

Синдром отмены синтетических каннабиноидов

ТЕТЕНОВА Е.Ю. к.м.н., ведущий научный сотрудник, отделение детской наркологии;
НАДЕЖДИН А.В. к.м.н., зав. отделением детской наркологии; e-mail: aminazin@inbox.ru
САВЧУК С.А. д.х.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория токсикологии; e-mail: serg-savchuk@yandex.ru

ФГБУ Национальный научный центр наркологии Минздрава России; 119002, Москва, Малый Могильцевский пер., д. 3

Введение. Синтетические каннабиноиды (СК) — наиболее распространённые наркотики. Описание синдрома отмены, обусловленного их потреблением, в научной литературе немногочисленны и фрагментарны. Цель настоящего исследования — изучение синдрома отмены СК. **Материал и методы исследования.** Пациенты для исследования привлекались посредством специализированного сайта www.narkonet.ru. Предварительные представления о структуре и динамике синдрома отмены были сделаны на основании изучения информационных запросов интернет-пользователей, потребляющих СК. В качестве диагностического инструмента использовались критерии синдрома отмены каннабиса, разработанные для DSM-V. Для верификации факта длительной наркотизации и уточнения психоактивного вещества проводилось химико-токсикологическое исследование волос и мочи. **Результаты.** У всех обследованных пациентов отмечался синдром отмены, длительность которого варьировала от 2 до 4 недель. В результате химико-токсикологического исследования в биологических средах обнаружены метаболиты СК. **Заключение.** В результате систематического курения СК быстро формируется синдром зависимости. При прекращении потребления наркотика развивается синдром отмены, укладывающийся в диагностические критерии DSM-V, соответствующие синдрому отмены каннабиса.

Ключевые слова: синтетические каннабиноиды, «спайсы», каннабимиметики, синдром отмены, каннабис, агонисты рецепторов CB1 и CB2, DSM-V, информационные запросы

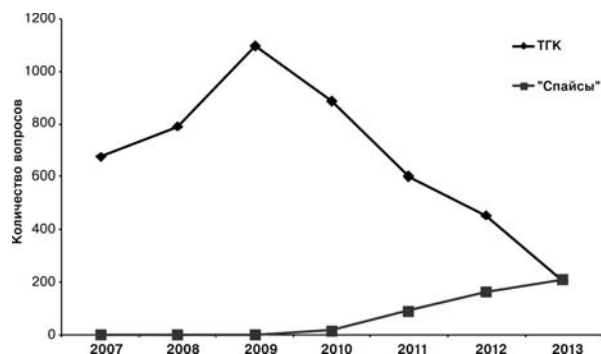
Введение

Синтетические каннабиноиды в конце 2000-х годов стали доминировать на наркорынках многих стран и оказывать серьезное негативное воздействие на состояние общественного здоровья [1]. Длительное сохранение легального статуса этих веществ привело к тому, что их потребление в России после 2009 г. стало приобретать угрожающие масштабы. Вместе с тем клинические исследования последствий систематического употребления этих соединений фрагментарны и немногочисленны.

Ранее, в ряде наших статей, основывающихся на исследованиях, проведённых в сети Интернет, мы констатировали нарастающий интерес к наркотикам каннабиноидного ряда, что является отражением их фактического распространения в популяции [3—5]. Так, до 2009 г. отмечался быстрый рост информационных запросов (ИЗ), касающихся курения каннабиноидов растительного происхождения. Первые ИЗ о синтетических каннабиноидах, называемых «курительными смесями» и продающихся под разными «коммерческими» названиями, из которых наиболее прочно закрепилось «спайс», поступили в 2008 г. В 2009 г. количество ИЗ, посвящённых СК увеличилось, расширилась их тематика — потребителей интересовал состав «смесей», их влияние на организм человека, возможные осложнения от использования. Так как количество ИЗ, связанных с этими психоактивными веществами, продолжало стабильно увеличиваться, в 2010 г. пришлось ввести из-

менения в административном интерфейсе сайта www.narkonet.ru, позволяющие регистрировать весь информационный обмен, связанный с данной группой психоактивных веществ. Дальнейший рост ИЗ, относящихся к курению СК, коррелировал со снижением их количества о марихуане. В 2013 г. количество ИЗ о «спайсах» и марихуане сравнялось (рисунок) при тенденции к снижению их общего количества, что связано с особенностями эволюции проекта www.narkonet.ru, которые были объяснены нами ранее [4].

При изучении содержания вопросов обращают на себя внимание три, наиболее популярные и обширные рубрики — это «о вреде наркотика», где, в том числе посетители сайта описывают расстройства, которые возникли в результате курения марихуаны или «спайсов», «о методах и возможностях лечения зависимости», и «о возможных результатах экспертизы опьянения».



Динамика количества вопросов от ТКК и курительных смесей по годам

Распределение вопросов, посвящённых каннабису и СК, за 2013 г. был примерно одинаковым за исключением подрубрики «о различных аспектах наркологического лечения». В этой подрубрике вопросов, посвящённых СК, было в 2 раза больше, чем каннабису, что можно объяснить накоплением в популяции случаев зависимости от СК и недостаточной информированности населения по данному вопросу.

Наличие или отсутствие абстинентных расстройств при употреблении каннабиноидов растительного происхождения является предметом дискуссий. До определённого времени возможность развития абстинентного состояния отрицалась, а в DSM-IV и МКБ-10 не указаны критерии синдрома отмены при зависимости от каннабиса [7, 18]. После открытия эндоканнабиноидной системы [10—12, 24] и изучения на животных моделях развития синдрома зависимости и отмены [19, 20], увеличения публикационной активности на эту тему в научной литературе [7, 9, 13, 16] точка зрения изменилась и критерии синдрома отмены каннабиса, сформулированные на основе доказательных исследований, были включены в DSM-V [14, 17].

В электронно-поисковой системе PubMed по ключевым словам «synthetic cannabinoid withdrawal syndrome» и «spice withdrawal» нам удалось обнаружить за период с 2009 по 2014 гг., несколько научных публикаций, в которых описывались отдельные случаи наблюдения синдрома отмены СК («спайсов») [15, 21, 25], но без проведения химико-токсикологической идентификации употребляемых психоактивных веществ.

Цель исследования — изучить синдром отмены СК, наиболее распространённых на момент исследования.

Материал и методы исследования

Мы провели ретроспективный анализ 113 ИЗ, поступивших на сайт www.narkonet.ru, за 2012 и 2013 гг., в которых присутствовали описания расстройств, возникших в результате употребления СК, и отобрали 14 из них. Критерии включения были следующие: длительность систематического применения СК более 6 мес. и наличие нарушений в психической и соматической сферах, возникшие при их отмене.

Для клинического подтверждения данных, полученных на основании изучения ИЗ, было организовано обследование лиц, употребляющих СК, которые привлекались для исследования с помощью сайта www.narkonet.ru. В результате было отобрано 5 пациентов, которые обратились по поводу курения СК («спайсов», «миксов», «курительных смесей»). Критерием исключения было употребление других психоактивных веществ в течение последних 3 мес., в том числе наркотических средств, получаемых из конопли (*Cannabis sat.*).

Средний возраст пациентов составил 22 года, средняя продолжительность систематического курения 1,4 года с кратностью от 1—2 раз до 4—5 раз в сутки. Для верификации факта длительной наркотизации и уточнения употребляемого психоактивного вещества проводилось химико-токсикологическое исследование волос и мочи. Волосы срезались с теменной, затылочной, височных областей волосистой части головы в количестве примерно 30—40 шт. Мочу для исследования забирали, если последнее употребление наркотика было не более 3 суток назад. Процедура забора мочи была стандартной, в стерильный пластиковый контейнер бралось не менее 20 мл мочи. Каждый участник был проинформирован о характере исследования образцов биологических сред с обязательным оформлением письменного добровольного согласия.

В качестве диагностического инструмента мы использовали критерии синдрома отмены каннабиса, которые были разработаны для DSM-V [14, 17]. Известные шкалы Marijuana Quit Questionnaire (MJQQ) и Cannabis Withdrawal Scale [6, 7], по нашему мнению, отличались излишней детализированностью и сложностью интерпретации результатов и не применялись нами в данном исследовании. Вместе с тем основные симптомы, регистрируемые этими шкалами, совпадают с критериями DSM-V. Согласно этим критериям, для установления диагноза синдрома отмены каннабиса необходимо выявить 3 и более симптомов из 7, перечисленных в DSM-V:

- 1) раздражительность, гнев, или повышенная агрессивность;
- 2) нервозность или беспокойство;
- 3) нарушения сна (бессонница);
- 4) снижение аппетита или потеря веса;
- 5) беспокойство, тревога;
- 6) подавленное настроение и, по крайней мере, один из следующих физических симптомов: боли в желудке, дрожь/тремор, потливость, лихорадка, озноб, головная боль.

Результаты

При анализе ИЗ, в которых присутствовали описания расстройств, возникших в результате отмены СК, наиболее часто встречающимися жалобами были отсутствие аппетита, нарушение сна, раздражительность, снижение настроения, потливость. Реже упоминались астения, эмоциональная лабильность, слезливость, головокружение, повышение АД, тахикардия, диспепсические расстройства (тошнота, диарея), перемежающиеся чувство жара и холода.

При клиническом обследовании все пациенты предъявляли жалобы на нарушения сна, агрессивность и раздражительность, у трёх пациентов отмечалось подавленное настроение со слезливостью и снижение

аппетита. Так называемые «физические симптомы» отмены регистрировались у двух больных, которые были осмотрены на 3—4 сутки после последнего приёма наркотика — это сильная потливость («ночью приходится менять постельное белье»), ощущение озноба, сменяющегося жаром, головная боль, тошнота, понос. Артериальное давление у четырёх пациентов было в пределах 130/70 — 140/90, у одного — 100/60 мм рт.ст, частота сердечных сокращений 80—126 уд./мин. Величина зрачков во всех случаях была нормальной с адекватной реакцией на свет. На 8—10 сутки сохранялись преимущественно слабость, раздражительность, вспыльчивость, нарушения сна (частые пробуждения, кошмарные сновидения), у одного больного отмечались диспепсические расстройства. Несмотря на то, что все пациенты констатировали снижение массы тела и активно предъявляли жалобы на плохой аппетит, у четырёх пациентов индекс массы тела (индекс Кеттле) был в пределах нормы (от 19 до 22), у одного пациента он составил 17,5, что соответствует небольшому дефициту массы тела.

Длительность синдрома отмены варьировала от 2 до 4 недель. Нам не удалось проследить взаимосвязь между длительностью и выраженностью синдрома отмены от интенсивности и продолжительности курения наркотика из-за немногочисленности выборки и досрочного прекращения лечения некоторых пациентов. В настоящий момент отсутствуют общепринятые терапевтические рекомендации для купирования этого состояния. В связи с этим нами использовалась симптоматическая терапия, направленная на подавление тревожно-депрессивных расстройств, коррекции инсомнических нарушений и вегетативного дисбаланса. Информацию о составе терапевтических мероприятий и их эффективности мы считаем преждевременной из-за небольшого размера выборки и продолжительности исследования.

Длительность употребления СК и исключение влияния на изучаемые клинические феномены иных психоактивных веществ были подтверждены помощью химико-токсикологического исследования биологических объектов, в результате которого с помощью твердофазной экстракции и ГХ-МС у пяти пациентов в волосах обнаружено наличие метаболитов каннабомиметиков (BP-22, BP-22F, AB-Pinasa, AB-Fubinasa), у одного из этих пациентов в моче также детектированы AB-Pinasa, AB-Fubinasa [2].

Заключение

В ряде исследований установлено, что дельта-9-тетрагидканнабинол (ТГК) и его основной активный метаболит 11-гидрокси-9-тетрагидроканнабинол (11-ОН-ТНС) являются частичными агонистами каннабиноидных рецепторов (CB1 и CB2) с невысоким аффинитетом по сравнению с СК [1, 12]. Боль-

шинство СК обладают высоким сродством и являются полными агонистами каннабиноидных рецепторов [23], кроме того, их метаболиты также обладают активностью и сохраняют высокое сродство к CB1 и CB2 рецепторам [1, 22]. Существуют предположения, что различные метаболиты проявляют разную степень активности, в том числе возможно появление более активных метаболитов, которые могут увеличить «чистую» активацию CB1 рецептора [8]. Вероятно, поэтому скорость развития синдрома зависимости к СК несоизмеримо высока, по сравнению с ТГК и симптомы отмены более чётко очерчены.

Таким образом, при систематическом курении СК, обладающих высокими наркотическим потенциалом, быстро формируется синдром зависимости. Развивающиеся симптомы, при прекращении курения наркотика, укладываются в диагностические критерии синдрома отмены каннабиса DSM-V.

Это исследование из-за небольшого размера выборки исключает проведение статистического анализа достоверности полученных результатов о доминировании тех или иных симптомов отмены СК и влиянии их на дальнейший прогноз заболевания и возможность рецидива. Основываясь на наших клинических впечатлениях можно предположить, что более серьёзными и длительно наблюдающимися нарушениями, которые в определённой степени связаны с рецидивом наркомании, являются нарушения сна, подавленное настроение, раздражительность, нарушение аппетита, что необходимо учитывать при подборе терапии.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов при проведении настоящего исследования и подготовке статьи.

Авторский вклад

Тетенова Е.Ю. и Надеждин А.В. — проведение клинических исследований.

Савчук С.А. — химико-токсикологическое исследование биологических сред.

Все авторы приняли равное участие в подготовке и обсуждении текста настоящей статьи.

Список литературы

1. Головки А.И., Леонтьева Л.В., Головки С.И., Иванов М.Б., Баринов В.А., Башарин В.А., Бонитенко Е.Ю. Токсикологическая характеристика синтетических каннабиноидов // Наркология. — 2014. — №5. — С. 83—93.
2. Савчук С.А., Гофенберг М.А., Никитина Н.М., Надеждин А.В., Тетенова Е.Ю. Определение маркеров синтетических каннабимиметиков BP-22, BP-22F, AB-PINASA, AB-FUBINASA в волосах и моче методом ГХ-МС // Наркология. — 2013. — №11 (143). — С. 66—73.
3. Тетенова Е.Ю. Динамика основных показателей употребления психоактивных веществ у пользователей русскоязычного

- сегмента интернет (2008—2011 гг.) // Психическое здоровье. — 2013. — №5 (84). — С. 12—16.
4. Тетенова Е.Ю. Организация адресной информационно-пропагандистской антинаркотической работы с использованием современных коммуникационных технологий // Психическое здоровье. — 2013. — №8 (87). — С. 14—20.
5. Тетенова Е.Ю., Надеждин А.В., Колгашкин А.Ю., Федоров М.В. Особенности употребления психоактивных веществ среди пользователей русскоязычного сегмента сети интернет в 2011 г. // Вопросы наркологии. — 2013. — №2. — С. 52—62.
6. Allsop D., Norberg M., Copeland J., Fu S., Budney A.J. The Cannabis Withdrawal Scale Development: Patterns and Predictors of Cannabis Withdrawal and Distress // *Drug and Alcohol Dependence*. — 2011. — №119 (1—2). — P. 123—129.
7. Allsop D.J., Copeland J., Norberg M.M., Fu S., Molnar A., Lewis J., Budney A.J. Quantifying the clinical significance of cannabis withdrawal // *PLoS One*. — 2012. — №7 (9):e44864. doi: 10.1371/journal.pone.0044864.
8. Brents L.K., Reichard E.E., Zimmerman S.M., Moran J.H., Fantegrossi W.E. et al. Phase I Hydroxylated Metabolites of the K2 Synthetic Cannabinoid JWH-018 Retain In Vitro and In Vivo Cannabinoid 1 Receptor Affinity and Activity // *PLoS ONE*. — 2011. — №6(7). — P. 21917. doi: 10.1371/journal.pone.0021917.
9. Budney A.J., Hughes J.R. The cannabis withdrawal syndrome // *Curr. Opin. Psychiatry*. — 2006. — №19 (3). — P. 233—238.
10. Devane W.A., Hanus L., Breuer A., Pertwee R.G., Stevenson L.A., Griffin G., Gibson D., Mandelbaum A., Etinger A., Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor // *Science*. — 1992. — №258(5090). — P. 1946—1949.
11. Di Marzo V. The endocannabinoid system: its general strategy of action, tools for its pharmacological manipulation and potential therapeutic exploitation // *Pharmacol. Res.* — 2009. — №60 (2). — P. 77—84. doi: 10.1016/j.phrs.2009.02.010.
12. Elphick M.R., Egertova M. The neurobiology and evolution of cannabinoid signaling // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* — 2001. — №356 (1407). — P. 381—408. doi: 10.1098/rstb.2000.0787
13. Gonzalez S., Cebeira M., Fernandez-Ruiz J. Cannabinoid tolerance and dependence: a review of studies in laboratory animals // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2005. — №81(2). — P. 300—318.
14. Gorelick D.A., Levin K.H., Copersino M.L. et al. Diagnostic Criteria for Cannabis Withdrawal Syndrome // *Drug Alcohol Depend.* — 2012. — №123(1—3). — P. 141—147. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.11.007.
15. Gunderson E.W., Haughey H.M., Ait-Daoud N., Joshi A.S., Hart C.L. «Spice» and «K2» herbal highs: a case series and systematic review of the clinical effects and biopsychosocial implications of synthetic cannabinoid use in humans // *Am. J. Addict.* — 2012. — №21 (4). — P. 320—326. doi: 10.1111/j.1521-0391.2012.00240.x.
16. Haney M. The marijuana withdrawal syndrome: diagnosis and treatment // *Curr. Psychiatry Rep.* — 2005. — №7 (5). — P. 360—366.
17. Hesse M., Thylstrup B. Time-course of the DSM-5 cannabis withdrawal symptoms in poly-substance abusers // *BMC Psychiatry*. — 2013. — 13: 258. doi: 10.1186/1471-244X-13-258.
18. Levin K.H., Copersino M.L., Heishman S.J., Liu F., Kelly D.L., Boggs D.L., Gorelick D.A. Cannabis Withdrawal Symptoms in Non-Treatment-Seeking Adult Cannabis Smokers // *Drug Alcohol Depend.* — 2010. — №111(1—2). — P. 120—127. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2010.04.010
19. Lichtman A.H., Martin B.R. Cannabinoid tolerance and dependence // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2005. — №168. — P. 691—717.
20. Lichtman A.H., Martin B.R. Marijuana withdrawal syndrome in the animal model // *J. Clin. Pharmacol.* — 2002. — №42. — P. 20—27.
21. Nacca N., Vatti D., Sullivan R., Sud P., Su M., Marraffa J. The synthetic cannabinoid withdrawal syndrome // *J. Addict. Med.* — 2013. — №7 (4). — P. 296—298. doi: 10.1097/ADM.0b013e31828e1881.
22. Rajasekaran M., Brents L.K., Franks L.N., Moran J.H., Prather P.L. Human metabolites of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073 bind with high affinity and act as potent agonists at cannabinoid type-2 receptors // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2013. — №269 (2). — P. 100—108. doi: 10.1016/j.taap.2013.03.012.
23. Spaderna M., Addy P.H., D'Souza D.C. Spicing things up: synthetic cannabinoids // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 2013. — №228(4). — P. 525—540. doi: 10.1007/s00213-013-3188-4.
24. Wenger T., Moldrich G. The role of endocannabinoids in the hypothalamic regulation of visceral function // *Prostaglandins, Leukot. Essent. Fatty Acids*. — 2002. — №66(2—3). — P. 301—307.
25. Zimmermann U.S., Winkelmann P.R., Pilhatsch M., Nees J.A., Spanagel R., Schulz K. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of «spice gold» // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2009. — №106(27). — P. 464—467. doi: 10.3238/arztebl.2009.0464.

SYNTHETIC CANNABINOIDS WITHDRAWAL SYNDROME

TETENOVA E.J.
NADEZH DIN A.V.
SAVCHUK S.A.

Leading Researcher, M.D., PhD

Department Head, M.D., PhD; e-mail: aminazin@inbox.ru

PhD, Senior Researcher, Laboratory of Toxicology; e-mail: serg-savchuk@yandex.ru

National Research Center for Addictions, Moscow

Introduction: Synthetic cannabinoids (SC) now are the most common drugs of abuse. Scientific descriptions of withdrawal syndrome induced by their consumption, are scarce and fragmentary. The purpose of this study is to examine withdrawal syndrome in question. **Materials and methods:** Patients were recruited for the study with the help of topical e-consulting website www.narkonet.ru. Preliminary understanding of the structure and dynamics of the syndrome have been obtained on the basis of the study of information requests of Internet users with SC experience. The criteria of cannabis withdrawal syndrome developed for DSM-V were used as a diagnostic tool. To verify the fact of prolonged drug use and to confirm the psychoactive substance used, chemical-toxicological study of hair and urine samples was conducted. **Results:** All of the surveyed patients had withdrawal symptoms, the duration of which varied from 2 to 4 weeks. As a result, chemical and toxicological studies in biological media detected SC metabolites. **Conclusions:** As a result of systematic SC smoking a dependency syndrome is quickly formed. Withdrawal symptoms observed upon the termination of drug use fit into the diagnostic criteria for DSM-V, corresponding to cannabis withdrawal syndrome.

Key words: synthetic cannabinoids, «spice», cannabimimetics, withdrawal, cannabis, CB1 and CB2 receptor agonists, DSM-V, information requests