

## Неврологические нарушения при отравлении спайсами. Что нужно знать врачу «первого контакта»?

Афанасьев В.В.<sup>1</sup>, Баранцевич Е.Р.<sup>2</sup>, Пугачева Е.Л.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова,

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова

**Резюме.** Представлена фармакологическая характеристика современных дизайнерских наркотиков из группы спайсов, рассмотрены их механизмы действия, клинические проявления интоксикации спайсами-галлюциногенами, сделан акцент на особенности неврологических нарушений при этих отравлениях, позволяющий улучшить диагностику до верификации наркотика в химико-токсикологическом исследовании биосред больного.

Показаны возможности фармакологических подходов при отравлениях спайсами. Представлены результаты исследования по лечению адренергического токсиндрома и острого интоксикационного психоза при отравлении спайсами-галлюциногенами с помощью холин- и аденозинергических препаратов.

**Ключевые слова:** спайсы, отравление, адренергический синдром, интоксикационный психоз, глиатилин, цитофлавин.

### Neurological disorders in case of spice poisoning. What “the first contact physician” need to know?

**Summary.** The article describes pharmacological characteristics of modern designer drugs outgoing from the group of hallucinogenic spices; the mechanisms of action, and clinical manifestations of intoxication are considered, focusing on neurological consequences which determination is helpful in speeding up the diagnosis, before managing the toxscreen.

The possibilities of pharmacological approaches in spices poisoning are discussed. The results of investigation of cholinergic and adenosinic medications in amelioration of adrenergic syndrome and complications and drug-induce psychosis also is presented. spice.

**Key words:** spice, poisoning, adrenergic syndrome, substance-induced psychosis, choline alfascerate, cytoflavine.

**В** настоящее время по частоте отравлений и тяжести их последствий спайсы опередили все другие наркотики (Остапенко Ю.Н., 2016). Первые спайсы содержали природную коноплю (марихуану), новые поколения этих наркотиков, наряду с синтетической коноплей (марихуаной) содержат галлюциногенные амфетамины, антидепрессанты и другие психотропные средства. Такие смеси называют дизайнерскими спайсами и их состав постоянно меняется (табл. 1).

В отличие от природной конопли, главными действующими компонентами «дизайнерских» спайсов являются синтетические аналоги дельта-9-тетрагидроканнабинола (Δ 9-ТГК) — основного действующего начала конопли. Эти вещества обозначают именем их создателя John William Hoffman (JWH), с соответствующим спайсу номером (JWH-018, JWH-73 и т.д.), который отражает их состав. Со временем появились другие средства (CP 47, 497, K и т.д.), и химический синтез новых соединений стал прибыльным бизнесом. Синтетические каннабиноиды имеют «уличные» названия («голубой лотос», «шалфей предсказателей», «ураганный дым», «ка два» и т.д.), табл. 1.

Каннабиноиды JWH-018, JWH-073, JWH-250 активнее природной марихуаны в 4 и более раз (ААРСС, 2015), т.к. они являются полными агонистами каннабиноидных рецепторов (рис. 1).

По силе и длительности действия «дизайнерские» спайсы разделяют на 3 группы:

Группа «silver» — действие длится менее 2х часов; группа «Gold», — от 2 до 4 часов; группа «Diamond» — более 4 часов;

Комбинации могут оказывать настолько сильное действие на организм человека, что даже однократное их введение (курение сигарет) может спровоцировать острый интоксикационный психоз с тяжелыми и длительно текущими неврологическими последствиями и привести к необратимому нарушению психических функций.

С 2015 года все спайсы признаны средствами наркотического действия.

Представление о составе спайсов, понимание механизма их действия, дифференциальная диагностика с наркотиками других групп и способов оказания помощи, является злободневной проблемой для врачей приемных отделений больниц и врачей-неврологов, вызываемых для консультаций.

Различают растительные каннабиноиды (фитоканнабиноиды) и эндоканнабиноиды, которые входят в состав каннабиноидергических систем организма человека.

Природные каннабиноиды (каннабихромен, каннабидиол и дельта-9-тетрагидроканнабинол 9-ТГК — основной продукт) находятся в соце-

Состав / Название	JWH-018*	JWH-073*	JWH-250*	JWH-081	CD-47	CP497-C8	CP-55-940
K2blue	+	+					
K2 blonde	+	+					
K2pink	+	+					
K2mellon	+	+					
K2pineapple	+	+					
S1.s werve	+	+					+
Chronic space	+	+					+
K3mango	+						
Earthquake		+	+		+	+	
Woodstoke		+	+		+	+	
Dark night2						+	+
Zombi world						+	

тиях и листьях конопли. Из них образуется более 60 других соединений. При созревании конопли в ней преобладает  $\Delta$  9-ТГК. При хранении конопли (в виде гашиша или марихуаны), образуется каннабинол. Это важно принимать во внимание при проведении судебно-химического определения каннабиноидов в биосредах потерпевших.

Эндогенные каннабиноиды синтезируются из эйкозаноидов и образуют в организме человека каннабиноидергические системы. Лигандами систем являются анандамид и 2-арахидоноилглицерин (2-AG). Они взаимодействуют с каннабино-

идными рецепторами, которые разделяют на под-типы:

CB-1 рецепторы (центральные) локализованы в постсинаптических терминалях мембран нейронов и глии центральных и периферических аксонов. Они оказывают преимущественно ингибирующее действие на высвобождение других медиаторов, имеются в иммунных клетках. CB-2 рецепторы (периферические) локализованы в микроглии, сосудах и в иммунных клетках. Они регулируют высвобождение и миграцию цитокинов. CB-55 рецепторы локализованы в хвостатом ядре,

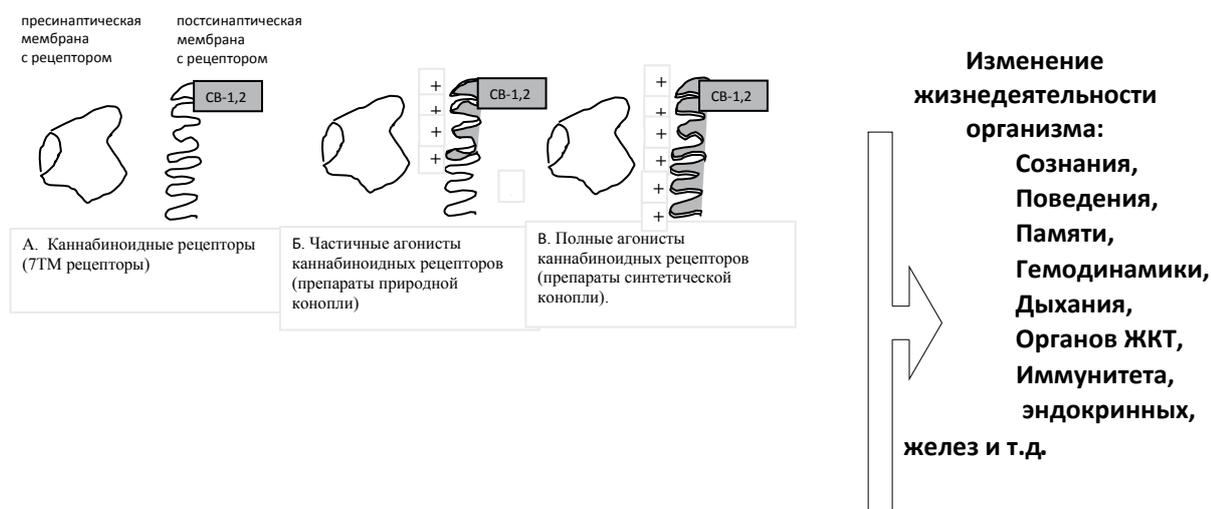


Рис. 1. Механизмы действия природных и синтетических препаратов конопли, где: CB-1,2 — каннабиноидные рецепторы; знаком «+» показана оккупация рецепторов; А — схема каннабиноидного рецептора; Б — действие природной конопли (частичный агонизм); В — действие синтетической конопли (полный агонизм).

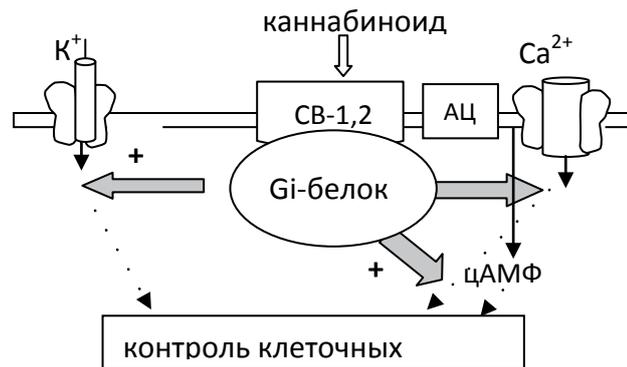


Рис. 2. Взаимодействие каннабиноидов с рецепторами мембран, где: АЦ- аденилатциклаза; цАМФ — циклический АМФ; СВ-1,2 — рецепторы каннабиноидов; Gi — ингибиторный G-белок.

шелухе, гипокампе, таламусе, мозжечке и фронтальной коре, а также в селезенке, сетчатке глаза, надпочечниках и в ЖКТ. Эти рецепторы регулируют болевое чувство, тонус сосудов и адгезивно-воспалительные реакции (Tocris, 2016).

**Каннабиноидные рецепторы** связаны с Gi белками и регулируют проницаемость кальциевых (деполяризующих) и калиевых (гиперполяризующих) каналов биологических мембран (рис. 2).

**Рецепторы СВ-1** ингибируют активность 5HT-3 рецепторов серотонина; глутаматных рецепторов и усиливают действие дофамин-, и опиатергических систем, соответственно в прилежащем ядре (n.accumbens) и задних рогах спинного мозга. (Minsner, et al., 1999). Это имеет значение в формировании зависимости при действии марихуаны и синтетических каннабиноидов, а также при разработке новых лекарственных препаратов (дронабинол, маринол, набилон, и др.) которые назначают для усиления аппетита с одновременной анальгезией у больных раком и СПИДом.

На системном уровне каннабиноиды вызывают уменьшение двигательной активности, катаlepsию, анальгезию, снижение температуры тела (т.н. «тетрада действия каннабиноидов», а также брадикардию, снижение артериального давления за счет ингибирования выхода норадреналина из симпатических волокон в сердце и сосудах (Чурюканов М.В. с соавтор., 2004). Лиганд анандамид снижает уровень пролактина и гормона роста у животных (Fernandez-Ruiz, 1997).

Передозировка синтетическими спайсами сопровождается более выраженным центральным действием и более опасна по последствиям. Если к спайсам-стимуляторам или галлюциногенам группы индола (табл. 2; рис. 3) добавляют психотропные препараты (ингибиторы МАО и/или блокаторы обратного захвата серотонина) образуется мощная психотропная смесь, вызывающая острые интоксикационные психозы, порой смертельные.

Неврологическое обследование таких пациентов является необходимым условием для раннего выявления жизнеугрожающих состояний и прогноза. Это исследование должно производиться

на догоспитальном этапе и в приемном отделении стационара.

Галлюциногены животного, растительного происхождения, и синтетические соединения также могут входить в состав дизайнерских спайсов (рис. 3). Существует большая группа наркотенов — соли для ванн, — которые содержат метилendioксипировалерон, метилон, мефедон, по своему действию сходные с амфетаминами и псилоцибином.

В токсикогенной фазе отравлений спайсами возникает адренергический синдром, нарушение движений и психоз клинические варианты и выраженность которых зависят от состава входящих в спайс наркотенов. В соматогенной фазе формируются последствия адренергического синдрома, специфическими признаками которого являются отсроченный психоз (вспышки психотических реакций, демаскирование шизофрении), также обусловленные последствиями действия ингредиентов спайса (рис. 4).

#### Особенности клинической картины действия марихуаны и ее дериватов (гашиша, гашишного масла)

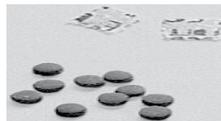
##### Токсикогенная фаза

*Легкая степень тяжести:* состояние опьянения, с фазами возбуждения и угнетения ЦНС (рис. 5). Сначала возникает кратковременное «мягкое» двигательное и речевое возбуждение, ощущение беззаботности, приятной расслабленности. Затем развивается дремотное состояние и переход в сон с яркими сновидениями. Начальный эффект марихуаны может быть преодолен волей человека, поэтому, он сам и его речь, могут казаться нормальными. В неврологическом статусе определяется нистагм в разных направлениях (особенно, при комбинациях спайсов с фенциклидином), ступенчатое слежение. Расширение рефлексогенных зон, гиперрефлексия, появление патологических рефлексов (Россолимо, Жуковского, Бехтерева). Общая гипостезия, неустойчивость в позе Ромберга, элементы мозжечковой и сенситивной атаксии.

Таблица 2. Наркотические средства синтетического и полусинтетического происхождения. (Афанасьев В.В., 2002)	
Название группы	Препараты
Стимуляторы	группа кокаина; группа амфетамина; группа 3,4-метилендиоксиамфетамина (МДМА, «Экстази»); группа эфедрона (меткатинона).
Депрессанты	Опиаты и опиоиды
Галлюциногены	Индол и его структурные аналоги; лизергиновая кислота и ее группа; триптамин и диметилтриптамин (ДМТ, 5-ОН-ДМТ); псилоцибин и его гомологи; кетамин, фенциклидин и их гомологи; галлюциногенные амфетамины и их гомологи (группа 2,3-МДМА); фенилэтиламины — энтактогены; мескалин и его гомологи;



Кокаина гидрохлорид



ЛСД-25



Метамфетамин



Крэг



Буфотенин (5-ОН-ДМТ; 5МеО-ДМТ)



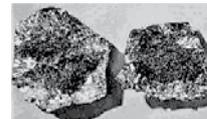
Метилендиоксиамфетамин (МДМА); Тенамфетамин (МДА)



Фенамин



Исходное сырье для «дизайнерских» спайсов



Диметилтриптамин

Рис. 3. Галлюциногенные психостимуляторы и исходное сырье для них.

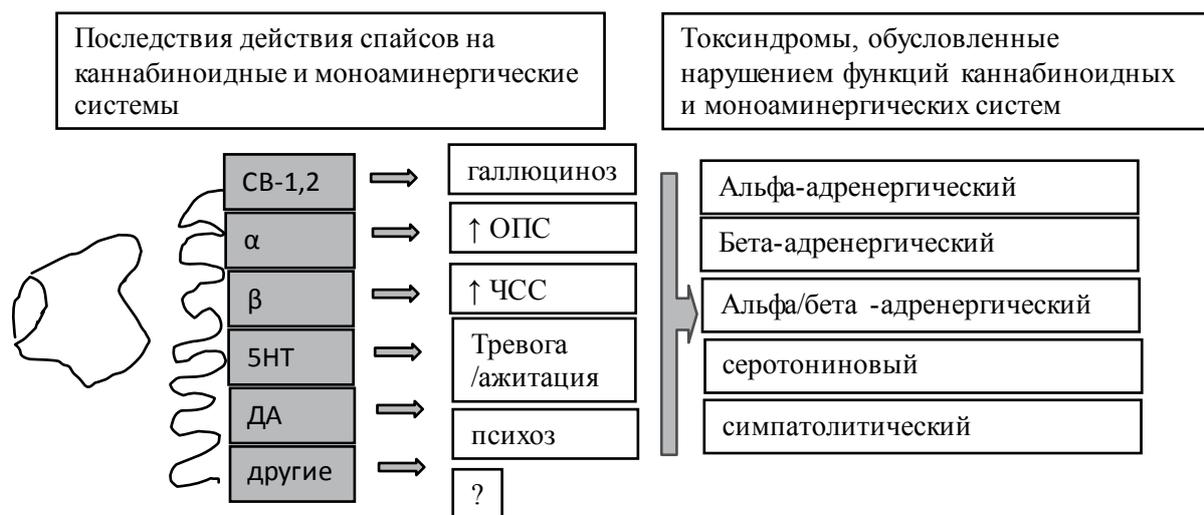


Рис. 4. Нейрохимия токсикогенной фазы и патогенез медиаторных токсиндромов. Обозначение рецепторов: СВ-1,2 — каннабиноидные, ДА — дофаминовые, 5НТ-1,2 — серотониновые, НАМА — глутаматные, А2а — аденозиновые, Ca<sup>2+</sup>-вольтаж-зависимые кальциевые каналы, α-2 адренорецепторы, НА — норадреналиновые, ХР — холинорецепторы.

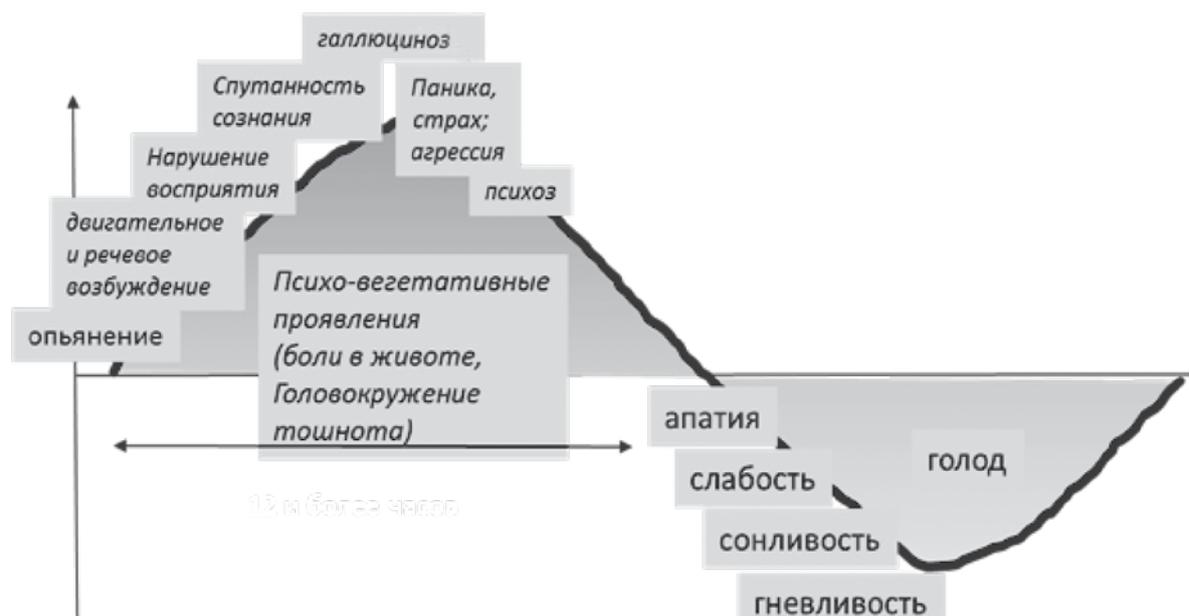


Рис. 5. Клинические признаки при отравлении каннабисом в изолированном виде

**Средняя степень тяжести:** в фазе возбуждения нарушаются координация движений, кратковременная память, логика мышления, возникает спутанность сознания. Обостряются восприятие звуков, цвета, нарушается цветоощущение. Мышление замедляется, бдительность снижается, возникают психовегетативные нарушения (боли в животе, головная боль).

**Тяжелая степень:** галлюциноз, страх, паника, агрессия, психоз. В неврологическом статусе добавляется повышение нижнечелюстного рефлекса, высокий тонус жевательных мышц. Дальнейшее повышение тонуса мышц чаще в сгибателях рук и разгибателях ног, диссоциация рефлексов по оси тела — гиперрефлексия коленных рефлексов, клонусы, чаще стоп, реже кистей.

Перечисленные изменения обычно кратковременны, их необходимо зарегистрировать в истории болезни, у некоторых больных они могут длиться до 12 и более часов (при отравлении фенциклидином нистагм сохраняется у больных в коме).

**Соматогенная фаза:** вялость, апатия, слабость, сонливость, раздражительность, гневливость, резкое чувство голода (эффекта последствия, в виде «похмелья» обычно не наблюдают).

Внешний вид курильщика гашиша с длительным стажем характерный: неряшливый вид, сухие «запекшиеся» слизистые оболочки рта и носоглотки, набухший воспаленный язычок, жжение в глотке, сухой кашель, красные глаза (из-за расширения сосудов конъюнктивы), недержание аффекта; определяется нистагм в крайних отведениях, резко повышен тонус с элементами противодержания, симптом Якобсона-Ласка. В це-

лом, рефлексы повышены рефлексогенные зоны расширены. У больных имеет место атаксия, могут определяться симптомы орального автоматизма. На МРТ регистрируется атрофия коры (у хронических потребителей) и лейкоареоз.

В сигареты могут быть подмешаны токсичные добавки, вызывающие бронхоспазм и даже токсический отек легких (*прим. наше*). У выживших пациентов характерно развитие тетрапарезов с симметричным повышением тонуса мышц, глубоких рефлексов. Появление двустороннего симптома Бабинского, стереотипные эмоциональные реакции (гримасы боли, плача, особенно, при репризах психоза) являются следствием разобщения лимбической и таламокортикальной систем.

#### Особенности клинической картины действия «дизайнерских» спайсов

##### Токсикогенная фаза

**Легкая степень:** тахикардия, тревожность, головокружение, парейдолии, начало интоксикационного психоза. В неврологическом статусе характерны нистагм, тремор рук, гиперрефлексия, особенно, коленных рефлексов, снижение ахилловых рефлексов, динамическая и статико-локомоторная атаксия. Могут возникать изменение тембра голоса и брадилалия.

**Средняя степень:** спутанность мыслей, озноб, тремор, гипергидроз, «внутренняя» дрожь, сопровождаемые вегетативными симптомами (удушьем, одышкой, произвольными стереотипными движениями, по типу «дофаминовых стереотипий»). Резкое повышение тонуса во всех группах мышц как экстрапирамидной ригидности,

так и спастичности. В некоторых случаях больные принимают позу децеребрационной ригидности, противоудержания, с хватательными рефлексам, рефлексами орального автоматизма и рефлексом Моро. В этой стадии возможно развитие судорог, гиперкинезов, стереотипных ритмичных жевательных движений, по типу автоматизмов, которые сопровождаются высоким тонусом жевательных мышц, скрежетом зубов и ваколизацией. Галлюциноз характеризуется страшными реальными образами, от которых пациент старается скрыться. Возникают приступы паники, страх смерти.

Тяжелая степень: угнетение сознания до комы, с гипо- или гипертензией, тахикардией, эпизодами апноэ. Развитие угрожающей брадикардии является неблагоприятным симптомом. У больных отсутствует фиксация взора, движения глазных яблок плавающие. Могут иметь место симметричное снижение тонуса и глубоких рефлексов, гипомимия, двусторонний птоз. Симметричные патологические пирамидные знаки, хватательные рефлексы, симптомы орального автоматизма имеют непостоянный характер.

Соматогенная фаза: недержание аффекта, сопровождаемого гипертензией и тахикардией, которые достигают угрожающих цифр при гневливости или даже при волнении, или расстройстве (до 180–200 мм.рт.ст, при ЧСС более 120). Репризы устрашающего галлюциноза, неосознаваемого больным. Состояние может длиться от нескольких дней до недель. Характерно развитие геморрагических инфарктов головного мозга и дислокационный синдром. Следует отметить, что галлюциноз и потеря сознания могут возникать от нескольких затажек синтетическими спайсами.

Особенности клинической картины действия «дизайнерских» спайсов с галлюциногенными амфетаминами (ДМТ/диметилтриптамином) и другими психоделиками (5-метокси-ДМТ/буфотенином) в сочетании с ингибиторами моноаминоксидазы (иМАО)

Моноаминоксидаза (МАО) инактивирует большинство триптаминов. Прием ингибиторов МАО увеличивает  $T_{0.5}$  диметилтриптамина (ДМТ, см. рис. 6) и позволяет принимать их *per os*, за счет чего увеличивать экспозицию. Эффект необратимых иМАО (ипрониазид, фенелзин) может длиться до 2 недель. Обратимые иМАО (моклобемид) и «рекреационные» вещества иМАО (гармин, гармалин — природные или синтетические алкалоиды) оказывают действие до 24 ч. Комбинации триптамина и иМАО использовались с древних времен. Так, одного грамма Сирийской руты достаточно, чтобы использовать незначительные дозы ДМТ для приема внутрь. Эти комбинации чрезвычайно опасны у лиц «с неустойчивой психикой». Они «срывают» обмен моноаминов и провоцируют эндогенные химические синтезы моноаминовых психоделиков, что клинически аналогично дебюту шизофрении или репризе психоза без приема наркотена (Most 1986).

### Токсикогенная фаза

Действие представленных спайсов изучено не до конца, из-за разнообразия веществ, входящих в их состав. Клинические признаки передозировки определяют интрацентральные нарушения в системе моноаминов и глутамата (рис.6).

При передозировке симптомы интоксикации развиваются как «взрыв»: после нескольких «затяжек», потерпевшие могут терять сознание, угнетение которого достигает комы, которую первоначально сопровождает гипертензия, а затем коллапс. Если в состав спайсов входит первитин, то АД снижается сразу. Полимедиагаторное «разрушение» и гипоксия повреждает многие функциональные системы: сердце (токсическая миокардиодистрофия), почки (ОПН), печень (гепатиты). Часто возникает «смерть до прибытия» бригады СМП.

Разделение по степеням тяжести не установлено, известно только, что более «аккуратные» потребители представленных спайсов, пытаются достигнуть транса, с суженным полем сознания, ограничением произвольных, или появлением стереотипных движений, с одновременным появлением новых психологических способностей. Такие нарушения возникают преимущественно при приеме растительных психоделиков, при приеме синтетических, эта широта действия утрачивается. Особенностью действия некоторых синтетических амфетаминов при однократном введении их в вену является состояние, когда больной находится в сознании, но не может двигаться и говорить.

Соматогенная фаза: могут возникать пневмомедиастигм и злокачественная гипертермия, рабдомиолиз, нарушение свертывающей и антисвертывающей систем крови (коагулопатии потребления), острая почечно-печеночная недостаточность, токсический гепатит, герпетическая сыпь, токсическая и гипоксическая энцефалопатия, токсическая миокардиодистрофия, рецидивы интоксикационного психоза с устрашающими галлюцинациями (возникающие без приема спайсов), остеопороз, гнойно-септические осложнения.

Лечение отравлений спайсами – трудная задача, т.к. исходно состав спайса врачам не известен и требуется время чтобы его установить. Антидотной терапии к спайсам нет, а стандартный подход к купированию адренергического синдрома и интоксикационного психоза может ухудшить состояние больного. Например, назначение  $\alpha$ -адреноректоров при гипертензии, на фоне приема спайсов, может сопровождаться фибрилляцией желудочков, за счет блокады  $\alpha$ -адренореактивных систем и «растормаживания»  $\beta$ -адренореактивных систем; а назначение  $\beta$ -адреноректоров при тахикардии, наоборот, сопровождается «растормаживанием»  $\alpha$ -адренореактивных систем, что может приводить к усугублению гипертензии и геморрагическому инсульту (Goldfrank, 1994). Применение нейролептиков для купирования интоксикационного психоза может усугубить дискинезии и даже вызывать необратимые изменения в дофаминергических нейронах стрио-паллидарной системы

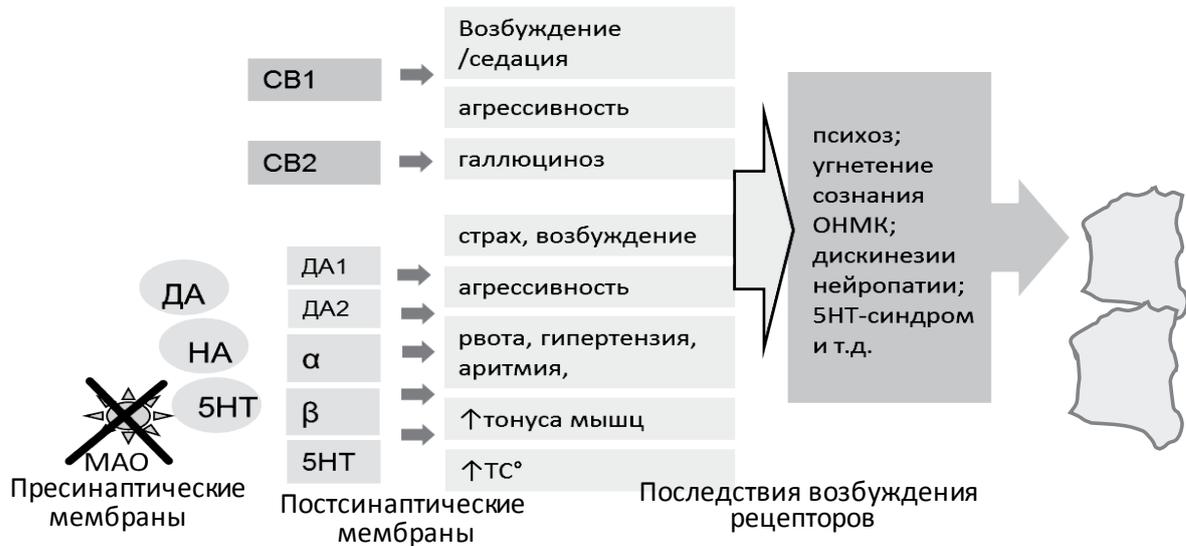


Рис. 6. «Дизайнерские» спайсы, содержащие галлюциногенные амфетамины (диметилтриптамин) и иМАО. Обозначение рецепторов: CB-1,2 — каннабиноидные рецепторы, DA1,2 — дофаминовые, NA — норадреналиновые, 5HT — серотониновые, α, β — альфа, бета-адренергические рецепторы.

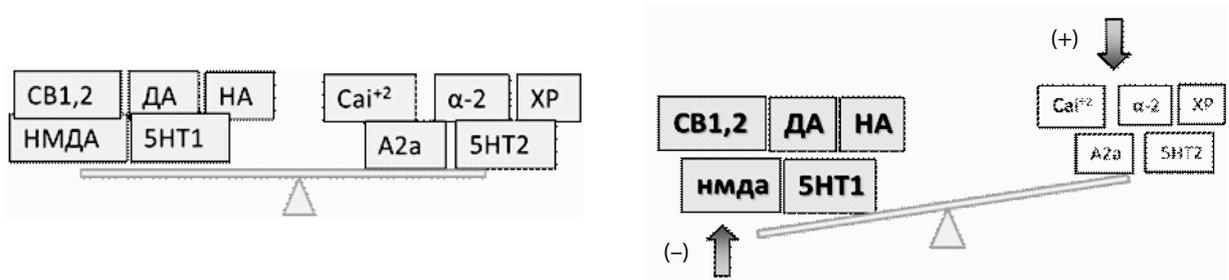


Рис. 7. Возможности воздействия на медиаторные системы при отравлении спайсами; где: (CB1,2 — каннабиноидные; DA — дофаминовые; NA — норадреналиновые; НАМА — глутаматные; 5HT1,2 — серотониновые; A2a — аденозиновые; XP — холиновые; Ca<sup>2+</sup> — кальциевых каналов; (+) — усиление активности; (-) — ослабление активности рецепторов.

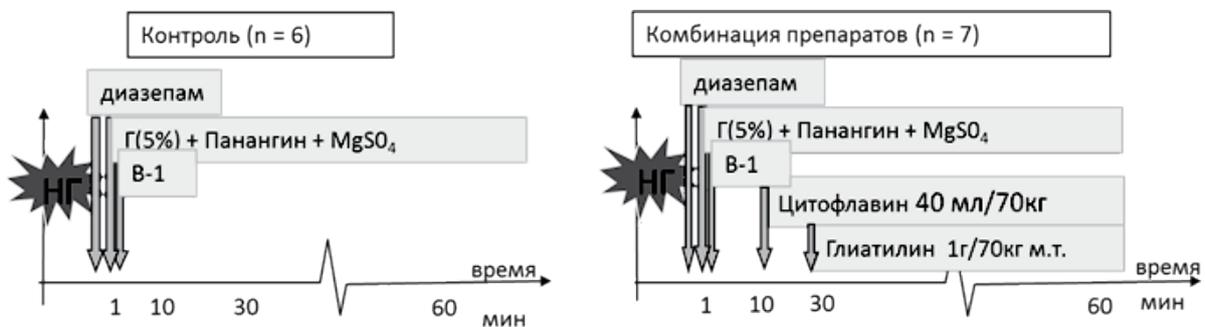


Рис. 8. Тактика лечения больных в контрольной группе и группе наблюдения; где НГ — действие наркогена-спайса, Г(5%) — р-р 5% глюкозы; В1 — тиамин (300 мг).

(Маркова И. В, с соавт, 1998). Из оставшихся групп лекарственных препаратов рекомендовано использовать бензодиазепины (Goldfrank, 1994; Brent, et al., 2005). Сведений об использовании разносистемных антагонистов адренергических систем в доступной литературе мы не обнаружили. Исследование аминостигмина (отечественного холинергического средства) было прекращено из-за остановки его выпуска (Afanasiev, et al, 1999).

**Цель исследования:** определить возможность снижения интенсивности адренергического синдрома и его последствий холин-, и аденозинергическими средствами (рис. 7). Дизайн исследования представлен на рис. 8.

### Материал и методы

Изучено 13 больных с ретроспективной верификацией отравлений спайсами, содержащими  $\Delta$  9-ТГК и моноамины, преимущественно, производные индола (верификация выполнения в химико-токсикологическом отделении СМЭ), в возрасте  $18 \pm 5$  лет, обоюбого пола, доставленные в отделение экстренной медицинской помощи (ОЭМП) Александровской больницы. Глубину нарушения сознания оценивали по шкале Глазго. Степень тяжести остро интоксикационного психоза (ОИП) оценивали по шкале В.Д. Великовой (1991), табл.2. Адренергический синдром и другие нарушения вегетативной нервной системы оценивали по шкале CIWA, планиметрическим методом в программе Exell, с подсчетом «площади под кривой», разработанным нами ранее (Афанасьев В.В., с соавт, 2002). Оценку по перечисленным шкалам проводили в 1 и 2 сутки. Психические функции в соматогенной фазе оценивали по шкалам MMSE и HDRS (Гамильтона), соответственно, на 3-и сутки наблюдения. Критериями включения служили: сведения о наличии курения спайса (либо, «вещь доки», изъяты у больных), ОИП или сопор (после него) и признаки адренергического синдрома. Критериями исключения были: кровотечения, травмы и отсутствие  $\Delta$  9-ТГК в биосредах. На догоспитальном этапе все больные получали фенезепам (в/в 1,  $84 \pm 0,43$  мг). У всех больных определяли уровень этанола в плазме крови, пациентов с концентрацией этанола более 2,5 % из исследования также исключали.

### Результаты и обсуждение

У всех больных наблюдали расстройства поведения (диагностическая рубрика F 19.1 — прием стимуляторов и каннабиноидов). У 9 больных регистрировали 3 степень тяжести ОИП; у 3-х — сопор, один больной находился в сознании, но не мог двигаться и говорить. У 23% (трое больных) выявлен алкоголь в моче. При поступлении в стационар все больные получали диазепам  $40 \pm 3,6$  мг (в/в), инфузионную терапию, включающую панангин (20 мл/70 кг м.т.) и магния сульфат (25 мг/70 кг м.т.), витаминотерапию. В ОЭМП больные разделены на 2 группы (случайной выборкой). Груп-

па наблюдения дополнительно получала комбинацию цитофлавина (30 мл/70 кг м.т.) и глиатилина (1 г/70 кг м.т.) в последовательности, рассчитанной нами ранее по Стах (на 10 мл цитофлавина добавляли 3 ампулы рибоксина, 2% — 10 мл).

**Таблица 3. Полуколичественная шкала оценки галлюцинаторно-бредовых синдромов в баллах (по Великовой В.Д., 1991).**

Баллы Симптомы	1	2	3
Нарушения восприятия	Редкие эпизоды зрительных галлюцинаций	Дезориентация, зрительные галлюцинации	Дезориентация, зрительный и вербальных галлюциноз
Нарушения речи	Смазанная речь, полное понимание	Невозможность понимания отдельных слов	Полное непонимание речи
Нарушение статики	Неустойчивость в позе Ромберга	Атаксия, неустойчивость в вертикальном положении	Невозможность поддерживать вертикальное положение
Нарушение памяти и внимания	Запоминание 2-3 слов, 3 последовательных вычитания	Запоминание 2-3 слов, 1 вычитание	Невозможность выполнения задания
Психомоторное возбуждение	Легкой степени	Средней степени	Тяжелое

В обеих группах выраженный адренергический синдром сопровождался острым интоксикационным психозом ( $2,9 \pm 0,07$  по шкале Великовой), который купировали диазепамом. Назначение комбинации не оказывало существенного действия на клиническую картину токсикогенной фазы в 1-е сутки наблюдения. Суточная доза диазепама составила  $50,7 \pm 7,09$  мг.

На 2-е сутки ОИП определялись существенные различия в динамике адренергического синдрома: в контрольной группе делириозные эпизоды, гипертермия, гипергидроз, тремор составили: 42,8%; 33,3%; 85,7%; 71,4%; в 33,3% сохранялась тахикардия в 66,6% и увеличение АД диаст в 66,6%. В группе наблюдения показатели соответственно составили: 14,2%; 28,5%; 42,8%; тахикардия в 42,8% и увеличение АД диаст в 57,1%. Площадь под кривой в контрольной группе и при лечении комбинацией составила 22 095 (у.е.), тогда как в группе наблюдения она составила 9 498 (у.е.), т.е. клинические проявления адренергического синдрома были в 2,32 раза менее выраженными. На 3-и сутки в обеих группах регистрировались существенное снижение когнитивных функций по

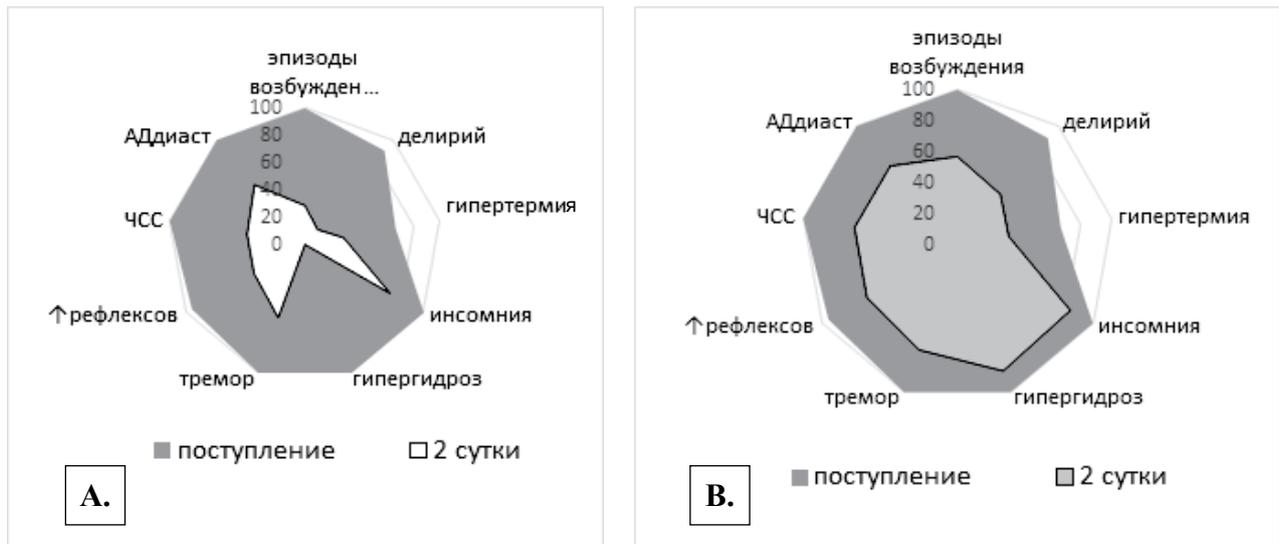


Рис. 9.

данным шкалы MMSE (рис. 10), однако, при лечении комбинацией редукция мышления, памяти, внимания превышали показатели контроля в 1,6 раза ( $p < 0,01$ ), однако, были ниже варианта нормы в 1,54 раза ( $p < 0,01$ ). При оценке уровня депрессии существенных различий между двумя группа выявлено не было, различия в двух группах представлялись недостоверными (рис. 10, Б). Пациенты были угнетены, эксплозивны и после каждого эпизода возбуждения как будто «уходили в себя».

#### Обсуждение результатов:

Каннабиноидные рецепторы (особенно подтипа CB1) усиливают высвобождение возбуждающих и тормозных медиаторов, т.е. оказывают модулирующее действие на другие медиаторные системы (13). При сочетании каннабиноидов с психостимуляторами возникает дисбаланс со сдви-

гом в «сторону» возбуждающих медиаторных систем (адрен-, глутаматергических и других). Как было указано ранее, применение прямых конкурентных антагонистов, при отравлении соединениями спайсов, может ухудшать клиническое течение интоксикации и вызывать жизнеопасные осложнения (9). Ранее, на примерах отравлений клофелином и седативно-гипонотических средствами, нами было показано, что использование разносистемных антагонистов, действующих на тормозные (ГАМК-, холин-, и аденозинергических) системы служит альтернативным и безопасным и вариантом терапии таких больных (14). Холинореактивные и аденозинергические системы являются гиперполяризующими структурами ЦНС и противодействуют возбуждающим (деполяризующим) воздействиям на медиаторные системы, активированные спайсами. Комбинация аденозинергических и холинергических препара-



Рис. 10. Показатели оценки психической деятельности по шкале MMSE (А) и шкале HDRS (Б), в баллах.  
\*  $p < 0,01$  по сравнению с контролем.

тов (глиатилин+цитофлавин + рибоксин) формирует медиаторную трофотропную «поддержку», возможно, за счет этого позволяет снизить разрушительные последствия адренергического синдрома и ОИП. Более того, нами было установлено (рис. 10), что подобный подход позволяет сохранять когнитивные функции у таких пациентов, однако, не оказывает действия на степень депрессии по показателям шкалы Гамильтона. Важно подчеркнуть, что больные с высокой концентрацией этанола в плазме крови были исключены из исследования. Это означает, что при поступлении в стационары больных с «неправильным» поведением, возбуждением, агрессией и неврологическими нарушениями, при низких концентрациях этанола в плазме крови, следует подозревать отравление спайсами.

### Выводы

При поступлении больных с расстройствами поведения, при отсутствии алкоголя в биосредах (или его низких концентрациях в биосредах) следует думать о возможном отравлении спайсами.

При отравлении спайсами степень тяжести больных обусловлена острым интоксикационным психозом, адренергическим синдромом и дискинезиями, судорогами, которые, вероятно, обусловлены нарушениями в обмене моноаминов ЦНС.

Трофотропные препараты (холин-, аденозинергические) снижают выраженность адренергического синдрома, вызванного спайсами.

Комбинация глиатилина и цитофлавина способствует восстановлению когнитивных функций больных, однако, не влияет на динамику интоксикационного синдрома в острейшем периоде его развития.

### Литература

1. Афанасьев В.В., Любимов Ю.А., Комаров И.В. (тезисы) «Клинико-биохимические подходы в лечении хронического алкоголизма». 1-й Съезд Токсикологов России. М., 1998, стр. 176.
2. Великова В.Д. Сравнительная оценка аминостигмина как средства лечения острых отравлений препаратами холинолитического действия: автореферат дис. канд. : 14.00.20. — СПб 1994. — 22 с.
3. Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цыбульский Э.К. Клиническая токсикология детей и подростков. СПб, «Интермедика», т.1, 1998. — С. 89–100.
4. Остапенко Ю.Н. Современная характеристика отравлений каннабиноидами. Тезисы областной науч.-практ. конф. «Решенные и нерешенные проблемы отравлений синтетическими наркотиками», Екатеринбург, 2016, с. 10.
5. Чурюканов М.В., Чурюканов В.В. (2004) Функциональная организация и терапевтический потенциал эндогенной каннабиноидной системы. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2004; 67(2): 70–78.
6. Afanasiev V.V., Sofronov G.A., Vekicova V.D. Clinical experience with aminostigmine in anticholinergic toxicity. Antidotes to highly toxic chemical substances. Workshop. ВТЕР, DHHS, IT (June–July 1) SPB, 2004, p. 12–13.
7. ААРСС. Американская Ассоциация Токсикологических Центров, отчет за 2015 год. Axelrod J. «Enzymatic formation of psychotomimetic metabolites from normally occurring compounds». Science 134 (3475): 343. doi:10.1126/science.134.3475.343. PMID 13685339.
8. Brent J (Ed) Critical Care Toxicology; Diagnosis and management of the critically poisoned patient. Elsevier-Mosby, Inc., Philadelphia, 2005, 1690 p.
9. Goldfrank L., Designer drugs: a prototype of pharmacological advances, illicit misadventures and health disasters. Proc. World Conf. of Health Emergencies and Technological Disasters. Rome, 1992, p. 47–49.
10. Misner D., Sullivan J., Neurosci J, 19, 6795–6805 (1999).
11. Strassman, Rick J. (2001). DMT: The Spirit Molecule. A Doctor's Revolutionary Research into the Biology of Near-Death and Dank Experiences. Rochester, Vt: Park Street. ISBN 978-0-89281-927-0. («Chapter summaries». Retrieved 27 February 2012).
12. Fernandez-Ruiz J., Munoz R., Romero, et al. Biochem. Pharmacol., 1997; 53: 1919–1927.
13. Kearn C.S., Hillard C.J. International Cannabinoid Research Society. Symposium on the Cannabinoids, Burlington, p. 44 (1999).
14. Афанасьев В.В., «Патогенез, клиника, диагностика, лечение острых отравлений лекарственными средствами с позиций медикаторного действия ядов», 14.00.25.— Дисс. докт.— ВМедА,— СПб,— 1994,— 392 стр.

### Сведения об авторах

**Афанасьев В.В.** — д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ, ведущий научный сотрудник ФМИЦ имени В.А. Алмазова. E-mail: sobaka\_liza@mail.ru

**Баранцевич Евгений Робертович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и мануальной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова, руководитель отдела ангионеврологии ФМИЦ имени В.А. Алмазова. E-mail: professorsorb@mail.ru

**Пугачева Е.Л.** — к.м.н., доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова. E-mail: fiakinsky@mail.ru