

Немедицинское использование опиоидного анальгетика налбуфина в контексте изменения структуры потребления наркотических средств и психотропных веществ

ШИТОВ Л.Н.
ВОЛКОВ А.В.
ПЕНЬКОВ И.П.
ДЖУРКО Ю.А.
СУХОРУЧКИН Н.В.
ЕРШОВ М.Б.
ИОНОВА Е.Б.
ШМЕЛЁВ А.Г.

к.биол.н., врач клинической лабораторной диагностики
главный врач ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая наркологическая больница»
врач психиатр-нарколог
к.фарм.н., врач клинической лабораторной диагностики
врач психиатр-нарколог
зав. химико-токсикологической лабораторией
врач клинической лабораторной диагностики
зав. наркологическим отделением
ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая наркологическая больница»;
150054, г.Ярославль, проспект Октября, д.59, тел. (+74852)721653; e-mail: yaoknb@yarslavl.ru

В представленной работе обобщены результаты обследования 50 лиц, потребляющих опиоидный анальгетик налбуфин в немедицинских целях. Оценивались клинические проявления опьянения, синдрома отмены, проанализированы анамнестические данные амбулаторных и стационарных пациентов. По результатам хромато-масс-спектрометрических исследований мочи определены диапазоны концентраций и степень конъюгации налбуфина при немедицинском потреблении. Рассмотрены комбинации налбуфина с другими психоактивными веществами и частоты встречаемости сопутствующих компонентов, детектируемых в моче потребителей.

Ключевые слова: налбуфин, наркотические анальгетики, опиоиды, немедицинское потребление

Введение

Законодательное регулирование оборота психотропных лекарственных препаратов играет важную роль в борьбе с немедицинским потреблением психоактивных веществ (ПАВ). Вместе с тем, наркопотребители достаточно быстро реагируют на вносимые в законодательство изменения, переходя на потребление сходных по действию ПАВ, ещё не внесённых в списки Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации. Изложенное выше ярко иллюстрирует ситуация в Ярославской области, сложившаяся после внесения буторфанола в Список III (Постановление Правительства РФ от 30.06.2010 №486). С 2011 г. случаи немедицинского потребления буторфанола, подтверждённые методами аналитической диагностики, в Ярославской области не регистрируются, однако начиная с 2011 г. выявляется препарат налбуфин с частотой, соответствующей аналогичным показателям буторфанола до введения законодательного ограничения на его оборот (рис. 1).

Вместе с тем, в доступной литературе отсутствуют сведения о клинических особенностях потребителей налбуфина и о характерных чертах состояния опьянения, вызываемого данным препаратом. Выявление

налбуфина в биологических жидкостях потребителей представляет собой достаточно сложную аналитическую задачу по целому ряду причин: данное вещество не детектируется предварительными иммунохимическими методами, достаточно быстро выводится из организма (период полувыведения составляет 5 ч), имеет высокую степень конъюгации с глюкуроновой кислотой [2—4]. Кроме того, отсутствуют утверждённые валидированные методики химико-токсикологического исследования на предмет налбуфина; недостаточно сведений о концентрациях налбуфина в биологических жидкостях потребителей.

Цель исследования: комплексная характеристика налбуфина в контексте немедицинского потребления.

Пациенты, материалы и методы исследования

Обобщены результаты обследования 50 потребителей налбуфина (33 чел., проходившие медицинское освидетельствование на состояние опьянения, 9 чел. — амбулаторные пациенты, 8 чел. — стационарные пациенты; средний возраст — 27—28 лет). Оценивались традиционно определяемые клинические проявления состояния опьянения (речь, неврологическая симптоматика, психический статус, состояние зрачков, кожных покровов, слизистых оболочек, артериальное давление), проявления синдрома отмены,

обобщались анамнестические данные. Химико-токсикологические исследования на предмет налбуфина выполнялись методом газовой хроматографии с масс-спектрометрической детекцией (ГХ/МС) на хромато-масс-спектрометре Agilent 7890А/5975С. Подготовка проб осуществлялась путём кислотного гидролиза в течение 1 ч, рН-очистки гидролизата и жидкость-жидкостной экстракции хлористым метиленом. Анализировались также образцы, не подвергнутые гидролизу (свободная фракция налбуфина). Количественная оценка осуществлялась по внутреннему стандарту — налоксону, исследование в режиме мониторинга выбранных ионов (m/z 302 для налбуфина и 327 — для налоксона). Статистическую обработку данных осуществляли в программах Statistica® (StatSoft, Inc.) 7.0 и Primer of Biostatistics (Stanley A. Glantz, McGraw Hill) версия 4.03 в среде Microsoft® Windows XP. Нормальность распределения данных оценивали по W-тесту Шапиро—Уилка; при анализе частот применяли критерий χ^2 ; для оценки тесноты взаимосвязи между анализируемыми показателями вычисляли коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение

Выявляемость налбуфина в Ярославской области в 2005—2011 гг., а также сопоставление этих данных с аналогичными показателями буторфанолола, проиллюстрированы на рис. 1. За первый квартал 2012 г. было выявлено 20 случаев немедицинского потребления налбуфина, что в 2,2 раза выше, чем за аналогичный период 2011 г.

Изменения в структуре потребления наркотических анальгетиков (НА), выявляемых в Ярославской области (ацетилпроизводные алкалоидов опиума (АцПАО), дезоморфин, метадон, кодеин, морфин и налбуфин), в 2011 г. в сравнении с 2010 г. приведены на рис. 2. Помимо повышения частоты обнаружения налбуфина отмечено снижение аналогичного показателя АцПАО, а также выраженный рост выявляемости дезоморфина.

Следует отметить, что уровень выявляемости налбуфина сопоставим с таковым для метадона (7,1 и 9,2% соответственно); показатели налбуфина составляют около трети от частоты обнаружения АцПАО. В этом отношении определённый интерес представляет сравнение ситуации, наблюдаемой в Ярославской области, с опытом Южной Кореи, где налбуфин до введения в отношении него мер контроля составлял до 37% от общего уровня потребления неконтролируемых ПАВ [1].

Налбуфин является агонистом δ - и κ - опиоидных рецепторов и слабым антагонистом μ - рецепторов;

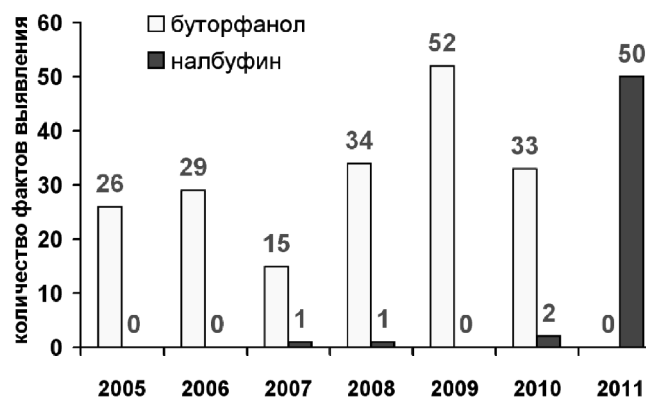


Рис. 1. Количество фактов выявления налбуфина в Ярославле в 2005—2011 гг.

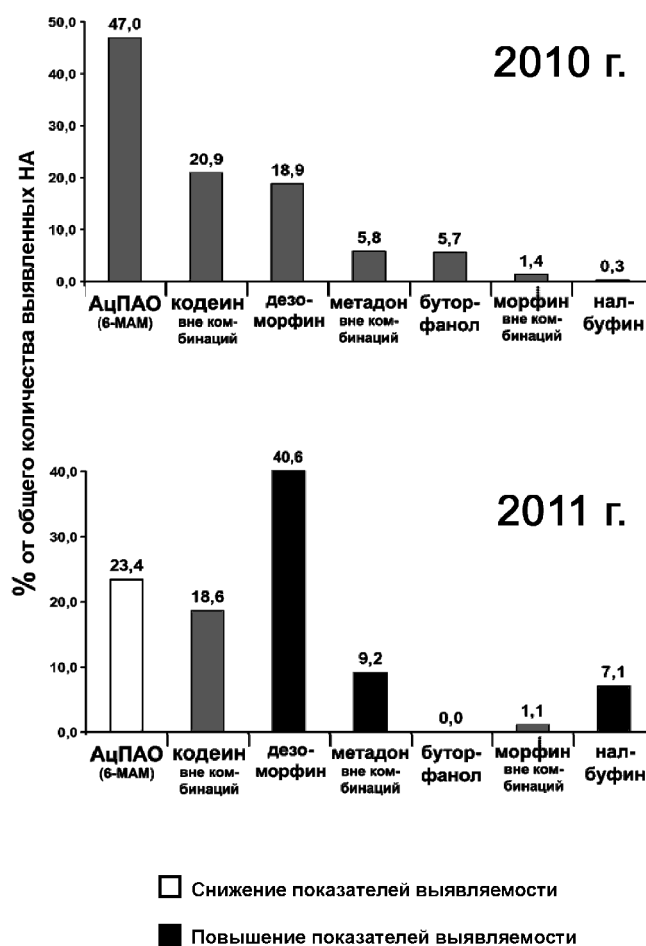


Рис. 2. Структура потребления наркотических анальгетиков Ярославской области (снижение показателей выявляемости и повышение их)

эффекты налбуфина как лекарственного препарата хорошо изучены. Однако немедицинское потребление характеризуется рядом особенностей: потребление в высоких дозах, комбинации с другими психоактивными веществами, возможное наличие сформировавшейся ранее патологии наркологического профиля. В соответствии с этим, у лиц, злоупотребляющих налбуфином, необходимо детально оценить проявления воздействия данного ПАВ на организм.

Клинические признаки опьянения выражались главным образом в седативном эффекте, характеризующемся сонливостью и заторможенностью. Характерна вялая реакция зрачков на свет (однако при этом наблюдалось как расширение, так и сужение зрачков — у 39,4 и 30,3% освидетельствуемых соответственно, а также нормальные показатели ширины зрачков). Характерно наличие горизонтального нистагма (69,7%), замедленной и смазанной речи, гиперемии лица и инъектированности сосудов склер. Координация движений не нарушена либо имеют место незначительные нарушения (покачивание в позе Ромберга). В целом, клиническая картина опьянения является неспецифической и не позволяет дифференцировать эффекты налбуфина от действия других психоактивных субстанций. В ряде случаев имело место опьянение, вызванное потреблением налбуфина совместно с алкоголем или наркотическими средствами (прежде всего, метамфетамином). В таких случаях установить специфичность клинических признаков, вызванных приёмом налбуфина, не представляется возможным.

Пациенты, злоупотребляющие налбуфином, проходившие амбулаторное и стационарное лечение в ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая наркологическая больница», могут быть разделены на две группы.

В первую группу вошли подростки, психологически незрелые, социально запущенные, начинающие принимать алкоголь, вдыхать пары растворителей (клеи), ранее не имевшие стажа потребления наркотических анальгетиков, либо потреблявшие буторфанол. Для представителей данной группы характерно длительное установочное, толерантное, не критичное отношение к потреблению налбуфина (выраженная анозогнозия). Пациенты уверены, что зависимость от налбуфина не формируется, тогда как «героин пробовать страшно, потому что можно подсесть». На фоне приёма налбуфина пациенты отмечают чувство психологического комфорта, лёгкость в голове, благодушие, расслабление в мускулатуре, и дальнейшее заштыживание, «уход от реальности и проблем». В структуре синдрома отмены отмечались жалобы аффективно-гипервентильного регистра: вялость, тоска на фоне крайне сниженного настроения, «комки» в области эпигастрия, апатия,

ангедония, бессонница, повышенная раздражительность, отсутствие аппетита, компульсивное влечение к налбуфину. При этом алгический синдром слабо выраженный, стёртый, в виде лёгких болей в мышцах рук, ног. Имел место переход (в среднем за 5—6 мес.) от эпизодического употребления 1—2 раза в месяц до ежедневного внутривенного введения 1 мл инъекционного раствора (20 мг/мл). Уровень толерантности может соответствовать 100—120 мг препарата в сутки, за 2—3 приёма, однако встречались случаи, когда потребляемая суточная доза в течение длительного времени составляла 20—40 мг. Налбуфин в данной группе часто сочетался с димедролом (дифенгидраминам); потребители использовали 10 таблеток димедрола по 0,05 г (общая доза 0,5 г, что в 2 раза превышает высшую суточную дозу данного препарата), растолчённых и растворённых в воде для инъекций или в каплях «Нафтизин» с последующим фильтрованием через вату или марлю. Ряд пациентов принимал налбуфин перорально совместно с алкоголем.

Во вторую группу вошли пациенты, изначально зависимые от метамфетамина («винт») или героина, использующие налбуфин как средство для снятия синдрома отмены, либо при недоступности основного наркотика. Представители данной группы с целью усиления эффекта комбинируют налбуфин с димедролом, тропикамидом (глазные капли «Тропикамид»), нафазолином (назальные капли «Нафтизин»). Комбинации с алкоголем для данной группы мало характерны. У одной из наблюдаемых пациенток, ранее систематически употреблявшей героин и перешедшей сначала на дезоморфин, а затем на налбуфин (20 мг/сут. внутривенно), особенностью синдрома отмены стало появление головокружения, сильной тошноты, упорной рвоты. После повторных введений налбуфина тошнота проходила, появлялся аппетит.

Данные о комбинациях налбуфина с другими веществами обобщены в табл. 1.

Характерной является высокая частота выявления димедрола (90%) в биообъектах, содержащих налбуфин. Частота встречаемости димедрола в различных группах испытуемых приведена в табл. 2; наиболее высокие показатели характерны именно для потребителей налбуфина; различия между группами являются статистически достоверными ($p < 0,01$).

Важным аспектом рассматриваемой проблемы является эффективная организация процедуры ненаправленного химико-токсикологического исследования. Наиболее распространённой является схема, включающая в себя предварительное иммунохимическое определение ограниченного числа групп ПАВ с последующим ГХ/МС-подтверждением положительных результатов. При таком варианте организации системы

Таблица 1

Сопутствующие вещества в объектах с налбуфином (n=50)

Вещества	Частоты встречаемости	
	Абс.	%
Димедрол	45	90
Нафазолин	20	40
Метамизол	13	26
Амфетамин	8	16
Метамфетамин	6	12
Прометазин	6	12
Этанол	6	12
Тропикамид	5	10
Кодеин	5	10

Таблица 2

Частота выявления димедрола в различных группах испытуемых (данные за 2008—2011 гг.)

Группы	Частота выявления димедрола, %
Потребители налбуфина (n=50)	90,0
Потребители героина (n=529)	48,0
Освидетельствуемые лица и пациенты наркологических отделений, у которых не были выявлены запрещённые наркотические анальгетики (n=6380)	10,9
Лица, проходящие профилактические медицинские осмотры (n=140)	3,4

Таблица 3

Результаты количественного определения налбуфина в 26 образцах мочи

Показатели	Концентрация налбуфина, нг/мл		Неконъюгированная фракция, %
	Свободный	Общий	
Форма распределения	Нормальное	Нормальное	Нормальное
Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение	512,0 $\pm$ 657,1	1992,5 $\pm$ 2285,5	25,5 $\pm$ 16,6
Минимум	11	82	3,3
Максимум	2403	8158	72,4

контроля за немедицинским потреблением ПАВ остаются невыявленными лица, употребляющие налбуфин, поскольку данный препарат не определяется существующими иммунохимическими методами. Оптимальным решением обозначенной проблемы является проведение скрининговых исследований с использованием хромато-масс-спектрометрических методов.

В представленной работе метод ГХ/МС был применён для обнаружения и количественного определения налбуфина. Результаты количественной оценки содержания свободного (неконъюгированного) и общего налбуфина в моче потребителей показали достаточно широкий диапазон вариации указанных параметров. Концентрации свободного налбуфина находились в диапазоне от 11 до 2403 нг/мл, общего — от 82 до 8158 нг/мл. Свободная фракция составляла в среднем

25,5% (табл. 3). Взаимосвязи между величиной концентрации и степенью конъюгации не выявлено.

Таким образом, при аналитической диагностике злоупотребления налбуфином необходимо учитывать, что данный препарат имеет высокую степень конъюгации, особенно на низком уровне его концентраций, что имеет важное значение для отсроченного выявления фактов приёма налбуфина. Учитывая данные обстоятельства, при подозрении на употребление наркотических анальгетиков и отрицательных предварительных тестах на опиаты и метадон, целесообразно выполнение направленного исследования на налбуфин с обязательным проведением гидролиза; в особой степени это касается образцов, содержащих димедрол при отсутствии обнаружения других значимых аналитов при ГХ/МС-скрининге.

Заключение

Результаты выполненных исследований необходимо учитывать при проведении медицинского освидетельствования на состояние опьянения, тестирования различных контингентов граждан на предмет употребления психоактивных веществ и дифференциальной диагностики наркоманий. Одним из путей решения проблемы немедицинского потребления налбуфина является внесение данного препарата в списки веществ, оборот которых на территории России ограничен. При этом следует учитывать, что лица, злоупотребляющие наркотическими анальгетиками, способны осуществить переход на другие препараты, ещё не внесённые в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, аналогично тому, как буторфанол был заменён на налбуфин. В данных условиях совершенствование аналитической диа-

гностики должно проводиться не за счёт разработки многочисленных методик направленного исследования на каждый отдельно взятый препарат, а путём внедрения в практику универсальных высокочувствительных скрининговых методов, в частности, высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с tandemной масс-спектрометрией.

Список литературы

1. Chung H. Role of drug testing as an early warning programme: the experience of the Republic of Korea // Bull. Narc. — 2005. — Vol. 57. — №1—2. — P. 231—248.
2. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. 3rd edition, Pharmaceutical Press, 2004. — Vol. 1, 480 p.
3. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. 3rd edition, Pharmaceutical Press, 2004. — Vol. 2, 1176 p.
4. Yoo Y.C., Chung H.S., Kim I.S., Jin W.T., Kim M.K. Determination of nalbuphine in drug abusers' urine // J. Anal. Toxicol. — 1995. — Vol. 19, №2. — P. 120—123.

NON-MEDICAL USE OF OPIOID ANALGESIC NALBUPHINE IN CONTEXT OF STRUCTURE CHANGES IN DRUGS OF ABUSE CONSUMPTION

SHITOV L.N. cand. of biol. Sci., clinical laboratory physician
VOLKOV A.V. director of Yaroslavl State Clinical Narcological Hospital
PENKOV I.P. psychiatry and narcology physician
DZHURKO Y.A. cand. of pharm. Sci., clinical laboratory physician
SUKHORUCHKIN N.V. psychiatry and narcology physician
ERSHOV M.B. head of chemical toxicology laboratory
IONOVA E.B. clinical laboratory physician
SHMELEV A.G. head of division of alcohol and drug abuse treatment

Yaroslavl State Clinical Narcological Hospital,
 150054, Russia, Yaroslavl, pr-t Oktyabrya, 59, Tel.: (+74852)721653, e-mail: yaoknb@yaroslavl.ru

In the present study results of examination of 50 subjects who consumed the opioid analgesic nalbuphine in non-medical purposes were summarized. Clinical signs of intoxication and withdrawal syndrome were observed; anamnesis data of outpatients and inpatients were analyzed. The ranges of urine concentrations of nalbuphine and the degree of conjugation in cases of non-medical consumption were determined by gas chromatography/mass-spectrometry. The combinations of nalbuphine with other psychoactive substances and the frequency of occurrence of associated substances that were detected in specimens of nalbuphine consumers were considered.

Key words: nalbuphine, narcotic analgesics, opioids, non-medical consumption