

ПРИЧИНЫ ВЫСОКОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКАХ НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ИЗ ГРУППЫ СИНТЕТИЧЕСКИХ ОПИОИДОВ

Головко А.И., Ивницкий Ю.Ю., Рейнюк В.Л., Иванов М.Б., Лапина Н.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии

Федерального медико-биологического агентства»,

192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева 1,

Тел./факс: (812) 365-06-80; E-mail: institute@toxicology.ru

Резюме. Синтетические опиоиды превосходят алкалоиды опия по острой токсичности, анальгетическому, аддиктогенному потенциалам, способности угнетать дыхательный центр, вызывать ригидность дыхательной мускулатуры и мышц гортани. У героиновых наркоманов отсутствует перекрёстная толерантность к депрессии дыхания, вызываемой синтетическими опиоидами. Угнетение дыхания и последующая его остановка развиваются в ближайшие минуты после передозировки синтетических опиоидов, когда медицинская помощь, как правило, недоступна. При острых отравлениях фентанилом и его дериватами налоксон менее эффективен, чем при отравлениях опиатами. Эти особенности токсичности психотропных веществ из группы опиоидов, синтезированных с целью обхода действующего законодательства, определяют высокую летальность при их передозировках.

Ключевые слова: опиоиды, передозировки, токсичность, смертность, летальность.

REASONS FOR HIGH LETHALITY IN OVERDOSE OF DRUGS FROM THE GROUP OF SYNTHETIC OPIOIDS

Golovko A.I., Ivnitsky Ju.Ju., Rejniuk V.L., Ivanov M.B., Lapina N.V.

«Institute of Toxicology» of Federal Medico-Biological Agency of Russia,

192019, Saint Petersburg, ul. Bekhtereva, 1, tel./fax (812) 365-06-80; E-mail:

institute@toxicology.ru

Abstract. Synthetic opioids are superior to opium alkaloids in acute toxicity, analgesic, addictogenic potentials, ability to inhibit the respiratory center, cause rigidity of the respiratory muscles and muscles of the larynx. Heroin addicts lack cross-tolerance for respiratory depression caused by synthetic opioids. Respiratory depression and its subsequent stopping develop in few minutes, when medical care is usually unavailable. In acute poisoning with fentanyl and its derivatives, naloxone is less effective than in case of poisoning with opiates. These peculiarities

MEDLINE.RU, ТОМ 21, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ, 13 МАЯ 2020
of the toxicity of psychotropic substances from the group of opioids synthesized with the aim of circumventing the current legislation, determine the high lethality in case of their overdose.

Key words: opioids, overdoses, toxicity, mortality, lethality.

Введение

Вклад наркотических средств и психотропных веществ в смертность от острых отравлений в России растёт: 15% в 2018 г. против 5% в 2003 г. [1]. Причиной смерти опийных наркоманов летальные передозировки служат в 20-30% [4, 8, 17], или, по другим данным [13, 19], в 50% случаев. Абсолютное число таких случаев в мире растёт – причём, преимущественно, за счёт острых отравлений «дизайнерскими» (т.е. синтезированными с целью обхода действующего законодательства) опиоидами. Так, в США от отравлений героином в 2016 г. умерли 15469 чел., а 2017 г. – почти столько же: 15482 чел. [40, 42]. От передозировок же синтетических опиоидов, исключая метадон, в 2016 г. в США умерли 19413 чел., а в 2017 г. – уже 28466 чел., т.е. прирост составил 47% [42]. Сходным образом ситуация развивается в странах Евросоюза [15], Австралии, Канаде, Японии [6, 34, 37, 56], что позволило говорить о развитии мирового опиоидного кризиса [2, 3, 30, 46, 47] или опиоидной эпидемии [40, 41]. Возможной причиной роста смертности от передозировок синтетических опиоидов является их более выраженное, чем у морфина и героина, летальное действие. Анализу предпосылок к этому посвящён данный обзор.

Цель работы: выявить особенности биологической активности синтетических опиоидов, предрасполагающие к их летальным передозировкам.

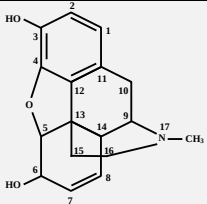
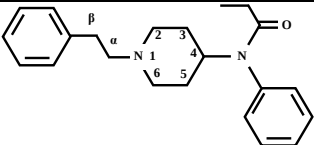
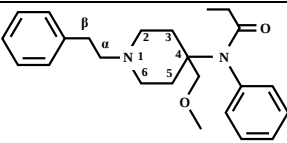
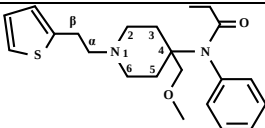
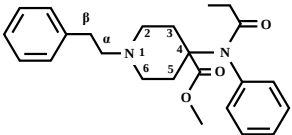
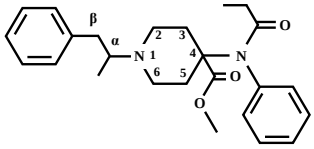
Биологическая активность и токсичность синтетических опиоидов

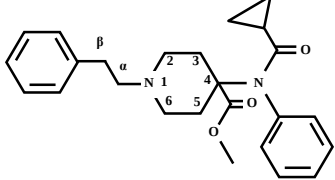
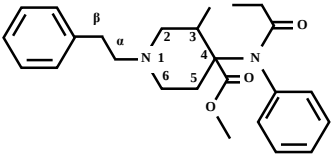
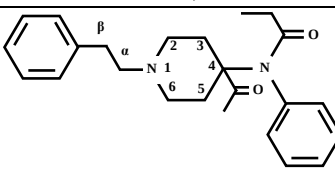
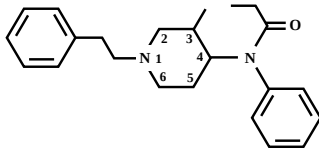
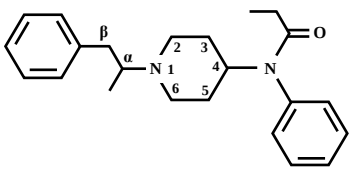
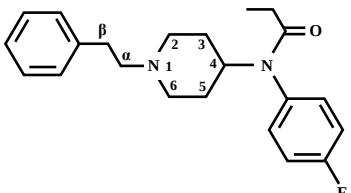
Основными проявлениями биологической активности синтетических опиоидов считаются обезболивающие (анальгезирующие, антиноцицептивные), седативные, снотворные, обездвиживающие (иммобилизующие), аддиктогенные (наркогенные) эффекты, угнетение внешнего дыхания и перистальтики кишечника, нарушение ритма сердца, когнитивных функций, зрения и пр. [14, 44, 46, 48, 55]. В таблице представлены экспериментальные данные об анальгетическом потенциале, токсичности и широте терапевтического действия синтетических опиоидов и, для сравнения, алкалоида опийного мака – морфина.

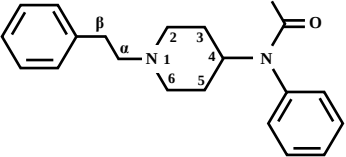
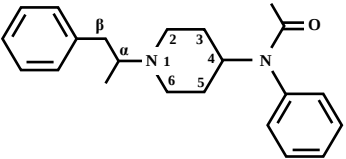
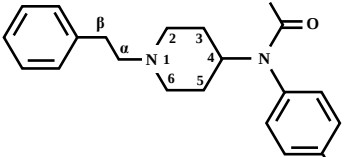
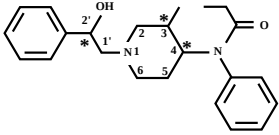
Несмотря на вариабельность значений представленных показателей, по анальгетической активности синтетические опиоиды значительно превосходят морфин.

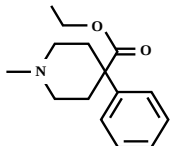
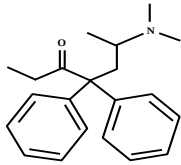
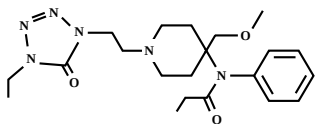
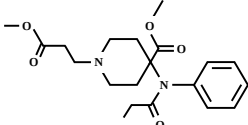
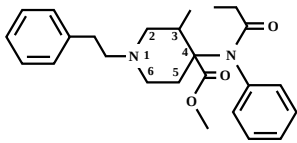
Существенно выше и их токсичность. При этом у многих синтетических наркотиков терапевтический индекс больше, чем соответствующий показатель для морфина.

Таблица. Обезболивающая активность и токсичность синтетических опиоидов и морфина

Вещества	Анальгетическая активность, ED ₅₀ , мг/кг	Анальгетическая активность по сравнению с морфином	LD ₅₀ , мг/кг	Терапевтический индекс (LD ₅₀ /ED ₅₀)	Животные, путь введения, метод оценки активности, литературный источник
 Морфин	3,21	1	223,0	69,5	
 Фентанил	0,011	292	3,05	277	
 4-Метоксиметилфентанил	0,00069	4652	10,2	14783	
 Суфентанил	0,00071	4521	17,9	25211	
 Карфентанил	0,00032	10031	3,39	10594	
 Метил 1-(1-метил-2-фенилэтил)-4-(N-(1-оксопропил)-N-фениламино)-4-пиперидинкарбоксилат (α-метилкарфентанил, R 32 721)	0,00064	5016	2,38	3719	Крысы-самцы линии Вистар, внутривенно, метод тепловой иммерсии хвоста [50]

Вещества	Анальгетическая активность, ED ₅₀ , мг/кг	Анальгетическая активность по сравнению с морфином	LD ₅₀ , мг/кг	Терапевтический индекс (LD ₅₀ /ED ₅₀)	Животные, путь введения, метод оценки активности, литературный источник
 Метил 4-(N-(циклопропилкарбонил)-N-фениламино)-1-(2-фенилэтил)-4-пиперидинкарбоксилат (R 32 767)	0,00089	3607	0,16	180	
 3-Метилкарфентанил (R 32 792)	0,00070	4586	0,20	286	
 N-[4-Ацетил-1-(2-фенилэтил)-4-пиперидинил]-N-фенилпропанамид (R 32 557)	0,00057	5632	3,21	5632	
 3-Метилфентанил	0,00058	5534	0,96	1655	
Морфин	0,33	1	470,0	1424	
Фентанил	0,0061	54,1	62,0	10164	Мыши линии ddy,
 α-Метилфентанил	0,0058	56,9	8,6	1482	
 p-Фторфентанил	0,021	15,7	9,3	443	

Вещества	Анальгетическая активность, ED ₅₀ , мг/кг	Анальгетическая активность по сравнению с морфином	LD ₅₀ , мг/кг	Терапевтический индекс (LD ₅₀ /ED ₅₀)	Животные, путь введения, метод оценки активности, литературный источник
 Ацетилфентанил	0,021	15,7	9,3	443	внутри, метод корчей [22]
 α-Метилацетилфентанил	0,106	3,1	125,0	1179	
 p-Фторацетилфентанил	0,045	7,3	70,0	1555	
Морфин	6,8	1			Мыши-самки линии ZKD-005, внутрибрюшинно, метод горячей пластинки [20, 21, 26]
					
F-9201	10,0	0,68			
F-9202	0,0046	1478			
F-9203	>10,0	<0,68			
F-9204	0,0011	6182			
F-9205	0,014	486			
F-9206	0,072	94			
F-9207	0,075	91			
F-9208	0,0097	701			Мыши-самки, внутрибрюшинно, метод горячей пластинки [53]
Морфин	13,9	1			
F-9202	0,0047	2957			
F-9204	0,0011	12636			
F-9204+F-9203	0,0022	6318			
(+)-цис-3-Метилфентанил	0,0077	1805			Крысы-самцы линии Вистар, внутривенно, метод тепловой иммерсии хвоста [51]
Морфин	3,1	1	238	77	
Фентанил	0,011	282	2,9	264	
(+)-цис-3-Метилфентанил	0,00058	5345	1,08	1862	
Морфин	Нет данных	1	Нет	70	

Вещества	Аналгетическая активность, ED ₅₀ , мг/кг	Аналгетическая активность по сравнению с морфином	LD ₅₀ , мг/кг	Терапевтический индекс (LD ₅₀ /ED ₅₀)	Животные, путь введения, метод оценки активности, литературный источник
			данных		Нет данных [7]
 Меперидин (петидин)	Нет данных	0,5	Нет данных	5	
 Метадон	Нет данных	4	Нет данных	12	
Фентанил	Нет данных	300	Нет данных	277	
 Альфентанил	Нет данных	75	Нет данных	1080	
 Ремифентанил	Нет данных	220	Нет данных	3,3 • 10 ⁴	
Суфентанил	Нет данных	4500	Нет данных	2,5 • 10 ⁴	
Карфентанил	Нет данных	10000	Нет данных	1,0 • 10 ⁴	
Морфин	3,2	1	223	70	Крысы-самцы линии Вистар, внутривенно, метод тепловой иммерсии хвоста [25, 47]
Фентанил	0,01	320	3,1	310	
Альфентанил	0,04	80	48,0	1200	
Суфентанил	0,0007	4571	18,0	2,6 • 10 ⁴	
 Лофентанил	0,0006	5333	0,07	117	
Карфентанил	0,0004	8000	3,1	7750	Крысы-самцы линии Вистар, внутривенно, метод тепловой иммерсии хвоста [32]
Морфин	3,2	1	223	70	
Петидин	6,0	0,5	29,0	5	
Фентанил	0,011	291	3,05	277	
Альфентанил	0,044	73	47,5	1080	

Данные о летальных дозах синтетических опиоидов для людей весьма ограничены, а для большинства дизайнерских опиоидов, распространяемых нелегально, отсутствуют. Предполагают, что смертельная доза фентанила для взрослого человека при внутривенном введении составляет около 1-2 мг [34, 48]. Для карфентанила соответствующее значение меньше в 20-30 раз [29]. Минимальная токсическая доза для фентанила, при которой наблюдается выраженное угнетение дыхания у человека, составляет 2 мкг/кг при внутривенном введении [5] и 100 мкг/кг при приёме внутрь [36].

Литературные данные о токсичности дериватов фентанила для человека основаны на соотношении анальгетических доз у таких наркотиков и официального препарата – фентанила. Так, в работе [48] указано: «В 1 кг фентанила содержится ~1 млн смертельных доз, а в 1 кг карфентанила – ~30 млн (рассчитано на основе среднего значения смертельной дозы фентанила, равной 1 мг, и того факта, что карфентанил в экспериментах на животных превосходит фентанил в 30 раз [29])». Однако допущение о независимости соотношения изоэффективных доз опиоидов от избранного эффекта представляется спорным.

Не менее спорной является межвидовая экстраполяция летальных доз опиоидов, основанная на соотношении массы и площади поверхности тела человека и лабораторного животного. Такой подход игнорирует качественные межвидовые различия, способные существенно влиять на вероятность летального исхода острой опиоидной интоксикации. Ярким примером подобных различий служит отсутствие у грызунов рвотного центра [18], что исключает аспирацию рвотных масс из перечня непосредственных причин смерти у них, но не у человека. Тем не менее, тот факт, что значения LD_{50} синтетических опиоидов у животных на 1-3 порядка меньше, чем у морфина, позволяет предполагать, что и для человека их летальные дозы существенно ниже соответствующих доз морфина.

Вероятность летальных передозировок у наркозависимых лиц повышается с развитием синдрома зависимости от вводимого вещества. Однако сведений об аддиктогенном потенциале синтетических, и, особенно, «дизайнерских» опиоидов недостаточно. Больше таких сведений о фентаниле и стереоизомерах охмefентанила. В опытах на крысах-самцах аддиктогенная активность фентанила превышала соответствующий показатель для морфина в 600 раз (крысы линии Вистар) и в 81 раз (крысы линии Спрейг-Доули) [11, 33]. В обеих работах использован метод оценки дискриминации веществ. Ещё большее превосходство (на 2-3 порядка) над морфином по аддиктогенному потенциалу имеют стереоизомеры охмefентанила [21]. В цитируемой работе использована методика условнорефлекторной реакции предпочтения места, а эксперименты выполнены на мышах-самках линии ZKD-005. В условиях применения

экспериментальной методики внутривенного самовведения показано превосходство фентанила по аддиктогенной активности над морфином и героином [30, 45, 53]. Вероятно, высокая аддиктогенность синтетических опиоидов ускоряет формирование толерантности к ним, повышает вероятность их передозировки и, соответственно, летального исхода острой интоксикации.

Особенности угнетения функции внешнего дыхания при передозировках синтетических опиоидов

Угнетение внешнего дыхания относят к важнейшим причинам гибели при передозировках опиатов и опиоидов [2, 3, 23, 48, 55]. Этот феномен проявляется снижением частоты дыхания, уменьшением дыхательного объёма и минутного объёма дыхания. Параллельно развиваются нарушения газового состава крови и ацидоз [10, 14, 35]. Сравнительные исследования угнетения дыхания с использованием фентанила и морфина показывают, что изоэффективные дозы синтетического опиоида значительно ниже соответствующих показателей для морфина [10, 23, 28]. Нарушения дыхания при отравлениях фентанилом развиваются быстрее [48]. Это связывают с высоким сродством опиоидов к μ -опиоидным рецепторам [31, 35, 53]. Имеет значение и выраженная липофильность таких агентов, помогающая им преодолевать ГЭБ. К примеру, коэффициент Овертона-Мейера для морфина составляет 0,7, для гидроморфона – 1,28, для кодеина – 2,95, для метадона – 120, для фентанила – 717, для карфентанила – 2455 [39, 54].

При отравлениях синтетическими опиоидами присоединяется еще один механизм нарушения внешнего дыхания – ригидность дыхательной мускулатуры и мышц гортани [14, 27, 48]. Данное явление развивается в первые минуты интоксикации, когда угнетение дыхательного центра отсутствует или незначительно. Это определяет время наступления смерти: при передозировках синтетических опиоидов пострадавший может погибнуть в течение нескольких минут [9], в то время как при отравлениях героином смерть, как правило, наступает через 20-30 минут и более [12]. С учётом действующего норматива, согласно которому подстанции скорой медицинской помощи в городах организуются с учётом двадцатиминутной транспортной доступности, оказание медицинской помощи таким пострадавшим проблематично. При передозировках героина соотношение числа поступивших в отделения неотложной помощи госпиталей штата Кентукки и умерших равнялось 10:1, а при отравлениях фентанилом и его дериватами – 1:1 [43].

Ригидность жевательных мышц и ларингоспазм при интоксикациях синтетическими опиоидами затрудняет процедуру интубации трахеи и последующую оксигенотерапию [27]. Следует учитывать и более низкую антидотную эффективность

MEDLINE.RU, ТОМ 21, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ, 13 МАЯ 2020
налоксона в таких случаях [16, 23]. Поэтому при передозировках синтетических опиоидов лечение пострадавших может быть менее эффективным, чем при передозировках опиатов.

После длительной наркотизации опиатами или опиоидами развивается толерантность к их биологическим эффектам, в том числе и к угнетению внешнего дыхания. При этом отмечается и перекрёстная толерантность к депрессии дыхания. Так, в работе [24] мыши в течение 6 суток получали полусинтетический опиоид оксикодон, после чего животным вводили морфин в дозе 10 мг/кг. У интактных грызунов наблюдалось снижение минутного объема дыхания, в то время как у мышей, подвергавшихся наркотизации оксикодоном, угнетение дыхания не наблюдалось.

В исследовании [38] показано, что у мышей, получавших длительно морфин, формировалась перекрёстная толерантность к угнетению дыхания полусинтетическим опиоидом эторфином и героином. Иная картина отмечена при изучении перекрёстной толерантности к фентанилу после длительной наркотизации морфином. Мышам на протяжении 6 суток подкожно вводили морфин. В конце эксперимента выявлена толерантность к угнетению дыхания после повторного введения наркотика. В то же время, величина депрессии дыхания после инъекции фентанила не различалась в группах интактных и предварительно наркотизированных грызунов. Исходя из этих данных, потребители героина со сформированной толерантностью к угнетению дыхания подвергаются большему риску при употреблении фентанила и его дериватов, чем при введении опиатов, поскольку перекрёстная толерантность между двумя этими группами наркотиков незначительна [23].

Заключение

Синтетические опиоиды превосходят морфин по биологической активности. Наркотические средства этой группы угнетают дыхательный центр, вызывают ригидность дыхательной мускулатуры и мышц гортани. Синтетические опиоиды, в отличие от опиатов, угнетают дыхание даже на фоне толерантности к угнетению дыхания, сформировавшейся в условиях хронической опиатной интоксикации. В отличие от опиатов, синтетические опиоиды вызывают апноэ в сроки, когда оказание медицинской помощи проблематично. Антидотная терапия налоксоном при острых отравлениях фентанилом и его дериватами менее эффективна, чем при острых отравлениях опиатами. В силу перечисленных обстоятельств, риск смерти при передозировке синтетических опиоидов больше, чем при передозировке опиатов, несмотря на меньшую широту терапевтического действия последних.

Литература

1. Владимиров В.Ю., Ковалев А.В., Минаева П.В., Самоходская О.В. Смертельные отравления наркотическими средствами и психотропными веществами в России (по материалам 2003-2018 гг.) // Судебно-медицинская экспертиза. 2019. Т. 62, № 5. С. 4–8. doi: org/10.17116/sudmed2019620514. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/sudebno-meditsinskaya-ekspertiza/2019/5/downloads/ru/1003945212019051004> (дата обращения: 28.04.2020).
2. Головки А.И., Иванов М.Б., Рейнюк В.Л., Ивницкий Ю.Ю., Баринов В.А., Бородавко В.К. Токсикологическая характеристика дизайнерских наркотиков из группы синтетических опиоидов // Токсикол. вестник. 2019. № 1. С. 3–11.
3. Головки А.И., Иванов М.Б., Рейнюк В.Л., Баринов В.А., Ивницкий Ю.Ю. Дизайнерские наркотики из группы синтетических опиоидов // Наркология. 2018. № 8. С. 92–194. doi: 10.25557/1682-8313.2018.08.92-104
4. Иванец Н.Н., Кошкина Е.А., Киржанова В.В., Гуртовенко В.М., Павловская Н.И., Ходырев В.А., Клевко В.А., Соломатин Е.М., Лисянский Б.М. Смертность больных наркоманией в Российской Федерации. Анализ данных Федерального статистического наблюдения // Вопросы наркологии. 2008. № 3. С. 105–118.
5. Adams A.P., Pybus D.A. Delayed respiratory depression after use of fentanyl during anaesthesia // Br. Med. J. 1978. Vol. 1, № 6108. P. 278–279. doi: 10.1136/bmj.1.6108.278. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1602719/> (дата обращения: 29.04.2020).
6. Alho H., Dematteis M., Lembo D., Maremmanni I., Roncero C., Somaini L. Opioid-related deaths in Europe: strategies for a comprehensive approach to address a major public health concern // Int. J. Drug. Policy. 2020. Vol. 76. Article 102616. 10 p. doi: 10.1136/bmj.1.6108.278. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955395919303305> (дата обращения: 29.04.2020).
7. Blain P.G. Human incapacitants / In: Clinical neurotoxicology: syndromes, substances, environments / M.R. Dobbs (Ed.). Philadelphia, PA, 2009. P. 670.
8. Brugal M.T., Domingo-Salvany A., Puig R., Barrio G., García de Olalla P., de la Fuente L. Evaluating the impact of methadone maintenance programmes on mortality due to overdose and aids in a cohort of heroin users in Spain // Addiction. 2005. Vol. 100, № 7. P. 981–989. doi: 10.1111/j.1360-0443.2005.01089.x

9. Burns G., DeRienz R.T., Baker D.D., Casavant M., Spiller H.A. Could chest wall rigidity be a factor in rapid death from illicit fentanyl abuse? // Clin. Toxicol. (Phila). 2016. Vol. 54, № 5. P. 420–423. doi: 10.3109/15563650.2016.1157722
10. Chevillard L., Mégarbane B., Risède P., Baud F.J. Characteristics and comparative severity of respiratory response to toxic doses of fentanyl, methadone, morphine, and buprenorphine in rats // Toxicol. Lett. 2009. Vol. 191, № 2–3. P. 327–340. doi: 10.1111/j.1369-1600.2009.00184.x
11. Colpaert F.C., Kuypers J.J., Niemegeers C.J., Janssen P.A. Discriminative stimulus properties of fentanyl and morphine: tolerance and dependence // Pharmacol. Biochem. Behav. 1976. Vol. 5, № 4. P. 401–408.
12. Darke S., Duflou J. The toxicology of heroin-related death: estimating survival times // Addiction. 2016. Vol. 111, № 9. P. 1607–1613. doi: 10.1111/add.13429
13. Degenhardt L., Bucello C., Mathers B., Briegleb C., Ali H., Hickman M., McLaren J. Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // Addiction. 2011. Vol. 106, № 1. P. 32–51. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03140.x
14. Dolinak D. Opioid toxicity // Acad. Forensic Pathol. 2017. Vol. 7, № 1. P. 19–35. doi: 10.23907/2017.003. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6474471> (дата обращения: 29.04.2020).
15. EU Drug Markets Report, 2019. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction and Europol. Luxembourg, 2019. 258 p. doi: 10.2810/796253. URL: http://www.emcdda.europa.eu/publications/joint-publications/eu-drug-markets-report-2019_en (дата обращения: 29.04.2020).
16. Fairbairn N., Coffin P.O., Walley A.Y. Naloxone for heroin, prescription opioid, and illicitly made fentanyl overdoses: challenges and innovations responding to a dynamic epidemic // Int. J. Drug Policy. 2017. Vol. 46. P. 172–179. doi: 10.1016/j.drugpo.2017.06.005. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5783633> (дата обращения: 29.04.2020).
17. Fugelstad A., Annell A., Ågren G. Long-term mortality and causes of death among hospitalized Swedish drug users // Scand. J. Public Health. 2014. Vol. 42, № 4. P. 364–369. doi: 10.1177/1403494814525006. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1403494814525006> (дата обращения: 29.04.2020).

18. Horn C.C., Kimball B.A., Wang H., Kaus J., Dienel S., Nagy A., Gathright G.R., Yates B.J., Andrews P.L.R. Why can't rodents vomit? A comparative behavioral, anatomical, and physiological study // PLoS ONE. 2013. Vol.8, № 4. Article e60537. 16 p. doi:10.1371/journal.pone.0060537. URL: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0060537> (дата обращения: 29.04.2020).
19. Gossop M., Stewart D., Treacy S., Marsden J. A prospective study of mortality among drug misusers during a 4-year period after seeking treatment // Addiction. 2002. Vol. 97, № 1. P. 39–47. doi: 10.1046/j.1360-0443.2002.00079.x
20. Guo G.W., He Y., Jin W.Q., Zou Y., Zhu Y.C., Chi Z.Q. Comparison of physical dependence of ohmefentanyl stereoisomers in mice // Life Sci. 2000. Vol. 67, № 2. P. 113–120.
21. Guo G.W., Liu Z.H., Jin W.Q., Zhang H.P., Chen X.J., Zhu Y.C., Chi Z.Q. Quantitative comparison of ohmefentanyl isomers induced conditioning place preference in mice // Life Sci. 2001. Vol. 68, № 21. P. 2383–2390.
22. Higashikawa Y., Suzuki S. Studies on 1-(2-phenethyl)-4-(N-propionylanilino)piperidine (fentanyl) and its related compounds. VI. Structure–analgesic activity relationship for fentanyl, methyl-substituted fentanyls and other analogues // Forensic Toxicol. 2008. Vol. 26, № 1. P. 1–5. doi: 10.1007/s11419-007-0039-1
23. Hill R., Santhakumar R., Dewey W., Kelly E., Henderson G. Fentanyl depression of respiration: comparison with heroin and morphine // Br. J. Pharmacol. 2020. Vol. 177, № 2. P. 254–266. doi: 10.1111/bph.14860
24. Hill R., Dewey W.L., Kelly E., Henderson G. Oxycodone-induced tolerance to respiratory depression: reversal by ethanol, pregabalin and protein kinase C inhibition // Br. J. Pharmacol. 2018. Vol. 175, № 12. P. 2492–2503. doi: 10.1111/bph.14219. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5980627/> (дата обращения: 29.04.2020).
25. Janssen P.A. The development of new synthetic narcotics / In: Opioids in anesthesia / F.G. Estafanous (Ed.). Butterworth Publishers, Boston, MA, 1984. P. 37–44.
26. Jin W.Q., Wang Z.X., Chen J., Chen X.J., Chi Z.Q. Analgesic activity and selectivity for opioid receptors of enantiomers of ohmefentanyl // Zhongguo Yao Li Xue Bao. 1996. Vol. 17, № 5. P. 421–424. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9863164> (дата обращения: 29.04.2020).
27. Kinshell M.W., Gauthier T., Lysyshyn M. Rigidity, dyskinesia and other atypical overdose presentations observed at a supervised injection site, Vancouver, Canada // Harm Reduct. J. 2018. Vol. 15, № 1. Article 64. 7 p. doi: 10.1186/s12954-018-0271-5.

- URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6303894/> (дата обращения: 29.04.2020).
28. Kuo A., Wyse B.D., Meutermans W., Smith M.T. In vivo profiling of seven common opioids for antinociception, constipation and respiratory depression: no two opioids have the same profile // *Br. J. Pharmacol.* 2015. Vol.172, № 2. P. 532–548. doi: 10.1111/bph.12696. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4292966/> (дата обращения: 29.04.2020).
29. Leen J.L.S., Juurlink D.N. Carfentanil: a narrative review of its pharmacology and public health concerns // *Can. J. Anaesth.* 2019. Vol. 66, № 4. P. 414–421. doi: 10.1007/s12630-019-01294-y
30. Martin T.J., Kim S.A., Harris L.S., Smith J.E. Potent reinforcing effects of dihydroetorphine in rats // *Eur. J. Pharmacol.* 1997. Vol. 324, № 2–3. P. 141–145.
31. Misailidi N., Papoutsis I., Nikolaou P., Dona A., Spiliopoulou C., Athanaselis S. Fentanyl continues to replace heroin in the drug arena: the cases of ocfentanil and carfentanil // *Forensic Toxicol.* 2018. Vol. 36, № 1. P. 12–32. doi: 10.1007/s11419-017-0379-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5754389/> (дата обращения: 29.04.2020).
32. Niemegeers C.J.E., Janssen P.A.J. Alfentanil (R 39 209) – a particularly short-acting intravenous narcotic analgesic in rats // *Drug Develop. Res.* 1981. Vol. 1, № 1. P. 83–88.
33. Paronis C.A., Holtzman S.G. Sensitization and tolerance to the discriminative stimulus effects of mu-opioid agonists // *Psychopharmacology (Berl)*. 1994. Vol. 114, № 4. P. 601–610.
34. 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. Vol. 40, № 1. P. 38–51. doi: 10.1097/FTD.0000000000000465
35. Prekupec M.P., Mansky P.A., Baumann M.H. Misuse of novel synthetic opioids: a deadly new trend // *J. Addict. Med.* 2017. Vol. 11, № 4. P. 256–265. doi: 10.1097/ADM.0000000000000324. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537029/> (дата обращения: 29.04.2020).
36. Rega P. Disaster medical education for all physicians and physician extenders // *Ann. Emerg. Med.* 2000. Vol. 35, № 3. P. 314–316. doi: 10.1016/s0196-0644(00)70092-8
37. Rodda L.N., Pilgrim J.L., Di Rago M., Crump K., Gerostamoulos D., Drummer O.H. A cluster of fentanyl-laced heroin deaths in 2015 in Melbourne, Australia // *J. Anal.*

- Toxicol. 2017. Vol. 41, № 4. P. 318–324. doi: 10.1093/jat/bkx013. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28158759> (дата обращения: 29.04.2020).
38. Roerig S.C., Fujimoto J.M., Lange D.G. Development of tolerance to respiratory depression in morphine- and etorphine-pellet-implanted mice // Brain Res. 1987. Vol. 400, № 2. P. 278–284. doi: 10.1016/0006-8993(87)90627-5
39. Roy S.D., Flynn G.L. Solubility and related physicochemical properties of narcotic analgesics // Pharm. Res. 1988. Vol. 5, № 9. P. 580–586.
40. 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. Vol. 65, № 50–51. P. 1445–1452. doi: 10.15585/mmwr.mm655051e1. URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm655051e1.htm> (дата обращения: 29.04.2020).
41. Schaefer C.P., Tome M.E., Davis T.P. The opioid epidemic: a central role for the blood brain barrier in opioid analgesia and abuse // Fluids Barriers CNS. 2017. Vol. 14, № 1. Article 32. 11 p. doi: 10.1186/s12987-017-0080-3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706290/> (дата обращения: 29.04.2020).
42. Scholl L., Seth P., Kariisa M., Wilson N., Baldwin G. Drug and opioid-involved overdose deaths - United States, 2013-2017 // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2019. Vol. 67, № 51–52. P. 1419–1427. doi: 10.15585/mmwr.mm675152e1. URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm675152e1.htm> (дата обращения: 29.04.2020).
43. Slavova S., Costich J.F., Bunn T.L., Luu H., Singleton M., Hargrove S.L., Triplett J.S., Quesinberry D., Ralston W., Ingram V. Heroin and fentanyl overdoses in Kentucky: epidemiology and surveillance // Int. J. Drug Policy. 2017. Vol. 46. P. 120–129. doi: 10.1016/j.drugpo.2017.05.051
44. Soroosh D., Neamatshahi M., Zarmehri B., Nakhaee S., Mehrpour O. Drug-induced prolonged corrected QT interval in patients with methadone overdose // Subst. Abuse Treat. Policy. 2019. Vol. 14, Article 8. 5 p. doi: 10.1186/s13011-019-0196-3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6383250/> (дата обращения: 29.04.2020).
45. Stevenson G.W., Luginbuhl A., Dunbar C., LaVigne J., Dutra J., Atherton P., Bell B., Cone K., Giuvelis D., Polt R., Streicher J.M., Bilsky E.J. 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. Vol. 132. P. 49–55. doi: 10.1016/j.pbb.2015.02.022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4552603/> (дата обращения: 29.04.2020).
46. Suzuki J., El-Haddad S. A review: fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls // Drug Alcohol Depend. 2017. Vol. 171. P. 107–116. doi: 10.1016/j.drugalcdep
47. Thompson R.G., Menking D., Valdes J.J. Opiate receptor binding properties of carfentanil // Chem. Res. Dev. Eng. Cent. Report. 1987. 22 p. URL: <http://www.dtic.mil/dtic/tr/fulltext/u2/a187637.pdf> (дата обращения: 29.04.2020).
48. Torralva P.R., Janowsky A. Noradrenergic mechanisms in fentanyl-mediated rapid death explain failure of naloxone in the opioid crisis // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2019. Vol. 371, № 2. P. 453–475. doi: 10.1124/jpet.119.258566. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6863461/> (дата обращения: 29.04.2020).
49. Vadivelu N., Kai A.M., Kodumudi V., Sramcik J., Kaye A.D. The opioid crisis: a comprehensive overview // Curr. Pain Headache Rep. 2018. Vol. 22, № 3. Article 16. 6 p. doi: 10.1007/s11916-018-0670-z
50. Van Bever W.F., Niemegeers C.J., Schellekens K.H., Janssen P.A. N-4-Substituted 1-(2-arylethyl)-4-piperidiny-N-phenylpropanamides, a novel series of extremely potent analgesics with unusually high safety margin // Arzneimittelforschung. 1976. Vol. 26, № 8. P. 1548–1551.
51. Van Bever W.F., Niemegeers C.J., Janssen P.A. Synthetic analgesics. Synthesis and pharmacology of the diastereoisomers of N-(3-methyl-1-(2-phenylethyl)-4-piperidyl)-N-phenylpropanamide and N-(3-methyl-1-(1-methyl-2-phenylethyl)-4-piperidyl)-N-phenylpropanamide // J. Med. Chem. 1974. Vol. 17, № 10. P. 1047–1051. doi: 10.1021/jm00256a003
52. van Ree J.M., Slangen J.L., de Wied D. Intravenous self-administration of drugs in rats // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1978. Vol. 204, № 3. P. 547–557.
53. Wang Z.X., Zhu Y.C., Jin W.Q., Chen X.J., Chen J., Ji R.Y., Chi Z.Q. Stereoisomers of N-[1-hydroxy-(2-phenylethyl)-3-methyl-4-piperidyl]-N-phenylpropanamide: synthesis, stereochemistry, analgesic activity, and opioid receptor binding characteristics // J. Med. Chem. 1995. Vol. 38, № 18. P. 3652–3659.
54. Wax P.M., Becker C.E., Curry S.C. Unexpected "gas" casualties in Moscow: a medical toxicology perspective // Ann. Emerg. Med. 2003. Vol. 41, № 5. P. 700–705. doi: 10.1067/mem.2003.148

55. White J.M., Irvine R.J. Mechanisms of fatal opioid overdose // *Addiction*. 1999. Vol. 94, № 7. P. 961–972.
56. Wilde M., Pichini S., Pacifici R., Tagliabracci A., Busardò F.P., Auwärter V., Solimini R. Metabolic pathways and potencies of new fentanyl analogs // *Front. Pharmacol.* 2019. Vol. 10. Article 238. 16 p. doi: 10.3389/fphar.2019.00238. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6461066/> (дата обращения: 29.04.2020).