

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ОТРАВЛЕНИЙ КАННАБИНОИДАМИ

¹Яковлев О.А., ¹Чепур С.В., ^{1,2}Юдин М.А., ¹Вахвияйнен М.С., ¹Венгерович Н.Г.,
¹Коновалов А.В., ¹Пивоварова А.В.

¹Государственный научно-исследовательский испытательный институт Министерства
обороны Российской Федерации, 195043, Российская Федерация, Санкт-Петербург,
Лесопарковая д.4, тел. 8(812)775-02-41, e-mail: gniiivm_15@mil.ru

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, тел 8(812)303-5000, e-mail:
rectorat@szgmu.ru

Резюме

На сегодняшний день, несмотря на снижение статистических данных об употреблении каннабиноидов, существенно расширился спектр их структурных аналогов, не лишенных подобного действия. Употребление каннабиноидов синтетического и природного происхождения ассоциировано с возникновением жизнеугрожающих состояний и индукцией психических и соматических расстройств. Увеличение числа синтетических каннабиноидов с полирецепторным механизмом действия послужило причиной роста спроса в здравоохранении на исследования и разработку средств этиотропной и патогенетической терапии отравлений этими соединениями. В обзоре рассмотрены варианты лечения интоксикации каннабиноидами. В качестве средств этиотропной терапии можно рассматривать нейтральные антагонисты каннабиноидных рецепторов первого типа (CB₁) (суринабант и дринабант), а среди средств патогенетической терапии – модуляторы клеточного сигналинга (прегненолон) и рецепторов, формирующих гетеродимеры с CB₁. Указанная схема может быть дополнена препаратами с цитопротективными свойствами.

Ключевые слова: спайсы, каннабиноиды, CB₁ сигналинг, гетеродимер, антидот, лечение, ванилоидный рецептор TRPV₁, GPR55, эндоканнабиноидные усилители

PRESENT ISSUES OF TREATMENT OF POISONING WITH SYNTHETIC AND NATURAL CANNABINOIDS

¹Yakovlev O.A., ¹Chepur S.V., ^{1,2}Yudin M.A., ¹Vahviyaynen M.S., ¹Vengerovich N.G.,
¹Konovalov A.V., ¹Pivovarova A.V.

¹*State scientific-research test Institute of military medicine of Defense Ministry of the Russian Federation, 4, Lesoparkovaja street, St. Petersburg, 195043 tel.: (812)775-02-41, e-mail: giiiivm_15@mil.ru*

²*North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, 191015, St. Petersburg, 41, Kirochnaya street, St. Petersburg, tel. 8(812)303-5000, e-mail: rectorat@szgmu.ru*

Abstract

To date, despite the decrease in statistical data on the use of cannabinoids, the range of their structural analogues, having the same type action, has significantly expanded. The use of synthetic and natural cannabinoids is associated with the occurrence of life-threatening conditions and the induction of mental and somatic disorders. The increase in the number of synthetic cannabinoids with a polyreceptor mechanism of action caused an increase in demand in healthcare for research and development of etiotropic and pathogenetic therapy of poisoning with such compounds. The review considers options for treatment of cannabinoids intoxication. Neutral antagonists of the first type cannabinoid receptors (CB₁) can be considered as means of etiotropic therapy (surinabant and drinabant) and among the pathogenetic therapy agents are cell signaling modulators (pregnenalon) and receptors forming heterodimers with CB₁. Suggested scheme can be supplemented with drugs with cytoprotective properties.

Keywords: spices, cannabinoids, CB₁ signaling, heterodimer, antidote, treatment, vanilloid receptor TRPV1, GPR55, endocannabinoid enhancers

Введение

Основная фармакологическая мишень при отравлении каннабиноидами природного и синтетического происхождения - каннабиноидные рецепторы 1 типа (CB₁ рецептор) и в меньшей степени каннабиноидные рецепторы 2 типа (CB₂ рецептор). Хотя CB₂ рецептор напрямую не связан с психоактивным действием синтетических каннабиноидов (СК) и каннабиноидов природного происхождения, он также экспрессируется в ЦНС и формирует гетеродимеры с CB₁, что в свою очередь может оказывать существенное влияние на картину отравлений неселективными каннабиноидными агонистами. Его длительная активация сопровождается повышением плотности 5-HT_{2A} рецептора в префронтальной коре. Известно, что 5-HT_{2A} рецептор играет ключевую роль в таких состояниях как психоз и тревога. На основании данного межрецепторного взаимодействия можно заключить, что хроническая активация CB₂ усиливает активность 5-HT_{2A} в результате чего повышается риск развития тревоги и психоза во время интоксикации. Поскольку большинство токсических эффектов при отравлении СК и каннабиноидами природного происхождения могут быть сняты антагонистами CB₁ в данном обзоре акцент будет смещен в сторону CB₁ рецептора. CB₁ рецептор связан с G-белком, который сопряжен с субъединицей Gi, ингибирующей аденилатциклазу и стимулирующей калиевую проводимость [9, 14, 18, 24, 27, 53].

Известны 2 типа CB рецептора: CB₁ и CB₂; а также несколько каннабиноидоподобных (cannabinoid-like receptors): рецепторы, связанные с G-белком 18, 55, 119 типов (G protein-coupled receptor; далее GPR18, GPR55, GPR119 соответственно), которые, вероятно, в ближайшем будущем будут классифицированы как CB₃, CB₄ и CB₅ рецепторы, соответственно[7]. Их роль при отравлении каннабиноидомиметиками на сегодняшний день изучена недостаточно.

Исследования особенностей функционирования эндоканнабиноидной системы могут послужить толчком для использования экспериментальных соединений в рекреационных целях, поэтому стоит упомянуть, что помимо агонистов вышеперечисленных рецепторов, центральный каннабиноидный синдром может быть индуцирован приемом эндоканнабиноидных усилителей (endocannabinoid enhancer (eCBE)) [11]. eCBE представляют собой соединения, которые усиливают действие эндоканнабиноидной системы за счет повышения внеклеточной концентрации эндоканнабиноидов (анандамид, 2-ацилглицерол и других). eCBE включают в себя ингибиторы гидролаз жирных кислот (FAAH inhibitors), ингибиторы моноацилглицерол липазы (MAGL inhibitors) и ингибиторы эндоканнабиноидного транспортера (eCBT inhibitors), по-другому ингибиторы обратного захвата эндоканнабиноидов

(«endocannabinoid reuptake inhibitors» («eCBRI»)) [11, 31]. Роль каждого eCBE в реализации каскада реакций, сопряженных с активацией СВ требует исследования.

Теоретические предпосылки этиотропной терапии отравлений каннабиноидами

В основе патогенеза токсического процесса при отравлении каннабиноидами природного и синтетического происхождения лежит гиперактивация СВ₁ рецептора. Гиперактивация СВ₁ рецептора проявляется рядом специфических клинических эффектов, называемых каннабиноидной тетрадой (анальгезией, снижением локомоторной активности, каталепсией, гипотермией), а также сложными каннабиноид-индуцированными формами поведения, например, поведенческой зависимостью [14, 30, 49]. Помимо этого, симптомы острой передозировки каннабиноидами включают неспецифические психопатологические проявления и варьируют от патологического оцепенения, атаксии, психомоторного возбуждения до ощущения паники и тревоги, ажитации, галлюцинаций и психоза.

На сегодняшний день нет консенсуса по вопросам этиотропной терапии острой интоксикации каннабиноидами, однако, накопленные доказательства демонстрируют, что конкурентные антагонисты или инверсные агонисты СВ₁ рецептора способны как блокировать, так и предотвращать фармакологическое действие тетрагидроканнабинола (ТГК) и синтетических каннабиноидов (СК). Несмотря на то, что хроническая высокоаффинная блокада СВ₁ рецептора инверсными агонистами рецептора может приводить к различным психическим нарушениям, вплоть до суицида, однократное применение антагониста СВ₁ рецептора практически не вызывает нежелательных психических эффектов, что позволяет рассматривать их в качестве антидота [42]. Для эффективного предотвращения или купирования острой передозировки ТГК или СК можно использовать «нейтральные» антагонисты с физиологичным профилем биологической активности, которые принято считать более безопасными по соотношению риск/польза [19]. К числу таких антагонистов СВ₁ рецептора относят: римонабат (инверсный агонист СВ₁ рецептора), АМ 251 (инверсный агонист СВ₁ рецептора), суринабат («нейтральный» антагонист СВ₁ рецептора), дринабант («нейтральный» антагонист СВ₁ рецептора). Ряд из них прошли клинические испытания, однако, в дальнейших исследованиях были выявлены побочные эффекты, например, суицидальные идеации, которые послужили причиной их отзыва Европейским агентством лекарственных средств (ЕМА) из клинической практики [14, 19].

В качестве этиотропной терапии следует рассматривать не только вышеперечисленные антагонисты СВ₁ по ортостерическому сайту. Эффективными и безопасными можно считать антагонисты по аллостерическому сайту СВ₁, такие как

каннабидиол (CBD). CBD является одним из психоактивных компонентов марихуаны, проявляет свойства неконкурентного негативного аллостерического модулятора CB₁ и частичного агониста CB₂ [21, 44]. Данный фармакологический профиль делает CBD ценным терапевтическим инструментом для лечения атонических судорог, психозов у пациентов с болезнью Паркинсона и социофобии. Мощный противосудорожный потенциал, а также доказанная безопасность CBD позволили Управлению по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) одобрить его в качестве препарата для лечения терапевтически-резистентных судорог у детей. Теоретически, негативная аллостерическая модуляция CB₁ может препятствовать токсическим эффектам CB₁ агонистов синтетического и природного происхождения. В данном контексте CBD может выступать как селективный антидот. Важным преимуществом CBD выступает наличие одобренной для использования в клинической практике формы под торговым названием EpidiolexTM [29]

Показано, что многие СК обладают активными метаболитами, способными вызывать реинтоксикацию [16]. Это обуславливает необходимость многократного назначения антагонистов CB₁. В связи с этим, теоретический и практический интерес представляют необратимые антагонисты CB₁, например, AM6538 [22]. Их преимущество заключено в способности экранировать рецептор от СК до его полного восстановления *de novo*, т.е. необратимой блокаде, что исключает возможность повторной интоксикации.

Поскольку этиотропная терапия обеспечивает максимальный вклад в эффективность проводимого лечения, а также направлена на предотвращение развития жизнеугрожающих осложнений, целесообразно рассматривать ее в качестве терапии первой линии. Вместе с тем, следует помнить, что средства антидотной терапии, обладают собственной токсичностью, побочными эффектами и их применение в отсутствие токсиканта может повлечь за собой ухудшение общего состояния пациента. Поэтому использование средств этиотропной терапии – антагонистов CB₁, например, при синдроме отмены каннабиноидов или синдроме каннабисного гиперемезиса небезопасно [50].

Таким образом, в качестве этиотропной терапии при отравлении каннабиноидами любого происхождения целесообразно использовать CBD, суринабат, дринабант, или другие нейтральные антагонисты с установленной фармакокинетикой и фармакодинамикой [19].

Теоретические предпосылки патогенетической терапии отравлений каннабиноидами

При отравлениях каннабиноидами растительного и синтетического происхождения характерна схожая клиническая картина, вместе с тем, интоксикация СК сопряжена с более

тяжелой степенью отравления и высокой частотой встречаемости жизнеугрожающих состояний (судорог, угнетения сознания) в сравнении с интоксикацией каннабиноидами растительного происхождения (таблица 1) [3, 24].

Таблица 1 – Клинические признаки отравления СК

Система	Эффекты интоксикации синтетическими каннабиноидами
Сердечно-сосудистая	Тахикардия, суправентрикулярная тахикардия, фибрилляция желудочков, инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть, тромбоз коронарных артерий
Система крови	Тромбоцитопения, внутричерепное кровоизлияние, коагулопатия
ЦНС	Спутанность, сонливость, тремор, нарушение сознания, судороги, ишемический инфаркт головного мозга, агитация, тревога, паранойя, психоз, суицидальные идеи, делирий, диссоциация, деперсонализация, галлюцинации, дезорганизованное поведение
Выделительная	Острое повреждение почек, острый тубулярный некроз
Другие	Тошнота, рвота, рабдомиолиз, гипертермия

Различные СК обладают более широким рецепторным профилем биологической активности в сравнении с каннабиноидами природного происхождения, а значит клиника отравлений такими соединениями может быть качественно другой и затрагивать многие системы и органы [24]. Так, по данным исследований *in vitro*, СК HU-211 проявляет свойства антагониста NMDA-рецептора, что определяет наличие в клинической картине отравлений диссоциативного синдрома [33]. Способность СК активировать стрихнин-чувствительный $\alpha 1$ -глициновый рецептор с помощью прямых и аллостерических механизмов вносит существенный вклад в проконвульсантный потенциал СК [10].

При исследовании связывания СК с различными мишенями было установлено, что некоторые из них обладают высоким аффинитетом в отношении hERG (human Ether-à-go-go-Related-Gene) каналов и выступают в роли их ингибиторов. Данное свойство СК объясняет возможный механизм нарушения сердечной деятельности (удлинения QT-интервала, желудочковые тахикардии) у поступивших в отделение реанимации с интоксикацией СК [51].

Эндоканнабиноид анандамид в низких дозах вызывает судорожный синдром, а в высоких дозах проявляет противосудорожное действие, которое опосредовано активацией ванилоидного рецептора (transient receptor potential cation channel sub family V member I (TRPV₁ рецептора)) и CB₁ рецептора, соответственно. Обширная колокализация TRPV₁ и CB₁ рецепторов, а также противоположное действие в отношении судорожного порога позволяет сделать предположение, что судороги, индуцированные синтетическими или

растительными каннабиноидами можно купировать с помощью антагонистов TRPV₁ рецептора (капсазепин, GRC 6211), либо использовать их в качестве усилителей противосудорожных средств (рисунок 1) [43].

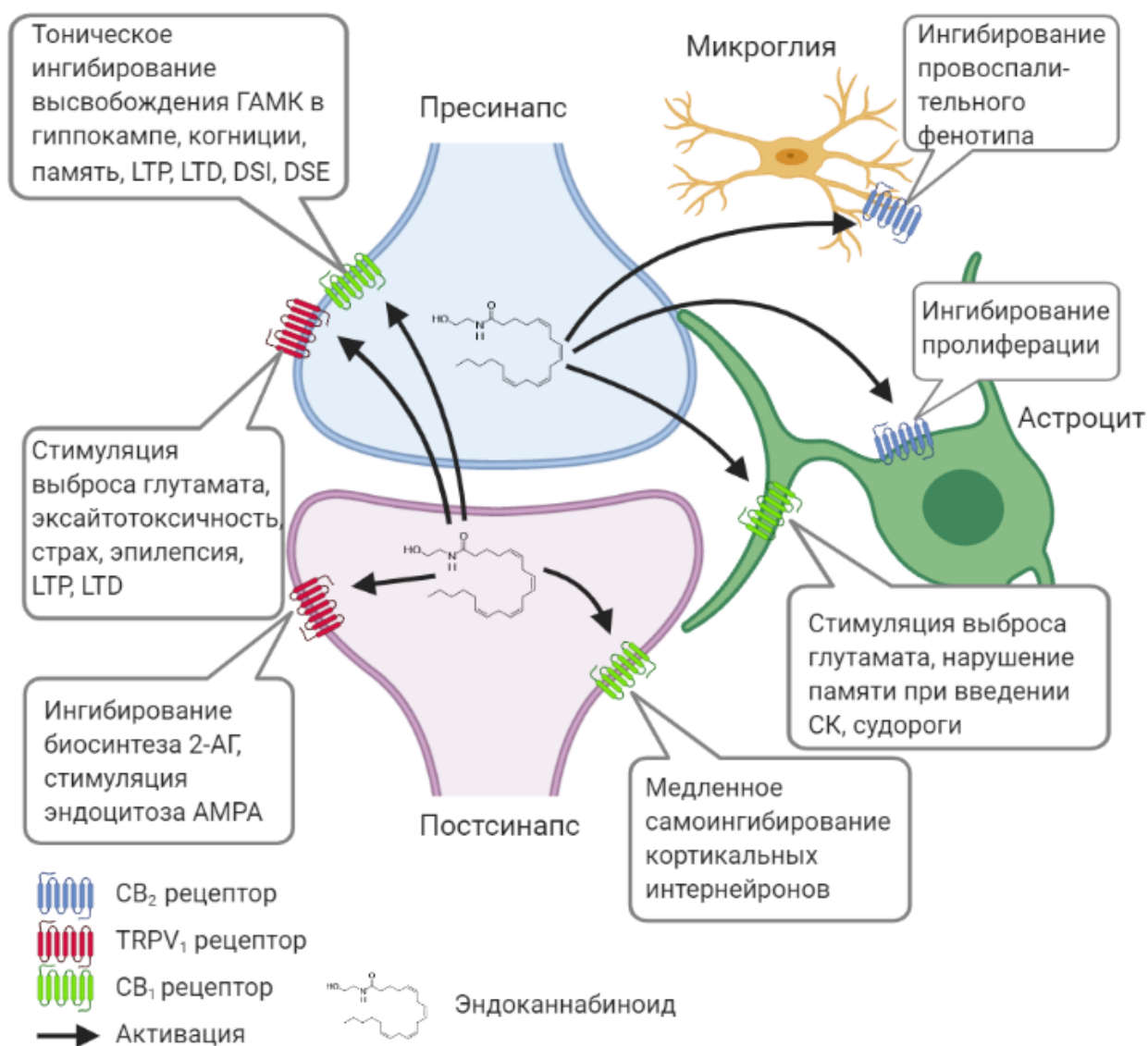


Рисунок 1 – Особенности функционально-рецепторного компартмента при стимуляции CB₁, TRPV₁ и CB₂ (по Di Marzo, 2012, с изменениями. LTP – long-term potentiation (долговременная потенцияция), LTD – long-term depression (долговременная депрессия), DSE - depolarization-induced suppression of excitation (индуцированное деполяризацией подавление возбуждения), DSI - depolarization-induced suppression of inhibition (индуцированное деполяризацией подавление ингибирования), 2-АГ – 2-арахинодоилглицерол) [12]

Противосудорожное действие капсазепина, антагониста TRPV₁, было показано в тесте пентилентетразоловых судорог у мышей, в свою очередь, совместное применение с

CB₁ агонистом предотвращало противосудорожный эффект, что еще раз подтверждает разнонаправленную роль CB₁ и TRPV₁ рецепторов в контроле судорожной активности [32].

Следует отметить, что в исследованиях нейротоксичности лигандов TRPV₁ рецепторов *in vitro* были получены противоречивые результаты, которые зависели от физиологических условий и концентрации эндогенных лигандов TRPV₁ и CB₁ рецепторов. Несмотря на это, нейропротективный эффект прослеживается в случае снижения функции TRPV₁: либо благодаря длительному воздействию TRPV₁ агонистов с последующей десенситизацией рецептора, либо использованию TRPV₁ антагонистов [20].

Предположения о роли этих рецепторов в реализации токсического процесса приведена на рисунке 2.

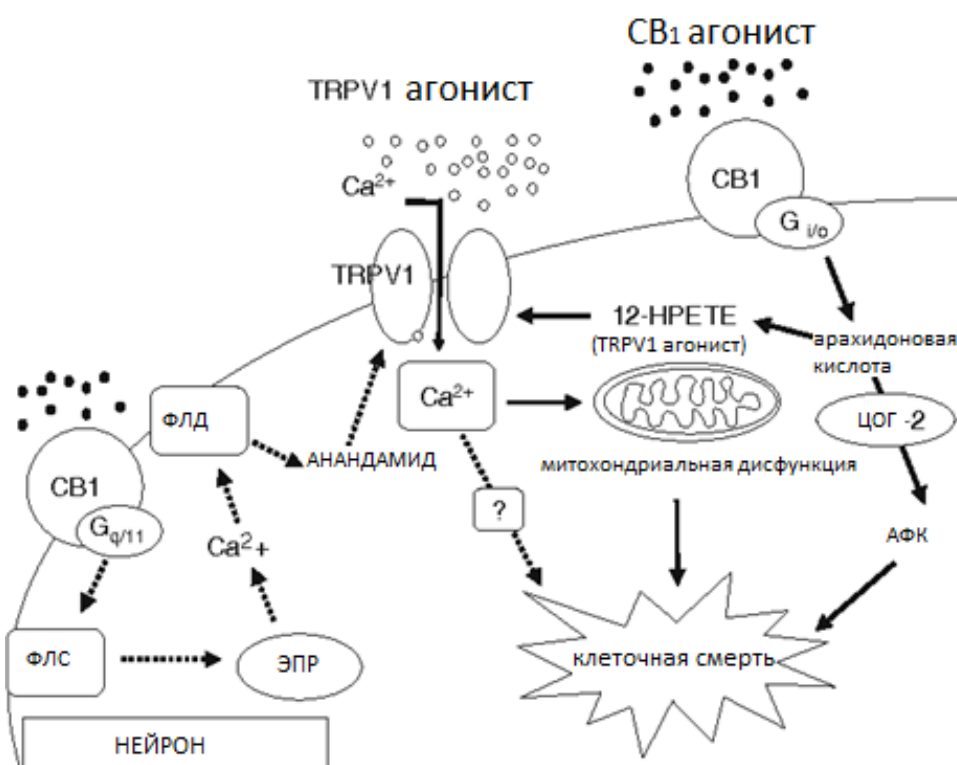


Рисунок 2 – Общие механизмы реализации токсического процесса для CB₁ и TRPV₁ (по Kim S.R., 2007, с изменениями. ФЛС – фосфолипаза С, ФЛД – фосфолипаза Д, 12-HPETE – 12-Hydroxyeicosatetraenoic acid (12-гидроксиэйкозатетраеновая кислота), ЭПР – эндоплазматический ретикулум, АФК – активные формы кислорода, ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2 типа)[20]

Некоторые эффекты CB₁ агонистов можно интерпретировать как не прямое воздействие на активность других рецепторов. Так, агонисты CB₁ способны увеличивать плотность и активность 5-HT_{2A} рецептора через сигнальный путь ERK1/2, что может

объяснять психотомиметический эффект каннабиноидных агонистов. Вышеуказанная особенность межмедиаторного взаимодействия выступает в качестве патогенетического обоснования использования антипсихотиков с 5-HT_{2A} блокирующим действием [15].

Другим направлением патогенетического лечения может служить установленный физиологический антагонизм GPR55 рецепторов к действию CB₁ агонистов. Рецептор, связанный с G-белком 55, орфанный и служит мнимым или «атипичным» каннабиноидным рецептором, экспрессируется как в ЦНС, так и в других тканях. В нескольких клеточных линиях, экспрессирующих GPR55 было показано, что его активируют различные каннабиноиды: анандамид (AEA), пальмитоилэтаноламид (PEA), 2-арахидоноилглицерол (2-AG), ТГК, виродамин (О-арахидоноил этаноламин), CP-55,940, AM251, SR144528, SR141716A, олеоилэтаноламин (OEA). Доказанная роль активации GPR-55 в росте, дифференциации и клеточной смерти позволяет предположить о его выраженном влиянии на эффективность G-белкового сигналинга и экспрессии генов [7, 40]. На нокаутной по GPR55 линии мышей было показано усиление эффекта Δ9 – ТГК и WIN55212 в отношении классической каннабиноидной тетрады. Данное наблюдение демонстрирует роль GPR55 как физиологического антагониста CB₁ [49]. Данный факт подтверждает потенциальную возможность создания антидотов на основе агонистов GPR55 для терапии интоксикации СК.

Гетеромеризация рецептора, как механизм патогенеза интоксикаций СК со сложным рецепторным профилем

Рецепторы, сопряженные с G-белком, часто гетеродимеризуются между рецепторами своего и других классов, что свойственно и для CB₁. Димеризация происходит через различные домены рецептора: экстра-, внутри- или трансмембранные. Гетеродимеризация может приводить к: появлению новых сайтов связывания, которые воспринимают лиганд, не распознающийся рецепторами по отдельности; изменению сигналинга, передаваемого от субъединиц G-белков и совокупности их адапторных белков. Основные гетеродимеры CB₁ рецептора включают: CB₁-D₂, CB₁- μ-опиоидный, CB₁-5-HT₃, CB₁- TRPV₁, CB₁- глутаматная NR2B субъединица [25].

Лиганды различных рецепторов способны влиять на уровень ассоциации рецепторных комплексов, т.е. изменять их потенциал к гетеродимеризации. Так, CB₁-D₂ гетеродимер реагирует на введение агонистов CB₁ повышением ассоциации, в то время как инверсный агонист снижает ее. Способность агонистов CB₁ и D₂ рецепторов снижать форсколин-индуцированную активность аденилатциклазы в условиях *in vitro* позволила предположить о способности лигандов с различным рецепторным профилем потенцировать

или взаимоподавлять эффекты на уровне внутриклеточного сигналинга [25]. Получены доказательства тесной функциональной связи гетеродимеров CB₁ и μ опиоидных рецепторов, а также CB₁ и D₂ в отношении регуляции выброса нейротрансмиттеров в определенных областях головного мозга [36, 39]. Эти наблюдения позволили сделать выводы, что лиганды, воздействующие на гетеродимеризованные каннабиноидные рецепторы в сравнении с «чистыми» CB₁-агонистами характеризуются различными механизмами патогенеза, за счет более сложного внутриклеточного сигналинга, опосредуемого гетеродимерами. Воздействуя на не-каннабиноидную субъединицу гетеродимера можно усилить антидотное действие CB₁ антагонистов, особенно при отравлении СК, обладающими аффинностью как к CB₁, так и к его гетеродимерам [25].

Воздействие на внутриклеточные сигнальные пути - потенциал для терапии

В экспериментальной фармакологии существует широкий спектр веществ, воздействующих на различные мишени вторичных мессенджеров и адапторных белков: активаторы или ингибиторы аденилатциклазы, протеинкиназы А (ПКА) протеинкиназы С (ПКС), соединения, влияющие на взаимодействие протеинкиназ и «якорных» белков и другие [26, 34].

Основной проблемой разработки препаратов на основе лигандов к внутриклеточным белкам, связанным с передачей сигнала от рецептора, считают недостаток данных о специфичности этих белков в отношении физиологического ответа, об их компартиментализации, о клеточной и тканевой типологии, а также о связи с другими белками-участниками передачи сигнала [34]. Несмотря на это, остается востребованной терапия с применением препаратов, воздействующих на внутриклеточный сигналинг. Примером может служить успешный опыт применения ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа уденафила в качестве средства терапии эректильной дисфункции, эффект которого реализуется через вторичные мессенджеры (цАМФ), обладающие тканеспецифичной регуляцией. Тканеспецифичная экспрессия изоформ ферментов, регулирующих внутриклеточный сигналинг, может послужить успешной мишенью для терапии отравлений с минимальным риском возникновения нежелательных эффектов.

В передаче сигнала при активации CB₁ участвуют различные адапторные белки и ферменты, такие как: аденилатциклаза, митоген-активируемая протеинкиназа (МАРК), киназа, регулирующая внеклеточные сигналы (ERK 1/2), c-Jun N-терминальные киназы, b-аррестин, фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), CRIP1a. Вклад каждого участника в передачу сигнала зависит от нейрохимического окружения, региона мозга и характеристик лиганда [4, 18, 34, 53].

В 2018 году было выяснено, что римонабант является инверсным агонистом CB₁ в связи с тем, что осуществляет рецептор-независимую блокаду G-белок связанного сигналинга, путем ингибирования G $\alpha_{i/o}$ -субъединицы, а не конформационных изменений самого рецептора. Данный пример демонстрирует, что в клинической фармакологии каннабиноидных рецепторов существуют соединения, модулирующие внутриклеточные сигнальные пути [37].

К числу перспективных мишеней, связанных с внутриклеточной модуляцией CB₁ сигналинга, относится белок, взаимодействующий с каннабиноидным рецептором 1a (CRIP1a). CRIP1a селективно изменяет сигналинг и активность рецептора, в частности, выступает в качестве негативного регулятора CB₁ сигналинга, опосредуемого G_{i3} и G_o подтипами субъединиц CB₁, т.е. снижает ингибирование аденилатциклазы. Доказано, что связывание CRIP1a с C-концом CB₁ рецептора предотвращает CB₁-индуцированное тоническое ингибирование Ca²⁺ каналов, что в клиническом плане реализует блокирование действия каннабиноидных агонистов, опосредуемое кальциевыми токами [5]. Описанный механизм блокирует передачу сигнала с рецептора, что делает эту мишень универсальной для терапии отравлений каннабиноидами вне зависимости от характеристик токсиканта.

Длительность эффекта активации G-белок связанного рецептора зависит длительности нахождения G-белка в связанном с ГТФ состоянии. Срок существования данного комплекса обеспечивается специальными регуляторами G-белок связанного сигналинга (regulators of G protein signaling (RGS)). Длительностью контакта G-белка с ГТФ можно управлять благодаря ингибиторам и активаторам RGS. Например, введение крысам ингибитора RGS CCG-63802 дважды в день в течении 7 дней в модели частичной перевязки седалищного нерва, способствовало ослаблению поверхностной гипералгезии и восстановлению эндоканнабиноидного сигналинга [6]. В случае каннабиноидной интоксикации можно предположить эффективность их применения с целью ультрабыстрой индукции толерантности к агонистам CB₁.

Способность выступать в роли позитивного аллостерического модулятора CB₁ показана для липидного липоксина A4. Данный факт подтверждает гипотезу о существовании эндогенных модуляторов эндоканнабиноидной системы. К числу таких модуляторов относят прегненалон и его производные.

Установлена способность агонистов CB₁ (ТГК, HU-210, WIN55,212-2) увеличивать концентрацию прегненалон-производных нейростероидов до 3000% в сравнении с базальным уровнем. Прегненалон выступает в роли специфического негативного аллостерического модулятора сигналинга CB₁ и снижает поведенческие и соматические

эффекты каннабиноидов [47]. В отношении него показана способность предотвращать каннабиноид-индуцированный психоз [8].

Предположительно нейропротективный эффект прегнenalона возможен за счет его синтеза в митохондриях нейронов и глии из холестерина с помощью цитохрома P450_{ssc} [1]. Транспорт холестерина в митохондрии осуществляется с помощью стероидогенного острого регуляторного белка [47]. Агонисты TSPO служат индукторами синтеза нейростероидов, усиливая транспорт холестерина через мембрану митохондрий. Воздействуя на механизмы транспорта предшественников и ферменты синтеза прегнenalона и его производных, открывается возможность усиливать эндогенные саногенетические механизмы, противодействующие токсическому процессу при интоксикации каннабиноидами.

Широко известно, что антидотный эффект ортостерических конкурентных антагонистов имеет «предел насыщения», когда продолжающаяся титрация антидота не приводит к редукции симптомов. Преимуществом патогенетического подхода к терапии, описанного выше, служит возможность антидотного действия на фоне интоксикации сверхвысокими дозами ксенобиотика без «предела насыщения».

Резюмируя можно заключить, что в качестве антидотов могут быть использованы лиганды мишеней, усиливающих синтез нейростероидов, например, TSPO или сами нейростероиды, агонисты GPR55, модуляторы CRIP1a, вещества, влияющие на внутриклеточные пути сигналинга CB₁, например, лиганды RGS, а также вещества, модулирующие не-каннабиноидную субъединицу гетеродимерных рецепторов CB₁(рисунок 3).

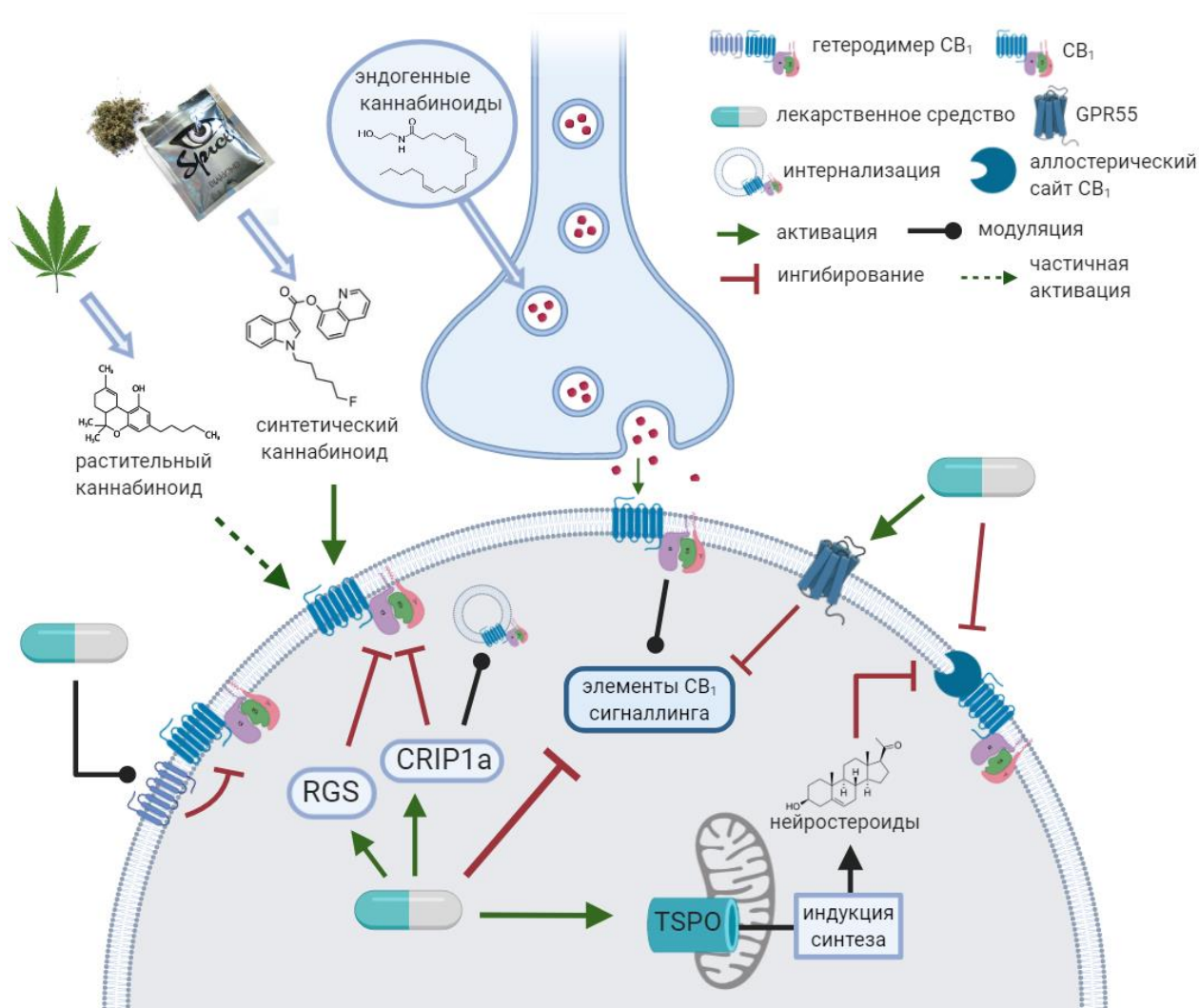


Рисунок 3 – Основные мишени патогенетической терапии отравлений каннабиноидами;

(RGS - Regulator of G protein signaling (регулятор сигналинга G-белка) , CRIP1a - Cannabinoid receptor interacting protein 1a (белок, взаимодействующий с каннабиноидным рецептором 1a), TSPO - Translocator protein (транслокаторный белок))

Действие СК на структурные элементы клеток

Нейротоксичность СК (CP-55,940, CP-47,497, CP-47,497-C8, HU-210, JWH-018, JWH-210, AM-2201, MAM-2201) была показана в нескольких исследованиях *in vitro* с использованием первичной культуры нейронов переднего мозга, клеточной линии NG 108-15 и носила дозозависимый характер.

Механизм токсичности связан с активацией CB₁ рецептора и последующей активацией каскада каспазы-3, что было доказано путем ингибирования токсического процесса с применением CB₁ антагониста AM251 и/или ингибитора каспазы-3,

соответственно. Степень токсичности СК прямо пропорциональна уровню их агонистической активности, следовательно, с появлением более активных и потентных СК следует ожидать клинические случаи отравления, отягощенные не только психопатологическими реакциями и поведенческими расстройствами, но и органическим поражением головного мозга. Данный аспект токсичности диктует особые требования к терапии интоксикации СК, а именно применение антидотов вместе с нейропротекторами в качестве патогенетической терапии с целью прерывания патохимических каскадов, приводящих к гибели нервных клеток [45, 46].

Стоит отметить, что помимо плазмалеммы, СВ₁ локализуется на мембране митохондрий. Активация митохондриального СВ₁ приводит к нарушению работы дыхательной цепи, что усугубляет нейротоксические эффекты каннабиноидов. В связи с этим, при отравлении каннабиноидами следует считать целесообразным использование терапии, направленной на улучшение оксигенации тканей [13]

В нескольких клинических наблюдениях установлена связь интоксикации СК с острым повреждением почек (ОПП). Патофизиологический механизм нефротоксичности СК, таких как JWH-122 и THJ-2201, был исследован *in vitro* на клеточной линии человеческих клеток проксимального канальца (НК-2). Он заключается в гиперполяризации мембраны митохондрии с последующим повышением внутриклеточной концентрации АТФ через активацию митохондриального СВ₁ рецептора с дальнейшей индукцией митохондриального пути апоптоза [35, 41]. Интоксикация СК с ОПП включает следующие симптомы (частота встречаемости, %): тошнота или рвота – 100; боль в животе, боку, спине – 71; повышение сывороточной концентрации креатинина 3,2 – 21. Несмотря на установленный молекулярный механизм нефротоксичности, курительные смеси, содержащие СК, могут быть контаминированы неканнабиноидными примесями, реализующими нефротоксичность иными механизмами. К факторам, усугубляющим нефротоксичность СК, следует относить неадекватную гидратацию организма [35].

Таким образом, при отравлении СК необходимо производить адекватную гидратацию организма или диализ. Перспективным методом патогенетической терапии интоксикации СК следует считать использование нефропротекторов.

Симптоматическое лечение отравлений каннабиноидами

В случае возбуждения и агрессивного поведения лиц с интоксикаций каннабиноидами показана быстрая транквилизация. Так, в ряде клинических наблюдений описан следующий режим транквилизации: каждые полчаса или час использовать бензодиазепины и антипсихотики для купирования «взбудораженности», двигательного возбуждения, напряжения и враждебности [38].

Наиболее оптимальной схемой быстрой транквилизации считается применение в первую очередь бензодиазепина, а во вторую очередь антипсихотика второго поколения. Такая схема позволяет снизить выраженность экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков, а также добиться потенцирования седативного эффекта, что позволяет снизить дозы обоих препаратов, а, следовательно, и выраженность побочных эффектов. Следует отметить, что при возбуждении без признаков острого психоза или при недостаточных данных анамнеза показана монотерапия бензодиазепином [52].

Предпочтение в выборе бензодиазепина должно отдаваться препаратам с высокой биодоступностью и быстроедействием. Таким требованиям соответствуют лоразепам и мидазолам. При умеренном возбуждении достаточно введение лоразепама в дозе 1-2 мг в час до достижения максимальной дозы 10 мг. В случае, если лоразепам отсутствует, можно использовать мидазолам в дозе 7,5-15 мг каждый час до максимальной дозы 60 мг. При пероральном введении мидазолама период наступления первых эффектов короче аналогичного при приеме лоразепама, поэтому, при отсутствии инъекционных форм, предпочтение следует отдать ему. При этом прием диазепама нежелателен в виду его нестабильной фармакокинетики всасывания при внутримышечном введении [38, 48].

Убедительные доказательства преимущества одних антипсихотиков над другими в эффективности купирования возбуждения и агрессивного поведения отсутствуют, однако, следует отдавать предпочтение антипсихотикам, обладающих выраженным седативным действием и возможностью инъекционного введения с низким риском развития экстрапирамидных симптомов (ЭПС) и кардиотоксичностью. Под такие критерии попадает несколько атипичных антипсихотиков: оланзапин, zipрасидон, арипипразол. Седация при внутримышечном введении оланзапина наступает спустя 30 мин и сопровождается минимальными ЭПС. Наиболее частые побочные эффекты – сонливость и головокружение. В нескольких исследованиях показано, что арипипразол (Зилакса®) по эффективности эквивалентен галоперидолу при внутримышечном введении, однако ЭПС возникают значительно реже. Основные побочные эффекты приема арипипразола включают: головную боль, сонливость, тошноту и головокружение. Zipрасидон в нескольких двойных слепых испытаниях показал эффективность, сопоставимую с галоперидолом. Аналогично оланзапину, zipрасидон реже галоперидола вызывает развитие ЭПС. Наиболее частые побочные эффекты приема zipрасидона включают: головную боль, сонливость и тошноту [38, 52].

Для достижения быстрой седации могут быть использованы ингаляционные формы антипсихотиков, например, локситан (Адасув®). Однако, на сегодняшний день

клинического опыта применения данного препарата недостаточно для внедрения в терапевтическую практику. В случае, когда возбуждение сопровождается психотическими явлениями (бред, галлюцинации, дезорганизация мышления), терапию следует начинать с антипсихотика, далее следовать схеме сочетанного применения с чередованием антипсихотика и бензодиазепа. При изолированном психозе без явных признаков возбуждения следует использовать антипсихотики второго (оланзапин) или третьего поколения (карипразин, брекспипразол) [23, 38].

Способ применения и дозы препаратов для симптоматической терапии отравлений каннабиноидами приведены в таблице 2.

В случае развития судорожного синдрома целесообразно использовать следующий алгоритм: в/м введение мидазолама в дозе 10 мг или в/в диазепама в дозе 10 мг. Назначение последнего можно повторить при отсутствии лечебного эффекта в ответ на однократное введение диазепама. При развитии панической атаки, тревоги, ажитации показано назначение бензодиазепинов, например, лоразепама, диазепама, клоназепама [38]. Следует избегать одномоментного назначения с бензодиазепинами антихолинергических, антигистаминных препаратов первого поколения, поскольку они не обладают достаточным анксиолитическим эффектом и зачастую могут привести к гиперсенсибилизации.

Таблица 2 - Варианты лечения интоксикации каннабиноидами природного и синтетического происхождения

Тип лечения	Лечебный эффект	Лекарственные средства	Способ применения
Этиотропное	Антидотный (Биохимический антагонизм)	Римонабант	Перорально 90 мг однократно [42]
		Суринабат	Перорально 20/60 мг [42]
		Дринабант	Перорально 20/60/120 мг [42]
Патогенетическая	Антиконвульсантный	α-Шпинастерол	0.1 мг/кг (крысы) [43]
		Капсазепин	п.к. 10 мг/кг; (мыши) [32]
Симптоматическая	Седация (быстрая транквилизация)	Оланзапин	Внутримышечно: 2.5–10 мг

			Перорально: 2.5–5 мг Средняя доза: 10-20 мг [38]
		Арипипразол	Внутримышечно: 9.75 мг Перорально: 10-30 мг Средняя доза: 9.75 – 19.5 мг [38]
		Зипрасидон	Внутримышечно: 10–20 мг Перорально: 40-160 мг Средняя доза: 10-20 мг [38]
		Локасапин	Доза ингаляции 10 мг/сут Средняя доза: 10 мг [38]
		Диазепам	Перорально: 5–10 мг Средняя доза: 20–60 мг [38]
		Лоразепам	Внутримышечно: 0.5–1 мг Перорально: 1-2 мг Средняя доза: 4-8 мг [38]
	Купирование судорог	Мидазолам	Внутримышечно: 10 мг (однократно) [38]
		Диазепам	Внутримышечно: 10 мг (дозу можно повторить еще один раз) [38]
	Анксиолитический, антипанический эффект	Лоразепам	Аналогично режиму дозирования для седации [38]
		Диазепам	Аналогично режиму дозирования для седации [38]

		Клоназепам	Перорально: 0.5 мг 2 раза в день [38]
	Дисфория	Лоразепам	Аналогично режиму дозирования для седации [38]
Детоксикация	Ускорение выведение токсиканта, снижение выраженности отравления	Интралипид 20% 100мл эмульсия для инфузий	1.5 мл/кг болюсно с последующей инфузией в дозе 0.25 мл/кг/мин в течении 60 минут [2]

Теоретические предпосылки детоксикационной терапии отравлений

ТГК - жирорастворимое вещество с высоким процентом связывания с белками плазмы (от 95 до 99 %) и с объемом распределения от 2,5 до 3,5 л/кг [17, 28]. Поэтому для эффективной детоксикации при отравлениях ТГК требуется использование сорбентов, комплексообразователей или «обволакивающих» соединений. Так, при передозировке местных анестетиков применяют инфузии липидных эмульсий (ИЛЭ), что обосновано эффективностью и безопасностью данного метода отравлений жирорастворимыми веществами. Механизм антидотного действия ИЛЭ объясняют с помощью теории липидного слива «the lipid sink». В связи с высокой жирорастворимостью ТГК, а также некоторых СК в качестве метода детоксикации логично применять инфузии липидных эмульсий. Было показано, что ИЛЭ в концентрации 20 % в дозе 1,5 мл/кг болюсно с последующей инфузией в дозе 0,25 мл/кг/мин в течении 60 минут может быть полезна пациентам с отравлением СК, т.к. способна уменьшать неврологические и кардиологические эффекты интоксикации. Однако, в связи с потенциальными побочными эффектами ИЛЭ такими как: острый респираторный дистресс синдром, панкреатит, острое повреждение легких, нарушение индикации жирорастворимых токсикантов данный метод должен использоваться в последнюю очередь, в качестве терапии отчаяния [2].

Особенности метаболизма СК и ТГК также необходимо учитывать при планировании детоксикационной терапии. Метаболизм ТГК осуществляется с помощью печеночных цитохромов: CYP2C9 и 3A4. Первичный метаболит ТГК – 11-гидрокси-ТГК инактивируется ТГК-карбоксилазой. После метаболизма, ТГК экскретируется в основном в виде гидроксилированных и карбоксилированных метаболитов с калом (65 %) и мочой (20 %). Длинный период полувыведения ТГК связан с медленным высвобождением из липидных компартментов организма и энтерогепатической

рециркуляции. Период полувыведения увеличен у хронических потребителей [28]. В отличие от ТГК, СК имеют высокоаффинные к СВ₁ метаболиты, обладающие различной внутренней активностью, что делает их более токсичными в силу не только токсикодинамики, но и токсикокинетики [16]. Исходя из вышеперечисленного можно дать общие рекомендации по ведению пациентов с отравлением ТГК: избегать использования препаратов, ингибирующих CYP2C9 и 3A4 цитохромоксидазы – рекомендуется использовать препараты индуцирующие данные ферменты, либо не являющиеся субстратами данных ферментов; применять методы по ускорению эвакуации кишечного содержимого для предотвращения повторного всасывания ТГК из кала и желчи – разрыв энтерогепатической рециркуляции.

Деконтаминация желудочно-кишечного тракта. После потребления внутрь продуктов каннабиса симптомы возникают отсрочено – спустя 3 ч и более, поэтому использование активированного угля и других энтеросорбентов является неэффективным методом и даже опасным в силу того, что нарушение сознания и рвота могут повышать риск аспирации введенного энтеросорбента.

Выводы

1. Основной мишенью при интоксикации каннабиноидами природного и синтетического происхождения служат СВ₁ рецепторы, однако развитие теневой фармакологии каннабиноидных лигандов приводит к появлению молекул со сложным рецепторным профилем, что затрудняет разработку подходов к этиотропной терапии.
2. Отравление каннабиноидами природного и синтетического происхождения имеет ряд сходств и отличий в картине интоксикации. Тяжелые отравление развиваются при употреблении высокоаффинных potentных СК, либо каннабиноидов природного происхождения совместно с другими психоактивными соединениями.
3. Используя новые подходы к терапии отравлений каннабиноидами природного и синтетического происхождения на основе антагонистов СВ₁; модуляторов сигналинга СВ₁ или его гетеродимеров; и цитопротекторов, можно существенно повысить эффективность терапии отравлений.

Список литературы:

1. R. C. Agís-Balboa, G. Pinna, A. Zhubi, E. Maloku, et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(39), 14602-7 (2006); doi: 10.1073/pnas.0606544103.
2. G. Aksel, Ö. Güneysel, T. Taşyürek, E. Kozan, et al., *Case reports in emergency medicine*, 2015, 180921 (2015); doi: 10.1155/2015/180921.
3. A. Alipour, P. B. Patel, Z. Shabbir, and S. Gabrielson, *The mental health clinician*, 9(2), 93-99 (2019); doi: 10.9740/mhc.2019.03.093.
4. H. K. Andersen, G. G. Piroli, and K. B. Walsh, *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 94(Pt 1), 44-49 (2018); doi: 10.1016/j.vascn.2018.05.001.
5. W. T. Booth, N. B. Walker, W. T. Lowther, and A. C. Howlett, *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(20) (2019); doi: 10.3390/molecules24203672.
6. B. Bosier, P. J. Doyen, A. Brolet, G. G. Muccioli, et al., *British journal of pharmacology*, 172(22), 5333-46 (2015); doi: 10.1111/bph.13324.
7. A. J. Brown, *British journal of pharmacology*, 152(5), 567-75 (2007); doi: 10.1038/sj.bjp.0707481.
8. A. Busquets-Garcia, E. Soria-Gómez, B. Redon, Y. Mackenbach, et al., *Molecular psychiatry*, 22(11), 1594-1603 (2017); doi: 10.1038/mp.2017.4.
9. L. Callén, E. Moreno, P. Barroso-Chinea, D. Moreno-Delgado, et al., *The Journal of biological chemistry*, 287(25), 20851-65 (2012); doi: 10.1074/jbc.M111.335273.
10. R. Demir, M. Leuwer, J. de la Roche, K. Krampf, et al., *Pharmacology*, 83(5), 270-4 (2009); doi: 10.1159/000209291.
11. V. Di Marzo, *Nature reviews. Drug discovery*, 7(5), 438-55 (2008); doi: 10.1038/nrd2553.
12. V. Di Marzo and L. De Petrocellis, *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 367(1607), 3216-28 (2012); doi: 10.1098/rstb.2011.0382.
13. Z. Fišar, N. Singh, and J. Hroudová, *Toxicology letters*, 231(1), 62-71 (2014); doi: 10.1016/j.toxlet.2014.09.002.
14. B. M. Ford, S. Tai, W. E. Fantegrossi, and P. L. Prather, *Trends in pharmacological sciences*, 38(3), 257-276 (2017); doi: 10.1016/j.tips.2016.12.003.
15. J. M. Franklin and G. A. Carrasco, *Synapse (New York, N.Y.)*, 67(3), 145-59 (2013); doi: 10.1002/syn.21626.

16. T. F. Gamage, C. E. Farquhar, R. J. McKinnie, R. C. Kevin, et al., *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 368(3), 414-422 (2019); doi: 10.1124/jpet.118.254425.
17. F. Grotenhermen, *Clinical pharmacokinetics*, 42(4), 327-60 (2003); doi: 10.2165/00003088-200342040-00003.
18. A. C. Howlett and M. E. Abood, *Advances in pharmacology* (San Diego, Calif.), 80, 169-206 (2017); doi: 10.1016/bs.apha.2017.03.007.
19. D. R. Janero and A. Makriyannis, *Expert opinion on emerging drugs*, 14(1), 43-65 (2009); doi: 10.1517/14728210902736568.
20. S. R. Kim, Y. C. Chung, E. S. Chung, K. W. Park, et al., *Molecular neurobiology*, 35(3), 245-54 (2007); doi: 10.1007/s12035-007-0030-1.
21. R. B. Laprairie, A. M. Bagher, M. E. Kelly, and E. M. Denovan-Wright, *British journal of pharmacology*, 172(20), 4790-805 (2015); doi: 10.1111/bph.13250.
22. R. B. Laprairie, K. Vemuri, E. L. Stahl, A. Korde, et al., *Molecular pharmacology*, 96(5), 619-628 (2019); doi: 10.1124/mol.119.116483.
23. R. J. Leo and P. D. Regno, *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 2(6), 194-204 (2000); doi: 10.4088/pcc.v02n0601.
24. D. Luethi and M. E. Liechti, *Archives of toxicology*, 94(4), 1085-1133 (2020); doi: 10.1007/s00204-020-02693-7.
25. K. Mackie, *Life sciences*, 77(14), 1667-73 (2005); doi: 10.1016/j.lfs.2005.05.011.
26. S. Mallipeddi, D. R. Janero, N. Zvonok, and A. Makriyannis, *Biochemical pharmacology*, 128, 1-11 (2017); doi: 10.1016/j.bcp.2016.11.014.
27. C. Manera, C. Arena, and A. Chicca, *Recent patents on CNS drug discovery*, 10(2), 142-156 (2016); doi: 10.2174/1574889810666160519113853.
28. I. J. McGilveray, *Pain research & management*, 10 Suppl A, 15a-22a (2005); doi: 10.1155/2005/242516.
29. G. Meredith, M. DeLollis, and M. U. Shad, *Medical Cannabis and Cannabinoids*, 3(1), 74-75 (2020); doi: 10.1159/000506635.
30. M. Metna-Laurent, M. Mondésir, A. Grel, M. Vallée, et al., *Current protocols in neuroscience*, 80, 9.59.1-9.59.10 (2017); doi: 10.1002/cpns.31.
31. V. Micale, V. Di Marzo, A. Sulcova, C. T. Wotjak, et al., *Pharmacology & therapeutics*, 138(1), 18-37 (2013); doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.002.
32. N. Naderi, E. Shafieirad, D. Lakpoor, A. Rahimi, et al., *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR*, 14(Suppl), 115-20 (2015).

33. V. Nadler, R. Mechoulam, and M. Sokolovsky, *Neuroscience letters*, 162(1-2), 43-5 (1993); doi: 10.1016/0304-3940(93)90555-y.
34. S. R. Nahorski, *British journal of pharmacology*, 147 Suppl 1(Suppl 1), S38-45 (2006); doi: 10.1038/sj.bjp.0706468.
35. W. F. Pendergraft, 3rd, L. C. Herlitz, D. Thornley-Brown, M. Rosner, et al., *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 9(11), 1996-2005 (2014); doi: 10.2215/cjn.00360114.
36. V. M. Pickel, J. Chan, C. S. Kearn, and K. Mackie, *The Journal of comparative neurology*, 495(3), 299-313 (2006); doi: 10.1002/cne.20881.
37. A. Porcu, M. Melis, R. Turecek, C. Ullrich, et al., *Neuropharmacology*, 133, 107-120 (2018); doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.024.
38. D. M. H. Schatzberg A. F.; Charles DeBattista, *Schatzberg's Manual of Clinical Psychopharmacology*. Ninth ed. 2019.
39. A. N. Schoffelmeer, F. Hogenboom, G. Wardeh, and T. J. De Vries, *Neuropharmacology*, 51(4), 773-81 (2006); doi: 10.1016/j.neuropharm.2006.05.019.
40. H. Sharir and M. E. Abood, *Pharmacology & therapeutics*, 126(3), 301-13 (2010); doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.02.004.
41. J. P. Silva, A. M. Araújo, P. G. de Pinho, H. Carmo, et al., *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 169(2), 422-435 (2019); doi: 10.1093/toxsci/kfz050.
42. P. Skolnick and R. Crystal, *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 127(2), 279-286 (2020); doi: 10.1007/s00702-019-02132-7.
43. K. Socała, D. Nieoczym, M. Pieróg, and P. Wlaź, *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 122(9), 1239-47 (2015); doi: 10.1007/s00702-015-1391-7.
44. M. Tham, O. Yilmaz, M. Alaverdashvili, M. E. M. Kelly, et al., *British journal of pharmacology*, 176(10), 1455-1469 (2019); doi: 10.1111/bph.14440.
45. K. Tomiyama and M. Funada, *Toxicology letters*, 207(1), 12-7 (2011); doi: 10.1016/j.toxlet.2011.08.021.
46. K. Tomiyama and M. Funada, *Toxicology and applied pharmacology*, 274(1), 17-23 (2014); doi: 10.1016/j.taap.2013.10.028.
47. M. Vallée, S. Vitiello, L. Bellocchio, E. Hébert-Chatelain, et al., *Science (New York, N.Y.)*, 343(6166), 94-8 (2014); doi: 10.1126/science.1243985.
48. C. H. Vinkers, J. K. Tijdkink, J. J. Luykx, and R. Vis, *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 155(35), A4900 (2012).

49. X. F. Wang, E. Galaj, G. H. Bi, C. Zhang, et al., British journal of pharmacology, 177(8), 1865-1880 (2020); doi: 10.1111/bph.14958.
50. M. Welliver, Gastroenterology Nursing, 39(2), 137-139 (2016); doi: 10.1097/SGA.0000000000000236.
51. J. L. Wiley, T. W. Lefever, J. A. Marusich, M. Grabenauer, et al., Neuropharmacology, 110(Pt A), 143-153 (2016); doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.016.
52. M. P. Wilson, D. Pepper, G. W. Currier, G. H. Holloman, Jr., et al., The western journal of emergency medicine, 13(1), 26-34 (2012); doi: 10.5811/westjem.2011.9.6866.
53. S. Zou and U. Kumar, International journal of molecular sciences, 19(3) (2018); doi: 10.3390/ijms19030833.