

УДК 615.099 : 615.279

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИЗАЙНЕРСКИХ НАРКОТИКОВ ИЗ ГРУППЫ СИНТЕТИЧЕСКИХ ОПИОИДОВ

А.И. Головкин, М.Б. Иванов,
В.Л. Рейнюк, Ю.Ю. Ивницкий,
В.А. Баринов, В.К. Бородавко

ФГБУН «Институт токсикологии
Федерального медико-
биологического агентства», 192019,
г. Санкт-Петербург, Российская
Федерация

Представлена токсикологическая характеристика дизайнерских наркотиков из группы синтетических опиоидов. Рассмотрены исторические аспекты внедрения таких наркотиков в незаконный оборот. В странах Евросоюза за период 2005-2017 гг. на нелегальном рынке выявлено 38 синтетических опиоидов, из которых 22 агента принадлежат к производным фентанила. Широкое распространение синтетических опиоидов среди наркозависимых сопровождалось увеличением числа смертельных передозировок. В США за период с 1999 г. по 2017 г. число смертельных отравлений от синтетических опиоидов фентанилового ряда выросло в 40,3 раза. Сходная ситуация формируется и в других странах. Это связано с тем, что биологическая активность и токсичность синтетических опиоидов значительно превосходят соответствующие показатели морфина и героина. Рассмотрены различия метаболизма героина и синтетических опиоидов. Приводятся данные о токсичности синтетических опиоидов. Обсуждаются нейромедиаторные механизмы угнетения ими дыхания, в том числе нарушения опиоидергических, ГАМК-ергических, глутаматергических и серотонинергических нейромедиаторных систем. Дается краткая характеристика антидотной активности антагонистов опиоидных рецепторов при острых отравлениях синтетическими опиоидами.

Ключевые слова: дизайнерские наркотики из группы синтетических опиоидов, опиоидная эпидемия, метаболизм и токсичность опиоидов, угнетение дыхания, антидоты для лечения острых отравлений синтетическими опиоидами.

Введение. Под дизайнерскими наркотиками понимают психоактивные вещества (ПАВ), не включенные в ограничительные списки, что позволяет осуществлять их неконтролируемый оборот [1]. Такие соединения обозначают также как «психоактивные вещества, разрабатываемые с целью обхода действующего законодательства, синтетические заменители какого-либо натурального вещества, полностью воспроизводящие наркотические свойства последнего, либо близкие, но не идентичные по строению вещества, как обладающие, так и не обладающие сходной фармакологической активностью. Как правило, представляют собой аналоги или производные уже существующих наркотиков, созданные путём изменений различного характера

в их химической структуре, реже – путём создания качественно новых препаратов, обладающих свойствами уже известных наркотиков» [2].

Термин «дизайнерские наркотики» чаще встречается в научных публикациях, в то время как в официальных документах Европейского мониторингового Центра по наркотикам и наркомагии (The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA) и Управления ООН по наркотикам и преступности (United Nations Office on Drugs and Crime, UNODC) используется понятие «новые психоактивные вещества» – new (novel) psychoactive substances [3, 4].

К настоящему времени в странах Евросоюза общее число контролируемых ПАВ превысило 670 наименований. Число ПАВ, контролируемых

Головкин Александр Иванович (Golovko Aleksandr Ivanovich), доктор медицинских наук профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт токсикологии ФМБА России», prgolovko@inbox.ru

Иванов Максим Борисович (Ivanov Maksim Borisovich), доктор медицинских наук, директор Института токсикологии ФМБА России, kbbk@bk.ru

Рейнюк Владимир Леонидович (Rejniuk Vladimir Leonidovich), доктор медицинских наук, заместитель Института токсикологии ФМБА России, vladton@mail.ru
Ивницкий Юрий Юрьевич (Ivnitsky Yurij Yur'evich), доктор медицинских наук профессор, заведующий отделом Института токсикологии ФМБА России, peugierig@mail.ru

Баринов Владимир Александрович (Barinov Vladimir Aleksandrovich), доктор медицинских наук профессор, ведущий научный сотрудник Института токсикологии ФМБА России, vladbar@front.ru

Бородавко Виктор Константинович (Borodavko Viktor Konstantinovich), доктор медицинских наук профессор, ведущий научный сотрудник Института токсикологии ФМБА России, institute@toxicology.ru

ООН, в два раза меньше. За период 2005-2017 гг. в незаконном обороте больше всего выявлено синтетических каннабиноидов – 179 наименований. Далее следуют синтетические катиноны – 127, фенилэтиламины – 77, синтетические опиоиды – 38 (из них 28 – фентанилы), арилалкиламины – 35, триптамины – 27, бензодиазепины – 23 и другие менее многочисленные группы [5]. В 2017 г. впервые число вновь выявленных в незаконном обороте синтетических опиоидов превысило соответствующие показатели для синтетических каннабиноидов и катинонов. Так, количество синтетических опиоидов составило 13 (в том числе 10 фентанилов), катинонов – 12, синтетических каннабиноидов – 10. Всего в 2017 г. на наркорынке впервые выявлено 51 психоактивное вещество [5]. Синтетические опиоиды отличаются высокой токсичностью и выраженным наркогенным потенциалом. Использование их в качестве заменителей героина сопровождалось многочисленными смертельными передозировками в США [6–9]. Сходная ситуация складывается и в странах Евросоюза [5, 7]. В данном обзоре представлены сведения о биологической активности синтетических опиоидов, их токсичности и опасности внедрения в незаконный оборот.

История использования опиатов и опиоидов

Опиатами считаются алкалоиды, входящие в состав высушенного млечного сока мака снотворного (*Papaver somniferum*), опия. Из опия выделены морфин, кодеин, папаверин, наркотин, лауданозин и др. (всего более 50 алкалоидов) [10, 11]. Опиоиды, т.е. напоминающие опиаты – значительно более многочисленная группа. Сюда включают синтетические препараты (трамадол, метадон, буторфанол, фентанилы и пр.) и пептиды, являющиеся естественными агонистами опиоидных рецепторов (эндорфины, энкефалины, динорфины, эндоморфины), а также эндогенный морфин [11–14]. Выделяют также полусинтетические опиоиды героин (син.: диацетилморфин, синтезируется посредством ацетилирования опия) и дезоморфин (син.: «крокодил», получают из кодеина) [15, 16]. Некоторые обезболивающие лекарственные препараты (гидрокодон, оксикодон, эторфин, бупренорфин и др.) также относятся к полусинтетическим опиоидам, поскольку синтезируются из алкалоидов опия. Иногда под опиоидами понимают совокупность алкалоидов мака (опиатов), эндогенных, синтетических и полусинтетических опиоидов [8, 17].

Опиаты и опиоиды объединяют сходные биологические эффекты: анальгезирующее и седативное действия, наркогенный (аддиктивный) потенциал, угнетение дыхания, высокая токсичность [8, 12, 18]. Кроме того, соединения обеих групп относятся к полным или частичным аго-

нистам, смешанным агонистам/антагонистам μ -, δ - и κ -опиоидных рецепторов [8, 19, 20].

Опиум применяется не менее 6 тыс. лет в качестве лекарственного средства, а также в рекреационных, т.е. немедицинских целях (курение, прием внутрь) [10, 15]. Основным алкалоидом опия, морфин, выделен немецким фармакологом Фридрихом Сертюрнером в 1804 г. Сертюрнер выявил выраженную токсичность агента. Есть сведения, что первая смертельная передозировка произошла 1850 г. Изобретатель шприца, шотландский врач Alexander Wood выполнил инъекцию морфина своей жене. В результате развилось тяжелое отравление, и женщина погибла (цит. по [21]). Возможно, что приведенный случай в действительности не имел места [22].

Синтез героина в 1874 г. преследовал цель получить новое обезболивающее средство. Однако токсичность препарата и его высокий наркогенный потенциал ограничивали клиническое применение. В начале 20-го в. героин стали запрещать во многих странах [23].

В последующем были получены другие полусинтетические опиоиды, в том числе бупренорфин, оксикодон, дезоморфин и др. [2, 10]. Первым синтетическим опиоидом стал метадон (6-диметиламино-4,4-дифенил-3-гептанон) [24]. Вначале его рассматривали как анальгетик длительного действия, но основное применение препарат нашел в системе заместительной терапии при героиновой зависимости (с 1964 г.) [25]. В дальнейшем был установлен высокий аддиктивный потенциал и выраженная токсичность. Метадон способен вызывать смертельные передозировки. В нелегальном обороте наркотик появился в середине 70-х гг. [24].

Фентанил синтезирован в 1959 г. [18] (по другим данным – в 1960 г.), в Бельгии. Основным разработчиком новой группы анальгетиков была фирма Janssen Pharmaceutica [12, 14, 26]. Считается, что общее число синтезированных фентанилов достигает 1400 [12, 13, 18]. Клиническое применение получили только фентанил, альфентанил, суфентанил и ремифентанил, а карфентанил и тиафентанил¹ применяют в ветеринарной практике для обезболивания крупных животных [14].

В нелегальном обороте фентанилы появились в 1979 г., когда на наркорынке Калифорнии выявлены запрещенные производные фентанила α -метилфентанил, 3-метилфентанил, 4-фторфентанил и др. под общим названием «China White» [26]. Результатом стало увеличение числа смертельных передозировок у опиоидных наркоманов, поскольку фентанилы по биологической активности и токсичности значительно превос-

¹ Не следует путать с тиафентанилом, который относится к запрещенным препаратам и не используется в клинической, или в ветеринарной практике.

ходили морфин и героин [8, 11–14]. Например, обезболивающая активность и способность угнетать дыхание у фентанила в 50 раз выше по сравнению с героином [6], а по сравнению с морфином – в 10-500 раз [27, 28]. Карфентанил по тем же показателям превосходит фентанил в 100 раз, а морфин – в 10000 раз [6, 11].

Как отмечено выше, в странах Евросоюза в незаконном обороте обнаружены 38 синтетических опиоидов, в большинстве своем относящихся к дериватам фентанила. В 2017 г. на наркорынке впервые выявлены циклопентилфентанил, бензодиоксол-фентанил, бензоилфентанил, фенилпропаноилфентанил, тетраметилциклопропилфентанил, циклопропилфентанил, U-48800, U-51754 и другие синтетические опиоиды [5].

Опиоидная эпидемия

Многочисленные отравления опиоидами, в том числе и смертельные, происходили вслед за внедрением препарата в клиническую практику, или в незаконный оборот. Так было с героином, оксикодоном, метадоном, дериватами фентанила и иными агентами. Наиболее массовые случаи передозировок наблюдались после появления на наркорынке фентанила и его производных. Выше рассмотрена ситуация в Калифорнии, связанная с поступлением в уличную продажу α -метилфентанила, 3-метилфентанила, 4-фторфентанила и др. препаратов под видом героина [26]. Еще один пример – многочисленные смертельные отравления в Нью-Йорке в 1991 г., причиной которых стало употребление героиновыми наркоманами смеси фентанилов под названием «Tango and Cash» [28].

В последующем ситуация только ухудшалась. Число смертей, вызванных синтетическими опиоидами, из года в год возрастало. Это позволило говорить о развитии опиоидной эпидемии [6–9], или опиоидного кризиса [29, 30]. Причем такое определение применимо не только к ситуации в США, где положение наиболее сложное, но и к странам Евросоюза [7, 31].

Динамику смертельных отравлений синтетическими опиоидами подробно отслеживают в США, сравнивая эти показатели с общим числом фатальных передозировок от наркотиков. Выяснено, что опиоидный кризис происходит на фоне роста количества смертельных отравлений от всех наркотических средств и психоактивных веществ. Так, в США за период с 1999 г. по 2014 г. количество умерших по этой причине возросло втрое [9, 30], а с 2002 г. по 2017 г. – в 3,1 раза [32]. Прирост числа смертельных передозировок от опиоидов (синтетических и полусинтетических) происходил значительно быстрее. Например, в 2014 г. от отравлений всеми наркотиками погибло 47055 чел., в том числе в 60,9% случаев при-

чиной смерти были опиоиды [9, 30]. За 2016 г. зарегистрировано 63632 смертельных отравлений наркотиками, 2/3 из которых – фатальные передозировки опиоидами [33]. Последние данные за 2017 г. свидетельствуют о сохранении обозначенных выше тенденций. Общее число умерших от отравлений наркотиками составило 72306 чел., в том числе от опиоидов – 49068 чел. Производные фентанила стали причиной смерти в 29406 случаях [32].

Судя по данным Национального института по вопросам злоупотребления наркотиками США (National Institute on Drug Abuse, NIDA), с 1999 г. по 2017 г. прирост числа смертельных передозировок от всех наркотиков в стране составил 4,3 раза, от кокаина – 3,8 раза, от героина – 8,1 раза, от синтетических опиоидов фентанилового ряда – 40,3 раза [32].

Приведённая информация базируется преимущественно на результатах судебно-токсикологической экспертизы. Наиболее часто в биосредах умерших обнаруживают два и более психоактивных вещества. Например, в случае опиоидов встречаются сочетания запрещенных препаратов (бутирилфентанил, 3-метилфентанил, ацетилфентанил, U-47700, фуранилфенианил, героин и др.), обезболивающих, приобретенных по рецептам, в том числе и по поддельным (трамадол, оксикодон, фентанил и др.). Часто обнаруживаются синтетические и полусинтетические опиоиды, распространяемые на наркорынке (оксикодон, фентанил, карфентанил, суфентанил и др.) [6, 8, 27, 31].

Следовательно, в США прирост числа смертельных передозировок от синтетических опиоидов многократно превышает соответствующий показатель для героина [9]. Сходная ситуация, хотя и с запозданием, постепенно развивается и в других странах: Австралии, Канаде, государствах Евросоюза [7, 18, 31].

В Европе первая вспышка смертельных отравлений фентанилом произошла в Швеции в 1994 г. В последующем за период 2005-2013 гг. около 1100 таких случаев произошло в Эстонии. Для сравнения, в Швеции с 2006 г. по 2013 г. зарегистрировано в общей сложности 180 смертей, связанных с фентанилом, в Германии (2007-2011 гг.) – 160 случаев, в Финляндии (2008-2010 гг.) – 40 смертей [31]. Есть основания предполагать, что в ближайшие годы опиоидная эпидемия будет распространяться по странам Евросоюза.

В работе [34] показано, что в январе-мае 2017 г. в биосредах 25 британцев, умерших от передозировки опиоидами, впервые идентифицированы производные фентанила. В большинстве случаев выявлена смесь фентанила с карфентанилом (7 наблюдений), еще чаще – смесь фентанила с карфентанилом, фуранилфентанилом, 4-фтор-

бутирилфентанилом или бутирилфентанилом – 13 случаев. У 5 умерших обнаружен только карфентанил. Авторы полагают, что истинное число смертельных передозировок дериватами фентанила и иными синтетическими опиоидами по стране значительно больше [34]. По мнению J. Mounteney и др. (2015), единичные смертельные отравления синтетическими опиоидами у героинового наркоманов происходили в Великобритании на протяжении нескольких лет [31].

Итак, на нелегальном рынке многих стран является все большее число дизайнерских синтетических опиоидов. Как следствие – резкое увеличение числа фатальных передозировок у наркозависимых.

Токсикокинетика опиоидов

Строение синтетических и полусинтетических опиоидов отличается многообразием. Поэтому наркотики разных классов имеют особые пути биотрансформации. К примеру, героин подвергается двойному деацетилированию с участием сывороточной холинэстеразы (КФ 3.1.1.8. – ацилхолинацилгидролаза; бутирилхолинэстераза; ложная холинэстераза) и ацетилхолинэстеразы эритроцитов (КФ 3.1.1.7. – ацетилхолингидролаза; истинная холинэстераза) [10, 35]. Промежуточным продуктом деацетилирования является активный метаболит 6-моноацетилморфин. Образующийся морфин вступает во вторую фазу метаболизма, реакцию глюкуронидной конъюгации, которую катализирует уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераза. Продукты глюкуронизации морфина морфин-3-β-глюкуронид и морфин-6-β-глюкуронид отличаются по биологической активности. Так, морфин-6-β-глюкуронид обладает высоким сродством к опиоидным рецепторам, что обеспечивает ему выраженную обезболивающую активность. Напротив, морфин-3-β-глюкуронид повышает болевую чувствительность, и этот эффект не связан с опиоидергической нейротрансдукцией [36]. Период полувыведения героина из плазмы крови составляет 30-40 мин, а морфина – 2-3 ч [10].

Иначе выглядит метаболизм синтетических опиоидов, в том числе и фентанилов. Подобные агенты в первой фазе биотрансформации подвергаются N-деалкилированию, ароматическому гидроксильному фенилэтильного фрагмента, а также окислению по алкильной цепи. Перечисленные реакции катализируют микросомальные монооксигеназы, ведущей из которых считается изофермент CYP3A4 [12-14, 27, 29]. Исключение составляет ремифентанил, биотрансформация которого включает гидролитические изменения под воздействием эстераз крови и тка-

ней, хотя какая-то часть наркотика подвергается воздействию цитохрома CYP3A4 [37].

Основным путем деградации производных фентанила считается окислительное N-деалкилирование пиперидинового кольца. Образующиеся метаболиты подвергаются окислительным и гидролитическим превращениям, вступают в реакции глюкуронидной конъюгации и выводятся с мочой. В первой и второй фазах биотрансформации образуется несколько соединений, например, для карфентанила – не менее 12 [12, 27]. Интермедиаты обеих фаз метаболизма синтетических опиоидов биологически неактивны [10, 14, 27, 28]. В первой фазе метаболизма образуются одинаковые агенты, что затрудняет экспертизу отравлений. Например, продуктом окислительного N-деалкилирования пиперидинового кольца суфентанила, карфентанила и ремифентанила является одно и то же соединение, норкарфентанил [28].

Период полувыведения фентанила и его дериватов, используемых в клинической практике, как правило, не превышает 10-30 мин. Это время может возрастать за счет энтерогепатической циркуляции [10].

Механизмы и скорость метаболизма нелегальных синтетических опиоидов изучены недостаточно [12-14, 16]. Известно, что период полувыведения карфентанила значительно превосходит соответствующий показатель для основного антагониста, налоксона [12]. Следовательно, при лечении таких отравлений потребуются многократное введение антагониста.

Таким образом, если в результате метаболизма полусинтетического опиоида героина образуется несколько биологически значимых промежуточных продуктов, то биотрансформация синтетических препаратов, в том числе фентанилов, приводит к утрате активности первичных агентов [14, 27].

Однако при рассмотрении токсикокинетики опиоидов обращают на себя внимание и общие свойства: высокая липофильность и способность легко преодолевать тканевые барьеры, в том числе и гематоэнцефалический [13, 14].

Биологическая активность синтетических опиоидов и их токсичность

Проявлениями биологической активности синтетических опиоидов считаются обезболивающие (антиноцицептивные), седативные, снотворные, каталептогенные (иммобилизирующие, или обездвиживающие), эйфоризирующие эффекты, ослабление перистальтики кишечника, угнетение спонтанной двигательной активности и дыхания, нарушение зрения и когнитивных функций и т.д. [7, 8, 12, 18, 29]. При хронической наркотизации формируются «традиционные» синдромы

опийной наркомании: толерантности, психической зависимости, абстинентный [18, 38].

Анальгезирующие, седативные, снотворные эффекты рассматриваются как положительные при оперативных вмешательствах, для устранения болевого синдрома различной этиологии (например, использование фентанила, альфентанила, ремифентанила). Для специалистов в области ветеринарии более важными являются антиноцицептивные, седативные и обездвиживающие эффекты таких препаратов (например, карфентанила и тиафентанила) [12, 14]. Наркологи и психиатры нежелательным проявлением действия опиоидов считают эйфорию, поскольку она является основой формирования синдрома психической зависимости – важнейшего компонента наркотической зависимости [39]. Формирование толерантности при длительном употреблении обезболивающих препаратов из группы синтетических опиоидов вынуждает лечащих врачей повышать дозы, что сопровождается усилением побочных эффектов [40], например, угнетением дыхания, запорами, нарушением сна и пр. Между тем, недостаточное обезболивание у пациентов, перенесших оперативное вмешательство, считается одной из причин воспалительных процессов в легких и бронхах [41].

Высокая токсичность опиатов/опиоидов обнаруживалась довольно быстро после их внедрения в клинику или в нелегальный оборот. Смертельные дозы для взрослого человека при приеме внутрь выглядят следующим образом: морфин – более 200 мг; героин – от 75 мг до 375 мг; гидрокодон – около 90 мг; оксикодон – более 80 мг; фентанил – 2 мг; кодеин 500-1000 мг. При наличии толерантности дозы могут возрастать многократно. Напротив, для лиц с повышенной чувствительностью летальный эффект может наступить после приема меньших количеств препаратов [7, 34, 42]. Минимальная доза для карфентанила (анальгетический эффект) – 1 мкг, смертельная доза неизвестна [11].

Как отмечалось выше, синтетические опиоиды являются агонистам μ -, δ - и κ -опиоидных рецепторов. Это обеспечивает активацию опиоидергических нейромедиаторных систем. Опиоидные (опиоидергические) нейромедиаторные системы, именуемые также эндогенными опиоидными системами [43, 44], включают множество нейронов, синтезирующих опиоидные нейропептиды (бета-эндорфин, мет- и лей-энкефалины и динорфины). Совокупность опиоидергических нейронов, пептидов, их рецепторов и систем трансдукции можно назвать опиоидными нейромедиаторными системами [44, 45].

Развитие биологических эффектов синтетических опиоидов реализуется с участием всех трех типов опиоидных рецепторов. Подтверждением

служат сведения о способности неизбирательных антагонистов налоксона, налтрексона, налмефена и др. устранять большинство проявлений воздействия опиоидами [6, 8, 21].

Фармакологические и токсические эффекты синтетических опиоидов реализуются посредством модуляции сопряженных систем нейротрансдачи: моноаминергических (дофаминовой, норадреналиновой, серотониновой), аминергических (ГАМК-ергической, глутаматергической, глицинергической), холинергических и др. [19, 20].

Так, в развитие анальгезии вовлечены катехоламинергические (дофаминергические и норадренергические) структуры, эйфоризирующее действие связано с модуляцией дофаминергических систем, механизм угнетения дыхания включает изменения нейротрансдачи с участием глутамата, ГАМК, серотонина [19, 20, 46].

Важнейшим проявлением токсического действия дизайнерских наркотиков-опиоидов считается угнетение дыхания [17, 21, 46, 47]. Остановка дыхания является основной причиной смерти при передозировках у героиновых наркоманов, что должны учитывать врачи скорой помощи и токсикологи² [17, 49, 50].

Как известно, угнетение дыхательного центра опиоидами реализуется посредством модуляции других нейромедиаторных систем. В частности, глутаматергической и ГАМК-ергической [50]. Вероятно, регуляция дыхания строится на реципрокных отношениях этих систем [51, 52]. Ослабление высвобождения глутаминовой кислоты агонистами опиоидных рецепторов сопровождается нарастанием ингибирующего действия ГАМК на дыхательный центр (угнетение функции внешнего дыхания). Не исключается и периферический механизм угнетения (депрессии) дыхания, реализуемый с участием хеморецепторов [50].

В регуляцию центральных механизмов дыхания у млекопитающих вовлечены все три типа опиоидных рецепторов. Экспериментально установлено, что возбуждение μ - и δ -рецепторов сопровождается депрессией дыхания. Роль κ -рецепторов не столь однозначна. Агонисты названных рецепторов либо не влияют на дыхание, либо умеренно активируют его. Более вероятно вовлечение в угнетение дыхания низкоаффинных μ -рецепторов, именуемых μ_2 -рецепторами [19, 20, 53]. С другой стороны, есть мнение, что фентанил и его производные могут подавлять функцию дыхательного центра посредством активации высокоаффинных μ -опиоидных рецепторов

² Передозировки являются важной, но не единственной причиной смертности наркоманов. На ее долю приходится 25-50% от всех летальных случаев у этой категории больных. Другими причинами являются завершённые суициды, травмы, СПИД и пр. [48].

(μ_1 -рецепторы). Это подтверждают эксперименты на крысах, отравленных морфином, фентанилом или его производными. Специфический антагонист μ_1 -рецепторов налоксоназин ослаблял угнетение дыхания только при интоксикациях фентанилом и его гомологами [54]. L. Chevillard и др. (2010) склонны считать, что и при отравлениях метадоном для депрессии дыхания более значимы μ_1 -опиоидные рецепторы. По их мнению, роль высоко- и низкоаффинных опиоидных рецепторов в патогенезе нарушений функции дыхательного центра не может считаться окончательно выясненной [55].

В последние годы установлено, что в развитие депрессии дыхания при интоксикациях опиатами/опиоидами, помимо глутаматергических и ГАМК-ергических, вовлечены и другие нейромедиаторные системы. В частности, показано участие в регуляции дыхательного центра серотониновых рецепторов подтипа 5-НТ_{1А}³. Агонисты соответствующих рецепторов 8-гидрокси-2-(ди-*n*-пропиламино)тетралин (8-ОН-ДРАТ) и бупирон ослабляли угнетение дыхания у грызунов и у коз, вызванное опиатами/опиоидами. Обезболивающее действие наркотиков при этом не снижалось [21].

Еще один 5-НТ_{1А}-агонист, бефирadol (син.: F13640, NLX-112), уменьшал депрессию дыхания у крыс (новорожденные и взрослые грызуны линии Спрейг-Доули), получавших фентанил. Препарат также подавлял антиноцицептивные и седативные эффекты анальгетика. При изолированном введении бефирadol вызывал гипералгезию, учащение дыхания, подергивание головой, изменения позы животных [46].

Следующая перспективная группа препаратов, ослабляющих депрессию внешнего дыхания, – агонисты серотониновых рецепторов подтипа 5-НТ_{4А}. Стимуляция 5-НТ_{4А}-рецепторов агонистом ВІMU-8 (мозаприд) ослабляла нарушения дыхания у крыс, получавших фентанил. Анальгетическая активность наркотика не уменьшалась [56].

Пока не удается провести успешные клинические испытания 5-НТ_{4А}-агонистов из-за невозможности достичь нужных концентраций препаратов в ЦНС [21].

Изучается также возможность ослабления угнетения дыхания опиоидами с помощью положительных аллостерических модуляторов ре-

цепторов глутаминовой кислоты типа АМРА⁴. Такие соединения не обладают внутренней активностью (т.е. не являются агонистами АМРА-рецепторов), но усиливают передачу нервного импульса, инициированную глутаматом. Их общее название – ампакины. Предполагается использовать их при лечении болезней Альцгеймера, Паркинсона, шизофрении в качестве ноотропных средств. Ампакины СХ-546 и СХ-717 (оба принадлежат к бензамидам) ослабляли депрессию легочной вентиляции у крыс на фоне фентанила и не влияли на обезболивающие эффекты наркотика [57]. Предварительные клинические испытания также были обнадеживающими [21].

Антидотная терапия острых отравлений синтетическими опиоидами

Для лечения острых отравлений синтетическими опиоидами, в отличие от передозировок другими дизайнерскими наркотиками (психостимуляторами, галлюциногенами, синтетическими каннабиноидами), существуют эффективные антидоты. Таковыми являются антагонисты опиоидных рецепторов [14, 21, 27, 58].

Основной препарат из этой группы – налоксон (табл.). Синтезирован в 1960 г. [21], а в клиническую практику внедрен в 1971 г. [59]. Налоксон эффективнее применявшихся ранее в качестве антидотов смешанных антагонистов/агонистов опиоидных рецепторов налорфина и левалорфана. Считается антидотом выбора при передозировках синтетическими опиоидами [27, 58, 60]. При тяжелых отравлениях опиоидами, а также при передозировках наркотиками с длительным периодом полувыведения (например, карфентанилом) требуются неоднократные внутривенные инъекции [6, 27, 60]. В таких случаях целесообразно использовать длительное капельное внутривенное введение препарата до общей дозы 10 мг и более [6, 58]. Разработана также назальная форма налоксона – спрей назальный. Это существенно упрощает оказание помощи при передозировках дизайнерскими синтетическими опиоидами [58].

Налтрексон, как и налоксон, является высокоаффинным неизбирательным антагонистом опиоидных рецепторов. Для лечения острых отравлений опиоидами не применяется из-за отсутствия инъекционной лекарственной формы (табл.). Основная область его применения – использование в схемах противорецидивной терапии опиоидной наркомании и алкоголизма, а также при проведении ультрабыстрой опиатной детоксикации [61].

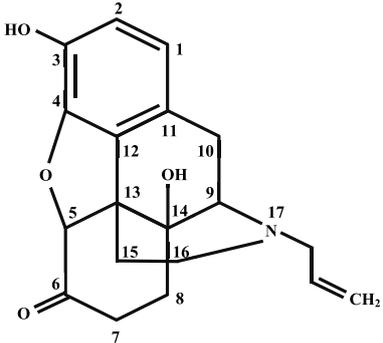
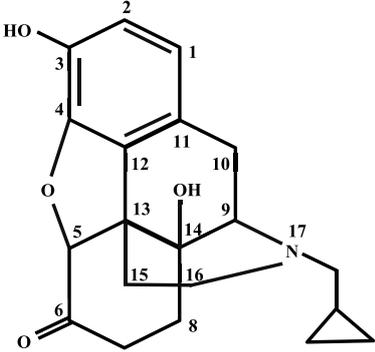
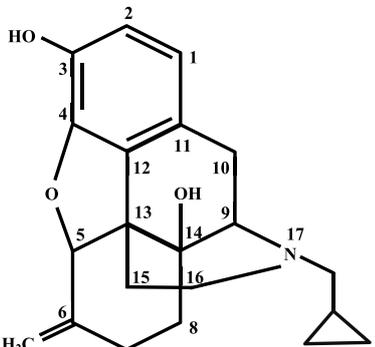
Еще один антидот – смешанный антагонист/агонист опиоидных рецепторов налмефен (табл.).

⁴ АМРА – α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (α -аминометилизоксазолпропионовая кислота).

³ На настоящий момент выделяют не менее 14 подтипов серотониновых рецепторов (5-НТ_{1А-Е}, 5-НТ_{2А-С}, 5-НТ₃, 5-НТ₄, 5-НТ_{5А-В}, 5-НТ₆ и 5-НТ₇). Все они являются метаботропными, за исключением 5-НТ₃-рецепторов: синаптическая передача с их участием сопровождается изменением ионных токов и деполяризацией нейрональных мембран (ионотропные рецепторы).

Таблица

Значения периодов полувыведения опиоидных антагонистов из плазмы крови людей (ч) [63], с изменениями и дополнениями

Антагонист	Рыночные названия	$T_{1/2}$, ч	Наличие лекарственной формы	
			Для внутривенного введения	Для приема внутрь
 <p>Налоксон</p>	Narcan, Nalone, Evzio, Prenoxad Injection, Narcanti, Narcotan и др.	1-1,5	Есть	Нет
 <p>Налтрексон</p>	Antaxon, Abernil, Nalerona, Trexan, Vivitrol, Revia, Depade и др.	3,9-10,3	Нет	Есть
 <p>Налмефен</p>	Lemeng, Revex, Selincro, Shuna и др.	10,8	Есть	Есть

На μ - и δ -рецепторах он проявляет свойства антагониста. Для κ -рецепторов налмефен является агонистом [62]. Преимуществом налмефена считается возможность использования в любых ле-

карственных формах. Кроме того, препарат имеет длительный период элиминации. Это важно при лечении острых отравлений синтетическими опиоидами в больших дозах, а также при пе-

редозировках наркотиками с медленным метаболизмом (карфентанил). Широкое использование налмефена ограничивает его высокая стоимость [60].

Заключение. Дизайнерские наркотики из группы синтетических опиоидов в последние годы получили широкое распространение в нелегальном обороте. Большинство препаратов принадлежат к производным фентанила. Синтетические опиоиды обладают выраженной биологической активностью и высокой токсичностью. Как результат – быстрое нарастание числа смертельных передозировок среди потребителей героина в США. В настоящее время подобный процесс развивается и в других странах.

Токсические эффекты синтетических опиоидов реализуются с участием опиоидных рецепторов, в первую очередь, μ - и δ -подтипов. Важную роль играют также сопряженные нейромедиаторные системы. В частности, такие взаимодействия вовлечены в механизмы угнетения дыхания.

Для лечения острых отравлений синтетическими опиоидами, в отличие от передозировок другими дизайнерскими наркотиками (синтетическими каннабиноидами, психостимуляторами, галлюциногенами), существуют эффективные антидоты. Основными антидотами считаются налоксон и налмефен, проявляющие свойства антагонистов опиоидных рецепторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES:

1. Головкин А.И., Башарин В.А., Иванов М.Б., Баринков В.А., Бонитенко Е.Ю. Дизайнерские наркотики. Классификации, механизмы токсичности. Наркология. 2015; 8: 69–85.
2. Designer drug (2018). Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Designer_drug (accessed 10 January 2019).
3. The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2018). Available at: http://www.emcdda.europa.eu/emcdda-home-page_en (accessed 10 January 2019).
4. United Nations Office on Drugs and Crime (2018). Available at: <https://www.unodc.org/> (accessed 10 January 2019).
5. EMCDDA-Europol 2017 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA (2018). Available at: http://www.emcdda.europa.eu/publications/implementation-reports/2017_en (accessed 10 January 2019).
6. Cole J.B., Nelson L.S. Controversies and carfentanil: We have much to learn about the present state of opioid poisoning. *Am. J. Emerg. Med.* 2017; 35 (11): 1743–1745.
7. Pichini S., Solimini R., Berretta P., Pacifici R., Busardò F.P. Acute intoxications and fatalities from illicit fentanyl and analogues: An update. *Ther. Drug Monit.* 2018; 40 (1): 38–51.
8. Prekupec M.P., Mansky P.A., Baumann M.H. Misuse of novel synthetic opioids: A deadly new trend. *J. Addict. Med.* 2017; 11 (4): 256–265.
9. Rudd R.A., Seth P., David F., Scholl L. Increases in drug and opioid-involved overdose deaths - United States, 2010–2015. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2016; 65 (5051): 1445–1452.
10. Веселовская Н.В., Коваленко А.Е. Наркотики. Свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм. М.: Триада-Х; 2000.
11. Raffa R.B., Pergolizzi J.V. Jr., LeQuang J.A., Taylor R. Jr., NEMA Research Group., Colucci S., et al. The fentanyl family: A distinguished medical history tainted by abuse. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2018; 43 (1): 154–158.
12. Misailidi N., Papoutsis I., Nikolaou P., Dona A., Spiliopoulou C., Athanaselis S. Fentanyl continues to replace heroin in the drug arena: the cases of oxycodone and carfentanil. *Forensic Toxicol.* 2018; 36 (1): 12–32.
13. Misailidi N., Papoutsis I., Nikolaou P., Katselou M., Spiliopoulou C., Athanaselis S. Fentanyl/fentanyl: another fentanyl analogue, another hazard for public health. *Forensic Toxicol.* 2018; 36 (1): 1–11.
14. Ujváry I., Jorge R., Christie R., Le Ruez T., Danielsson H.V., Kronstrand R. et al. Acryloylfentanyl, a recently emerged new psychoactive substance: a comprehensive review. *Forensic Toxicol.* 2017; 35 (2): 232–243.
15. Погосов А.В., Мустафетова П.К. Опиоидные наркомании: история учения, этнокультуральные аспекты, клиника, лечение. М.: Белые альвы; 1998.
16. Katselou M., Papoutsis I., Nikolaou P., Spiliopoulou C., Athanaselis S. A “krokodil” emerges from the murky waters of addiction. *Abuse trends of an old drug.* *Life Sci.* 2014; 102 (2): 81–87.
17. Logan B.K., Mohr A.L.A., Friscia M., Krotulski A.J., Papsun D.M., Kacinko S.L. et al. Reports of adverse events associated with use of novel psychoactive substances, 2013–2016: A review. *J. Anal. Toxicol.* 2017; 41 (7): 573–610.
18. Fentanyl and its analogues - 50 years on (2017). Available at: https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_17_web.pdf (accessed 10 January 2019).
19. Dhawan B.N., Cesselin F., Raghurir R., Reisine T., Bradley P.B., Portoghese P.S. et al. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol. Rev.* 1996; 48 (4): 567–592.
20. Singh V.K., Bajpai K., Biswas S., Haq W., Khan M.Y., Mathur K.B. Molecular biology of opioid receptors: recent advances. *Neuroimmunomodulation.* 1997; 4 (5–6): 285–297.
21. Dahan A., Aarts L., Smith T.W. Incidence, reversal, and prevention of opioid-induced respiratory depression. *Anesthesiology.* 2010; 112 (1): 226–238.
22. Davenport-Hines R. The pursuit of oblivion: A global history of narcotics. New York: W.W. Norton & Company, Inc.; 2003.
23. History of heroin. UNODC (1953). Available at: https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/bulletin/bulletin_1953-01-01_2_page004.html (accessed 10 January 2019).
24. Payte J.T. A brief history of methadone in the treatment of opioid dependence: a personal perspective. *J. Psychoactive Drugs.* 1991; 23 (2): 103–107.
25. Dole V.P., Nyswander M.E. Heroin addiction - a metabolic disease. *Arch. Intern. Med.* 1967; 120 (1): 19–24.
26. Henderson G.L. Designer drugs: past history and future prospects. *J. Forensic Sci.* 1988; 33 (2): 569–575.
27. Armenian P., Vo K.T., Barr-Walker J., Lynch K.L. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. *Neuropharmacology.* 2018; 134 (Pt A): 121–132.
28. Recommended methods for the identification and analysis of fentanyl and its analogues in biological specimens. Manual for use by National drug analysis laboratories. UNODC (2017). Available at: https://www.unodc.org/documents/scientific/Recommended_methods_for_the_identification_and_analysis_of_Fentanyl.pdf (accessed 10 January 2019).
29. Suzuki J., El-Haddad S. A review: Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyl. *Drug Alcohol Depend.* 2017; 171: 107–116.
30. Vadivelu N., Kai A.M., Kodumudi V., Sramcik J., Kaye A.D. The opioid crisis: a comprehensive overview. *Curr. Pain Headache Rep.* 2018; 22 (3): Article 16. 6 p. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11916-018-0670-z> (accessed 10 January 2019).
31. Mounteney J., Giraudon I., Denissov G., Griffiths P. Fentanyl: Are we missing the signs? Highly potent and on the rise in Europe. *Int. J. Drug Policy.* 2015; 26 (7): 626–631.
32. Overdose death rates. National Institute on Drug Abuse (2018). Available at: <https://www.drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics/overdose-deaths> (accessed 10 January 2019).
33. Hedegaard H., Warner M., Miniño A.M. Drug overdose deaths in the United States, 1999–2016. *NCHS Data Brief.* 2017; 294: 1–8.
34. Hikin L., Smith P.R., Ringland E., Hudson S., Morley S.R. Multiple fatalities in the North of England associated with synthetic fentanyl analogue exposure: Detection and quantitation a case series from early 2017. *Forensic Sci. Int.* 2018; 282: 179–183.
35. Salmon A.Y., Goren Z., Avissar Y., Soreq H. Human erythrocyte but not brain acetylcholinesterase hydrolyses heroin to morphine. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1999; 26 (8): 596–600.
36. Christrup L.L. Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1997; 41 (1, Pt 2): 116–122.
37. Piazza O., Cascone S., Sessa L., De Robertis E., Lamberti G. The effect of liver esterases and temperature on remifentanyl degradation in vitro. *Int. J. Pharm.* 2016; 510 (1): 359–364.
38. Stevenson G.W., Luginbuhl A., Dunbar C., LaVigne J., Dutra J., Atherton P. et al. The mixed-action delta/mu opioid agonist MMP-2200 does not produce conditioned place preference but does maintain drug self-administration in rats, and induces in vitro markers of tolerance and dependence. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2015; 132: 49–55.
39. Zaczyn J.P., Lichtor J.L., Zaragoza J.G., de Wit H. Effects of fasting on responses to intravenous fentanyl in healthy volunteers. *J. Subst. Abuse.* 1992; 4 (2): 197–207.
40. Coluzzi F., Bifulco F., Cuomo A., Dauri M., Leonardi C., Melotti R.M. et al. The challenge of perioperative pain management in opioid-tolerant patients. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2017; 13: 1163–1173.
41. Liu S.S., Wu C.L. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesth. Analg.* 2007; 104 (3): 689–702.
42. Fentanyl: what is a lethal dosage? Oxford Treatment Center (2018). Available at: <https://www.oxfordtreatment.com/fentanyl/lethal-dose/> (accessed 10 January 2019).
43. Benarroch E.E. Endogenous opioid systems: current concepts and clinical correlations. *Neurology.* 2012; 79 (8): 807–814.
44. Holden J.E., Jeong Y., Forrest J.M. The endogenous opioid system and clinical pain management. *AACN Clin. Issues.* 2005; 16 (3): 291–301.
45. Cox B.M., Christie M.J., Devi L., Toll L., Traynor J.R. Challenges for opioid receptor nomenclature: IUPHAR Review 9. *Br. J. Pharmacol.* 2015; 172 (2): 317–323.
46. Ren J., Ding X., Greer J.J. 5-HT_{1A} receptor agonist Befiradol reduces fentanyl-induced respiratory depression, analgesia, and sedation in rats. *Anesthesiology.* 2015; 122 (2): 424–434.
47. Dahan A., Yassen A., Bijl H., Romberg R., Sarton E., Teppema L. et al. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br. J. Anaesth.* 2005; 94 (6): 825–834.
48. Головкин А.И., Бонитенко Е.Ю. Социально-экономические последствия употребления психоактивных веществ. Профиллактическая и клиническая медицина. 2011; 2 (1): 60–71.
49. Warner-Smith M., Lynskey M., Darke S., Hall W. Heroin overdose: Prevalence, correlates, consequences and interventions. *National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, Monograph № 46; 2000.*
50. White J.M., Irvine R.J. Future directions in opioid overdose. *Addiction.* 1999; 94 (7): 978–980.
51. Funk G.D., Smith J.C., Feldman J.L. Generation and transmission of respiratory oscillations in medullary slices: role of excitatory amino acids. *J. Neurophysiol.* 1993; 70 (4): 1497–1515.
52. Wasserman A.M., Ferreira M. Jr., Sahibzada N., Hernandez Y.M., Gillis R.A. GABA-mediated neurotransmission in the ventrolateral NTS plays a role in respiratory regulation in the rat. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002; 283 (6): R1423–R1441.
53. Pasternak G.W. Multiple opiate receptors: déjà vu all over again. *Neuropharmacology.* 2004; 47 (Suppl. 1): 312–323.

54. Chen S.W., Maguire P.A., Davies M.F., Beatty M.F., Loew G.H. Evidence for μ_1 -opioid receptor involvement in fentanyl-mediated respiratory depression. *Eur. J. Pharmacol.* 1996; 312 (2): 241-244.
55. Chevillard L., Mégarbane B., Baud F.J., Risède P., Declèves X., Mager D. et al. Mechanisms of respiratory insufficiency induced by methadone overdose in rats. *Addict. Biol.* 2010; 15 (1): 62-80.
56. Manzke T., Guenther U., Ponimaskin E.G., Haller M., Dutschmann M., Schwarzscher S. et al. 5-HT_{4(a)} receptors avert opioid-induced breathing depression without loss of analgesia. *Science*. 2003; 301 (5630): 226-229.
57. Ren J., Poon B.Y., Tang Y., Funk G.D., Greer J.J. Ampakines alleviate respiratory depression in rats. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (12): 1384-1391.
58. Cumpston K.L., Wiggins J.C., Mlodzinski S., Moyer J., Wills B.K. Update on current treatment of acute opioid overdose. *Curr. Treat. Options Psych.* 2018; 5 (3): 301-312.
59. The history of naloxone (2017). Available at: <http://cordantsolutions.com/the-history-of-naloxone/> (accessed 10 January 2019).
60. Kaplan J.L., Marx J.A., Calabro J.J., Gin-Shaw S.L., Spiller J.D., Spivey W.L. et al. Double-blind, randomized study of nalmefene and naloxone in emergency department patients with suspected narcotic overdose. *Ann. Emerg. Med.* 1999; 34 (1): 42-50.
61. Sudakin D. Naltrexone: Not just for opioids anymore. *J. Med. Toxicol.* 2016; 12 (1): 71-75.
62. Ingman K., Hagelberg N., Aalto S., Nägren K., Juhakoski A., Karhuvaara S. et al. Prolonged central μ -opioid receptor occupancy after single and repeated nalmefene dosing. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30 (12): 2245-2253.
63. Wang D.S., Sternbach G., Varon J. Nalmefene: a long-acting opioid antagonist. Clinical applications in emergency medicine. *J. Emerg. Med.* 1998; 16 (3): 471-475.

A.I. Golovko, M.B. Ivanov, V.L. Rejniuk, Yu.Yu. Ivnitsky, V.A. Barinov, V.K. Borodavko

TOXICOLOGICAL CHARACTERISTIC OF DESIGNER DRUGS FROM THE GROUP OF SYNTHETIC OPIOIDS

Institute of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency, 192019, Saint Petersburg, Russian Federation

Toxicological characteristic of designer drugs from the group of synthetic opioids is presented. The historical aspects of illicit drug trafficking are considered. In the illicit drug market of EU countries 38 synthetic opioids, 22 of them belonging to fentanyl derivatives, have been revealed for the period 2005-2017. The widespread use of synthetic opioids among drug addicts has been accompanied by an increase in the number of fatal overdoses. In the United States the number of fatal poisonings by synthetic opioids of fentanyl series increased by 40.3 times between 1999 and 2017. The similar situation is emerging in other countries. This is due to the fact that the biological activity and toxicity of synthetic opioids far exceed those of morphine and heroin. The differences between the metabolism of heroin and synthetic opioids are considered. Data on the toxicity of synthetic opioids are presented. The neurotransmitter mechanisms of their respiratory depression, including disorders of opioid, GABAergic, glutamatergic and serotonergic neurotransmitter systems are discussed. A brief description of the antidote activity of opioid receptor antagonists in acute poisoning by synthetic opioids is given.

Keywords: designer drugs from the group of synthetic opioids, opioid epidemic, metabolism and toxicity of opioids, respiratory depression, antidotes for the treatment of acute poisoning with synthetic opioids.

Материал поступил в редакцию 14.01.2019 г.

