг анаприлина.

Несмотря на проводимую терапию, в 12.50 состояние больного не изменилось. Дополнительно для купирования моторного возбуждения были сделаны инъекции галоперидола 0,5% — 1,0 мл и феназепам 0,1% — 2,0 мл внутримышечно. Через 50 мин пациент стал спокойнее, упорядоченнее, полностью купировано возбуждение, но сохранялись галлюцинаторные явления. В контакт с окружающими не вступал. Повторно сделана инъекция прозерина 1,0 мл внутримышечно. Психотическая симптоматика оставалась прежней.

В 15.00 отмечалось недержание мочи.

В дальнейшем больному была поставлена капельница, в состав которой входили 5%-ный раствор глюкозы — 400 мл, к которому добавлялись: 25%-ный раствор магния сульфата — 10,0, 4%-ный раствор калия хлорида — 10,0, 20%-ный раствор пираретама — 10,0.

В 16.00 наметилась положительная динамика в состоянии. Стал ориентироваться в собственной личности и во времени, хотя все еще не знал, где находится. Во время беседы периодически отмечались несвязные слова и фразы.

В 17.00 еще отмечались зрительные галлюцинации, хотя на вопросы отвечал адекватно.

В 18.00 пациент был полностью в сознании, речь стала правильной, охотно общался с медицинским персоналом. При активном расспросе признался, что по "рекомендации друзей" решил "попробовать" капли цикломед, которые пронес с собой в отделение. Употребил по 2 капли в каждую ноздрю. Наблюдавшиеся накануне расстройства частично амнезировал.

В целом, состояние больного было классифицировано как интоксикационный делирий.

Как видно из описания, клиническая картина приема циклопентолата в приведенном случае так же, как и у других наблюдавшихся нами больных, имеет сходные черты с клиникой отравления другими препаратами, обладающими холинолитическим действием. Но отмечены и некоторые отличия. В частности, не наблюдалась характерная для интоксикации холинолитиками (дурманом) задержка мочи, наоборот, отмечалось недержание. Отсутствовали описанные при отравлении холинолитиками колебания артериального давления, нарушения ритма сердца, генерализованные судороги, что, возможно, связано с употреблением относительно невысоких доз циклопентолата.

Обратило на себя внимание, что попытки купирования делириозного состояния ингибиторами холинэстеразы не дало быстрого эффекта, что соответствует данным литературы [3, 9, 16].

Заключение

В последнее время стали наблюдаться случаи употребления больными с опиоидной зависимостью другого холинолитика — тропикамида. Причем, этот препарат употребляется больными обычно внутривенно, либо вместе с героином в одном шприце, либо его прием чередуется с употреблением героина. По описанию больных, тропикамид "усиливает приход", характерный при употреблении героина. Изучение действия тропикамида является предметом нашего дальнейшего исследования.

Как показали наши наблюдения, лечение острой интоксикации холинолитиками требует комплексного этапного подхода. При оказании помощи всегда следует учитывать степень выраженности расстройств и стадию их развития.

Необходимо учитывать возможность употребления циклопентолата при дифференциальной диагностике делириозных состояний у пациентов с различными формами зависимости.

Все вышеуказанное позволяет рекомендовать строгий рецептурный контроль за отпуском циклопентолата (цикломеда) и подобных ему препаратов в аптечной сети.

Следует также отметить целесообразность проведения психотерапевтических бесед, направленных на предотвращение злоупотребления холиноблокаторами, так как существующий поток информации (различные сайты в Интернете, желтая пресса) о действии холиноблокаторов способствует заинтересованности и дальнейшему приобщению к их злоупотреблению.

Список литературы

1. Бухман Х.М. К вопросу клиники отравления дурманом // Труды Душанбенского Гос. Мед. Института. — Душанбе, 1950. — Т.5
2. Гофман А.Г., Лошаков Е.С., Нижниченко Т.И. Купирование опиоидной абстиненции атропином и трициклическими антидепрессантами // Неотложная наркология: Тез. докл. обл. науч.-практ. конф. — Харьков, 1987. — С.248—251.
3. Гофман А. Г. Клиническая наркология. — М.: МИКЛОШ, 2003. — С.215

4. Гиммельфарб А.И., Корнюшенков Е.А. Использование холинолитиков в анестезиологической практике // Фармакология и токсикология. Москва

5. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение/ Под ред. Вейна А.М.// Медицинское Информационное агентство, Москва, 2000. — С.752

6. Калмыкова Е.А., Лучинкин И.Г., Сардаров Р.Ш., Силуянов С.В., Сохийян М.Б., Ступин В.А., Токарева Е.Ю. Инъекционные формы блокаторов желудочной секреции в профилактике рецидивов язвенных кровотечений. // РМЖ, 2007, т. 15, № 29.

7. Карпец А.В., Изаак А.Г. Лечение острой интоксикации вызванной злоупотреблением индийским дурманом. Пособие для самостоятельной работы, 2001 г

8. Рохлина М.Л. Злоупотребление препаратами с холинолитическим действием // Наркомании. Токсикомании. — Москва, 2010. — С. 174—183.

9. Софронюв А.Г. Опиатная наркомания. — СПб.: ВМА, 1998. — 57 с.

10. Цой А.Н., Архипов В.В., Чучалин А.Г. Доказательная медицина и ее применение в пульмонологии (диагностика и лечение бронхиальной астмы) // Качественная клиническая практика. — 2002. — №2. — С. 16.

11. Циклодоловая токсикомания (клиника, диагностика, лечение). Методические рекомендации. Москва, 1978 г.

12. Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства. — М., 1998. — С. 128.

13. Штульман Д.Р., Левин О.С. Гиперкинезы // Справочник практического врача по неврологии. — М., 1999. — С. 255—259.

14. Яковлева Л.А. К вопросу об "атропиновых психозах"// Труды 1-го Московского медицинского института имени И.М.Сеченова. — М.: Высшая школа, 1963. — Т. 1. — С. 47—53.

15. Bhatia S.S., Vidyashankar C., Sharma R.K., Dubey A.K. Systemic Toxicity with Cyclopentolate Eye Drops// Indian Pediatrics. — 2000. — Vol. 37. — P. 329—331.

16. Chan T.Y., Tang C.H., Critchley A. Poisoning due to an over-the-counter hypnotic, Sleep-Qik (hyoscine, cycloheptadine, valerian)// Postgrad Med J. — 1995. — Vol. 71. — P. 227—228.

17. Dilsaver S.C. Atropine coma in treatment of opiate addiction // Am. J. Psychiatry. — 1988. — Vol. 145, N 6. — P.776—777.

18. Fitzgerald D.A., Hanson R.M., West C., Martin F., Brown J., Kilham H.A. Seizures associated with 1% cyclopentolate eyedrops// J. Paediatr. Child Health. — 1990. — Vol. 26. — P. 106—107.

19. Haaga M., Kaila T., Salminen L., Ylitalo P. Systemic and ocular absorption and antagonist activity of topically applied cyclopentolate in man// Pharmacol Toxicol. — 1997. — Vol. 82. — P. 19—22.

20. Khurana A.K., Ahluwalia B.K., Choudhary R., Vohra A.K. Acute psychosis associated with topical cyclopentolate hydrochloride// Am. J. Ophthalmol. — 1988. — Vol. 105. — P. 91.

21. Rumack B.H. Anticholinergic poisoning: treatment with physostigmine// Pediatrics. — 1973. — Vol. 52. — P. 449—451.

ABOUT CYCLOPENTOLATE (CYCLOMED) MISUSE

MOHNACHEV S.O.

MD., Ph.D., Head of department; e-mail: mohnacev@mtu-net.ru

ROKHLINA M.L.

MD., Ph.D., Professor, Chief Researcher

USMANOVA N.N.

MD., Ph.D., Lead Researcher

Drug Addiction Clinical Research Department, National Research Center on Addictions, Russian Ministry of Health and Social Development, Moscow

Clinical data about anticholinergic midriatic drops misuse among hospitalized in clinic with alcohol and drug addictions are presented. After withdrawal relief patients used these readily available low cost medicaments for recreational purposes. We observed 20 cases of toxic (anticholinergic) psychoses after intranasal cyclopentolate intake. Conclusion: These data are necessary for differential diagnosis of psychoses in substance abuse clinical practice. Pharmacy control and restriction are also highly recommended.

Key words: cyclomed, cyclopentolate, intoxication delirium